



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 37

Número 1

Febrero 2024

Páginas: 1-120



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 2024
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
VicPG

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)
V. Asensi (Oviedo)
E. Bouza (Madrid)
R. Cantón (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
J. González del Castillo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
E. Maseda (Madrid)

J. Mensa (Barcelona)
J. M. Ramos (Alicante)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. Salavert (Valencia)
A. Soriano (Barcelona)
A. Torres (Barcelona)
C. Fariñas (Santander)

Consejo Editorial

L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
G. Barbeito (Santiago de Compostela)
J. M. Barbero (Madrid)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
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)

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)
J.M. Guardiola (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
J. Gutiérrez (Granada)
J. B. Gutiérrez (Córdoba)
B. Isidoro (Madrid)
P. Linares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
L. Martínez Martínez (Córdoba)
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. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
I. Rodríguez-Avil (Madrid)
M. Ruiz (Alicante)
M. Sabriá (Barcelona)
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)

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 37
Número 1
Febrero 2024

Revisión	Cuestiones no resueltas en el diagnóstico de la candidemia relacionada con el catéter: un documento de opinión 1 Ana Soriano-Martín, Patricia Muñoz, Julio García-Rodríguez, Rafael Cantón, Antonio Vena, Matteo Bassetti, Emilio Bouza
	COVID-19: A las puertas del quinto año 17 Fernando Rodríguez-Artalejo, Julián Ruiz-Galiana, Rafael Cantón, Pilar De Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Teresa Hernández-Sampelayo, Javier Gómez-Pavón, Juan González Del Castillo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Darío García De Viedma, Emilio Bouza
Revisión sistemática	Precisión diagnóstica de la procalcitonina para la bacteriemia en el servicio de urgencias: una revisión sistemática 29 Agustín Julián-Jiménez, Darío Eduardo García, Graciela Merinos-Sánchez, Luis García De Guadiana-Romualdo, Juan González Del Castillo
	Eficacia y seguridad de la vacunación antigripal pediátrica: una revisión sistemática 43 Francisco Miguel Escandell Rico, Lucía Pérez Fernández
Originales	Evaluación del parámetro BACT-info del citómetro de flujo UF-5000 (Sysmex) para la clasificación gram en infección del tracto urinario 52 Itziar Angulo-López, Darío Martín-Corujo, José Luis Díaz-De-Tuesta Del Arco, Miren Basaras-Ibarzabal
	Incremento de infecciones respiratorias agudas graves en niños durante la última etapa de la pandemia COVID-19 58 Lorena Bermúdez-Barrezueta, Marta Brezmes Raposo, Marta Benito Gutiérrez, Miriam Gutiérrez Jimeno, Elva Rodríguez Merino, María Pino-Velázquez, Carmen Fernández García-Abril, Silvia Rojo Rello, José María Eiros Bouza, María Asunción Pino-Vázquez
	Actividad <i>in vitro</i> de cefiderocol y otros antimicrobianos recientemente aprobados frente a gramnegativos multirresistentes aislados en unidades de cuidados intensivos en España y Portugal 69 Desiree Gijón, María García-Castillo, María Del Carmen Fernández-López, Germán Bou, María Siller, Jorge Calvo-Montes, Cristina Pitart, Jordi Vila, Nuria Torno, Concepción Gimeno, Hugo Cruz, Helena Ramos, Xavier Mulet, Antonio Oliver, Patricia Ruiz-Garbajosa, Rafael Canton
	Utilidad de la región medial de la pro-adrenomodulina para la detección de bacteriemia verdadera en pacientes mayores atendidos en urgencias por sospecha de infección 78 M. Cecilia Yañez Palma, Francisco Roman, Ferrán Llopis-Roca, Marcos Fragiell, Agustín Julián Jiménez, Francisco Javier Martín-Sánchez, Juan González Del Castillo
Originales breves	Pruebas rápidas de sensibilidad a los antimicrobianos: ¿es posible inferir mecanismos de resistencia con fenotipos complicados? 88 Jorge Ligeró-López, Iker Falces-Romero, Alfonso Aranda-Díaz, Diana García-Ballesteros, Julio García-Rodríguez, Emilio Cendejas-Bueno

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 37
Número 1
Febrero 2024

Originales breves	Sobre la identificación presuntiva de <i>Candida kefyr</i> en agar Uriselect™4 93 Esther Gómez-Vicente, José María Navarro-Marí, Enrique Rodríguez-Guerrero, Antonio Rosales-Castillo, José Gutiérrez-Fernández
Cartas al Director	Neumonía cavitada y empiema torácico causada por <i>Nocardia otitidiscaviarum</i> multirresistente en una paciente anciana 97 Iris Sharon Pérez Ramos, María Luisa Gurruchaga Yanes, Domingo Fernández Vecilla, Udane Oiartzabal Elorriaga, Miren Josebe Unzaga Barañano, José Luis Díaz De Tuesta Del Arco
	Dalbavancina como opción terapéutica para la endocarditis por <i>Rothia aeria</i> 100 Héctor Toledo, Adelina Gimeno, José Carlos Alarcón, Rafael Luque-Márquez
	Bacteriemia por <i>Moraxella</i> spp. Revisión de casos pediátricos en un hospital del sur de España 102 Álvaro Vázquez-Pérez, Esperanza Orti-Morente, Fernando Cobo, Juan Luis Santos-Pérez
	Actividad <i>in vitro</i> de delafloxacino frente a aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenémicos en una etapa previa al uso clínico de este fármaco 104 Celia García-Rivera, Marta Navarro, Mónica Parra, Antonia Sánchez Bautista, Inmaculada Gómez, María-Paz Ventero, Juan Carlos Rodríguez
	Abscesos múltiples causados por <i>Eggerthella lenta</i> y <i>Desulfovibrio desulfuricans</i> e identificado por espectrómetro de masas MALDI-TOF 106 Domingo Fernández Vecilla, Mary Paz Roche Matheus, Mikel Joseba Urrutikoetxea Gutiérrez, Cristina Aspichueta Vivanco, Gotzon Iglesias Hidalgo, Iris Sharon Pérez Ramos, José Luis Díaz de Tuesta del Arco
	Tinción de Gram de los hemocultivos de un paciente oncológico 110 Carmen Piña-Delgado, Margarita Bolaños-Rivero, María Alejandra Cordero-Álvarez, Isabel de Miguel-Martínez
	Absceso corneal causado por <i>Filobasidium uniguttulatum</i>. Caso clínico y revisión sobre queratitis criptocócica 112 Domingo Fernández Vecilla, Silvia López-Plandolit Antolín, Paula Belén Blasco Palacio, Miren Josebe Unzaga Barañano, José Luis Díaz De Tuesta Del Arco
	Artritis séptica aguda de cadera por <i>Salmonella enterica</i> subesp. <i>enterica</i> serotipo Coeln en una niña de 3 años 116 Iosu Razquín Olazarán, Aitziber Aguinaga Pérez, Matilde Elía López, Carmen Ezpeleta Baquedano
	Prostatitis bacteriana crónica con diagnóstico microbiológico: a propósito de dos casos 118 Silvia García-Bujalance, Eduardo Rubio-Mora, Alfredo Maldonado-Barrueco, Rocío Montejano, Julio García Rodríguez

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 37
Number 1
February 2024

Review	Unresolved issues in the diagnosis of catheter related candidemia: A position paper 1 Ana Soriano-Martín, Patricia Muñoz, Julio García-Rodríguez, Rafael Cantón, Antonio Vena, Matteo Bassetti, Emilio Bouza
	COVID -19: On the threshold of the fifth year. The situation in Spain 17 Fernando Rodríguez-Artalejo, Julián Ruiz-Galiana, Rafael Cantón, Pilar De Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Teresa Hernández-Sampelayo, Javier Gómez-Pavón, Juan González del Castillo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Darío García de Viedma, Emilio Bouza
Systematic review	Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteremia in the emergency department: a systematic review 29 Agustín Julián-Jiménez, Darío Eduardo García, Graciela Merinos-Sánchez, Luis García de Guadiana-Romualdo, Juan González del Castillo
	Efficacy and safety of pediatric flu vaccination: a systematic review 43 Francisco Miguel Escandell Rico, Lucia Pérez Fernández
Originals	Evaluation of Sysmex UF-5000 flow cytometer flag BACT-info for Gram discrimination in urinary tract infection 52 Itziar Angulo-López, Darío Martín-Corujo, José Luis Díaz-de-Tuesta del Arco, Miren Basaras-Ibarzabal
	Increase in severe acute respiratory infections in children during the last phase of the COVID-19 pandemic 58 Lorena Bermúdez-Barrezueta, Marta Brezmes Raposo, Marta Benito Gutiérrez, Miriam Gutiérrez Jimeno, Elva Rodríguez Merino, María Pino-Velázquez, Carmen Fernández García-Abril, Silvia Rojo Rello, José María Eiros Bouza, María Asunción Pino-Vázquez
	In vitro activity of cefiderocol and other newly approved antimicrobials against multi-drug resistant Gram-negative pathogens recovered in intensive care units in Spain and Portugal 69 Desiree Gijón, María García-Castillo, María del Carmen Fernández-López, Germán Bou, María Siller, Jorge Calvo-Montes, Cristina Pitart, Jordi Vila, Nuria Torno, Concepción Gimeno, Hugo Cruz, Helena Ramos, Xavier Mulet, Antonio Oliver, Patricia Ruiz-Garbajosa, Rafael Canton
	Utility of the medial region of pro-adrenomodulin for the detection of true bacteremia in elderly patients treated in the emergency department for suspected infection 78 M. Cecilia Yañez Palma, Francisco Roman, Ferrán Llopis-Roca, Marcos Fragiell, Agustín Julián Jiménez, Francisco Javier Martín-Sánchez, Juan González del Castillo
Brief Report	Rapid AST: Possibility of inferring resistance mechanisms with complex phenotypes 88 Jorge Ligeró-López, Iker Falces-Romero, Alfonso Aranda-Díaz, Diana García-Ballesteros, Julio García-Rodríguez, Emilio Cendejas-Bueno
	Concerning the presumptive identification of <i>Candida kefyr</i> on Uriselect™4 agar 93 Esther Gómez-Vicente, José María Navarro-Marí, Enrique Rodríguez-Guerrero, Antonio Rosales-Castillo, José Gutiérrez-Fernández





Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 37
Number 1
February 2024

Letters to the editor

- Cavitary pneumonia and empyema thoracis caused by multidrug resistant *Nocardia otitidiscaviarum* in an elderly patient** 97
Iris Sharon Pérez Ramos, María Luisa Gurruchaga Yanes, Domingo Fernández Vecilla, Udane Oiartzabal Elorriaga, Miren Josebe Unzaga Barañano, José Luis Díaz de Tuesta del Arco
- Dalbavancin as a treatment option for *Rothia aeria* endocarditis** 100
Héctor Toledo, Adelina Gimeno, José Carlos Alarcón, Rafael Luque-Márquez
- Moraxella* spp. bacteremia in children attended in a hospital in southern Spain** 102
Álvaro Vázquez-Pérez, Esperanza Orti-Morente, Fernando Cobo, Juan Luis Santos-Pérez
- In vitro* activity of delafloxacin against clinical isolates of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a stage prior to the clinical use of this drug** 104
Celia García-Rivera, Marta Navarro, Mónica Parra, Antonia Sánchez Bautista, Inmaculada Gómez, María-Paz Ventero, Juan Carlos Rodríguez
- A case report of multiple abscess co-infected with *Eggerthella lenta* and *Desulfovibrio desulfuricans* identified with MALDI-TOF mass spectrometer** 106
Domingo Fernández Vecilla, Mary Paz Roche Matheus, Mikel Joseba Urrutikoetxea Gutiérrez, Cristina Aspichueta Vivanco, Gotzon Iglesias Hidalgo, Iris Sharon Pérez Ramos, José Luis Díaz de Tuesta del Arco
- Gram staining of blood cultures from an oncologic patient** 110
Carmen Piña-Delgado, Margarita Bolaños-Rivero, María Alejandra Cordero-Álvarez, Isabel de Miguel-Martínez
- Corneal abscess caused by *Filobasidium uniguttulatum*. Case report and literature review on cryptococcal keratitis** 112
Domingo Fernández Vecilla, Silvia López-Plandolit Antolín, Paula Belén Blasco Palacio, Miren Josebe Unzaga Barañano, José Luis Díaz de Tuesta del Arco
- Acute septic arthritis of the hip by *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype Coeln in a 3 years old child** 116
Iosu Razquin Olazarán, Aitziber Aguinaga Pérez, Matilde Elía López, Carmen Ezpeleta Baquedano
- Chronic bacterial prostatitis with microbiological diagnosis: a report of two cases** 118
Silvia García-Bujalance, Eduardo Rubio-Mora, Alfredo Maldonado-Barrueco, Rocío Montejano, Julio García Rodríguez
-

Ana Soriano-Martín^{1,2} 
Patricia Muñoz^{1,2,3,4} 
Julio García-Rodríguez^{5,6} 
Rafael Cantón^{7,8} 
Antonio Vena^{9,10} 
Matteo Bassetti^{9,10}
Emilio Bouza^{1,2,3,4} 

Unresolved issues in the diagnosis of catheter related candidemia: A position paper

¹Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

³Medicine Department, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

⁴CIBER Enfermedades Respiratorias-CIBERES (CB06/06/0058), Madrid, Spain

⁵Microbiology Department, Hospital Universitario La Paz and Instituto de Investigación IdiPaz, Madrid, Spain

⁶Medicine Department, School of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

⁷Microbiology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain

⁸CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁹Clinica Malattie Infettive, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

¹⁰Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genova, Genova, Italy

Article history

Received: 12 September 2023; Accepted: 4 October 2023; Published: 13 November 2023

ABSTRACT

The incidence and recent trends of candidemia and the contribution of the COVID-19 pandemic to its evolution are not well documented. The catheter is a major focus of *Candida* spp. infections, but the methods used to confirm the origin of candidemia are still based on the data generated for bacterial infection. The presence of *Candida* spp. on the tip of a removed catheter is the gold standard for confirmation but it is not always possible to remove it. Conservative methods, without catheter removal, have not been specifically studied for microorganisms whose times of growth are different from those of bacteria and therefore these results are not applicable to candidemia. The different *Candida* species do not have a particular tropism for catheter colonization and fungal biomarkers have not yet been able to contribute to the determination of the origin of candidemia. Techniques such *Candida* T2 Magnetic Resonance (T2MR) has not yet been applied for this purpose. Finally, there is not yet a consensus of how to proceed when *Candida* spp. is isolated from an extracted catheter and blood cultures obtained from simultaneous peripheral veins are negative. In this lack of firm data, a group of experts has formulated a series of questions trying to answer them based on the literature, indicating the current deficiencies and offering their own opinion. All authors agree with the conclusions of the manuscript and offer it as a position and discussion paper.

Keywords: Catheter-Related Bloodstream Infections (CRBSI), catheter related candidemia (CRC), Candidemia, Catheter tip, Endovascular catheter.

Correspondence:

Ana Soriano Martín

Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Calle Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain.

E-mail: ana.soriano@iisgm.com

Cuestiones no resueltas en el diagnóstico de la candidemia relacionada con el catéter: un documento de opinión

RESUMEN

La incidencia y las tendencias recientes de la candidemia y la contribución de la pandemia de COVID-19 a su evolución no están bien documentadas. El catéter es uno de los principales focos de infecciones por *Candida* spp., pero los métodos empleados para confirmar el origen de la candidemia siguen basándose en los datos generados para la infección bacteriana. La presencia de *Candida* spp. en la punta de un catéter retirado es el método de referencia para la confirmación, pero no siempre es posible proceder a dicha retirada. Los métodos conservadores, sin retirada del catéter, no han sido estudiados específicamente para microorganismos cuyos tiempos de crecimiento son diferentes a los de las bacterias y, por tanto, estos resultados no son aplicables a la candidemia. Las diferentes especies de *Candida* spp. no tienen un tropismo particular para la colonización del catéter y los biomarcadores fúngicos, aún no han podido contribuir a la determinación del origen de la candidemia. Técnicas como la resonancia magnética T2MR todavía no se ha empleado para este fin. Por último, todavía no existe un consenso sobre cómo proceder cuando se aísla *Candida* spp. en un catéter extraído y los hemocultivos obtenidos por venas periféricas simultáneas son negativos. Ante esta falta de datos firmes, un grupo de expertos ha formulado una serie de preguntas y ha tratado de responderlas en base a la literatura, indicando las carencias presentes y ofreciendo su propia opinión. Todos los autores están de acuerdo con las conclusiones del manuscrito y lo ofrecen como documento de posición y discusión.

Palabras clave: Infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter, candidemia relacionada con el catéter, candidemia, punta catéter, catéter endovascular.

INTRODUCTION

Candidemia is a major problem in today's hospitals. Its incidence and evolution is estimated to vary widely from one geographical area to another and the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of candidemia has not been sufficiently evaluated [1-3].

A high, but imprecise, percentage of candidemic episodes, have their origin in endovascular catheters, but their implication as a cause of candidemia is very difficult to prove, at least without proceeding to catheter removal, since none of the conservative procedures (without catheter removal) have demonstrated sufficient reliability [4-6]. Moreover, catheter removal in patients with candidemia, if performed systematically, often leads to the demonstration that the catheter or catheters were not the cause of the problem, with the implications that such a maneuver has for the patient's morbidity and for the economic budget. On the other hand, quantitative or semiquantitative methods to assess catheter tips colonizations have break points that have not been obtained specifically for *Candida* spp., but for bacterial infections.

The lack of scientific evidence on these aspects of candidemic episodes in patients with endovascular catheters has led us to ask a series of questions that we have submitted to a group of experts, both clinicians and microbiologists, in an attempt to obtain an opinion that may be useful to all those who daily face these problems.

The pertinent questions have been discussed and agreed upon by all the authors, trying to reach a position conclusion that could be useful for the readers. The questions and the author's positions on the different issues are included below.

WHAT IS THE INCIDENCE OF CANDIDEMIA AND ITS TREND IN RECENT YEARS, INCLUDING THE COVID-19 PANDEMIC?

Table 1 lists the few papers providing data on the incidence of candidemia published in the last 10 years. Obviously, the incidence of candidemia varies depending on factors such as geographic area, patient conditions, institution, and many other variables [7-9]. The few population-based studies yield very different figures. In the case of the United States of America, figures reported in 2015 ranged from 14 to 31 episodes/100,000 population [9]. However, the CDC reported in 2020 data from an active population-based surveillance for candidemia in 9 states, encompassing approximately 17 million persons. They estimated the incidence of candidemia in 7.0 cases per 100,000 inhabitants-year, with highest rates in adults aged ≥ 65 years (20.1/100,000).

Alternatively, European figures seem lower and data from Switzerland and Greece respectively reported incidences of 4.20 and 5.56 episodes per 100,000 inhabitants-year obtained in the last 10 years [8,10]. The calculated incidence in a health care area of the city of Madrid in the year 2021 was

5.76/100,000 inhabitants-year (Muñoz, P. et al. Unpublished information), in agreement with those mentioned in the old continent. Regarding Asia, data from Kuwait give a figure of 5.29 episodes per 100,000 inhabitants-year [11].

The incidence of candidemia has also been reported based on the denominator of 1,000 hospital admissions-year. Data were equally variable with figures ranging from 0.09 and 4.8 episodes in different countries [8,12]. The lowest incidence data range from 0.09 to 1.18 [8,13-15], intermediate data between 1.22-2.9 [16,17], reaching a maximum value of 4.8 [12,18]. The incidence of candidemia obtained in one of our institutions in Madrid in 2021 was 1.15 episodes/1,000 admissions-year (Muñoz, P. et al. Unpublished information).

Regarding the evolution of the figures in recent years, the review of the literature does not allow us to be conclusive in stating whether the incidence of candidemia has increased or decreased in the last decade. Several studies suggest an increase in the incidence of candidemia in European countries. In Switzerland, for example, an increase from 2.96 to 4.20 episodes/100,000 inhabitants-year is described [8]. In Italy, rises from 0.10 to 0.30 cases/1,000 patient-days [19,20] and the same is published from Ireland, Greece, France and Turkey [21-23]. Outside Europe, we have been able to find figures of increased incidence of candidemia in recent years in Brazil and Taiwan [3,12,24,25].

In contrast, there are publications of different geographic origin reporting declines in incidence over the last decade. Cleveland et al. [9] observed a significant decreasing trend in the cities of Atlanta and Baltimore between the years 2008 and 2013. For their part, Suzuki et al. [26] reach similar results, calculating that the incidence decreased steadily since 2004 in Veterans Administration hospitals in the USA.

Finally, data from Japan report stable candidemia numbers in recent years in a series of more than 55,000 cases but without precise population data [27] and the same occurs elsewhere [28,29].

On the other hand, the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of candidemia is summarized in Table 2. The few reported studies have been performed on the denominator of hospital admissions. Nucci et al. from Brazil report an overall increase in the incidence of candidemia from 1.54 per 1,000 admissions-year in the pre-pandemic period to 7.44 episodes per 1,000 admissions-year in patients with COVID-19 [12] versus 4.76 per 1,000 patients-year admitted with non-COVID-19 conditions during the pandemic period. In Italy, Mastrangelo et al. report incidences of 1.1 versus 0.15/1,000 admissions-year in cases with and without COVID-19 [30]. Data from one of our institutions show an incidence of 4.73 versus 0.85 episodes per 1,000 admissions-year in patients with and without COVID-19 respectively [31]. There is even less information on the origin of candidemia in patients with COVID-19. The study by Pérez-Granda et al. [32] shows that the origin in endovascular catheters increased notably.

Table 1 Relevant publications of the incidence of candidemia (last 10 years).						
Author [reference] year of publication	Study time period	Type of study	Geographical area	Candidemia incidence per 100,000 inhabitants/year	Candidemia incidence per 1,000 admissions/year	Other Information
Pemán [15] 2012	January 2009- January 2010	Prospective	Spain		0.92	FUNGEMYCA Study
Nucci [13] 2013	November 2008- October 2010	Prospective	Latin America: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Honduras and Venezuela		1.18	Study in 21 tertiary level hospitals. 672 Episodes of candidemia 44.2% in children 36.2% in adults 19.6% in > 60 years old
Puig-Asensio [14] 2014	May 2010- April 2011	Prospective, population-based	Spain	8.1	0.98	CANDIPOP Study
Chen [24] 2014	2002-2010	Prospective	Taiwan		2.78-2.88	Study conducted at the National University Hospital
Cleveland [9] 2015	March 2008- February 2013	Prospective population-based	United States	In Atlanta: 14.1- 9.5		3,848 cases of candidemia 85% of the patients had a central venous catheter
	June 2008- May 2013			In Baltimore 30.9-14.4		
Hesstvedt [131] 2015	2004-2012	Prospective	Norway	3.9	0.22	Comparison the incidence obtained previously with the data obtained between 1991 and 2003
Rajendran [132] 2016	March 2012- February 2013	Prospective	United Kingdom	4.1		Blood culture isolates from 11 Scottish National Health Service boards were used
Barchiesi [133] 2016	January 2010- December 2014	Retrospective observational	Italy		1.5	
Tedeschi [134] 2016	January 2012- December 2013	Retrospective cohort, observational	Italy		2.2	
Tadec [135] 2016	January 2004- December 2010	Prospective	France		0.37	
Kocmanová [16] 2018	2012-2015	Retrospective	Czech Republic		0.21-1.22	
Mencarini [19] 2018	January 2005- December 2016	Retrospective	Italy		0.3	
Koehler [3] 2019	1990-2019	Systematic review and meta-analysis, retrospective and prospective studies	Europe	3,88	Total hospital studies without ICUs: 0.83 University hospital studies: 0.96 Studies: teaching and general hospitals 0.52	107 epidemiological studies based on the general population and epidemiological studies of hospital patients <i>C. albicans</i> was the most prevalent cause of candidiasis, followed by <i>C. glabrata</i> and <i>C. parapsilosis</i>

Table 1 Relevant publications of the incidence of candidemia (last 10 years). (cont.)						
Author [reference] year of publication	Study time period	Type of study	Geographical area	Candidemia incidence per 100,000 inhabitants/year	Candidemia incidence per 1,000 admissions/year	Other Information
Toda [136] 2019	2012-2016	Populations studies	United States	8.7		Conducted by the CDC Emerging Infections Program. 73% Of patients had a CVC
Medeiros [137] 2019	January 2011- December 2016	Retrospective cohort, observational	Brazil		2.23	
Israel [138] 2019	2005-2016	Retrospective	Israel		0.62	
Schroeder [18] 2020	2008-2017	Retrospective	Germany			Conducted in ICUs
Alobaid [11] 2021	January 2018- December 2018	Retrospective	Kuwait	5.29		Conducted at 8 major hospitals and 4 tertiary hospitals
de Oliveira [139] 2021	January 2016- December 2017	Descriptive observational	Brazil		2.7/1,000	
Nucci [12] 2021	January 2019- September 2020 January 2019- February 2020 March 2020- September 2020		Brazil		Total: 2.98 First period: 1.54 Second period: 7.44 4.76 in Non COVID-19 patients 14.80 COVID-19 Patients	
Adam [8] 2021	2004-2018	Prospective	Switzerland	2.96 - 4.20	0.09-0.1	A national survey of candidemia was conducted by the Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). 5 university hospitals and 2 tertiary care hospitals
Suzuki [26] 2021	January 2020- December 2017	Retrospective	United States	No hospital onset:5.52	Hospital onset: 2.75/10.000 patient/day (incidence density)	A total of 130 hospitals were included. Cases are divided into hospital and non-hospital onset
Kim [25] 2021	2013-2018	Retrospective	Republic of Korea		0.43-1.33	Tertiary care hospital
Mareković [35] 2021	2018-2020	Retrospective observational	Croatia		0.47-0.69	The main risk factor is CVC. C. parapsilosis is associated with CVC in ICUs
Mamali [10] 2022	2009-2018	Retrospective	Greece	8.56		
Chibabhai [17] 2022	January 2016- December 2020	Retrospective	South Africa		2.9	
Mirza [140] 2022	2009-2010	Prospective observational	Turkey		0.94	

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CVC, central venous catheter; ICU, intensive care unit.

Table 2 Incidence and relationship of candidemia with COVID-19.

Author [reference] year of publication	Study time period	Type of study	Geographical area	Candidemia in patients with COVID-19 per 1,000 admissions-year	Candidemia in patients without COVID-19 per 1,000 admissions-year	Candidemia in ICU		Mortality in patients with candidemia		Other Information
						With COVID-19	Without COVID-19	With COVID-19	Without COVID-19	
Kayaaslan [141] 2021	March 2019– March 2021	Retrospective	Turkey			2.16/1,000 admissions/year	1.06 /1,000 admissions/year	87.5 (28-day Mortality) Death: 92.5%	67.9 (28-day Mortality) Death: 79.4%	Study in ICU, tertiary hospital. Division of study years between pre-pandemic and pandemic
Nucci [12] 2021	Period 1: January 2019–February 2020	Retrospective	Brazil	1.54		77.8%	50% 31.2%	66.7% (30-day Mortality)	56.3% (30-day Mortality)	In public tertiary care hospital
	Period 2: March 2020– September 2020			7.44	4.76			62.5% (30-day Mortality)		
Mastrangelo [30] 2021	February 2020– June 2020	Prospective and retrospective cohort	Italy	1.1	0.15	66.7%	29.4%	57.1%	58.8%	They compared the data to a 2017 historical cohort
Macauley [142] 2021	May 2014– October 2020	Retrospective	United States			51/1,000 admissions/year	11/1,000 admissions/year	75%	61%	Medical ICU candidemia episodes occurring in non-oncology hospitals were analyzed
Rajni [143] 2021	August 2020– January 2021	Retrospective	India			14–15/1,000 admissions/year	5–7/1,000 admissions/year			The study is performed in 2 ICUs
Machado [31] 2022	January 2019– December 2020	Retrospective	Spain	4.73	0.85	71.9%	32.4%	62.5%	46.5%	
Ayalon [144] 2022	September 2020– March 2020	Retrospective case-control study	Israel			1.7/1,000 admissions/year	3.5/1,000 admissions/year	90.9%		Performed in a tertiary hospital in critically ill patients with COVID-19

ICU, intensive care unit.

Conclusion:

Data on the incidence of candidemia in recent years are irregular and imprecise, both with population denominators and by number of hospital admissions. In addition, trends are highly variable with upward and downward trends in recent years in different countries.

The limited data on this aspect during the COVID-19 pandemic, point to a clear increase in the incidence of candidemia in COVID-19 patients and during the COVID-19 period.

WHAT PROPORTION OF CANDIDEMIC EPISODES ARE RELATED TO ENDOVASCULAR CATHETERS?

The majority of patients who develop candidemia described in the literature have a central venous catheter (CVC) in place [33–36] with an estimated value between 73% [37] and 94% [38, 39] although not always the catheter is the origin of the episode.

Table 3 lists the articles showing the figures of catheter-related candidemias since approximately 2010, defined according to the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines [40]. It ranges from 29% [41] to 52% [1], with a median of 36.6%.

It should be noted that, most of the studies have a retrospective character and, in addition, in some of them it is not clarified whether the origin in the catheter is proven or is presumptive. Another of the biases in some of the articles is based on the type of patients selected. In the case of intensive care patients, practically all of them have a central catheter and in the vast majority of the candidemias are so considered primary. The catheter was therefore indirectly assumed to be the cause but not proved [14,33,38].

Conclusion:

The biases of the existing studies do not allow us to accurately determine the real proportion of candidemias that have an unquestionable origin in a vascular catheter. The data suggest that 30–50% would be acceptable estimates at this time.

Table 3 Main articles reporting the proportion of catheter-related candidemia.

Author [reference] year of publication	Study time period	Type of study	Geographical area	Proportion of catheter related candidemia (CRC)	Diagnosis Method	Other Information
Garnacho-Montero [38] 2013	January 2004 June 2009	Prospective	Spain	43.6%	Estimated	Study of patients with CVC
Puig-Asensio [14] 2014	May 2010 April 2011	Prospective population-based	Spain	34.3%	Microbiological proof	CANDIPOP Study
Tadec [135] 2016	January 2004– December 2010	Retrospective	France	38.1%	Estimated	
Arias [4] 2017	January 2006–December 2013	Retrospective cohorts	Brussels	37%	Microbiological proof	Single-center. Hospitalized>48h. CVC>48h
Jia [145] 2018	January 2011 December 2016	Retrospective	China	34.4%	Microbiological proof	
Brunetti [20] 2019	January 2011 December 2016	Retrospective	Italy	32.03%	Microbiological proof	There was an increase in <i>Candida</i> spp. BSIs
Lee [5] 2019	January 2010–December 2017	Retrospective	South Korea	41.8%	Microbiological proof	
Ohki [33] 2020	January 2007–December 2016	Retrospective observational	Japan	44%	Microbiological proof	The study was carried out in ICU patients. 79.6% of the patients had a CVC
Gits-Muselli [34] 2020	October 2010–September 2017	Retrospective	France	30.5%	Microbiological proof	Most of them were oncology patients (85.7%)
Liu [146] 2021	January 2013– June 2020	Retrospective observational	China	33.2%	Microbiological proof	
Asai [1] 2021	September 2014–May 2018	Retrospective	Japan	52%	Not specified	Evaluated the performance of SOFA to determine these verity and prognosis of candidemia
Moreno-García [39] 2021	2007–2016	Retrospective	Spain	36.2%	Microbiological proof	
Papadimitriou- Olivgeris [41] 2022	2014–2021	Retrospective	Switzerland	29%	Microbiological proof	They wanted to identify predictors of mortality in patients with candidemia. Most candidemias were of unknown origin
Aydin [88] 2022	January 2013–December 2019	Retrospective	Turkey	37.7%	Microbiological proof	

CRC, catheter related candidemia; CVC, central venous catheter; ICU, intensive care unit.

WHAT IS THE BEST WAY TO PROCESS A WITHDRAWAL CATHETER TO ESTABLISH *CANDIDA* SPP. COLONIZATION?

The gold standard for the detection of candidemia in the catheter tip is the semi-quantitative catheter rolling surface method described by Maki et al [42]. It is a quick and simple technique widely used in microbiology laboratories.

Subsequently, different techniques have been proposed to try to improve on the Maki's technique, such as the quantitative method of Cleri et al. based on flushing of the catheter lumen with culture medium [43]; or the subsequent modification carried out by Liñares et al. [44]. Brun-Buisson et al. developed a technique based on vortex shaking of a segment of the catheter [45]. Sonication of the catheter, previously introduced in an enrichment medium, was then performed. A higher sensitivity was obtained than with the semi-quantitative method [46].

Some results however, reported by other researchers, show that the sonication method had no advantage over Maki's technique in CVC cultures. In addition, the two techniques together are less efficient [47]. In contrast, some authors propose sonication of the previously fragmented catheter tip. They conclude that this method can be complementary to the Maki's technique [48]. Unfortunately, none of these techniques were studied specifically for *Candida* spp. and none of the article describes the superiority of one process over another.

Bouza et al. were able to demonstrate in a randomized study of 1,000 catheters that quantitative sonication techniques and vortexing techniques were not superior to the Maki's procedure [49].

Therefore, setting a strict value of a certain number of *Candida* spp. colony forming units (cfu) to establish as significant the colonization of a catheter segment has not been adequate assessed. We now recommend that any *Candida* spp. growth obtained by a semi-quantitative or quantitative method in endovascular catheter segments are suggestive of being the origin of a candidemia if there are no obvious alternative origins.

Concerning the complementary value of PCR techniques performed at the catheter tip, the data are inconclusive at present [50-52].

Conclusion:

The presence of *Candida* spp. of the same species of the blood isolates on the tip or another endovascular fragment of the catheter in any count, establishes, in our opinion, the origin of the candidemia, unless there are obvious alternative sources. No single culture method has demonstrated superiority over another, but performing more than one may be complementary.

CAN A DIAGNOSIS OF CATHETER-RELATED CANDIDEMIA BE ESTABLISHED WITHOUT REMOVING AND CULTURING CATHETER ENDOVASCULAR SEGMENTS?

The methods used to establish the origin of catheter-related bacteremia without removing the catheter have

been several and only relatively successful [49]. Differential quantitative blood cultures comparing the number of colonies per milliliter of blood between samples obtained through any catheter lumen and those obtained through peripheral veins are classic in patients with bacterial infection [53]. It is accepted that 3-fold greater than the colony count from blood obtained from the catheter and peripheral line have a high positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for establishing the catheter as the source of bacteremia [40,54-56].

However, it is a common mistake to automatically extrapolate results in patients with bacteremia to the case of catheter-related candidemia (CRC) [6,57,58].

Classical blood colony counting methods were replaced by lysis-centrifugation blood cultures. Bille et al. proposed that this technique could be useful for the detection of fungemia after catheter removal or in patients treated with antifungals [59]. Nevertheless, lysis-centrifugation is a practice that is not commonly used today due to its technical difficulties. It is associated with frequent contamination and dangerous handling [60-62]. The alternative has been the differential time to positivity (DTP) between blood obtained through catheter lumens and peripheral veins in classic blood cultures (BC). Again, the differentials valid in bacteremia do not necessarily apply to fungemia.

Several articles studying time differentials as a distinguishing feature of catheter-related candidemia do not, from our point of view, use adequate controls. In addition, the estimation of valid differential times is highly variable between papers and with different *Candida* species [34,63-66].

Fernandez-Cruz et al. prospectively evaluated different methods to establish CRC such as: superficial skin Gram stain and culture, Kite technique, BC, DTP and time to positivity (TTP). None of the non-invasive techniques studied individually were sufficient to rule out the catheter as the source of candidemia before removal [6,57].

Ben-Ami et al. proposed that a TTP<30 hours may suggest that the candidemia have an origin in the catheter [67], but this absolute value has not been proven valid in other studies [6,57,63].

Finally, neither the study of superficial (peri-catheter skin) *Candida* spp. colonization nor molecular techniques on the catheter have provided clear criteria for clinical use [52,68].

Conclusion:

In our opinion, there is no conservative confirmatory catheter procedure that can affirm or reject that the catheter is the source of the candidemia. It should not be assumed that the results obtained for bacteremic infections can be applied to candidemia.

WHAT IS THE VALUE OF DETECTING *CANDIDA* SPP. EXCLUSIVELY FROM THE ENDOVASCULAR CATHETER IN PATIENTS WITH SIMULTANEOUS NEGATIVE BLOOD CULTURES?

A high proportion (73.4-81%) of the patients with *Candida* spp. isolated in catheter tips do not have concurrent candidemia results [69,70]. At present, the meaning of a positive culture of *Candida* spp. in an endovascular catheter segment of the removed catheter tip or by extraction of blood obtained through the catheter lumens, in patients with simultaneous negative peripheral BC, is under discussion.

Studies assessing this issue are retrospective and with a limited number of patients but all agree that this should not automatically imply the administration of antifungal agents. Mortality rates of treated and untreated cases were similar one year after [57,71-74].

The risk of a subsequent development of candidemia appears to be low in these circumstances and it ranges from 4% to 12% [69,75].

Conclusion:

Isolation of *Candida* spp. from the catheter or from blood taken through the catheter in patients with concurrent negative peripheral BC for *Candida* spp. does not routinely indicate antifungal therapy.

IS *CANDIDA* SPP. COLONIZATION OF THE SKIN OR CATHETER HUBS (SUPERFICIAL CULTURES) A GOOD PREDICTOR OF COLONIZATION OF ENDOVASCULAR SEGMENTS OF THE CATHETER?

We define as superficial cultures a set of cultures from the skin surrounding the catheter entry point (3 cm) and all catheter hubs [52,76,77].

Superficial cultures have high NPVs (98%) but relatively low PPVs (34-61%) and have not been specifically designed for *Candida* spp. infections. Therefore, in our opinion, they constitute, despite the existing literature, a method under study that cannot be used as a clinical test for episodes of candidemia [68,76,78-82].

Conclusion:

The data currently available do not allow using the presence of *Candida* spp. colonization of the catheter hubs or skin surrounding the catheter entrance to estimate yeast colonization in the endovascular catheter segments.

ARE THERE *CANDIDA* SPECIES THAT PARTICULARLY POINT TO AN ORIGIN IN THE CATHETER?

Any *Candida* species can cause CRC, and the proportions are variable from one species to another as can be seen in the

data collected in Table 4. Currently, there is no close relationship between any particular species of *Candida* and catheter colonization.

However, some authors have suggested that the isolation of *Candida parapsilosis* in blood would indicate an endovascular origin [20,35,83,84]. It should be noted that this has not been confirmed in other studies and most of the literature does not specify the type of species concretely isolated in the CVC [4,14,33,34,37,39,41,57,85-88].

Conclusion:

Although *C. parapsilosis* has been associated with CRC, current information does not allow to establish a relationship between any specific *Candida* species and the catheter.

WHAT IS THE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF *CANDIDA* SPP. BIOMARKERS IN THE DETECTION OF CANDIDEMIA OF ANY ORIGIN?

The most common biomarkers employed for the detection of *Candida* spp. are: mannan and anti-mannan, *Candida* germ tube antibodies (CAGTA), 1-3- β -D-glucan (BDG) and the detection of fungal DNA in blood [51,89-93].

Mannan antigen is a constituent of the cell wall of *Candida* spp. detectable in serum from colonized patients. It has a low sensitivity due to its rapid elimination from the bloodstream. Despite this, the diagnosis of candidemia can be improved by increasing the specificity by combining techniques such as, for example, with the detection of human anti-mannan antibodies in serum or plasma [7,94,95]. Meng et al. obtained better results with *Candida* IgM anti-mannan antibodies than with IgG antibodies; although a higher sensitivity (93%) was achieved with the combination of both. Mannan-antimannan can provide an early diagnosis of candidemia [96,97].

Specific *Candida* germ tube antibody detection (CAGTA) [7,8] has a sensitivity of around 66% and a specificity of 76% for candidemia [90]. It can be used for the diagnosis of invasive candidiasis [99] and it could be used as a prognostic marker because a higher amount of antibodies is related to a better evolution in severe patients [90]. Martínez-Jimenez et al. achieved 100% sensitivity combining CAGTA and BDG with CAGTA and mannan antigens to detect candidemia by three *Candida* species. The NPV was approximately 97% in both cases [100].

The BDG is a non-specific *Candida* spp. test that is released with infection and is detectable in serum and blood. Its sensitivity in patients with candidemia ranges from 75-80% and its specificity is approximately 80% [91,101]. Its main limitations are positivity in non-*Candida* spp. fungal infections and the existence of false positives in several situations [102,103].

Candida spp. DNA detection in blood is a promising technique [91] but its main limitations include lack of sensitivity, reproducibility and accuracy for clinical use [7,104-107].

Table 4 Some examples of articles that show *Candida* species isolated from the catheter.

Author [reference] year of publication	Type of article and study period	Objective	Distribution of <i>Candida</i> species in CRC episodes
Bouza [57] 2013	Retrospective July 2005- August 2010	Assess efficacy of TTP, DTP, peripheral BC and CVC and number of positive BC as CRC markers	<i>C. albicans</i> 48.2% <i>C. parapsilosis</i> 33.9% <i>C. glabrata</i> 10.7% <i>C. tropicalis</i> 5.4% <i>C. guilliermondii</i> 1.8%
Arias [4] 2017	Retrospective cohort January 2006 - December 2013	Comparison of mortality, epidemiology and morbidity in patients with candidemia, with and without relation to CVC	<i>Candida albicans</i> 62% <i>Candida non-albicans</i> 38% <i>C. parapsilosis</i> 16.67% <i>C. glabrata</i> 12.5% <i>C. tropicalis</i> 8.34%
Brunetti [20] 2019	Retrospective January 2011- December 2016	Evaluation of the cumulative annual incidence of candidemia episodes, analyzing the type of species, presence of intravascular devices and distribution among the different wards of the hospital and biofilm study	<i>C. parapsilosis</i> 51.53% <i>C. albicans</i> 34.18% <i>C. glabrata</i> 6.12% <i>C. tropicalis</i> 6.12% Other 2.5%
Gits-Muselli [34] 2020	Retrospective October 2010-September 2017	Evaluation of TTP and DTP to assess catheter-related yeast fungemia	<i>C. albicans</i> 41% <i>C. glabrata</i> 22% <i>C. parapsilosis</i> 16% <i>C. tropicalis</i> 9% <i>C. lusitanae</i> 3% Other 9%

Abbreviations: BC, blood culture; CRC, catheter related candidemia; CVC, central venous catheter; DTP, differential time to positivity; TTP, time to positivity.

The use of any of these biomarkers, alone or in combination, during the treatment of confirmed candidemia is of significant interest. It could convert treatments of standard duration into treatments of shorter duration according to the patient's needs or provide early information on therapeutic failures. Data in this regard in the literature are very limited [7,94,97,100,108-114].

Conclusion:

Candida spp. biomarkers can be used for the diagnosis of candidemia providing better results when used together. Their prognostic value and their use as markers of end of treatment are far from being achieved.

MAY CANDIDA SPP. BIOMARKERS HELP TO ESTABLISH THE DIAGNOSIS OF CATHETER-RELATED CANDIDEMIA?

Candida spp. biomarkers have not been used specifically to determine the point of origin in patients with candidemia. Some studies suggest that candidemias from catheter origin would be more frequently associated with negativity of these tests [115-117].

In a study conducted by Agnelli et al. in Madrid, they proved that successive negative BDG results in patients with

proven candidemia were associated with higher CRC cases and a milder level of disease [117]. Other authors, also suggest this idea [116]. Dobiáš et al. obtained lower BDG concentrations in patients with CRC compared to patients with probable deep-seated candidemia [118]. However, it should be noted that no BDG cut-off values for candidemia have been firmly established.

Preliminary data wanted to determine if CAGTA detection in patients with candidemia was related to the origin of the infection. Additionally, they concluded that negative results for CAGTA, in patients with candidemia, could likely indicate that the disease lacks deep invasion and has a catheter origin [115,119].

We have not found quantitative comparisons of biomarkers as a tool to differentiate candidemia with origin in the catheter or with other origins.

Conclusion:

The literature available does not allow to determine if *Candida* spp. biomarkers detection could be used to establish the origin of candidemias in the catheter. We consider this as an unresolved issue and in need of research.

WHAT IS THE PERFORMANCE OF T2 MAGNETIC

RESONANCE (T2MR) CANDIDEMIA DETECTION? ARE THERE STUDIES IN THE FIELD OF CATHETER-RELATED CANDIDEMIA?

Candida T2 Magnetic Resonance (T2MR) is a non-culture based, fully automated nanotechnology PCR multiplex used for the diagnosis of candidemia from whole blood without previous isolation. It is able to identify the most common *Candida* species (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* and *Candida glabrata*) in approximately 3-5 hours. In addition, the detection limit is very low, 1-3 cfu/ml whole blood [120]. This method has a high sensitivity (91.1-100%) and specificity (97.8%-98.9%) for those species [121-124].

The use of T2MR may influence the reduction of empirical antifungal treatment time and thus establish drug administration times [125]. In one prospective and multicenter study, conducted by Muñoz et al., the T2MR assay allowed early detection and better prediction of the risk of complicated candidemia than the one obtained with conventional BCs or BDG [126]. In another study, it was estimated that a persistently positive T2MR value in candidemic patients could be associated with a higher risk of poor prognosis, with a specificity and PPV of 100% and NPV of 79.6%. Furthermore, the combination of this technique with standard cultures showed a better discriminative ability to recognize patients with risk of death or development of invasive candidiasis, compared to the combination of T2MR with biomarkers [127].

Consistent with the above, in 2021 Steuber et al. stipulated a reduction in detection time from 41 hours with BC to 9 with T2MR. In addition, the time to antifungal administration was considerably shorter in the T2MR group than in the BC group (4 hours vs. 37) [122]. Other authors report similar results [123,128-130].

The main limitations of this technique are its methodological applicability, which does not make it applicable to all suspected BCs and its high price [125]. We have not found literature that specifically applies T2MR techniques to the search for the origin of candidemic episodes.

Conclusion:

Candidemia detection with T2 technique has, in addition to a diagnostic interest, a potential applicability to the knowledge of the pathogenesis and duration of treatment in candidemic patients. They have not been used as tools to determine the origin of candidemia.

FUNDING

This research was supported by grants PI20/00575 from the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS; Instituto de Salud Carlos III; Plan Nacional de I+D+I 2017-2020) and by Bando Curiosity Driven 2021 Decreto Rettorale 5074 del 29/10/2021-Università di Genova (Decreto ministeriale n. 737

del 25/06/2021 Fondo per la promozione e lo sviluppo delle politiche del programma Nazionale per la ricerca (PNR). The study was co-funded by the European Regional Development Fund (FEDER), 'A way of making Europe.' AS (FI21/00314) holds a predoctoral FIS grant supported by the ISCIII.

ACKNOWLEDGEMENTS

This paper has been endorsed by the "Società italiana di terapia anti-infettiva" (SITA), The ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients (ESGCIIP) and the "Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica" (SMMC).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Asai N, Ohashi W, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, et al. Combination of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score and Charlson Comorbidity Index (CCI) could predict the severity and prognosis of candidemia more accurately than the Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):77. DOI: 10.1186/s12879-020-05719-8
2. Morgan J, Meltzer MI, Pliskaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(6):540-7. DOI: 10.1086/502581
3. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild M, Bohlius J, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1200-12. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.024
4. Arias S, Denis O, Montesinos I, Cherifi S, Miendje Deyi VY, Zech F. Epidemiology and mortality of candidemia both related and unrelated to the central venous catheter: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(3):501-7. DOI: 10.1007/s10096-016-2825-3
5. Lee YM, Kim DY, Kim YJ, Park KH, Lee MS. Clinical impacts of delayed central venous catheter removal according to the severity of comorbidities in patients with candidaemia. *J Hosp Infect.* 2019;103(4):420-7. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.08.018
6. Fernández-Cruz A, Martín-Rabadán P, Suárez-Salas M, Rojas-Wetzig L, Pérez MJ, Guinea J, et al. Is it feasible to diagnose catheter-related candidemia without catheter withdrawal? *Med Mycol.* 2014;52(5):491-7. DOI: 10.1093/mmy/myu013
7. Pitarch A, Nombela C, Gil C. Diagnosis of Invasive Candidiasis: From Gold Standard Methods to Promising Leading-edge Technologies. *Curr Top Med Chem.* 2018;18(16):1375-92. DOI: 10.2174/15680261818666181025093146
8. Adam KM, Osthoff M, Lamoth F, Conen A, Erard V, Boggian K, et al. Trends of the Epidemiology of Candidemia in Switzerland: A 15-Year FUNGINOS Survey. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(10):ofab471.

- DOI: 10.1093/ofid/ofab471
9. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: results from population-based surveillance. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120452. DOI: 10.1371/journal.pone.0120452
 10. Mamali V, Siopi M, Charpantidis S, Samonis G, Tsakris A, Vriani G, et al. Increasing Incidence and Shifting Epidemiology of Candidemia in Greece: Results from the First Nationwide 10-Year Survey. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(2). DOI: 10.3390/jof8020116
 11. Alobaid K, Ahmad S, Asadzadeh M, Mokaddas E, Al-Sweih N, Albenwan K, et al. Epidemiology of Candidemia in Kuwait: A Nationwide, Population-Based Study. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(8). DOI: 10.3390/jof7080673
 12. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2021;64(2):152–6. DOI: 10.1111/myc.13225
 13. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373. DOI: 10.1371/journal.pone.0059373
 14. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):O245–54. DOI: 10.1111/1469-0691.12380
 15. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1181–7. DOI: 10.1093/jac/dks019
 16. Kocmanová I, Lysková P, Chrenkova V, Olišarová P, Dobiáš R, Janouškovcová H, et al. Nosocomial candidemia in the Czech Republic in 2012–2015: results of a microbiological multicentre study. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2018;67(1):3–10.
 17. Chibabhai V. Incidence of candidemia and prevalence of azole-resistant candidemia at a tertiary South African hospital – A retrospective laboratory analysis 2016–2020. *S Afr J Infect Dis*. 2022;37(1):326. DOI: 10.4102/sajid.v37i1.326
 18. Schroeder M, Weber T, Denker T, Winterland S, Wichmann D, Rohde H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):142. DOI: 10.1186/s13613-020-00755-8
 19. Mencarini J, Mantengoli E, Tofani L, Riccobono E, Fornaini R, Bartalesi F, et al. Evaluation of candidemia and antifungal consumption in a large tertiary care Italian hospital over a 12-year period. *Infection*. 2018;46(4):469–76. DOI: 10.1007/s15010-018-1139-z
 20. Brunetti G, Navazio AS, Giuliani A, Giordano A, Proli EM, Antonelli G, et al. *Candida* blood stream infections observed between 2011 and 2016 in a large Italian University Hospital: A time-based retrospective analysis on epidemiology, biofilm production, antifungal agents consumption and drug-susceptibility. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224678. DOI: 10.1371/journal.pone.0224678
 21. Siopi M, Tarpatzi A, Kalogeropoulou E, Damianidou S, Vasilakopoulou A, Vourli S, et al. Epidemiological Trends of Fungemia in Greece with a Focus on Candidemia during the Recent Financial Crisis: a 10-Year Survey in a Tertiary Care Academic Hospital and Review of Literature. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3). DOI: 10.1128/aac.01516-19
 22. Spiers R, Smyth B, Lamagni T, Rooney P, Dorgan E, Wyatt T, et al. The epidemiology and management of candidemia in Northern Ireland during 2002–2011, including a 12-month enhanced case review. *Med Mycol*. 2019;57(1):23–9. DOI: 10.1093/mmy/myx165
 23. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses*. 2017;60(3):198–203. DOI: 10.1111/myc.12582
 24. Chen PY, Chuang YC, Wang JT, Sheng WH, Yu CJ, Chu CC, et al. Comparison of epidemiology and treatment outcome of patients with candidemia at a teaching hospital in Northern Taiwan, in 2002 and 2010. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(2):95–103. DOI: 10.1016/j.jmii.2012.08.025
 25. Kim JH, Suh JW, Kim MJ. Epidemiological Trends of Candidemia and the Impact of Adherence to the Candidemia Guideline: Six-Year Single-Center Experience. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(4). DOI: 10.3390/jof7040275
 26. Suzuki H, Perencevich EN, Diekema DJ, Livorsi DJ, Nair R, Kralovic SM, et al. Temporal Trends of Candidemia Incidence Rates and Potential Contributions of Infection Control Initiatives Over 18 Years Within the United States Veterans Health Administration System: A Joinpoint Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):689–96. DOI: 10.1093/cid/ciab105
 27. Kajihara T, Yahara K, Nagi M, Kitamura N, Hirabayashi A, Hosaka Y, et al. Distribution, trends, and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia in Japan, 2010–2019: A retrospective observational study based on national surveillance data. *Med Mycol*. 2022. DOI: 10.1093/mmy/myac071
 28. Braga PR, Cruz IL, Ortiz I, Barreiros G, Nouér SA, Nucci M. Secular trends of candidemia at a Brazilian tertiary care teaching hospital. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(4):273–7. DOI: 10.1016/j.bjid.2018.07.008
 29. Ricotta EE, Lai YL, Babiker A, Strich JR, Kadri SS, Lionakis MS, et al. Invasive Candidiasis Species Distribution and Trends, United States, 2009–2017. *J Infect Dis*. 2021;223(7):1295–302. DOI: 10.1093/infdis/jiaa502
 30. Mastrangelo A, Germinario BN, Ferrante M, Frangi C, Li Voti R, Mucini C, et al. Candidemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: Incidence and Characteristics in a Prospective Cohort Compared With Historical Non-COVID-19 Controls. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2838–e9. DOI: 10.1093/cid/ciaa1594
 31. Machado M, Estévez A, Sánchez-Carrillo C, Guinea J, Escribano P, Alonso R, et al. Incidence of Candidemia Is Higher in COVID-19 versus Non-COVID-19 Patients, but Not Driven by Intrahospital Transmission. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(3). DOI: 10.3390/jof8030305
 32. Pérez-Granda MJ, Carrillo CS, Rabadán PM, Valerio M, Olmedo M, Muñoz P, et al. Increase in the frequency of catheter-related

- ed bloodstream infections during the COVID-19 pandemic: a plea for control. *J Hosp Infect.* 2022;119:149-54. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.09.020
33. Ohki S, Shime N, Kosaka T, Fujita N. Impact of host- and early treatment-related factors on mortality in ICU patients with candidemia: a bicentric retrospective observational study. *J Intensive Care.* 2020;8:30. DOI: 10.1186/s40560-020-00450-7
 34. Gits-Muselli M, Villiers S, Hamane S, Berçot B, Donay JL, Denis B, et al. Time to and differential time to blood culture positivity for assessing catheter-related yeast fungaemia: A longitudinal, 7-year study in a single university hospital. *Mycoses.* 2020;63(1):95-103. DOI: 10.1111/myc.13024
 35. Mareković I, Pleško S, Rezo Vranješ V, Herljević Z, Kuliš T, Jandrić M. Epidemiology of Candidemia: Three-Year Results from a Croatian Tertiary Care Hospital. *J Fungi (Basel).* 2021;7(4). DOI: 10.3390/jof7040267
 36. Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care.* 2020;24(1):109. DOI: 10.1186/s13054-020-2766-1
 37. Nucci M, Braga PR, Nouér SA, Anaissie E. Time of catheter removal in candidemia and mortality. *Braz J Infect Dis.* 2018;22(6):455-61. DOI: 10.1016/j.bjid.2018.10.278
 38. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):206-13. DOI: 10.1093/jac/dks347
 39. Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Gariup G, Fernández-Ruiz M, López Cortés LE, Cuervo G, et al. Early Stepdown From Echinocandin to Fluconazole Treatment in Candidemia: A Post Hoc Analysis of Three Cohort Studies. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab250. DOI: 10.1093/ofid/ofab250
 40. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45. DOI: 10.1086/599376
 41. Papadimitriou-Olivgeris M, Battistolo J, Poissy J, Coste A, Bochud PY, Calandra T, et al. Key Role of Early Source Control in Candidemic Patients With Sepsis or Septic Shock. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(8):ofac383. DOI: 10.1093/ofid/ofac383
 42. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977;296(23):1305-9. DOI: 10.1056/nejm197706092962301
 43. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis.* 1980;141(6):781-6. DOI: 10.1093/infdis/141.6.781
 44. Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, Pérez JL, Martín R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol.* 1985;21(3):357-60. DOI: 10.1128/jcm.21.3.357-360.1985
 45. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med.* 1987;147(5):873-7.
 46. Sherertz RJ, Raad II, Belani A, Koo LC, Rand KH, Pickett DL, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 1990;28(1):76-82. DOI: 10.1128/jcm.28.1.76-82.1990
 47. Slobbe L, El Barzouhi A, Boersma E, Rijnders BJ. Comparison of the roll plate method to the sonication method to diagnose catheter colonization and bacteremia in patients with long-term tunneled catheters: a randomized prospective study. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):885-8. DOI: 10.1128/jcm.00998-08
 48. Guembe M, Martín-Rabadán P, Cruces R, Pérez Granda MJ, Bouza E. Sonicating multi-lumen sliced catheter tips after the roll-plate technique improves the detection of catheter colonization in adults. *J Microbiol Methods.* 2016;122:20-2. DOI: 10.1016/j.mimet.2016.01.004
 49. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Sánchez-Conde M, Pérez MJ, Muñoz P, et al. A prospective, randomized, and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis.* 2005;40(8):1096-100. DOI: 10.1086/428576
 50. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Bouza E, Guinea J. [Use of molecular typing tools for the study of hospital outbreaks of candidemia]. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(2):97-103. DOI: 10.1016/j.riam.2013.06.003
 51. Koc Ö, Kessler HH, Hoenigl M, Wagener J, Suerbaum S, Schubert S, et al. Performance of Multiplex PCR and β -1,3-D-Glucan Testing for the Diagnosis of Candidemia. *J Fungi (Basel).* 2022;8(9). DOI: 10.3390/jof8090972
 52. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva (Engl Ed).* 2018;42(1):5-36. DOI: 10.1016/j.medin.2017.09.012
 53. Mosca R, Curtas S, Forbes B, Meguid MM. The benefits of Isolator cultures in the management of suspected catheter sepsis. *Surgery.* 1987;102(4):718-23.
 54. Telenti A, Steckelberg JM, Stockman L, Edson RS, Roberts GD. Quantitative blood cultures in candidemia. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(11):1120-3. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)65791-7
 55. Quilici N, Audibert G, Conroy MC, Bollaert PE, Guillemin F, Welfringer P, et al. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1066-70. DOI: 10.1086/516090
 56. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992;11(5):403-7. DOI: 10.1007/bf01961854
 57. Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Guembe M, Rodríguez-Créixems M. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(2):E129-35. DOI: 10.1111/1469-0691.12096

58. Yagupsky P, Nolte FS. Quantitative aspects of septicemia. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(3):269-79. DOI: 10.1128/cmr.3.3.269
59. Bille J, Edson RS, Roberts GD. Clinical evaluation of the lysis-centrifugation blood culture system for the detection of fungemia and comparison with a conventional biphasic broth blood culture system. *J Clin Microbiol.* 1984;19(2):126-8. DOI: 10.1128/jcm.19.2.126-128.1984
60. Idelevich EA, Grünastel B, Becker K. Rapid Detection and Identification of Candidemia by Direct Blood Culturing on Solid Medium by Use of Lysis-Centrifugation Method Combined with Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Clin Microbiol.* 2017;55(1):97-100. DOI: 10.1128/jcm.01787-16
61. Ombelet S, Natale A, Ronat JB, Kesteman T, Vandenberg O, Jacobs J, et al. Biphasic versus monophasic manual blood culture bottles for low-resource settings: an in-vitro study. *Lancet Microbe.* 2022;3(2):e124-e32. DOI: 10.1016/s2666-5247(21)00241-x
62. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeasts from lysis-centrifugation and a conventional blood culture system. *J Clin Microbiol.* 1983;18(2):300-4. DOI: 10.1128/jcm.18.2.300-304.1983
63. Lai CC, Wang CY, Liu WL, Huang YT, Hsueh PR. Time to positivity of blood cultures of different *Candida* species causing fungaemia. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 5):701-4. DOI: 10.1099/jmm.0.038166-0
64. Park KH, Lee MS, Lee SO, Choi SH, Sung H, Kim MN, et al. Diagnostic usefulness of differential time to positivity for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2566-72. DOI: 10.1128/jcm.00605-14
65. Huang L, Zhang YY, Sun LY. Time to positivity of blood culture can predict different *Candida* species instead of pathogen concentration in candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(7):917-22. DOI: 10.1007/s10096-013-1826-8
66. Walsh TJ, Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):600-2. DOI: 10.1086/338715
67. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, Schwartz D, Itzhaki A, Lazarovitch T, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol.* 2008;46(7):2222-6. DOI: 10.1128/jcm.00214-08
68. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincón C, Muñoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):820-6. DOI: 10.1086/511865
69. Guembe M, Rodríguez-Crèixems M, Martín-Rabadán P, Alcalá L, Muñoz P, Bouza E. The risk of catheter-related bloodstream infection after withdrawal of colonized catheters is low. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(5):729-34. DOI: 10.1007/s10096-013-2004-8
70. van Eck van der Sluijs A, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, Hoepelman IM, Peters EJ. Bacteremic complications of intravascular catheter tip colonization with Gram-negative micro-organisms in patients without preceding bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(6):1027-33. DOI: 10.1007/s10096-011-1401-0
71. Pérez-Parra A, Muñoz P, Guinea J, Martín-Rabadán P, Guembe M, Bouza E. Is *Candida* colonization of central vascular catheters in non-candidemic, non-neutropenic patients an indication for antifungals? *Intensive Care Med.* 2009;35(4):707-12. DOI: 10.1007/s00134-009-1431-6
72. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE. Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: how strong is the evidence? *Clin Infect Dis.* 2002;35(9):1053-8. DOI: 10.1086/342905
73. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Origüen J, Belarte-Tornero LC, Carazo-Medina R, Panizo-Mota F, et al. Clinical significance of *Candida* colonization of intravascular catheters in the absence of documented candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(2):157-61. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.002
74. De Almeida BM, Breda GL, Queiroz-Telles F, Tuon FF. Positive tip culture with *Candida* and negative blood culture: to treat or not to treat? A systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(12):854-61. DOI: 10.3109/00365548.2014.952246
75. Leenders NH, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, De Lange DW, Hoepelman AI, Peters EJ. Candidemic complications in patients with intravascular catheters colonized with *Candida* species: an indication for preemptive antifungal therapy? *Int J Infect Dis.* 2011;15(7):e453-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.03.009
76. Lorente L, Lecuona M, Pérez-Llombet A, González-Mesa A, Callejon M, Jiménez A, et al. Skin insertion site culture for the prediction of primary bloodstream infection. *Ir J Med Sci.* 2021;1-7. DOI: 10.1007/s11845-021-02685-1
77. Guembe M, Martín-Rabadán P, Echenagusia A, Camúñez F, Rodríguez-Rosales G, Simó G, et al. Value of superficial cultures for prediction of catheter-related bloodstream infection in long-term catheters: a prospective study. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):3025-30. DOI: 10.1128/jcm.01351-13
78. Aldea Mansilla C, Martínez-Alarcón J, Gracia Ahufinger I, Guembe Ramírez M. Microbiological diagnosis of catheter-related infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019;37(10):668-72. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.07.009
79. Kumar A, Sharma RM, Jaideep CN, Hazra N. Diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without catheter removal: A prospective observational study. *Med J Armed Forces India.* 2014;70(1):17-21. DOI: 10.1016/j.mjafi.2013.08.001
80. Pérez-Granda MJ, Guembe M, Cruces R, Barrio JM, Bouza E. Assessment of central venous catheter colonization using surveillance culture of withdrawn connectors and insertion site skin. *Crit Care.* 2016;20:32. DOI: 10.1186/s13054-016-1201-0
81. Gowardman JR, Jeffries P, Lassig-Smith M, Stuart J, Jarrett P, Deans R, et al. A comparative assessment of two conservative methods for the diagnosis of catheter-related infection in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2013;39(1):109-16. DOI: 10.1007/s00134-012-2689-7
82. Pérez-Granda MJ, Barrio JM, Cruces R, Alonso B, Martín-Rabadán P, Collado I, et al. How should microbiology laboratories interpret

- cultures of the sonicate of closed needleless connectors? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;39(2):72-7. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.01.024
83. Yamin DH, Husin A, Harun A. Risk Factors of Candida parapsilosis Catheter-Related Bloodstream Infection. *Front Public Health*. 2021;9:631865. DOI: 10.3389/fpubh.2021.631865
 84. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):606-25. DOI: 10.1128/cmr.00013-08
 85. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):234-49. DOI: 10.1097/MD.0b013e318182119b
 86. Mete B, Zerdali EY, Aygun G, Saltoglu N, Balkan I, Karaali R, et al. Change in species distribution and antifungal susceptibility of candidemias in an intensive care unit of a university hospital (10-year experience). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(2):325-33. DOI: 10.1007/s10096-020-03994-6
 87. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida albicans in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1206-13. DOI: 10.1086/529435
 88. Aydin S, Derin O, Sahin M, Dinleyici R, Yilmaz M, Ceylan B, et al. Epidemiology of nosocomial candidemia, mortality and antifungal resistance, 7-year experience, in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2022. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2022.181
 89. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, et al. Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care*. 2016;20(1):149. DOI: 10.1186/s13054-016-1324-3
 90. Bouza E, Almirante B, García Rodríguez J, Garnacho-Montero J, Salavert M, Muñoz P, et al. Biomarkers of fungal infection: Expert opinion on the current situation. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(1):1-10. DOI: 10.37201/req/2260.2019
 91. Clancy CJ, Nguyen MH. Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(1). DOI: 10.3390/jof4010027
 92. Esteves P, Lopes Lima S, Salles de Azevedo Melo A, Maria Beirão E, Nucci M, Colombo AL. (1,3)- β -D-glucan is able to predict therapeutic failure of patients with candidemia and not only mortality. *Mycoses*. 2021;64(3):264-71. DOI: 10.1111/myc.13224
 93. Díez A, Carrano G, Bregón-Villahoz M, Cuétara MS, García-Ruiz JC, Fernandez-de-Larrinoa I, et al. Biomarkers for the diagnosis of invasive candidiasis in immunocompetent and immunocompromised patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(3):115509. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115509
 94. Wang K, Luo Y, Zhang W, Xie S, Yan P, Liu Y, et al. Diagnostic value of Candida mannan antigen and anti-mannan IgG and IgM antibodies for Candida infection. *Mycoses*. 2020;63(2):181-8. DOI: 10.1111/myc.13035
 95. Held J, Kohlberger I, Rappold E, Busse Grawitz A, Häcker G. Comparison of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec Candida antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol*. 2013;51(4):1158-64. DOI: 10.1128/jcm.02473-12
 96. Chumpitazi BF, Lebeau B, Faure-Cognet O, Hamidfar-Roy R, Timsit JF, Pavese P, et al. Characteristic and clinical relevance of Candida mannan test in the diagnosis of probable invasive candidiasis. *Med Mycol*. 2014;52(5):462-71. DOI: 10.1093/mmy/myu018
 97. Meng Y, Kang M, Li D, Wang T, Kuang Z, Ma Y. Performance of a new Candida anti-mannan IgM and IgG assays in the diagnosis of candidemia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e25. DOI: 10.1590/s1678-9946202062025
 98. Pini P, Colombari B, Marchi E, Castagnoli A, Venturelli C, Sarti M, et al. Performance of Candida albicans germ tube antibodies (CAGTA) and its association with (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan (BDG) for diagnosis of invasive candidiasis (IC). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(1):39-43. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.007
 99. Trovato L, Astuto M, Castiglione G, Scalia G, Oliveri S. Diagnostic surveillance by Candida albicans germ tube antibody in intensive care unit patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(5):778-84. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.02.001
 100. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Alonso R, Martos C, Guinea J, et al. Candida biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(8):2354-61. DOI: 10.1093/jac/dkv090
 101. Dichtl K, Seybold U, Wagener J. Serological biomarkers of candidemia: a retrospective evaluation of three assays. *Infection*. 2019;47(2):217-24. DOI: 10.1007/s15010-018-1224-3
 102. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5). DOI: 10.1128/jcm.01909-17
 103. Mikulska M, Giacobbe DR, Furfaro E, Mesini A, Marchese A, Del Bono V, et al. Lower sensitivity of serum (1,3)- β -d-glucan for the diagnosis of candidaemia due to Candida parapsilosis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(7):646.e5-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.020
 104. Cuenca-Estrella M, Bassetti M, Lass-Flörl C, Rácil Z, Richardson M, Rogers TR. Detection and investigation of invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 1:i15-24. DOI: 10.1093/jac/dkq438
 105. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(2):665-70. DOI: 10.1128/jcm.01602-10
 106. Chen B, Xie Y, Zhang N, Li W, Liu C, Li D, et al. Evaluation of Droplet Digital PCR Assay for the Diagnosis of Candidemia in Blood Samples. *Front Microbiol*. 2021;12:700008. DOI: 10.3389/fmicb.2021.700008
 107. White PL, Alanio A, Brown L, Cruciani M, Hagen F, Gorton R, et al. An overview of using fungal DNA for the diagnosis of invasive mycoses. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022;22(2):169-84. DOI: 10.1080/14737159.2022.2037423
 108. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014;5(1):161-9. DOI: 10.4161/viru.26187
 109. El Zakhem A, Saad H, Tayyar R, Kanj SS. Controversies in Candida management. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46 Suppl 1:S43-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.008

110. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1225-38. DOI: 10.1007/s00134-017-4731-2
111. Stover KR, Kenney RM, King ST, Gross AE. Evaluation of the Use of Novel Biomarkers to Augment Antimicrobial Stewardship Program Activities. *Pharmacotherapy.* 2018;38(2):271-83. DOI: 10.1002/phar.2069
112. Bloos F, Held J, Schlattmann P, Brillinger N, Kurzai O, Cornely OA, et al. (1,3)- β -D-glucan-based diagnosis of invasive *Candida* infection versus culture-based diagnosis in patients with sepsis and with an increased risk of invasive *Candida* infection (CandiSep): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):472. DOI: 10.1186/s13063-018-2868-0
113. Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2001-14. DOI: 10.1007/s00134-020-06240-x
114. De Pascale G, Posteraro B, D'Arrigo S, Spinazzola G, Gaspari R, Bello G, et al. (1,3)- β -D-Glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial. *Crit Care.* 2020;24(1):550. DOI: 10.1186/s13054-020-03265-y
115. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Alonso R, Escribano P, et al. Potential role of *Candida albicans* germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia. *Med Mycol.* 2014;52(3):270-5. DOI: 10.1093/mmy/myt025
116. Guitard J, Isnard F, Tabone MD, Antignac M, Brissot E, Senghor Y, et al. Usefulness of β -D-glucan for diagnosis and follow-up of invasive candidiasis in onco-haematological patients. *J Infect.* 2018;76(5):483-8. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.01.011
117. Agnelli C, Bouza E, Del Carmen Martínez-Jiménez M, Navarro R, Valerio M, Machado M, et al. Clinical Relevance and Prognostic Value of Persistently Negative (1,3)- β -D-Glucan in Adults With Candidemia: A 5-year Experience in a Tertiary Hospital. *Clin Infect Dis.* 2020;70(9):1925-32. DOI: 10.1093/cid/ciz555
118. Dobiáš R, Káňová M, Petejová N, Písti Š K, Bocek R, Krejčí E, et al. Combined Use of Presepsin and (1,3)- β -D-glucan as Biomarkers for Diagnosing *Candida* Sepsis and Monitoring the Effectiveness of Treatment in Critically Ill Patients. *J Fungi (Basel).* 2022;8(3). DOI: 10.3390/jof8030308
119. Wei S, Wu T, Wu Y, Ming D, Zhu X. Diagnostic accuracy of *Candida albicans* germ tube antibody for invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(4):339-45. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.017
120. Monday LM, Parraga Acosta T, Alangaden G. T2Candida for the Diagnosis and Management of Invasive *Candida* Infections. *J Fungi (Basel).* 2021;7(3). DOI: 10.3390/jof7030178
121. Beyda ND, Alam MJ, Garey KW. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of *Candida* species using seeded blood samples. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(4):324-6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.007
122. Steuber TD, Butler L, Sawyer A, Chappell R, Edwards J. Comparison of blood cultures versus T2 *Candida* Panel in management of candidemia at a large community hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):997-1001. DOI: 10.1007/s10096-020-04144-8
123. Quirino A, Scaglione V, Marascio N, Mazzitelli M, Garofalo E, Divenuto F, et al. Role of the T2Dx magnetic resonance assay in patients with suspected bloodstream infection: a single-centre real-world experience. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):113. DOI: 10.1186/s12879-022-07096-w
124. Honore PM, Redant S, Preseau T, Moorthamers S, Kaefer K, Barreto Gutierrez L, et al. T2MR can be used as a non-culture-based test together with biomarkers to improve detection of *Candida* in the bloodstream and reduce time delay in treating invasive candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(3):327-9. DOI: 10.1080/14787210.2021.1964954
125. Gill CM, Kenney RM, Hencken L, Mlynarek ME, Alangaden GJ, Samuel LP, et al. T2 *Candida* versus beta-D-glucan to facilitate antifungal discontinuation in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95(2):162-5. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.04.016
126. Muñoz P, Vena A, Machado M, Martínez-Jiménez MC, Gioia F, Gómez E, et al. T2MR contributes to the very early diagnosis of complicated candidaemia. A prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_4):iv13-iv9. DOI: 10.1093/jac/dky048
127. Muñoz P, Vena A, Machado M, Gioia F, Martínez-Jiménez MC, Gómez E, et al. T2Candida MR as a predictor of outcome in patients with suspected invasive candidiasis starting empirical antifungal treatment: a prospective pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_4):iv6-iv12. DOI: 10.1093/jac/dky047
128. Giannella M, Pankey GA, Pascale R, Miller VM, Miller LE, Seitz T. Antimicrobial and resource utilization with T2 magnetic resonance for rapid diagnosis of bloodstream infections: systematic review with meta-analysis of controlled studies. *Expert Rev Med Devices.* 2021;18(5):473-82. DOI: 10.1080/17434440.2021.1919508
129. Falces-Romero I, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Mingorance J, García-Rodríguez J, Cendejas-Bueno E. Epidemiology of bloodstream *Candida* species in a Spanish tertiary care hospital as a guide for implementation of T2MR (T2CANDIDA®) for rapid diagnosis of candidemia. *Med Mycol.* 2021;59(4):350-4. DOI: 10.1093/mmy/myaa056
130. Seitz T, Holbik J, Hind J, Gibas G, Karolyi M, Pawelka E, et al. Rapid Detection of Bacterial and Fungal Pathogens Using the T2MR versus Blood Culture in Patients with Severe COVID-19. *Microbiol Spectr.* 2022;10(3):e0014022. DOI: 10.1128/spectrum.00140-22
131. Hesstvedt L, Gaustad P, Andersen CT, Haarr E, Hannula R, Haukland HH, et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: results from a Norwegian national study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):938-45. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.06.008
132. Rajendran R, Sherry L, Deshpande A, Johnson EM, Hanson MF, Williams C, et al. A Prospective Surveillance Study of Candidaemia: Epidemiology, Risk Factors, Antifungal Treatment and Outcome in Hospitalized Patients. *Front Microbiol.* 2016;7:915. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00915
133. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection.* 2016;44(2):205-

13. DOI: 10.1007/s15010-015-0845-z
134. Tedeschi S, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Cristini F, Cioni G, et al. Epidemiology and outcome of candidemia in internal medicine wards: A regional study in Italy. *Eur J Intern Med*. 2016;34:39-44. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.08.020
135. Tadeu L, Talarmin JP, Gastinne T, Bretonnière C, Miegerville M, Le Pape P, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study. *Mycoses*. 2016;59(5):296-303. DOI: 10.1111/myc.12470
136. Toda M, Williams SR, Berkow EL, Farley MM, Harrison LH, Bonner L, et al. Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia - Four Sites, United States, 2012-2016. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68(8):1-15. DOI: 10.15585/mmwr.ss6808a1
137. Medeiros MAP, Melo APV, Bento AO, Souza L, Neto FAB, Garcia JB, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221033. DOI: 10.1371/journal.pone.0221033
138. Israel S, Amit S, Israel A, Livneh A, Nir-Paz R, Korem M. The Epidemiology and Susceptibility of Candidemia in Jerusalem, Israel. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:352. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00352
139. de Oliveira CS, Colombo AL, Francisco EC, de Lima B, Gandra RF, de Carvalho MCP, et al. Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(1):101041. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.11.006
140. ., Mirza A, Senol E, Kalkanci A. Epidemiology and Risk Factors of Candidemia Among Hospitalized Patients in a Turkish Tertiary Care Hospital. *Clin Lab*. 2022;68(1). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2021.210526
141. Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, Bilgic Z, Asilturk D, Hasanoglu I, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses*. 2021;64(9):1083-91. DOI: 10.1111/myc.13332
142. Macauley P, Epelbaum O. Epidemiology and Mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: Overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. *Mycoses*. 2021;64(6):634-40. DOI: 10.1111/myc.13258
143. Rajni E, Singh A, Tarai B, Jain K, Shankar R, Pawar K, et al. A High Frequency of Candida auris Blood Stream Infections in Coronavirus Disease 2019 Patients Admitted to Intensive Care Units, Northwestern India: A Case Control Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(12):ofab452. DOI: 10.1093/ofid/ofab452
144. Ayalon O, Cohen MJ, Orenbuch-Harroch E, Sviri S, van Heerden PV, Korem M. Invasive fungal infections in critically ill COVID-19 patients in a large tertiary university hospital in Israel. *J Crit Care*. 2022;69:154004. DOI: 10.1016/j.jcrc.2022.154004
145. Jia X, Li C, Cao J, Wu X, Zhang L. Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia: a six-year retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(9):1717-24. DOI: 10.1007/s10096-018-3304-9
146. Liu F, Zhong L, Zhou F, Zheng C, Zhang K, Cai J, et al. Clinical Features, Strain Distribution, Antifungal Resistance and Prognosis of Patients with Non-albicans Candidemia: A Retrospective Observational Study. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3233-46. DOI: 10.2147/idr.s323583

Fernando Rodríguez-Artalejo¹ 
Julián Ruiz-Galiana² 
Rafael Cantón³ 
Pilar De Lucas Ramos⁴ 
Alejandra García-Botella⁵ 
Alberto García-Lledó⁶ 
Teresa Hernández-Sampelayo⁷ 
Javier Gómez-Pavón⁸ 
Juan González del Castillo⁹ 
Mari Cruz Martín-Delgado¹⁰ 
Francisco Javier Martín Sánchez¹¹
Manuel Martínez-Sellés¹² 
José María Molero García¹³ 
Santiago Moreno Guillén¹⁴
Dario García de Viedma¹⁵ 
Emilio Bouza¹⁶ 

COVID -19: On the threshold of the fifth year. The situation in Spain

¹Department of Public Health. Autonomous University. Madrid
²Internal Medicine Service. Ruber International Hospital. Madrid.
³Microbiology Service. Ramón y Cajal Hospital and Ramón y Cajal Institute for Health Research (IRYCIS). Spanish Network for Research in Infectious Pathology (REIPI). Madrid.
⁴Emeritus. Pneumology Service. Gregorio Marañón General University Hospital, Complutense University. Madrid
⁵General Surgery Service. San Carlos University Clinical Hospital. Complutense University. Madrid.
⁶Cardiology Service. Prince of Asturias Hospital. University of Alcalá. Madrid.
⁷Pediatrics and ACES Service. Gregorio Marañón General University Hospital, Complutense University. Madrid.
⁸Geriatrics Service. Central Hospital of the Red-Cross. Alfonso X el Sabio University. Madrid
⁹Emergency Service. San Carlos University Clinical Hospital. Complutense University. Madrid.
¹⁰Intensive Medicine Service. Torrejón University Hospital. Francisco de Vitoria University. Madrid
¹¹Emergency Service. San Carlos University Clinical Hospital. Complutense University. Madrid.
¹²Cardiology Service. Gregorio Marañón General University Hospital, European University. Madrid
¹³Family Medicine. Infectious diseases. Madrid.
¹⁴Infectious Diseases Service. Ramón y Cajal Hospital. University of Alcalá de Henares. Madrid.
¹⁵Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (Microbial Genomics Laboratory). General University Hospital Gregorio Marañón. Gregorio Marañón Health Research Institute. CIBERES. Cyber of Respiratory Diseases Madrid.
¹⁶Clinical Emeritus, Community of Madrid. Clinical Microbiology and Infectious Diseases Service of the Gregorio Marañón General University Hospital, Complutense University. CIBERES. Cyber of Respiratory Diseases. Madrid.

Article history

Received: 7 November 2023; Accepted: 17 November 2023; Published: 27 November 2023

ABSTRACT

Despite having emerged from pandemic status, the incidence of COVID-19 episodes has recently increased in Spain, including pediatric cases and admissions to Intensive Care Units. Several recombinant variants are circulating among us, particularly XBB arising from two Omicron BA.2 sublineages with mutations in the genes encoding the spike proteins that could increase binding to the ACE2 receptor and be more prone to immune escape. Faced with these, 3 pharmaceutical companies have developed vaccines adapted to the XBB.1.5 sublineage that are already available for administration in our setting with risks that should not be different from those of previous mRNA vaccines and with clearly favorable benefit/risk ratios. They should be applied to patients with potential for poor COVID-19 evolution and to collectives that have a particular relationship of proximity with them. Their application should be understood not only from a perspective of individual convenience but also from that of collective responsibility. The most convenient seems to be a simultaneous immunization

of COVID-19 and influenza in our environment. In the therapeutic aspect, there is little to expect right now from antisera, but the already known antiviral drugs are still available and indicated, although their efficacy will have to be reevaluated due to their impact on populations that are mostly immunized and with a better prognosis than in the past. In our opinion, it is necessary to continue to make a reasonable and timely use of masks and other non-pharmacological means of protection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV2, vaccines, recombinant variants, antivirals, masks, influenza, nirmatrelvir-ritonavir, remdesivir, molnupiravir.

COVID-19: A las puertas del quinto año

RESUMEN

Pese a haber salido de la situación de pandemia, la incidencia de episodios de COVID-19 ha aumentado recientemente en España, incluidos los casos pediátricos y los ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos. Circulan entre nosotros diversas variantes recombinantes, particularmente la XBB surgidas de dos sublinajes Omicron BA.2 con mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la espícula y que pudieran aumentar la unión al receptor ACE2 y ser más propensas al escape inmune. Frente a ellas, 3 empresas farmacéuticas

Correspondence:
Emilio Bouza Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Madrid
E-mail: emilio.bouza@gmail.com
All authors belong to the Scientific Committee on COVID-19 of the Madrid College of Physicians (ICOMEM).

han elaborado vacunas adaptadas al sublinaje XBB.1.5 que ya se encuentran disponibles para su administración en nuestro medio con riesgos que no deben ser diferentes a los de las vacunas mRNA previas y con relaciones beneficio/riesgos claramente favorables. Deben aplicarse a pacientes con potencial de mala evolución de COVID-19 y a los colectivos que tienen una particular relación de proximidad con ellos. Su aplicación debe ser entendida no sólo desde una perspectiva de conveniencia individual sino desde la de la responsabilidad colectiva. Lo más conveniente parece hacer una inmunización simultánea de COVID-19 y gripe en nuestro medio. En el aspecto terapéutico hay poco que esperar ahora mismo de los antisueros pero siguen estando disponibles e indicados los fármacos antivirales ya conocidos aunque su eficacia tendrá que reevaluarse por su impacto en poblaciones mayoritariamente inmunizadas y con pronóstico mejor que las de tiempos pasados. A nuestro juicio, es necesario seguir haciendo un uso razonable y puntual de mascarillas y otros medios no farmacológicos de protección.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV2, vacunas, variantes recombinantes, antivirales, mascarillas, gripe, nirmatrelvir-ritonavir, remdesivir, molnupiravir

INTRODUCTION

Nearly 4 years into the SARS-CoV-2 pandemic infection, COVID-19 is far from being a disease that has been overcome [1-3]. Undoubtedly, the achievements of mass vaccination of a large part of the world's population and antiviral treatment have saved more human lives than few other preventive or therapeutic measures taken with any disease in the past. Nevertheless, COVID-19 episodes continue to occur and continue to cause hospital admissions and ICU stays. Society and the scientific world seem, however, to want to look the other way and much of society, including many practitioners, questions the need and safety of a new round of vaccination, even though new recombinant viral variants threaten the protection of the immune system [4-6]. The role of some previously effective therapeutic measures and their indication under the new circumstances is also questioned.

Therefore, the Committee on COVID-19 and Emerging Pathogens of the Official College of Physicians of Madrid (ICOMEM) has updated the available information on issues such as the incidence of COVID-19 episodes, the viral variants circulating in Spain and the efficacy of antiviral treatments. But fundamentally, the need and safety of a new round of vaccination and its ethical aspects were analyzed. As on previous occasions, the Committee has tried to answer questions that seemed pertinent and opportune at the present time, which are described below.

WHAT DO WE KNOW ABOUT THE EVOLUTION OF THE COVID-19 PANDEMIC THROUGHOUT 2023 BOTH OUTSIDE AND INSIDE SPAIN?

Given the favorable evolution of the COVID-19 pandemic, in March 2022 the surveillance system for this disease was

modified to focus on cases diagnosed in the most vulnerable persons (e.g., those over 60 years of age), in high-risk settings (e.g., nursing homes) and in severe cases. In addition, in order to know the trend of mild infections in the general population, the records of acute respiratory infection in Primary Health Care are incorporated into the surveillance. Likewise, the information derived from the sentinel system of Acute Respiratory Infections (IRAS) and Severe Acute Respiratory Infections (IRAG) is incorporated [7].

According to Report No. 181 on the situation of COVID-19 in Spain (the most recent available), prepared by the National Epidemiology Center from data reported by the autonomous communities to the National Epidemiological Surveillance Network [8], the most noteworthy aspects of the recent evolution of the COVID-19 pandemic are the following:

(a) The cumulative incidence and mortality due to COVID-19 in persons aged 60 years and older is stable throughout 2023. The cumulative incidence values correspond to those of "controlled circulation" according to the thresholds defined in the surveillance strategy [7] and mortality remains at the lowest levels since the beginning of the pandemic.

b) The percentage of ICU admissions among hospitalized patients appears to remain stable in all age groups from week 16/2023 to week 23/2023.

c) Case fatality among hospitalized patients is also stable in all age groups from week 16/2023 to week 23/2023 [8].

On the other hand, from Primary Care data [9], in week 35/2023 (first week of September 2023) the incidence rate of COVID-19 in Primary Care was 137.3 cases per 100,000 population, with an increase from week 26/2023 (30 cases per 100,000). The hospitalization rate for COVID-19 stood at 3 cases per 100,000, with increasing fluctuations since week 26/2023 (0.52 cases per 100,000). However, at least for the time being, the hospitalization rate is not higher than that observed in the spring and part of the summer of this same year. Among hospitalized patients, the highest rates are observed in the group over 79 years of age.

Finally, the overall rate of ARI in Primary Care in week 35/2023 stood at 338.2 cases per 100,000 population with upward fluctuations since week 28/2023 (232.7 cases per 100,000). The SARS-CoV-2 positivity rate was 40.6%.

Regarding the global situation, according to data from the latest "Weekly epidemiological update on COVID-19" (1 September 2023) of the World Health Organization (WHO) [10], in the latest 28-day period (31 July to 27 August 2023), more than 1.4 million new cases of COVID-19 and more than 1.800 deaths, an increase of 38% and a decrease of 50%, respectively, compared to the previous 28 days. Three WHO regions reported increases in the number of cases in the last 28-day period, while two regions reported decreases. While three WHO regions reported decreases in the number of deaths, the Eastern Mediterranean and Western Pacific regions reported increases in the number of deaths. As is well known, currently, reported cases do not accurately represent infection rates due to reduced global testing and reporting.

WHAT IS HAPPENING IN SPECIAL POPULATIONS SUCH AS THOSE REQUIRING INTENSIVE CARE, PEDIATRIC PATIENTS OR PREGNANT WOMEN?

Since the beginning of the SARS CoV-2 pandemic, 56,249 patients have been admitted to Spanish ICUs and since 28/03/2022, 6,736 patients, which represents 0.4% of all patients according to report 181 of the ISCIII- CNE as of June 30, 2023 [11]. At the international level, "Our World Data" of June 7, 2023 shows data on patients admitted to ICUs in the United States (856), Germany (171) and Spain (122) with a trend of increasing cases in the first weeks of September in the United States (1,966 cases) relating to the increase in global cases [12].

The current profile of ICU patients is heterogeneous, with patients with comorbidity and immunosuppression predominating, although healthy patients are also admitted. The clinical characteristics of patients with COVID 19 have evolved since the beginning of the pandemic due to vaccination and changes in therapeutic management. A study evaluating the evolution of patients from June 2021 to March 2023 shows a significant reduction in critically ill patients, with an increase in the age of the most severely ill patients and increased comorbidity without association with the presence or absence of vaccination [13]. Other studies show contradictory results, associating the absence of vaccination or incomplete vaccination with increased need for mechanical ventilation and consumption of ICU resources without influencing mortality [14]. A recent study comparing the evaluation of patients with influenza admitted to ICU with patients admitted for COVID-19 shows in the latter a longer stay and mortality despite being younger patients and with lower severity on admission [15].

The current situation of COVID-19 in the pediatric population in Spain remains controlled and stable in terms of the number of new cases, hospitalizations and mortality [16]. The vaccines against COVID19 have also demonstrated their efficacy and safety in pediatrics and their importance has been fundamental in controlling the pandemic [16,17].

At present (2023-2024) vaccination against COVID-19 is recommended only in children who are at higher risk of complications or serious conditions in case of infection, which are:

- From 6 months-59 months: children with severe immunosuppression and risk groups,
- From 5 years-59 years: people institutionalized in centers for the disabled or closed institutions; immunosuppressed; and cohabitants with people with a high degree of immunosuppression. Also in case of cohabitation with people over 60 years old or with risk factors.

In the case of pregnant women, it is recommended to vaccinate pregnant women in any trimester of gestation and women up to 6 months after delivery, who have not been previously vaccinated during pregnancy, since the benefit of vaccinating pregnant women in the Omicron era has been demonstrated [18].

WHAT VARIANTS HAVE CIRCULATED DURING THIS YEAR IN THE WORLD AND IN SPAIN?

During the year 2023, a new phenomenon has occurred in the evolution of SARS-CoV-2 lineages with the emergence of recombinant variants, resulting from the existence of patients coinfecting with more than one strain. Systems have been developed for the optimized identification of these coinfections from whole genome sequences, which allow determining that these recombinant variants have existed throughout the pandemic, contributing to the evolutionary acquisition of diversity in this virus, together with the accumulation of sequential mutations [19]. However, the evolutionary advantages of recombination arise especially when the co-infecting strains are markedly different; hence, attention began to be paid to the recombination phenomenon when the genomic diversity of circulating SARS-CoV-2 was highest, during the Omicron waves, when the BA.1, BA.2, BA.5 lineages, among others, were prevalent [20].

Among these new variants, the recombinant XBB emerged from the rearrangement of two Omicron BA.2 sublineages, which was a marked immune escape. Its emergence led to a decrease in the prevalence of the Omicron lineages (BA.2, BA.5, BQ, among others) that had dominated the pandemic during 2022. XBB descendants have ended up causing more than 90% of the global cases [21]. Several variants emerged from the evolution of this XBB recombinant, among them, XBB.1.5 was the one that ended up being dominant (globally in February 2023 and in March in Spain). This variant adds to the immune escape provided by its parent XBB, a mutation at position 486 of the gene coding for the spike, which increases its ability to bind to the ACE2 receptor [22].

This transformation in the epidemiology of the virus has led to the de-escalation of the variants of concern (VOCs) to which we were accustomed [23]. Now, we only have a call for monitoring of several variants of interest (VOI) or variants under monitoring (VUM), which share mutations with those VOCs but without showing increases in severity or immune escape.

This new situation has led to a somewhat different approach to variant monitoring. As opposed to the usual variant/lineage-specific monitoring, there has been a shift to labeling constellations of genetic traits shared by a set of lineages. Following this approach, the latest VOI assignment in August 2023 [23] is an umbrella for several lineages of recombinant XBB.1.5, which share a battery of relevant mutations, hence its definition as XBB.1.5-like. This group, in turn, is divided into those that do or do not add the F456L mutation, which presents some laboratory evidence of association with immune escape. Among the lineages included under this new collective category of VOIs, causing most cases at present, EG.5 (which has derived in EG.5.1) [5] stands out with a particularly high representativeness within the group, which would suggest greater transmissibility.

To these VOIs, we must add VUMs to which we are beginning to pay special attention, although they still accumu-

late a number of identifications below what would justify their consideration as VOIs. Among them, there is BA.2.86, (non-XBB lineage) with scarce representativeness both globally (37 cases in UK) and in our country (4 cases; data 11 September) [24], but which is being monitored as a candidate to succeed in dispersal in the immediate future. Similarly, another non-XBB lineage is monitored that is showing an increasing trend, DV.7.1, which appears to be especially common in Spain (364 of the 960 global sequences, September 2023), with a higher number of mutations (some with immune escape potential) and evolutionary divergence than observed in other lineages.

DO WE EXPECT VARIANTS WITH GREATER VIRULENCE IN THE NEAR FUTURE?

The existence of numerous circulating variants of SARS-CoV-2 arising either by accumulation of sequential mutations in majority variants of Omicron (BA.1, BA.2, BA.4, BA.5 among others), or by recombination among them, makes it difficult to predict their persistence over time, the speed of their dissemination and their virulence [25]. This will depend on the degree of adaptation to the respiratory tract epithelium, its persistence and transmissibility during infection and the possible immunological escape derived from modifications in its spicule. It will also depend on the different impact on vaccinated individuals, on unvaccinated individuals, on those with hybrid immunity (vaccination plus infection) or even on those who, after more than three and a half years of pandemic, have not suffered an episode of COVID-19 and have not been vaccinated [26].

The major selection factor in the evolution of SARS-CoV-2 continues to be the number of infected individuals, the persistence in the infected person and its transmissibility. The first ones (VOC, Alpha, Beta and Gamma, emerged independently in different parts of the world geographically distant from each other [27]. They had a significant number of mutations in their spicule with respect to the original Wuhan strain, only surpassed later by mutations in the Omicron variant. The emergence of the latter variant in November 2021 when Delta was dominant was a surprise in the evolution of SARS-CoV-2. It became classified as a VOC when it was shown to be easily transmitted and widely geographically dispersed. However, the reduced ability to generate severe manifestations, partly due to high vaccination rates in the population, meant that this variant (actually three subvariants BA.1, BA.2 and BA.3) was considered a lesser evil in the evolution of SARS-CoV-2 despite the risk of its persistence over time [28]. Unfortunately, Omicron variants could cause reinfections more frequently than their predecessors, even in the vaccinated population, although not more virulent [25].

A noteworthy aspect is the presentation of the current vaccines and the recommendation by the FDA and EMA to include the Omicron XBB.1.5 variant (or those that generate protection against it) [29]. Therefore, the current emergence of other variants such as EG.5 or EG.5.1 derived from XBB.1.9.2 that present a similar spicule to XBB.1.5 suggests that this vac-

cine protects against these new subvariants [5]. However, they include the F456L mutation in EG.5 and additionally Q52H in EG.5.1, both of which are associated with lower neutralizing antibody protection and thus may hinder the efficacy of the new ones. They are also associated with greater transmissibility, although not with greater severity [30].

The emergence of new variants with greater virulence will depend on their evolution in undetected reservoirs, either in asymptomatic persons or with minor symptoms or even in animals, and on the chronicity of the infection. In patients with immunosuppression and pharmacological treatment, this emergence can be minimized with combination treatment strategies that reduce the emergence of possible mutations and recombination between different variants [25].

WHAT IS THE IMMUNE STATUS OF THE SPANISH POPULATION AT THIS TIME?

The first seroprevalence studies against SARS-CoV-2 were carried out at the beginning of the pandemic. Between April and May 2020 the population-based eneCOVID study in Spain included 61,075 participants [31] and the overall seroprevalence was 5% with wide variations depending on the geographical area (from 10% in Madrid to <3% in coastal areas). Predictably, most of the population had not yet had contact with the virus.

A second study, in May 2022 in Navarra, including 1,461 persons over 5 years of age [32] estimated that more than 30% of the population had been diagnosed with COVID-19 and more than 90% over 5 years of age had received a complete vaccination regimen. Anti-N antibodies (as evidence of past infection) were detected in 58.9% of the population studied and anti-S antibodies (as evidence of vaccination) in 92.7%. At that time, therefore, most of the population had developed antibodies by natural infection, vaccination or both in this region of Spain. It is very likely that the figures at those dates are extrapolable and will be maintained or have increased by 2023 in the rest of the Spanish population.

Some figures from other countries reflect the situation described in Navarra. In the United States, unpublished CDC data reveal that in the last four months of 2022, 47.7% of the population had acquired hybrid immunity, 22.6% by infection and 26.1% by vaccination. Only 3.6% of the population did not have antibodies against SARS-CoV-2.

Therefore, at this time of post-pandemic and vaccination, only a small percentage of the population would not have antibodies to the virus, although the figure may be higher in older or immunocompromised people.

ARE THERE VACCINES AGAINST THE NEW VARIANTS, WHAT ARE THEY AND WHO PRODUCES THEM?

Vaccination during 2022 was carried out with a bivalent preparation that included the original Wuhan variant and

BA.5, which was the dominant variant. It showed superior protection to monovalent, especially in immunocompromised individuals, although protection decreased over time and could disappear four months after vaccination [33].

Newer Omicron sublineages (XBB.1 and derivatives) have greater immune escape, with which the decline in long-term protection is accelerated. Therefore, WHO and other agencies (EMA, FDA, ECDC and ICMRA) recommend a monovalent vaccine adapted to some sublineage of XBB.1, preferably XBB.1.5, which is the Omicron sublineage with the highest immune escape so far [10,34-36].

Currently, three companies have developed vaccines adapted to the XBB.1.5 sublineage. Comirnaty® (Pfizer) has been approved by the regulatory agencies and is already available for distribution and administration in Spain. Spikevax® (Moderna) is also approved, and Nuvaxovid (Novavax) is still pending approval. All three vaccines have shown neutralizing capacity against XBB.1.5 and also against EG.5.1 (Eris) and BA.2.86 (Pirola) sublineages [37].

WHAT ARE THE BENEFITS AND RISKS OF A NEW VACCINATION?

During the pandemic, clinical trials and epidemiological studies with real-life data have characterized the benefits of different vaccines against COVID19 and pharmacovigilance systems have identified adverse events associated with their use [38]. Since then, independent academic groups and regulatory agencies have conducted many benefit-risk analyses of each vaccine. In general, these analyses compare the benefits of the vaccine, in terms of reduced infections, hospitalizations, ICU admissions, and COVID-19 deaths, as well as deaths from all causes, with the risk of the same type of outcome events (hospitalizations, ICU admission, etc.) resulting from adverse effects of the vaccine. To reduce uncertainty, several scenarios of risk of infection and complications of COVID-19, and of benefits and risks of the vaccine are considered. Analyses are often done separately in each sex, in major age groups, and in some specific population groups, as the risk of COVID-19 complications, and the benefits and adverse effects of vaccination may vary among them [39,40]. In addition, benefit-risk analyses are performed both at the general population level (which includes vaccinated and unvaccinated following a mass vaccination strategy, and which considers potential benefits by reducing transmission in the population, vaccine availability, vaccine coverage, various levels of transmission in the population, etc.) and at the individual level (only in the vaccinated, where simply receiving versus not receiving the vaccine is compared) [41].

In all age and sex groups in which a vaccine has been approved against COVID-19, the benefit-risk ratio has been very favorable. Subsequently, public health authorities have established priority or target groups for vaccination (generally the most vulnerable), which have the best benefit-risk ratio. For the mRNA vaccines adapted to the new SARS-CoV-2 variants

to be used in this vaccination campaign, the benefit-risk analyses have considered all available evidence [42], and suggest that the relationship will be very favorable [43]. There are three key elements to this:

i) The updated mRNA vaccines are manufactured with a similar process as the previous formulations. Therefore, the same risks are expected after administration.

ii) The degree of neutralization observed by the updated vaccines appears to be similar to that observed with earlier versions of vaccines against previous variants.

iii) The benefit-risk profile of the previously licensed and approved COVID-19 mRNA vaccines is well known, as they have been administered to hundreds of millions of people worldwide.

Finally, in a mathematical modeling exercise conducted by ECDCs on a vaccination campaign in autumn 2023 with an optimistic scenario of high vaccine uptake among individuals over 60 years of age (target group), it is expected to prevent between 21% and 32% of the cumulative total of COVID-19-related hospitalizations in all ages in all EU countries until February 28, 2024. Prevention benefits are greater when targeting people aged 60 years or older rather than 80 years or older. However, they are similar when the target group is people aged 50 years or older or 60 years or older. This type of evidence, together with other logistical, economic and population acceptability evidence, usually guides decisions on which age groups to vaccinate in order to maximize the benefit-risk ratio [44].

WHO SHOULD BE VACCINATED AND WHEN?

A single dose of the current mRNA vaccines is currently recommended, regardless of whether they are "naive" vaccinees (new, without previous vaccination) or booster vaccinations at any stage of the COVID-19 vaccination schedule. The recommendations are for two risk groups:

* A first group, to decrease complications and morbimortality, in at-risk patients, whether they are "naive", or whether or not they are up to date with their vaccination schedule (if they had recently passed COVID-19, they should wait at least 3 months). They should receive a new dose of vaccine:

- All persons 60 years of age and older regardless of comorbidity and usual residence (domicile/institution).

- Men under 60 years of age with any of the following situations: Long-term inmates in closed institutions such as centers for the disabled or any other type of institution (prisons). It does not include schools, universities.

- Pregnant women in any trimester of gestation and during the puerperium if they are not vaccinated (up to 6 months after delivery).

- Patients with Diabetes Mellitus.

- Morbid obesity.

- Diseases with cognitive dysfunction, especially Down Syndrome and dementia.

- Chronic cardiovascular, neurological, respiratory, chronic kidney disease (including nephrotic syndrome), chronic liver disease (including alcoholism) and chronic coagulation and bleeding disorders.
- Cancer and hematological malignancies.
- Primary or acquired immunosuppression due to infections (HIV), drugs (cortisol, immunosuppressants, ...), asplenia, as well as transplant recipients.

*A second group consists of healthcare and non-healthcare personnel who work or live with risk groups (e.g. students of health sciences, caregivers and family caregivers of the elderly, the disabled or the immunosuppressed). This group also includes state security forces, firefighters, and civil defense. The objective of vaccination in this population group is two-fold:

-To reduce the impact and maintenance of critical and essential services to the community: health care and citizen protection.

-To avoid the transmission of disease to risk groups.

The American CDC clearly indicates COVID-19 vaccination of the entire population over 6 months of age with different vaccination protocols. This is undoubtedly a top recommendation, but at the present time it is not well supported by population studies showing a less severe clinical picture than the variants prior to the current Omicron. There is, instead, sufficient evidence that in at-risk populations with an up-to-date vaccination schedule, the morbidity and mortality of COVID-19 is much lower than in the unvaccinated [45-48]. Thus, it seems more reasonable in terms of both clinical and economic efficiency to limit the recommendation to risk groups.

IS IT CONVENIENT TO ASSOCIATE VACCINATION AGAINST COVID WITH VACCINATION AGAINST INFLUENZA?

The loss of protection that occurs months after vaccination against COVID makes it necessary to implement strategies that facilitate periodic revaccination. One strategy for this is simultaneous vaccination for COVID and influenza, which reduces the logistical complication of running two separate campaigns. This approach involves analyses related to safety, due to a possible increase in reactogenicity and adverse effects, and also to effectiveness due to possible interactions in the immune response to both vaccines.

With regard to safety, a trial published in 2022 [49] comparing safety and efficacy in two population groups, one with simultaneous administration of COVID and influenza vaccine and the other with COVID vaccination alone, showed that, although the symptoms related to reactogenicity were greater in the group in which both vaccines were administered simultaneously, the serious or unexpected adverse effects did not differ between the groups. The results have been confirmed in two other trials [50,51] and in a systematic review published in 2023 [52].

There are discrepancies regarding immunogenicity. While some studies highlight similar efficacy with vaccination for COVID-19 alone and with coadministration with influenza [50-52], others indicate lower immunogenicity when the two vaccines are administered together, although efficacy is maintained [53-55]. These studies conclude that further research is needed.

In view of the above, Spanish health organizations recommend simultaneous administration of both vaccines, COVID-19 and influenza [56]. From a practical point of view, there are two circumstances in which joint administration is not advisable: 1) having COVID-19 or having received a dose of the vaccine in the previous three months and 2) if either of the two vaccines could have caused a relevant adverse effect, in which case it seems more prudent to administer them separately or even, considering the risk/benefit balance on an individual basis, to avoid one of the two.

WHAT SHOULD BE THE ANTIVIRAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 AT THE PRESENT TIME?

Antiviral treatment at the present time has controversial aspects due fundamentally to the fact that we are dealing with a patient population different from the one in which the drugs were originally tested. Most COVID-19 patients today are either vaccinated, have had one or more episodes of COVID-19, or both. Moreover, the circulating virus variants are also not those of yesteryear and past clinical trials may not accurately reflect present circumstances [57]. Rebound episodes have been described, both of clinical symptoms and viral load that were not previously contemplated (1 to 14%, according to different studies), which seems to be favored by antiviral treatment [58-61].

With these premises, we believe that antiviral drugs still have a clear indication in the early treatment of patients with COVID-19 and risk factors for a poor clinical course, particularly when other treatments such as monoclonal antibodies do not seem effective at present. Several institutions have issued recent recommendations on various aspects of treatment and in particular on antiviral treatment [62,63].

Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid), which received full FDA approval in May 2023, is the antiviral drug of choice for outpatients and the most frequently prescribed antiviral drug. This drug reduces the risk of severe illness, including hospitalization and death, by approximately half in high-risk individuals (elderly, immunocompromised, and patients with underlying neurological and cardiovascular disease), regardless of vaccination status. However, despite its efficacy, many people at increased risk of severe disease are not prescribed this drug. There are believed to be several reasons for this underuse, but the potential for drug-drug interactions and fear of a rebound effect are commonly cited.

It is a drug that acts by inhibiting viral proteases that generate the structural and functional proteins necessary for viral replication. Its oral absorption facilitates its administration and it has mild and transient side effects.

Due to the low levels and short half-life of Nirmatrelvir, it should be coadministered together with Ritonavir, which works as a potent CYP3A inhibitor that boosts plasma levels. It generates incompatibilities with other frequently used drugs and natural preparations, which make it necessary to temporarily suppress or modify their doses, if possible, as in the case of statins or amiodarone. Nirmatrelvir-ritonavir cannot be used in hepatic insufficiency and cannot be used in severe renal insufficiency ($\text{Ccr} < 30 \text{ ml/min}$) and the dose should be reduced in patients with other degrees of renal insufficiency. Nirmatrelvir-Ritonavir can be administered to pregnant women [64-69].

Remdesivir (Veklury) [70] is a broad-spectrum, RNA polymerase inhibitor antiviral that is administered intravenously usually for 5 days in hospitalized patients. Longer courses have not been associated with greater efficacy [71,74-78]. In contrast, shorter treatments (3 days) have also been tested to avoid hospitalization in patients with mild-moderate COVID-19 and with risk factors [70] for poor outcome. Remdesivir is recommended for the treatment of COVID-19 in admitted patients who do not require supplemental oxygen and who are at risk of poor outcome [63]. This includes patients with severe renal failure [79].

Aggregate data on the use of Remdesivir to treat all high-risk patients show a faster recovery time in those who received Remdesivir although there is no conclusive evidence of a survival benefit [80-82].

Remdesivir administration requires monitoring for side effects such as bradycardia or elevated transaminases.

Molnupiravir (Lagevrio), another antiviral previously tested in influenza, is a prodrug that acts as a false ribonucleoside analog, causing errors in RNA sequencing that can induce mutagenesis in the host. This contraindicates its use in pregnant women, especially in the period of embryogenesis and requires contraception during its use up to four days after its elimination and up to three months in men. It is not authorized in children. It is administered orally at a dose of 800 mg every 12 hours, for five days, does not require dose adjustment in hepatic or renal insufficiency, has no significant interactions and is well tolerated.

Nine randomized clinical trials were included in treatment with molnupiravir that enrolled 31,573 COVID-19 patients, of whom 15,846 received molnupiravir. The results of the meta-analysis showed that the molnupiravir group had a higher proportion in terms of clinical improvement and real-time PCR negativity. However, no significant differences were observed in terms of mortality, hospitalization, adverse events and serious adverse events. Its benefit in initial randomized trials, with a non-immunized population has been reduced [83,84], as with the other antivirals [84-86].

The EMA issued a document in February 2023 recommending rejection of marketing of this drug in the European Union.

Where the best therapeutic strategy is less well defined is in the immunosuppressed patient with persistently positive CRP, defined as a patient who remains positive one month af-

ter the clinical presentation. In this scenario, prolonged therapies (10 days) with a combination of antivirals (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir and even the use of monoclonal antibodies) have been tested. The evidence regarding their usefulness comes only from observational studies, but the use of remdesivir 200 plus Nirmatrelvir/Ritonavir 10 days in high-risk patients with prolonged COVID-19 or with COVID-19 relapses, may be useful to achieve viral clearance and avoid progression of COVID-19 [87].

The situation, therefore, of antiviral drug use, is in need of new clinical trials that are better suited to the current circumstances of the population. The number of ongoing clinical trials in this field is very high and drugs such as ensitrelvir and VV116 are promising [88-90].

The need to administer dexamethasone in patients requiring oxygen therapy to maintain $\text{Sat} > 93\%$ is well established. Finally, if there is elevation of biomarkers of inflammatory response ($\text{CRP} > 74 \text{ mg/L}$) or clinical failure of dexamethasone, the prescription of tocilizumab or baricitinib is recommended.

WILL IT BE NECESSARY TO RETURN TO NON-PHARMACOLOGICAL PREVENTIVE MEASURES?

The Council of Ministers of July 4, 2023 declared the end of the health crisis caused by COVID-19 in Spain, ending the obligatory use of masks. Despite this, their use is still highly recommended in symptomatic persons with respiratory processes and for individual protection of persons in whom SARS-CoV-2 infection can have very negative clinical repercussions (those over 80 years of age, ≥ 65 years with at least one severe chronic comorbidity or in any situation of immunosuppression or frailty). Masks may be indicated in these and other groups, if there is going to be a prolonged stay in crowded areas or when there is exposure to people with respiratory symptoms. Mask use is also recommended by healthcare personnel during direct clinical care of patients at high risk of poor outcome in case of COVID-19 (ICU, emergency, transplant unit, units or services of clinical care for immunocompromised patients), in primary care and in workers in residential homes for the elderly and people with disabilities [91,92].

From the scientific point of view, there is moderate evidence on the effectiveness of the combination of several of the non-pharmacological measures from observational studies and mathematical models (social distancing, isolation and quarantine, hand hygiene or the use of personal protective equipment and masks) [93-95]. They are generally considered to be effective in reducing virus transmission, reducing the need for hospital beds and the number of COVID-19 cases and deaths [94,96-99].

That said, international agencies and public health entities in different countries could recommend early adoption of non-pharmacological public health interventions for other population groups in the event of a notable increase in virus circulation and reported cases or in the face of the emergence of new, more transmissible and virulent SARS-CoV-2 variants.

WHAT ARE THE ETHICAL ASPECTS OF THE CURRENT RECOMMENDATION FOR VACCINATION AGAINST COVID-19?

Although vaccination against COVID-19 is not mandatory in Spain, special emphasis should be placed on the ethics of responsibility [100,101].

The vaccine is not only administered for personal benefit, but also to achieve the so-called herd protection. It would be an act of individual and collective solidarity where each vaccinated person protects the others. In addition, the responsibility of healthcare professionals is even greater as they contribute to the public debate by strengthening social trust in the healthcare sector, where one of their moral and labor principles is not to harm those they care for, in this case people with a higher risk of complications and morbidity and mortality if COVID-19 is transmitted to them. Unvaccinated healthcare personnel against COVID-19 put the most vulnerable population at serious risk.

The COVID-19 Committee of ICOMEM has pronounced in favor of vaccination in different published documents [100] [101]. However, despite the fact that there are sufficient legal grounds to support mandatory vaccination, the coercive path is not the most efficient, advocating intermediate positions that favor free vaccine adherence.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES





- Harris E. Some People Still Have Long COVID Symptoms After 2 Years. *Jama*. 2023;330(12):1127. 10.1001/jama.2023.16677
- Pagel C. Covid is on the rise again-so what next? *Bmj*. 2023;382:1885. 10.1136/bmj.p1885
- Bailey JL, Sala MA. The Pandemic within the Pandemic: Predicting Pulmonary Fibrosis after COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023;69(3):253-4. 10.1165/rcmb.2023-0167ED
- Harris E. CDC Assesses Risk From BA.2.86, Highly Mutated COVID-19 Variant. *Jama*. 2023;330(11):1029. 10.1001/jama.2023.16105
- Abbasi J. What to Know About EG.5, the Latest SARS-CoV-2 "Variant of Interest". *Jama*. 2023;330(10):900-1. 10.1001/jama.2023.16498
- The UK government needs to expand covid-19 vaccination this winter. *Bmj*. 2023;382:2006. 10.1136/bmj.p2006
- Ministerio de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de covid-19 (23 de marzo de 2022). 2022. Available at: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Nueva_estrategia_vigilancia_y_control.pdf
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe nº 181. Situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19. 30 de junio de 2023. 2023. Available at: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202023/Informe%20n%C2%BA%20181%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2030%20de%20junio%20de%202023.pdf>
- Tian F, Feng Q, Chen Z. Efficacy and Safety of Molnupiravir Treatment for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(2):106870. 10.1016/j.ijantimicag.2023.106870
- World Health Organization (WHO) Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC). Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines [internet]. 2023. [last update 18 May 2023]. 2023. Available at: <https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>
- Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Situación de COVID-19 en España a 30 de junio de 2023. 2023. Available at: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/>
- Our World Data. How many people are in intensive care (ICU) due to COVID-19 at a given time. 2023. Available at: <https://ourworldindata.org/covid-hospitalizations>
- Griggs EP, Mitchell PK, Lazariu V, Gaglani M, McEvoy C, Klein NP, et al. Clinical epidemiology and risk factors for critical outcomes among vaccinated and unvaccinated adults hospitalized with COVID-19-VISION Network, 10 States, June 2021-March 2023. *Clin Infect Dis*. 2023. 10.1093/cid/ciad505
- van Diepen S, McAlister FA, Chu LM, Youngson E, Kaul P, Kadri SS. Association Between Vaccination Status and Outcomes in Patients Admitted to the ICU With COVID-19. *Crit Care Med*. 2023;51(9):1201-9. 10.1097/ccm.0000000000005928
- Naouri D, Pham T, Dres M, Vuagnat A, Beduneau G, Mercat A, et al. Differences in clinical characteristics and outcomes between COVID-19 and influenza in critically ill adult patients: A national database study. *J Infect*. 2023;87(2):120-7. 10.1016/j.jinf.2023.05.011
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus SARS-CoV-2. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; feb2023. 2023. Available at: <https://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap-44>
- Comité Asesor de vacunas. Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID19 en la temporada 2023-2024 en España. Actualización, 12 septiembre 2023. Available at: <https://vacunas.aep.org/>
- Benny M, Bandstra ES, Saad AG, Lopez-Alberola R, Saigal G, Paidas MJ, et al. Maternal SARS-CoV-2, Placental Changes and Brain Injury in 2 Neonates. *Pediatrics*. 2023;151(5). 10.1542/peds.2022-058271
- Peñas-Utrilla D, Pérez-Lago L, Molero-Salinas A, Estévez A, Sanz

- A, Herranz M, et al. Systematic genomic analysis of SARS-CoV-2 co-infections throughout the pandemic and segregation of the strains involved. *Genome Med.* 2023;15(1):57. 10.1186/s13073-023-01198-z
20. Bal A, Simon B, Destras G, Chavignac R, Semanas Q, Oblette A, et al. Detection and prevalence of SARS-CoV-2 co-infections during the Omicron variant circulation in France. *Nat Commun.* 2022;13(1):6316. 10.1038/s41467-022-33910-9
 21. neherlab/SARS-CoV-2_variant-reports. GitHub SARS-CoV-2 variant report 2023-08-31. 2023. Available at: https://github.com/neherlab/SARS-CoV-2_variant-reports/.
 22. Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España.2023. Available at: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/variantesSARS-COV-2/informesPrevios/situacionVariantes.htm>.
 23. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 7 September 2023. 2023. ECDC Report Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
 24. Government.UK. SARS-CoV-2 variant surveillance and assessment: technical briefing 54. Public Health England. 2023. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings/sars-cov-2-variant-surveillance-and-assessment-technical-briefing-54>
 25. Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(6):361-79. 10.1038/s41579-023-00878-2
 26. Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(5):556-67. 10.1016/s1473-3099(22)00801-5
 27. Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, et al. New variants of SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(5):419-28. 10.37201/req/071.2021
 28. Galán JC, Cantón R. New Variants in SARS-CoV-2: What are we Learning from the Omicron Variant? *Arch Bronconeumol.* 2022;58 Suppl 1:3-5. 10.1016/j.arbres.2022.03.005
 29. European Center for Disease Prevention and Control - European Medicines Agency. Statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants. 2023. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf
 30. Scarpa F, Pascarella S, Ciccozzi A, Giovanetti M, Azzena I, Locci C, et al. Genetic and structural analyses reveal the low potential of the SARS-CoV-2 EG.5 variant. *J Med Virol.* 2023;95(9):e29075. 10.1002/jmv.29075
 31. 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. 10.1016/s0140-6736(20)31483-5
 32. Castilla J, Lecea Ó, Martín Salas C, Quilez D, Miqueleiz A, Troba-jo-Sanmartín C, et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 and risk of COVID-19 in Navarre, Spain, May to July 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(33). 10.2807/1560-7917. Es.2022.27.33.2200619
 33. Link-Gelles R. Presented at ACIP. September 12th 2023. 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-12/05-COVID-Link-Gelles-508.pdf>
 34. European Medicines Agency. EMA and ECDC statement on updating COVID-19 vaccines to target new SARS-CoV-2 virus variants [internet]. 2023. [last update June 6, 2023]. 2023. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-statement-updating-covid-19-vaccines-target-new-sars-cov-2-virus-variants>
 35. European Medicines Agency (EMA), (FDA). UFA. Global regulators agree on way forward to adapt COVID-19 vaccines to emerging variants [internet]. 2023. [Last updated May 30, 2023]. 2023. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-agree-way-forward-adapt-covid-19-vaccines-emerging-variants>.
 36. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). ICMRA COVID-19 Omicron variant workshop [internet]. 2023. [last updated, May 8, 2023]. 2023. Available at: <https://icmra.info/drupal/en/covid-19/8may2023>
 37. Modjarrad K. Presented at ACIP. September 12th 2023. 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-12/10-COVID-Modjarrad-508.pdf>
 38. European Centre for Disease Prevention and Control. Efficacy, effectiveness and safety of EU/EEA-authorized vaccines against COVID-19: living systematic review. 2023. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-efficacy-effectiveness-and-safety-vaccines>
 39. Yogurtcu ON, Funk PR, Forshee RA, Anderson SA, Marks PW, Yang H. Benefit-risk assessment of Covid-19 vaccine, MRNA (MRNA-1273) for males age 18-64 years. *Vaccine X.* 2023;14:100325. 10.1016/j.jvax.2023.100325
 40. US FDA. Benefits-Risks of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Ages 5 to 11 Years. 2023. Available at: <https://www.fda.gov/media/153507/download>
 41. US Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. Info by product. Janssen. Risk-benefit analysis. 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/risk-benefit-analysis.html>
 42. US FDA. Updated COVID-19 Vaccines for Use in the United States Beginning in Fall 2023. 2023. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/updated-covid-19-vaccines-use-united-states-beginning-fall-2023>
 43. US FDA. FDA Takes Action on Updated mRNA COVID-19 Vaccines to Better Protect Against Currently Circulating Variants. 2023. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-updated-mrna-covid-19-vaccines-bet->

- ter-protect-against-currently-circulating
44. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination roll-out during 2023. 2023. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-interim-public-health-considerations-vaccination-2023.pdf>
 45. Jing X, Han M, Wang X, Zhou L. SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infection in the older adults: a meta-analysis and systematic review. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):577. 10.1186/s12879-023-08553-w
 46. Andersson NW, Thieson EM, Baum U, Pihlström N, Starrfelt J, Faksová K, et al. Comparative effectiveness of heterologous third dose vaccine schedules against severe covid-19 during omicron predominance in Nordic countries: population based cohort analyses. *Bmj.* 2023;382:e074325. 10.1136/bmj-2022-074325
 47. Röltgen K, Boyd SD. Antibody and B Cell Responses to SARS-CoV-2 Infection and Vaccination: The End of the Beginning. *Annu Rev Pathol.* 2023. 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042754
 48. Centers for Disease Control and Prevention. Stay Up to Date with COVID-19 Vaccines. 2023. [Assessed September 2023] Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Frecommendations%2Fchildren-teens.html
 49. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(2):167-79. 10.1016/s2213-2600(21)00409-4
 50. Gonen T, Barda N, Asraf K, Joseph G, Weiss-Ottolenghi Y, Doolman R, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Coadministration of COVID-19 and Influenza Vaccines. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2332813. 10.1001/jamanetworkopen.2023.32813
 51. Dulfer EA, Geckin B, Taks EJM, GeurtsvanKessel CH, Dijkstra H, van Emst L, et al. Timing and sequence of vaccination against COVID-19 and influenza (TACTIC): a single-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;29:100628. 10.1016/j.lanepe.2023.100628
 52. Janssen C, Mosnier A, Gavazzi G, Combadière B, Crépey P, Gaillat J, et al. Coadministration of seasonal influenza and COVID-19 vaccines: A systematic review of clinical studies. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(6):2131166. 10.1080/21645515.2022.2131166
 53. Xie Y, Tian X, Zhang X, Yao H, Wu N. Immune interference in effectiveness of influenza and COVID-19 vaccination. *Front Immunol.* 2023;14:1167214. 10.3389/fimmu.2023.1167214
 54. Wagenhäuser I, Reusch J, Gabel A, Höhn A, Läm TT, Almanzar G, et al. Immunogenicity and safety of coadministration of COVID-19 and influenza vaccination. *Eur Respir J.* 2023;61(1). 10.1183/13993003.01390-2022
 55. Radner H, Sieghart D, Jorda A, Fedrizzi C, Hasenöhl T, Zdravkovic A, et al. Reduced immunogenicity of BNT162b2 booster vaccination in combination with a tetravalent influenza vaccination: results of a prospective cohort study in 838 health workers. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(5):635-41. 10.1016/j.cmi.2022.12.008
 56. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Reino de España. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España. [Consultado el 19/9/2023]. Available at: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevenccion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19.pdf
 57. Boucau J, Marino C, Regan J, Uddin R, Choudhary MC, Flynn JP, et al. Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection. *N Engl J Med.* 2022;387(3):275-7. 10.1056/NEJMc2202092
 58. Anderson AS, Caubel P, Rusnak JM. Nirmatrelvir-Ritonavir and Viral Load Rebound in Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(11):1047-9. 10.1056/NEJMc2205944
 59. Ranganath N, O'Horo JC, Challener DW, Tulledge-Scheitel SM, Pike ML, O'Brien M, et al. Rebound Phenomenon After Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in High-Risk Persons. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e537-e9. 10.1093/cid/ciac481
 60. Wong GL, Yip TC, Lai MS, Wong VW, Hui DS, Lui GC. Incidence of Viral Rebound After Treatment With Nirmatrelvir-Ritonavir and Molnupiravir. *JAMA Netw Open.* 2022;5(12):e2245086. 10.1001/jamanetworkopen.2022.45086
 61. Pandit J, Radin JM, et al. The Paxlovid Rebound Study: A Prospective Cohort Study to Evaluate Viral and Symptom Rebound Differences Between Paxlovid and Untreated COVID-19 Participants. . medRxiv The Preprint Server for Health Sciences doi:10.1101/2022111422282195. 2023.
 62. Barbosa AN, Chebabo A, Starling C, Pérez C, Cunha CA, de Luna D, et al. Pan-American Guidelines for the treatment of SARS-CoV-2/ COVID-19: a joint evidence-based guideline of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI) and the Pan-American Association of Infectious Diseases (API). *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(1):67. 10.1186/s12941-023-00623-w
 63. (US) NIOH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines . 2023 Oct 10 . Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
 64. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-408. 10.1056/NEJMoa2118542
 65. Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, et al. Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(48):1531-7. 10.15585/mmwr.mm7148e2
 66. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med.* 2022;387(9):790-8. 10.1056/NEJMoa2204919
 67. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus

- Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e342-e9. 10.1093/cid/ciac443
68. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2023;176(1):77-84. 10.7326/m22-2141
 69. Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, Langford BJ, Daneman N, Leung V, et al. Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. *Cmaj*. 2023;195(6):E220-e6. 10.1503/cmaj.221608
 70. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15. 10.1056/NEJMoa2116846
 71. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(11):1048-57. 10.1001/jama.2020.16349
 72. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37. 10.1056/NEJMoa2015301
 73. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. 10.1056/NEJMoa2023184
 74. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78. 10.1016/s0140-6736(20)31022-9
 75. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf MI, Skoetz N, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):Cd014962. 10.1002/14651858.CD014962.pub2
 76. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209-21. 10.1016/s1473-3099(21)00485-0
 77. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26. 10.1056/NEJMoa2007764
 78. Amstutz A, Speich B, Menétré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5):453-64. 10.1016/s2213-2600(22)00528-8
 79. Cheng M, Fowler R, Murthy S, Pinto R, Sheehan NL, Tseng A. Remdesivir in Patients With Severe Kidney Dysfunction: A Secondary Analysis of the CATCO Randomized Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2229236. 10.1001/jamanetworkopen.2022.29236
 80. Lau VI, Fowler R, Pinto R, Tremblay A, Borgia S, Carrier FM, et al. Cost-effectiveness of remdesivir plus usual care versus usual care alone for hospitalized patients with COVID-19: an economic evaluation as part of the Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO) randomized clinical trial. *CMAJ Open*. 2022;10(3):E807-e17. 10.9778/cmajo.20220077
 81. Singh KP, Tong SYC. In adults hospitalized with COVID-19, adding remdesivir to standard care did not reduce in-hospital mortality. *Ann Intern Med*. 2022;175(5):Jc51. 10.7326/j22-0025
 82. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *Cmaj*. 2022;194(7):E242-e51. 10.1503/cmaj.211698
 83. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20. 10.1056/NEJMoa2116044
 84. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet*. 2022;400(10359):1213-22. 10.1016/s0140-6736(22)01586-0
 85. Khoo SH, FitzGerald R, Saunders G, Middleton C, Ahmad S, Edwards CJ, et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(2):183-95. 10.1016/s1473-3099(22)00644-2
 86. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10373):281-93. 10.1016/s0140-6736(22)02597-1
 87. Herrera S, Aguado JM, Candel FJ, Cordero E, Domínguez-Gil B, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of the consensus statement of the group for the study of infection in transplantation and other immunocompromised host (GESITRA-IC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the treatment of SARS-CoV-2 infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2023;37(4):100788. 10.1016/j.tre.2023.100788
 88. Chen PY, Wang JT, Chang SC. Antiviral therapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Formos Med Assoc*. 2023. 10.1016/j.jfma.2023.08.029
 89. Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Sakaguchi H, Sonoyama T, et al. Efficacy and Safety of Ensitrelvir in Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019: The Phase 2b Part of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(8):1403-11. 10.1093/cid/ciac933
 90. Cao Z, Gao W, Bao H, Feng H, Mei S, Chen P, et al. W116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023;388(5):406-17. 10.1056/NEJMoa2208822

91. Yang F, Tran TN, Howerton E, Boni MF, Servadio JL. Benefits of near-universal vaccination and treatment access to manage COVID-19 burden in the United States. *BMC Med.* 2023;21(1):321. 10.1186/s12916-023-03025-z
92. Arranz J MJ, Gutiérrez MI. COVID19: fin de la mascarilla obligatoria. *AMF.* 2023; 19:1-2.
93. Etemad K, Mohseni P, Shojaei S, Mousavi SA, Taherkhani S, Fallah Atatalab F, et al. Non-Pharmacologic Interventions in COVID-19 Pandemic Management; a Systematic Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2023;11(1):e52. 10.22037/aaem.v11i1.1828
94. Donato M PL, Pichon-Rivieri A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. Intervenciones no farmacológicas de salud pública en la pandemia por Covid19. Documentos de evaluación de tecnologías sanitarias. Informe de respuesta rápida no 775 [Internet]. Buenos Aires: IECS;(Consultado 27 septiembre 2023). Available at: <https://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/IECS-IRR-775-Intervenciones-no-farmacologicas-COVID-19.pdf>
95. Odusanya OO, Odugbemi BA, Odugbemi TO, Ajisegiri WS. COVID-19: A review of the effectiveness of non-pharmacological interventions. *Niger Postgrad Med J.* 2020;27(4):261-7. 10.4103/npmj.npmj_208_20
96. Kellner C, Ciapponi A. Evaluación del impacto de las medidas no farmacológicas contra las enfermedades por COVID-19 e influenza en Hong Kong: estudio observacional. *Evidencia, Actualización En La práctica Ambulatoria*, 24(1), e002124. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v24i1.6924>
97. Teslya A, Pham TM, Godijk NG, Kretzschmar ME, Bootsma MCJ, Rozhnova G. Impact of self-imposed prevention measures and short-term government-imposed social distancing on mitigating and delaying a COVID-19 epidemic: A modelling study. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003166. 10.1371/journal.pmed.1003166
98. Candel FJ, Viayna E, Callejo D, Ramos R, San-Roman-Montero J, Barreiro P, et al. Social Restrictions versus Testing Campaigns in the COVID-19 Crisis: A Predictive Model Based on the Spanish Case. *Viruses.* 2021;13(5). 10.3390/v13050917
99. Ministerio de Sanidad. GIV COVID-19. Informe de actividad del proceso de vacunación. Fecha informe 30 junio 2023. (Consultado 27 de septiembre de 2023). 2023. Available at: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20230630.pdf
100. Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Molero García JM, et al. COVID-19: Some unresolved issues. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(5):421-34. 10.37201/req/028.2022
101. Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, et al. COVID-19 vaccination: the reality after clinical trials. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(5):408-18. 10.37201/req/035.2021

Agustín Julián-Jiménez^{1*} 
Darío Eduardo García²
Graciela Merinos-Sánchez³ 
Luis García de Gadiana-Romualdo⁴ 
Juan González del Castillo⁵ 

Precisión diagnóstica de la procalcitonina para la bacteriemia en el servicio de urgencias: una revisión sistemática

¹Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Universidad de Castilla La Mancha, Toledo, España.

²Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Urgencias, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

⁴Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España.

⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España

Article history

Received: 10 August 2023; Revision Requested: 4 October 2023; Revision Received: 12 October 2023; Accepted: 31 October 2023; Published: 7 December 2023

RESUMEN

Introducción. La obtención de hemocultivos (HC) se realiza en el 15% de los pacientes atendidos con sospecha de infección en los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) con una rentabilidad diagnóstica variable (2-20%). La mortalidad a 30 días de los pacientes con bacteriemia es dos o tres veces mayor que el resto con el mismo proceso. La procalcitonina (PCT) es un biomarcador que se ha utilizado como herramienta de ayuda en la predicción de bacteriemia en los SUH. El objetivo principal de esta revisión sistemática es investigar la precisión diagnóstica de la PCT para predecir bacteriemia verdadera en los pacientes adultos atendidos con sospecha clínica de infección en el SUH, así como identificar un valor específico de PCT como el más relevante desde el punto de vista diagnóstico de decisión clínica que pueda recomendarse para la toma de decisiones.

Método. Se realiza una revisión sistemática siguiendo la normativa PRISMA en las bases de datos de PubMed, Web of Science, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdata-base y ClinicalTrials.gov desde enero de 2010 hasta 31 mayo 2023 sin restricción de idiomas y utilizando una combinación de términos MESH: "Bacteremia/Bacteraemia/Blood Stream Infection", "Procalcitonin", "Emergencies/Emergency/ Emergency Department" y "Adults". Se incluyeron estudios de cohortes observacionales y parcialmente una revisión sistemática. No se realizaron técnicas de metaanálisis, pero los resultados se compararon narrativamente.

Resultados. Se identificaron un total de 1.372 artículos de los cuales se analizaron finalmente 20 que cumplían los criterios de inclusión. Los estudios incluidos representan un total de 18.120 HC procesados con 2.877 bacteriemias (15,88%). Diez estudios fueron calificados de calidad alta, 9 moderada y 1 baja.

El ABC-COR de todos los estudios se sitúa desde 0,68 (IC 95%: 0,59-0,77) hasta 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99). El valor de PCT >0,5 ng/ml es el más utilizado y propuesto hasta en diez de los trabajos que se incluyen en esta revisión cuyo rendimiento medio estimado es de un ABC-COR de 0,833. Si solo se tiene en cuenta los resultados de los 6 estudios de alta calidad que utilizan un punto de corte >0,5 ng/ml de PCT, el resultado medio estimado del ABC-COR es de 0,89 con Se de 77,6% y Es del 78%.

Conclusiones. La PCT tiene una precisión diagnóstica de bacteriemia considerable en los pacientes atendidos en los SUH por los distintos procesos infecciosos. El punto de corte >0,5 ng/ml se ha posicionado como el más adecuado para predecir la existencia de bacteriemia y se puede utilizar para descartar ésta razonablemente.

Palabras clave: Servicios de Urgencias; Bacteriemia; Hemocultivos; Diagnóstico; Pronóstico; Procalcitonina

Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteremia in the emergency department: a systematic review

ABSTRACT

Introduction. Obtaining blood cultures (HC) is performed in 15% of the patients treated with suspicion of infection in the Hospital Emergency Services (ED) with a variable diagnostic yield (2-20%). The 30-day mortality of patients with bacteremia is two or three times higher than the rest with the same process. Procalcitonin (PCT) is a biomarker that has been used as a tool to help predict bacteremia in HEDs. The main objective of this systematic review is to investigate the diagnostic accuracy of PCT in predicting true bacteraemia in adult patients treated with clinical suspicion of infection in the ED, as well as to identify a specific PCT value as the most relevant from the clinical decision diagnostic point of view that can be recommended for decision making.

Correspondencia:
Dr. Agustín Julián-Jiménez, MD, PhD.
Servicio de Urgencias-Coordinador de Docencia, Formación, Investigación y Calidad.
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Avda. Río Guadiana s/n. C.P.: 45.071, Toledo.
España.
E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

Method. A systematic review was performed following the PRISMA guidelines in the PubMed, Web of Science, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdatabase and ClinicalTrials.gov databases from January 2010 to May 31, 2023 without language restrictions and using a combination of MESH terms: "Bacteremia/ Bacteraemia/ Blood Stream Infection", "Procalcitonin", "Emergencies/ Emergency/ Emergency Department" and "Adults". Observational cohort studies and partially a systematic review were included. No meta-analysis techniques were performed, but the results were compared narratively.

Results. A total of 1,372 articles were identified, of which 20 that met the inclusion criteria were finally analyzed. The included studies represent a total of 18,120 processed HC with 2,877 bacteraemias (15.88%). Ten studies were rated as high, 9 moderate and 1 low quality. The AUC-COR of all the studies ranges from 0.68 (95% CI: 0.59-0.77) to 0.98 (95% CI: 0.97-0.99). The PCT value >0.5 ng/ml is the most widely used and proposed in up to ten of the works included in this systematic review, whose estimated mean yield is an AUC-COR of 0.833. If only the results of the 6 high-quality studies using a cut-off point (PC) >0.5 ng/mL PCT are taken into account, the estimated mean AUC-COR result is 0.89 with Se of 77.6% and It is 78%.

Conclusions. PCT has a considerable diagnostic accuracy of bacteraemia in patients treated in EDs for different infectious processes. The $CP > 0.5$ ng/ml has been positioned as the most suitable for predicting the existence of bacteraemia and can be used to reasonably rule it out.

Keywords: Emergency Department; Bacteraemia; Blood cultures; Diagnosis; Prognosis; Procalcitonin.

INTRODUCCIÓN

La atención de pacientes con sospecha de un proceso infeccioso en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) se ha incrementado significativamente en las últimas décadas hasta suponer, al menos, el 15% de todas las atenciones diarias en estas áreas asistenciales [1,2].

Asimismo, tanto la gravedad en su presentación clínica como la mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo (30 días), también han aumentado en los últimos años, especialmente en aquellos pacientes que cumplen criterios de sepsis, presentan una comorbilidad relevante, inmunodeprimidos, ancianos o ante la sospecha de presentar bacteriemia [1-4]. En este sentido, la mortalidad a los 30 días de los enfermos con bacteriemia verdadera o significativa cuyo aislamiento procede de los hemocultivos (HC) obtenidos en el SUH se ha cifrado entre 10-30%, lo que supone el doble o triple que el resto de pacientes con el mismo proceso pero sin bacteriemia verdadera [5-8]. Ésta se relaciona con la gravedad de la situación clínica (existencia de sepsis-shock séptico), el tipo de foco primario (urinario, respiratorio, abdominal, sistema nervioso, desconocido, etc.) y las características de los pacientes (edad, comorbilidad, situaciones particulares, entre otras) [9,10].

En la valoración inicial de estos enfermos se toman mues-

tras para realizar estudios microbiológicos hasta en un 45% de los casos [1,2]. En este sentido, la obtención de HC se realiza en el 15% de todos los pacientes atendidos con sospecha o confirmación de infección en los SUH [1,2,11]. Aunque, todavía en la actualidad, existe controversia en relación a las indicaciones de cuándo debemos obtener HC en el SUH y su rentabilidad que puede variar del 2-20% [5-8,12-14]. Junto a esta realidad, los considerados "HC contaminados" pueden alcanzar incluso tasas del 30-50% de los aislamientos y, por otro lado, los HC con aislamiento significativo en pacientes dados de alta desde urgencias (ASPAU) pueden representar un 3-5% de los extraídos en el SUH [5-8]. Estos hechos representan verdaderos problemas, al conllevar un incremento de las pruebas diagnósticas realizadas, de la estancia hospitalaria, de los costes y la administración en ocasiones de tratamientos antibióticos innecesarios o, en su caso, altas improcedentes en los casos de ASPAU [5-8,12-14].

Se define bacteriemia ante la presencia de bacterias en la sangre, que se pone de manifiesto por el aislamiento de éstas en los HC [12,13]. A pesar de las nuevas técnicas de detección rápida (del ADN del patógeno o por aplicación de espectrometría de masas, entre otras) [15,16], los HC permiten el diagnóstico etiológico de la infección, aportan información sobre la sensibilidad del microorganismo y favorecen la optimización del tratamiento antimicrobiano [17-19]. Hoy en día, la incidencia de bacteriemia comunitaria se cifra en 1/500 atenciones en los SUH y 1/100 ingresos hospitalarios desde estos [6,11,13].

El origen de los procesos infecciosos más frecuentes sospechados o confirmados de las bacteriemias verdaderas o significativas en los SUH son la infección del tracto urinario (ITU) (45%) y la infección respiratoria (25%). En un segundo plano se sitúan la bacteriemia de origen desconocido y la infección intraabdominal (ambas en alrededor del 10% de los HC extraídos en el SUH) [6,11,13].

Por todo lo dicho, la sospecha y confirmación de la bacteriemia verdadera tiene un relevante significado diagnóstico, pronóstico y nos obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes a tomar de forma inmediata en el SUH. Entre otras, indicar el alta o ingreso, extraer HC y administrar el antimicrobiano adecuado y precoz [10,18-20]. 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 [10,18-20].

En este contexto clínico, en los últimos años, se ha acentuado la búsqueda de herramientas objetivas de ayuda para intentar predecir, desde la primera valoración del paciente con sospecha de infección grave, un diagnóstico precoz, el pronóstico, la gravedad y, junto con la posible etiología bacteriana, la sospecha de bacteriemia (al ser estos factores claramente determinantes del pronóstico y la mortalidad de los procesos infecciosos) [2,18,19,21].

Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII) han demostrado su utilidad específicamente para predecir y detectar la existencia de bacteriemia verdadera en

los pacientes con procesos infecciosos en los SUH [2,22-29]. Muchos tipos de BMRII [proteína C reactiva (PCR), interleucinas (IL) 6 y 8, lactato, proadrenomedulina (proADM), presepsina, receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM1), receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (suPAR), entre otros], han sido evaluados con este objetivo de forma aislada o formando parte de un modelo o escala predictiva [22-29]. Pero, entre todos ellos destaca la procalcitonina (PCT), que también es muy sensible y específica para predecir infección bacteriana, poder orientar hacia el patógeno causante de la infección, su evolución clínica (a sepsis grave y shock séptico) y la mortalidad [22-30].

El objetivo principal de esta revisión sistemática es investigar la precisión diagnóstica de la PCT para predecir bacteriemia verdadera en los pacientes adultos atendidos con sospecha clínica de infección en el SUH, así como analizar si los distintos estudios logran identificar un valor específico de PCT como el más relevante desde el punto de vista diagnóstico de decisión clínica que pueda recomendarse para la toma de decisiones en los SUH.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática (RS) con base en lo establecido por la lista declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [31]. El protocolo de la revisión ha sido registrado en PROSPERO (ID-442121).

Pregunta PICO. La pregunta de investigación se formuló siguiendo las recomendaciones del formato PICO (Población/paciente, Intervención, Comparador y Outcomes/desenlaces). Nuestra pregunta fue: "En pacientes adultos atendidos en el SUH con el diagnóstico clínico de infección y con sospecha de presentar bacteriemia (P), ¿el uso de la procalcitonina (C) en comparación con su no utilización (I) mejora la precisión de la predicción diagnóstica de bacteriemia en los HC extraídos en los SUH (O)?"

Estrategia de búsqueda y criterios de selección. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Web of Science, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdatabase y ClinicalTrials.gov dirigida a localizar artículos que evaluaran el rendimiento diagnóstico de la PCT para la predicción de bacteriemia en pacientes adultos atendidos en los SUH.

La estrategia de búsqueda inicial combinó los términos MeSH (*Bacteremia OR Bacteraemia OR Blood Stream Infection*) AND (*Procalcitonin*) de forma inicial en todas las bases de datos sin restricciones de idioma desde enero de 2010 hasta el 31 de mayo de 2023.

En un segundo paso, se incluyeron los términos (*Emergencies OR Emergency OR Emergency Department*) y, tercero el término (*Adults*). Siendo las estrategias de búsquedas secundarias: (*Bacteremia OR Bacteraemia OR Blood Stream Infection*) AND (*Procalcitonin*) AND (*Emergencies OR Emergency OR Emergency Department*) y (*Bacteremia OR Bacteraemia*

OR Blood Stream Infection) AND (*Procalcitonin*) AND (*Emergencies OR Emergency OR Emergency Department*) AND (*Adults*)).

Finalmente, en todas las secuencias de búsqueda se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, revisiones sistemáticas-metaanálisis y estudios de cohortes observacionales (analíticos de rendimiento diagnóstico).

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos (mayores de 14 años) atendidos en el SUH con la sospecha clínica o confirmación de un proceso infeccioso (con o sin criterios de sepsis) originado en la comunidad y posible bacteriemia.

- Para ser incluido entre los estudios de análisis, el artículo informaba sobre las estimaciones de precisión diagnóstica para la bacteriemia de la PCT [dando a conocer el área bajo la curva (ABC) y/o al menos la sensibilidad, la especificidad y los valores p correspondientes].

- La valoración clínica, así como la extracción de la analítica y de la PCT (sanguínea) y de los HC se debe haber hecho en la primera atención del paciente en el ámbito del SUH, siempre dentro de las primeras 24 horas desde la llegada del paciente al hospital.

- Los estudios proporcionaban una descripción de los grupos de pacientes con y sin bacteriemia verdadera, así como de las variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, etc.

- En el caso de la PCT (técnicas y métodos de detección utilizados son cuantitativos), dada la falta de estandarización para su medida, sólo se incluyeron aquellos estudios en los que dicha magnitud fuera medida mediante ensayos BRAHMS-like [32].

Criterios de exclusión:

- Pacientes en edad pediátrica (≤ 14 años) o pacientes mixtos (pediátricos y adultos).

- Pacientes atendidos o valorados en otros servicios y entornos (Medicina Intensiva-Críticos, postquirúrgicos, hospitalización, Atención Primaria) o en un entorno distinto al SUH o en entornos mixtos (SUH más otros servicios).

- Posible origen nosocomial del proceso infeccioso.

- Artículos con baja potencia o muestra considerada limitada (escaso número de episodios de bacteriemia verdadera).

- Estudios de casos y controles, revisiones narrativas, informes de casos, editoriales, comentarios o puntos de vista, cartas al director, resúmenes de reuniones o congresos, presentaciones de carteles/posters, etc.

Extracción de datos y análisis de la calidad. La selección de los artículos se determinó utilizando las fases del método PRISMA [31]: 1.- Identificación, 2.- Cribado, 3.- Elegibilidad (idoneidad) y, 4.- Inclusión definitiva de artículos en la revisión.

De cada estudio incluido se extrajo la siguiente información: primer autor; año publicación; país; tamaño de la muestra; diseño del estudio; porcentaje de bacteriemia verdadera; edad media y sexo; tipo paciente/proceso/foco; rendimiento diagnóstico de la PCT según disponibilidad de los datos que se encontraron: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y el área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR) con sus intervalo de confianza al 95% (IC 95%) cuando estos determinandos y el IC 95% estaban reflejados en los artículos originales; y el punto o valor de decisión (corte) elegido en cada estudio según el índice de Youden o la máxima sensibilidad obtenida o predeterminado por los autores (según lo registrado en cada estudio). Además, se incluye un comentario sobre el tipo de técnica y método utilizado para el análisis de la PCT.

Todos estos datos se compararon por tablas (al no realizarse técnicas de síntesis en este artículo de revisión sistemática).

Se consideró ABC-COR adecuado cuando se obtuviera un valor entre 0,8 y 0,9, muy buena > 0,9 y perfecta si el resultado fue 1 [33].

En el caso de ausencia de ciertos datos relevantes analizados en alguno de los estudios, se intentó contactar con los autores principales para facilitar los datos no publicados o no accesibles. En estos casos, si se recibió respuesta y el dato, se incluyeron. Pero, si no se consiguieron por no existir o no haber respuesta, se excluyó dicho estudio del análisis concreto para el que no se hubiera recuperado la información.

En la fase de elegibilidad tres revisores realizaron la lectura completa del texto de los artículos y los evaluaron de forma independiente y, posteriormente, extrajeron los datos. En caso de desacuerdo, se discutió con un cuarto revisor y se llegó a un consenso unánime.

Para valorar la calidad del método empleado y el riesgo de sesgos de los artículos de cohortes de precisión diagnóstica incluidos en esta RS se utilizó la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para estudios de cohortes (valorada individualmente por dos revisores). Los criterios para la evaluación cualitativa comprendieron tres *items* principales: selección de muestra, comparabilidad y exposición. Cada uno de estos *items* tenía preguntas con opciones y podría recibir 1 o 2 puntos (estrellas/*) si se cumplían los criterios. Los estudios con puntuaciones totales de 1-3, 4-6 y 7-9 se definieron como de baja calidad metodológica (alto riesgo de sesgos), media y alta calidad (bajo riesgo de sesgos), respectivamente [34]. En el caso de las revisiones sistemáticas y metaanálisis se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-2*) [35] para la evaluación del riesgo de sesgos y la calidad de la propia revisión sistemática.

No se realizó transformación de los datos ni se abordó el sesgo de publicación.

Finalmente, no se realizaron técnicas de metaanálisis, pero los resultados se compararon narrativamente y se estimaron las medias de los desenlaces críticos.

RESULTADOS

Selección de estudios. El diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica y selección definitiva de los artículos a incluir se muestra en la Figura 1, de acuerdo a las fases del método PRISMA [31]: 1.-Identificación, 2.-Cribado, 3.-Elegibilidad (idoneidad) y, 4.-Inclusión definitiva de artículos en la revisión.

Se identificaron 1.372 artículos en las bases de datos seleccionadas. Finalmente, 20 fueron los artículos que se incluyeron en esta revisión sistemática: 19 estudios de cohortes [36-54] y una revisión sistemática [24].

Características de los estudios incluidos. En la tabla 1 se muestran las características de los 20 artículos incluidos en esta revisión finalmente en dos idiomas (inglés y español). En primer lugar, una revisión sistemática [24] publicada en el año 2015 de la que se muestran los datos seleccionados de 1.425 pacientes agrupados de 19 estudios incluidos (de los 53 de dicha revisión sistemática) que fueron analizados en un subgrupo independiente de pacientes adultos valorados y con HC extraídos en el SUH. A continuación, el resto artículos de cohortes que fueron publicados desde el 2010 [36] hasta 2022 [53-54].

Nueve se desarrollaron en España [37,39,40,43,44,46,48,49,53], siete en otros países europeos [36,41,45,50,51,52,54] y tres en Asia [38,42,47]. En total se han incluido 18.120 pacientes con 2.877 bacteriemias verdaderas (15,88 %). Las poblaciones fueron heterogéneas ya que presentaron un porcentaje de bacteriemia verdadera desde el 8% [24] hasta el 31% [48], trece fueron prospectivos frente a siete retrospectivos, todos los pacientes eran adultos con una edad media desde 44 (DE 21) años [44] hasta mediana de 79 años [48] y la proporción de hombres varió desde el 37% [38] hasta el 67% [44]. En la mayoría de los estudios (12) la extracción de HC se produjo en pacientes con fiebre o sospecha de infección bacteriana con o sin sepsis [24,26,37,41,42,45,47-52], dos en diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad [39,40], dos en pacientes con infección del tracto urinario [36,43], dos en enfermos con neutropenia febril [38,46], uno en pacientes con sospecha de meningitis [44] y uno en pacientes con enfermedad hematológica y fiebre [53]. Todos los estudios incluyeron criterios o definiciones para considerar los HC contaminados, considerándose estos como HC negativos. Todos los estudios incluidos utilizaron técnicas y métodos cuantitativos mediante ensayos BRAHMS-like para la obtención de valores de PCT [32]. Por su parte, los puntos de corte o de decisión de PCT considerados con mejor rendimiento o valor clínico por los autores oscilaron entre 0,25 ng/ml [36] hasta 3,9 ng/ml [47]. Aunque, el valor de 0,5 ng/ml de PCT es el más utilizado y propuesto tanto en la revisión sistemática [24] como en nueve estudios [26,38,41,43, 49-53].

Los estudios excluidos tras la lectura a texto completo lo fueron por: ocho por el diseño o tipo de artículo (5 revisiones narrativas [23,25,29,55,57], 2 artículos de opinión [27,56] y 1 de casos y controles [54]); seis porque la población no cumplía los criterios de inclusión de esta RS [7,22,58-61]; y nueve por

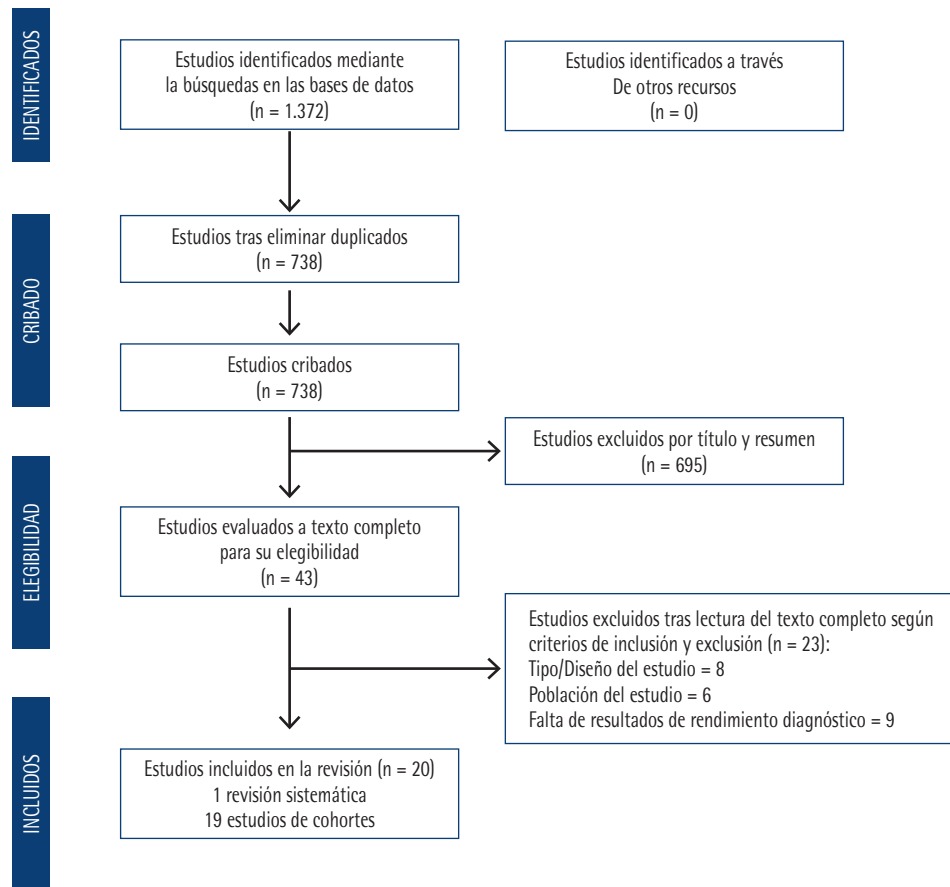


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios (según PRISMA)

falta de datos sobre el rendimiento diagnóstico de predicción de bacteriemia por parte de la PCT o la muestra y número de bacteriemias verdaderas era muy limitado [62-70].

En la tabla 2 se muestra la evaluación de la calidad de los estudios de cohortes incluidos y de sus riesgos de sesgos según la escala NOS [34]: 9 de ellos fueron calificados de calidad alta (bajo riesgo de sesgos) [26,36,37,39,40,41,43,49,50], 9 moderada [38,42,44,45,46,47,48,52,53] y 1 baja (alto riesgo de sesgos) [51]. Para los estudios incluidos y agrupados de la revisión sistemática [24] se asumió el análisis publicado en la misma que utilizó para la evaluación de la calidad la herramienta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS) [71], cuyas puntuaciones oscilan entre 0 y 14, para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos. La media de los 19 estudios válidos incluidos fue de 12 puntos (considerándose de buena calidad y bajo riesgo de sesgos). Previamente, la propia Revisión Sistemática se había evaluado con la herramienta AMSTAR 2 [35] obteniendo una valoración ALTA de confianza en los resultados.

Comparación y rendimientos diagnósticos de la pro-

calcitonina según los distintos estudios y puntos de decisión. Los rendimientos y capacidad predictiva de la PCT para bacteriemia verdadera es muy variable dependiendo del estudio (tabla 1) y, entre otros determinantes, del punto de corte elegido. El ABC-COR de todos los estudios se sitúa desde 0,68 (IC 95%: 0,59-0,77) [50] hasta 0,98 (IC 95%: 0,90-0,99 [40] y IC 95%: 0,97-0,99 [43]).

El valor de punto de corte > 0,5 ng/ml de PCT es el más utilizado y propuesto hasta en diez de los trabajos que se incluyen en esta revisión sistemática [24,26,38,41,43,49-53] (tabla 3) cuyo rendimiento medio estimado es de un ABC-COR de 0,833. Pero, si solo tenemos en cuenta los resultados de los seis estudios calificados de alta calidad (bajo riesgo de sesgos) [24,26,41,43,49,50] que utilizan un punto de corte > 0,5 ng/ml de PCT, el resultado medio estimado del ABC-COR obtenido es de 0,89 con sensibilidad de 77,6% y especificidad del 78%.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática ha evaluado, en pacientes adultos

Tabla 1 Características de los estudios incluidos en la revisión

Autores Año País Referencia	n (tamaño de la muestra)	Diseño Cohorte Retrospectiva prospectiva	Edad (años) Sexo: Hombres (%)	Tipo paciente/ Proceso/foco	% bacteriemia del total de la muestra	ABC-COR IC 95%	Se (%) IC 95%	Es (%) IC 95%	VPP (%) IC 95%	VPN (%) IC 95%	Procalcitonina Punto corte elegido en el estudio (ng/ml)	Técnica-metodología valoración de las concentraciones de procalcitonina	Evaluación Calidad Y sesgos NOS
Hoeboer et al. 2015 The Netherlands [24]	1.425	RS-M con Prospectivos (16) y retrospectivos (3)	Media 61 51%	Fiebre. Sospecha infección. Sepsis. ITU. Neumonías. Neutropenia febril.	8%	0,78 nd	76 (69-82)	68 (61-75)	17 nd	97 nd	0,5 Aunque varía de 0,15 – 2,0 la media y el más utilizado en 10 ocasiones en 0,5 ng/ml	Todos cuantitativa con reactivos y técnicas validadas por B.R.A.H.M.S. Diagnostica y una Se de entre 0,09 ng/ml y 0,01 ng/ml	En los 19 estudios seleccionados Media de 12 puntos de la herramienta QUADAS [71] Y valoración de calidad Alta de la Revisión sistemática con la AMSTAR 2 [35]
van Nieuwkoop et al. The Netherlands 2010 [36]	581	Prospectivo	Mediana 66 (RIC 46-78) 38%	ITU	23%	0,73 (0,67- 0,77)	95 89-98	50 46-55	36 31-40	97 93-99	0,25	PCT concentración utilizando "Time Resolved Amplified Cryptate Emission technology assay" (TRACE®, Kryptor compact, PCTsensitive; Brahms AG; Hennigsdorf, Germany).	9
Tudela et al. España 2012 [37]	412	Prospectivo	Media 69 60%	Sospecha infección	13%	0,80 (0,73- 0,86)	64 (50-76)	84 (80-88)	37 (28-48)	94 (91-96)	1	Ensayo inmunofluorescente (Kryptor, BRAHMS AG, Alemania), se consideraron valores normales inferiores a 0,5 ng/mL	8
Ahn et al. Corea del Sur 2013 [38]	355	Prospectivo	Media 54 (DE 12) 37%	Neutropenia febril	10%	0,82 (0,73- 0,90)	71 nd	82 nd	30 nd	97 nd	0,5	VIDAS (BRAHMS PCT). Sensibilidad: 0,05 ng/ml	6
Julián-Jiménez et al. España 2014 [39]	127	Prospectivo	Media 68 (DE 20) 58%	Neumonía	23%	0,95 (0,90-1)	93 78-98	90 82-94	73 59-87	98 95-100	0,95	Valores de referencia: < 0,5 ng/ml. Método: inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT®). Sensibilidad: 0,02 ng/ml	8
Julián-Jiménez et al. España 2014 [40]	474	Prospectivo	Media 64 (DE 20) 56%	Neumonía	18%	0,98 (0,90- 0,99)	94 87-98	91 88-94	70 60-79	99 97-99	0,95	Valores de referencia<0,5ng/ ml. Me todo: inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT). Sensibilidad: 0,02 ng/ml	9
Laukemann et al. Suiza 2015 [41]	1.083	Prospectivo	Mediana 67 (RIC 53-78) 58%	Sospecha de infección	10%	0,80 nd	71 (61-80)	73 (70-76)	22 (19-27)	96 (94-97)	0,5	PCT concentraciones a través de KRYPTOR PCT; Thermo Scientific Biomarkers [formerly BRAHMS AG], Hennigsdorf, Germany; lower limit of detection: 0.02 mg/L.	8
Kim et al. Corea del Sur 2015 [42]	3.305	Retrospectivo	RANGO 20-90	Infección	17%	nd	76 nd	65 nd	32 nd	91 nd	1	VIDAS (BRAHMS PCT). Sensibilidad: 0,05 ng/ml	4
Julián-Jiménez et al. España 2015 [43]	328	Retrospectivo	Media 52 (DE 22) 26%	Infección del tracto urinario	13%	0,98 (0,97- 0,99)	97 (92-99)	85 (81-89)	61 (51-72)	99 (97-99)	0,5	Valores de referencia<0,5ng/ ml. Método: inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT). Sensibilidad: 0,02 ng/ml	8
Morales et al. España 2016 [44]	98	Prospectivo	Media 44 (DE 21) 67%	Pacientes con meningitis	19%	0,96 (0,92-1)	95 (74-99)	72 (53-88)	69 (48-86)	95 (77-99)	1,1	PCT por inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia (ELECSYS BRAHMS PCT®) con una sensibilidad de 0,02 ng/mL.	6
Contenti et al. Francia 2019 [45]	359	Prospectivo	Media 70 (DE 18) 56%	Infección /sepsis	20%	0,84 (0,79- 0,87)	73 (59-84)	83 (78-87)	nd	nd	2,25	La PCT se midió por un método de electroquimioluminiscencia (Elecys® BRAHMS PCT)	5
García et al. España 2019 [46]	111	Prospectivo	Media 63 39%	Neutropenia febril	14%	0,86 (0,78- 0,92)	81 (54-96)	80 (71-88)	41 (24-60)	96 (89-99)	0,34	PCT medida en un analizador Cobas e411 (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) por electroinmunoquimioluminiscencia. Con sensibilidad entre 0,02 mg/L, 0,06 mg/L and 0,02 a 100 mg/L.	6
Kok et al. 2019 Taiwan [47]	886	Retrospectivo	≥ 18 nd	sepsis	22 %	0,72 (0,69- 0,75)	58 (51-65)	79 (76-82)	nd	nd	3,9	Mini VIDAS (BioMérieux, Marcy- l'Étoile, France) B.R.A.H.M.S procalcitonin analysis.The VIDAS B.R.A.H.M.S procalcitonin usa electroquimioluminiscencia. La referencia es 0.5 ng/ml con sensibilidad de 0.05 ng/ml.	6

Tabla 1 Características de los estudios incluidos en la revisión (cont.)

Autores Año País Referencia	n (tamaño de la muestra)	Diseño Cohorte Retrospectiva prospectiva	Edad (años) Sexo: Hombres (%)	Tipo paciente/ Proceso/foco	% bacteriemia del total de la muestra	ABC-COR IC 95%	Se (%) IC 95%	Es (%) IC 95%	VPP (%) IC 95%	VPN (%) IC 95%	Procalcitonina Punto corte elegido en el estudio (ng/ml)	Técnica-metodología valoración de las concentraciones de procalcitonina	Evaluación Calidad Y sesgos NOS
Valera-Patiño et al. España 2020 [48]	569	Retrospectivo	Mediana 79 (RIC 66-86) 56%	Infección /sepsis	31 %	0,70 (0,65- 0,75)	60 (52-68)	70 (65-75)	49 (42-57)	79 (73-83)	2,54	Vidas BRAHMS PCT, el límite de detección está en 0.009 ng/mL y el rango de medición se sitúa entre 0.009-200 ng/ml.	6
Zafar et al. España 2020 [49]	1.425	Retrospectivo	Media 53 (DE 19) 47%	Sospecha infección	13%	0,96 (0,95- 0,97)	88 (85-91)	91 (88-94)	57 (53-60)	98 (96-99)	0,5	Método de inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT®), que ofrece una sensibilidad de 0,02 ng/mL.	9
Gornet et al. Francia 2021 [50]	459	Retrospectivo	Media 60 (DE 22) 51%	infección	9,8%	0,68 (0,59- 0,77)	56 (41-70)	66 (62-71)	15 (10-20)	93 (90-96)	0,5	Cobas 8000 analizador (Roche diagnostic). Las concentraciones de PCT fueron medidas con el Elecsys BRAHMS PCT electroquimioluminiscencia	9
Leroux et al. Francia 2021 [51]	852	Retrospectivo	Media 62 (DE 23) 49%	Sospecha infección	9%	0,74 (0,67- 0,80)	64 (51-74)	71 (67-74)	17 (13-22)	95 (93-97)	0,5	Método cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT®), que ofrece una sensibilidad de 0,02 ng/mL.	3
Azijli et al. The Netherlands 2021 [52]	546	Prospectivo	Media 64 (DE 17) 55%	Sospecha de infección para descartar diagnóstico microbiológico y viral	8,6%	0,86 (0,81- 0,91)	77 (62-88)	78 (74-81)	25 (21-29)	97 (95-98)	0,5	Método cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT®), que ofrece una sensibilidad de 0,02 ng/mL.	5
Rubio-Díaz et al. España 2022 [26]	4.439	Prospectivo	Media 67 (DE 18) 59,7%	Sospecha de Infección	20,2%	0,86 (0,85- 0,88)	78 (75-81)	85 (83-87)	59 (56-62)	94 (93-95)	0,5	Método cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT®), que ofrece una sensibilidad de 0,02 ng/mL.	8
Jabbour et al. Italia 2022 [53]	286	Prospectivo	Mediana 70 (RIC 61-75)	Pacientes con enfermedad hematológica con fiebre	16%	0,85 IC 95%: 0,79- 0,95	93 (81-98)	65 (58-70)	30 (27-35)	98 (95-99)	0,5	BRAHMS (Thermo Fisher Diagnostics S.p.A), las muestras de sangre PCT se midieron directamente en el laboratorio central de análisis del Hospital con un ensayo inmunoluminométrico.	4

ABC-COR: área bajo la curva de la característica operativa del receptor; Se: sensibilidad; Es: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; nd: no disponible; IC 95%: intervalo de confianza al 95%;

RS: revisión sistemática; M: metaanálisis; ITU: infección del tracto urinario; RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; AMSTAR 2: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-2;

QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

atendidos en el SUH con el diagnóstico clínico de infección, la capacidad predictiva de bacteriemia verdadera del biomarcador PCT, considerando de forma global todos los pacientes e independientemente del proceso infeccioso que la hubiera originado. Además, de forma secundaria se ha evaluado el rendimiento predictivo de bacteriemia específicamente cuando el punto de corte de la PCT se establece en 0,5 ng/ml. Ya que este valor es evaluado por una mayoría de los artículos incluidos en esta revisión sistemática [24,26,38,41,43,49-53] y coincide con el recomendado por numerosos autores que utilizan la PCT de forma aislada para predecir la existencia de bacteriemia verdadera en los pacientes con infección o sepsis en los SUH [14,22,23,26,72], tanto para pacientes adultos como mayores de 65 años [73,74], como aquellos que la incluyen como una de

las variables en los distintos modelos predictivos de bacteriemia que han sido publicados en los últimos años [25,27,29]. Del mismo modo, estos resultados refuerzan o corroboran los encontrados y publicados en otras áreas asistenciales, fundamentalmente desarrollados con pacientes pediátricos, de planta de hospitalización y, sobre todo, de los ingresados en las unidades de cuidados intensivos [7,22, 24, 58-61].

Los rendimientos y capacidad predictiva de la PCT para bacteriemia verdadera en los HC obtenidos en los SUH de pacientes con infecciones comunitarias varía desde 0,68 (IC 95%: 0,59-0,77) [50] hasta 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99) [43]. Cuando el punto de corte elegido es 0,5 ng/ml de PCT, que se corresponde con el más aceptado en la actualidad por múltiples autores [23-25,27,62-66,75-77], el resultado medio obtiene un ABC-

Tabla 2 Calidad de los estudios incluidos con la valoración de la escala Newcastle-Ottawa										
Estudio	A.- Selección de la muestras o de las cohortes				B.- Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis		C.- Desenlace/ resultados			Puntuación Total (riesgo de sesgo)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
van Nieuwkoop et al. [36]	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9 (bajo)
Tudela et al. [37]	*	*	*	*	*	*	*	*	-	8 (bajo)
Ahn et al. [38]	*	*	*	*	-	-	*	*	-	6 (medio)
Julián-Jiménez et al. [39]	*	*	*	*	*	-	*	*	*	8 (bajo)
Julián-Jiménez et al. [40]	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9 (bajo)
Laukemann et al. [41]	*	*	*	-	*	*	*	*	*	8 (bajo)
Kim et al. [42]	*	*	-	*	-	-	*	-	-	4 (medio)
Julián-Jiménez et al. [43]	*	*	*	*	*	*	*	*	-	8 (bajo)
Morales et al. [44]	*	*	*	*	-	-	*	*	-	6 (medio)
Contenti et al. [45]	*	*	*	-	-	-	*	*	-	5 (medio)
García et al. [46]	*	*	*	*	-	-	*	*	-	6 (medio)
Kok et al. [47]	*	*	*	*	-	-	*	*	-	6 (medio)
Valera-Patiño et al. [48]	*	*	*	*	-	-	*	*	-	6 (medio)
Zafar et al. [49]	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9 (bajo)
Gornet et al. [50]	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9 (bajo)
Leroux et al. [51]	*	-	-	-	-	-	*	*	-	3 (alto)
Azijli et al. [52]	*	-	*	*	-	-	*	*	-	5 (medio)
Rubio-Díaz et al. [26]	*	*	*	*	*	-	*	*	*	8 (bajo)
Jabbour et al. [53]	*	-	*	*	-	-	*	-	-	4 (medio)

Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Tabla 3 Comparación del rendimiento diagnóstico de bacteriemia de los estudios que definieron el punto de decisión de procalcitonina mayor 0,5 ng/ml					
Referencia	ABC-COR	Se (%)	Es (%)	VPP(%)	VPN(%)
	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
Hoeboer et al. [24]	0,78 nd	76 (69-82)	68 (61-75)	17 nd	97 nd
Rubio-Díaz et al. [26]	0,86 (0,85-0,88)	78 (75-81)	85 (83-87)	59 (56-62)	94 (93-95)
Ahn et al. [38]	0,82 (0,73-0,90)	71 nd	82 nd	30 nd	97 nd
Laukemann et al. [41]	0,80 nd	71 (61-80)	73 (70-76)	22 (19-27)	96 (94-97)
Julián-Jiménez et al. [43]	0,98 (0,97-0,99)	97 (92-99)	85 (81-89)	61 (51-72)	99 (97-99)
Zafar et al.[49]	0,96 (0,95-0,97)	88 (85-91)	91 (88-94)	57 (53-60)	98 (96-99)
Gornet et al. [50]	0,68 (0,59-0,77)	56 (41-70)	66 (62-71)	15 (10-20)	93 (90-96)
Leroux et al. [51]	0,74 (0,67-0,80)	64 (51-74)	71 (67-74)	17 (13-22)	95 (93-97)
Azijli et al. [52]	0,86 (0,81-0,91)	77 (62-88)	78 (74-81)	25 (21-29)	97 (95-98)
Jabbour et al. [53]	0,85 (0,79-0,95)	93 (81-98)	65 (58-70)	30 (27-35)	98 (95-99)

ABC-COR: área bajo la curva de la característica operativa del receptor; Se: sensibilidad; Es: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; nd: no disponible; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

COR adecuada y útil, casi en el límite de poder calificarla como muy buena, de 0,89 con una sensibilidad de 77,6% y especificidad de 78%.

Aunque se han publicado otras revisiones sistemáticas y metaanálisis previos sobre la precisión diagnóstica de la PCT para predecir bacteriemia verdadera [22,24], ninguna publicación de forma parcial o completa ha evaluado su rendimiento en pacientes del SUH con procesos comunitarios desde el año 2014 [24]. De ahí, que esta revisión trata de enfatizar en la importancia de estos resultados para normalizar el uso de la PCT como herramienta de ayuda en los SUH, tal y como se usa en servicios de medicina crítica [23-25,62-66,75-78]

En el año 2007, Jones et al [22], en un metaanálisis que incluía solo 4 artículos (de los 17), entre sus estudios, con pacientes de los SUH, mostraba globalmente un ABC-COR de 0,84 (IC 95%: 0,75-0,90), una sensibilidad del 76% (IC 95%:66-84) y una especificidad del 70% (IC 95%:60-79) [22]. Esta revisión sistemática y metaanálisis mostraba dudas sobre la utilidad generalizada de la PCT para la precisión diagnóstica de bacteriemia verdadera, pero se debe tener en cuenta las limitaciones de dicha revisión que, incluso en alguno de sus artículos, no

tenía como variable dependiente la propia bacteriemia verdadera, si no la existencia de criterios de sepsis, por ejemplo [22].

Posteriormente, Hoeber et al [24] publicaron una revisión sistemática y metanálisis que incluye 58 estudios con 16.514 pacientes (3.420 con bacteriemia) que establece para todos los casos un ABC-COR de 0,79 con un punto de corte óptimo de 0,5 ng/ml con una sensibilidad del 76% (IC 95%: 72-80) y una especificidad del 69% (IC 95%: 64-72). Dentro de la totalidad de casos establece subgrupos donde destaca la menor ABC-COR obtenida en los inmunodeprimidos/neutropénicos, de 0,71, con una sensibilidad del 66% (IC 95%: 54-76) y una especificidad del 78% (IC 95%: 71-83). Por el contrario, el ABC-COR más alta, de 0,88, se obtiene en los pacientes de cuidados intensivos, con una sensibilidad del 89% (IC 95%: 79-94) y una especificidad del 68% (IC 95%: 57-77). En relación al subgrupo de pacientes (1.495) de los SUH, el ABC-COR encontrada fue de 0,78 con sensibilidad del 76% (IC 95%:69-82) y especificidad del 68% (IC 95%:61-75) y un interesante VPN del 97% [24]. De ahí que sus autores recomendaran su utilidad para descartar la presencia de bacteriemia verdadera y así poder valorar el alta de los pacientes desde el SUH [24].

En esta línea, en los estudios incluidos en nuestra revisión a partir del año 2015 [26,41,43,49,50] con 7.734 pacientes de los SUH, mostramos un ABC-COR media estimada incluso mayor (0,85) que la de Hoeber et al [24]. Estos estudios ofrecen una sensibilidad de 56% a 97%, especificidad de 66% a 91% y un VPN de 93% a 99% [26,41,43,49,50]. Por ello, se puede aceptar como una herramienta de ayuda válida para sospechar o predecir la existencia de bacteriemia verdadera en el paciente con distintos procesos infecciosos (fiebre, sepsis, neumonía, ITU, meningitis) en los SUH. Y gracias a los excelentes VPN obtenidos (del 93-99%) para descartar, razonablemente, la coexistencia de bacteriemia verdadera en estos pacientes, con lo que esto implica para las decisiones urgentes a tomar en estas áreas asistenciales como la indicación de extraer HC, decidir el alta o ingreso, tipo de terapia antimicrobiana, entre otras [2,13,14,18,19].

Por otro lado, recientemente se ha publicado como el empleo de la PCT $>0,5$ ng/ml junto a otros criterios definitivos de sepsis (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) consiguen aumentar de forma significativa la capacidad de predicción de bacteriemia [26], así como distintos modelos predictivos de bacteriemia con excelentes rendimientos donde la concentración de PCT $>0,5$ ng/ml se confirma como el criterio con más peso de dichas escalas en la valoración predictiva de bacteriemia verdadera en los pacientes con infección en los SUH [26,62-66,75,76].

La principal limitación del proceso de elaboración de esta revisión sistemática ha sido encontrar artículos que cumplieran los criterios de inclusión y, especialmente, que fueran exclusivos de pacientes adultos y solo atendidos en los SUH. De hecho, se encontraron muchos en la fase de cribado y de elegibilidad cuyo objetivo eran valorar la capacidad predictiva de bacteriemia verdadera de la PCT, pero, en su gran mayoría desarrollados en hospitalización, pediatría o medicina intensiva [7,22,58-61]. Además, solo se encontró una revisión sistemática-metánalisis donde 19 de sus 53 estudios cumplieran con los criterios de inclusión y, junto a estos otros 19 estudios de cohortes.

Otra limitación a tener en cuenta de esta revisión es que el sesgo de publicación no ha sido contemplado.

Por otro lado, no se encontraron problemas ni supusieron dificultades las distintas bases de datos, ni el idioma (se encontraron en inglés y español).

Por otro lado, hoy en día cada vez es mayor la literatura relativa a distintos BMRII donde se evalúa su capacidad predictiva o precisión diagnóstica de bacteriemia verdadera, como en el caso de la PCR, IL 6 y 8, presepsina, proADM, entre otros. Pero, ninguno de ellos hasta el momento ha conseguido superar los resultados de la PCT (de forma aislada o formando parte de un modelo o escala predictiva) [22-29]. Por ello, junto con la disponibilidad actual generalizada de la PCT en los SUH [79], se refuerza su papel como herramienta de ayuda para la predicción de bacteriemia (además de infección bacteriana y sepsis) [2,19]. En este sentido, aunque en España ya se ha constatado que la disponibilidad de la procalcitonina es real en más del

70% de los SUH, solo en el 69% de estos se usa habitualmente y de forma libre a demanda sin restricciones. En el resto, bien por falta de disponibilidad durante la tarde o la noche, o bien por estar restringida su solicitud a otros especialistas (medicina crítica o infectólogo, por ejemplo) o porque no está en la cartera de servicios del Centro, no se dispone de forma continua de esta determinación en todos los SUH [2,9,79].

Posiblemente, en un futuro muy cercano, en la atención al paciente con infección grave en los SUH, en el propio triaje se dispondrá de escalas o modelos automáticos o electrónicos que seleccionarán a los pacientes con alta probabilidad de infección bacteriana y bacteriemia, a los que se les aplicará los modelos diagnósticos y predictivos de bacteriemia y gravedad-mortalidad, de forma que se pueda optimizar el diagnóstico microbiológico (indicación de obtener HC) y las medidas terapéuticas (antibioterapia adecuada y precoz, control del foco) [2,19,27-29,77].

Por último, los autores quieren resaltar la necesidad e importancia de elaborar estudios desde los SUH con pacientes que acuden a ellos con procesos infecciosos comunitarios para confirmar o discutir los resultados y recomendaciones que se hacen, precisamente para los SUH, sin evidencia científica originada sus pacientes y sus procesos [2,9,18,19,23].

CONCLUSIONES

Esta revisión muestra que la PCT tiene una precisión diagnóstica de bacteriemia considerable y representa una herramienta útil para la estratificación del riesgo real de bacteriemia verdadera en los pacientes atendidos en los SUH por los distintos procesos infecciosos que se valoran en dichas áreas asistenciales. Además, el punto de decisión $>0,5$ ng/ml se ha posicionado como el más adecuado, estudiado y validado para predecir la existencia de bacteriemia siempre de forma combinada con el juicio clínico y otras variables independientes del proceso y del paciente. En particular, dicho punto de corte $<0,5$ ng/ml se puede utilizar para descartar, razonablemente, la existencia de bacteriemia. De esta forma, facilitaría la toma de decisión de indicación de obtención de HC y la estrategia diagnóstico-terapéutica.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo. Ningún autor ha recibido compensación económica por participar en este trabajo.

- AJJ ha participado en reuniones científicas organizadas por Bayer, Sanofi, Boehringer, Esteve, GSK, Lilly, MSD, Pfizer, Tedec Meiji, Roche Diagnostics, Thermo Fisher Scientific, B.R.A.H.M.S. AG, ViroGates y Biomerieux.

- DEG declara la no existencia de conflictos de intereses.
- GMS declara la no existencia de conflictos de intereses.
- LGGR ha participado en reuniones científicas organizadas por ViroGates, Roche Diagnostics, Gentian, Radiometer, Abionic, Nova Biomedical y Snibe.
- JGC ha participado en reuniones organizadas por Bayer, Boehringer, GSK, MSD, Pfizer, Tedec Meiji, Thermo Fisher Scientific, Laboratorios Rubio, Rovi, LeoPharma, Sanofi, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Novo Nordisk y Angelini.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMS: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25:368-78.
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. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24:239. PMID: 32430052
4. Aguiló Mir S. Identificar al paciente frágil en un servicio de urgencias: un esfuerzo urgente y necesario. *Emergencias*. 2023;35:165-6. PMID: 37350598
5. López-Izquierdo R, Ramos-Sánchez MC, Eiros JM. Análisis estacional de los hemocultivos solicitados desde un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2021;33:70-1. PMID: 33496404
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. Zafar Iqbal-Mirza S, Serrano Romero de Ávila V, Estévez-González R, Rodríguez-González D, Heredero-Gálvez E, Julián-Jiménez A. Ability of procalcitonin to differentiate true bacteraemia from contaminated blood cultures in an emergency department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:560-568. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.012
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. Julián-Jiménez A, Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Santillán-Santos DA, Rosas Romero FA, Sánchez Arreola D, et al. Declaración de Guadalajara: una visión constructiva desde el servicio de urgencias a partir de la Surviving Sepsis Campaign 2021. *Emergencias*. 2023;35:53-64. PMID:36756917
10. Long B, Koefman 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
11. 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). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:111-30. doi: 10.1016/s0213-005x(07)74242-8.
12. 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.
13. Allerberger F, Kern WW. Bacterial bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:140-141. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.004
14. Rubio Díaz R, Nieto Rojas I, Julián-Jiménez A. Importancia de la predicción de bacteriemia en los servicios de urgencias: seis años después. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39:102-10. doi: 10.1016/j.eimc.2020.04.006
15. Oviaño M. Rapid identification of microorganisms directly from positive blood cultures by MALDI-TOF MS. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:287-9. doi: 10.1016/j.eimc.2018.12.007
16. Vardakas KZ, Anifantaki FI, Trigkidis KK, Falagas ME. Rapid molecular diagnostic tests in patients with bacteremia: evaluation of their impact on decision making and clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:2149-60. doi: 10.1007/s10096-015-2466-y
17. Morales Real A. Cuestión de prioridad. *Emergencias*. 2022;34:476-7. PMID: 36625701
18. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
19. Julián-Jiménez A, García DE, González Del Castillo J, López Tapia JD. De la guías internacionales "Campaña para sobrevivir a la sepsis 2021" a las guías para "Detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave en urgencias" elaboradas por urgenciólogos. *Emergencias*. 2022;34:471-3. PMID: 36625699
20. Tudela P, Giménez M, Mòdoli JM. Hemocultivos en los servicios de urgencias, ¿hacia un nuevo enfoque? *Med Clin (Barc)*. 2016;146:455-9. doi: 10.1016/j.medcli.2015.11.026
21. Montero-Pérez J. Triage en urgencias: "Separando el grano de la paja". *Emergencias*. 2022;34:161-2. PMID: 35736518
22. Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50:34-41. PMID: 17161501
23. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177-90. doi: 10.1016/j.eimc.2013.01.005
24. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:474-481. PMID: 25726038
25. Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacien-

- tes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30:245-56. PMID: 28276227
26. Rubio-Díaz R, Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Capacidad del lactato, procalcitonina y de los criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias.* 2022;34:181-9. PMID: 35736522
 27. Clemente-Callejo C, Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Models for bacteraemia risk prediction. Clinical implications. *Rev Esp Quimioter* 2022; 35 (Suppl. 3): 89-93 doi: 10.37201/req/s03.19.2022. PMID: 36285866
 28. Velly L, Freund Y. Biomarcadores de la sepsis: ¿historia pasada o futuro apasionante?. *Emergencias.* 2022;34:474-5. PMID: 36625700
 29. Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R, González-Del Castillo J, Candel González FJ, New predictive models of bacteremia in the emergency department: a step forward. *Rev Esp Quimioter* 2022;35: 344-356 doi: 10.37201/req/015.2022. PMID: 35413783
 30. López-Ayala P, Alcaraz-Serna A, Valls Carbó A, Cuadrado Cenxual MA, Torrejón Martínez MJ, López Picado A, et al. Procalcitonina es superior a recuento linfocitario, índice neutrófilo/linfocito y proteína C reactiva para la predicción de mortalidad a 30 días de pacientes con COVID-19 en el servicio de urgencias. *Emergencias.* 2022;34:119-27. PMID: 35275462
 31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. PMID: 33782057
 32. Huynh HH, Bœuf A, Vinh J, Delatour V; IFCC Working Group on Standardization of Procalcitonin assays (WG-PCT). Evaluation of the necessity and the feasibility of the standardization of procalcitonin measurements: Activities of IFCC WG-PCT with involvement of all stakeholders. *Clin Chim Acta.* 2021;515:111-21. PMID: 33450213
 33. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-93. PMID: 3287615
 34. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Consultado 22-5-2023. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 35. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. PMID: 28935701
 36. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical Care* 2010; 14:R206. PMID: 21083886
 37. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias* 2012;24:348-356
 38. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2013;21:2303-8. doi: 10.1007/s00520-013-1787-6.
 39. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo-de los Reyes MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:225-235. doi: 10.1016/j.eimc.2013.04.015
 40. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Parejo Miguez R, Flores Chacartegui M, Gallardo Schall P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc).* 2014;142:285-292. PMID: 24120103
 41. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine* 2015; 94:e2264. PMID: 26656373
 42. Kim SY, Jeong TD, Lee W, Chun S, Min WK. Procalcitonin in the assessment of bacteraemia in emergency department patients: results of a large retrospective study. *Ann Clin Biochem.* 2015;52: 654-659. PMID: 25575698
 43. Julián-Jiménez A, Gutiérrez-Martin P, Lizcano-Lizcano A, López-Guerrero MA, Barroso-Manso A, Heredero-Gálvez E. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia en las infecciones del tracto urinario en el servicio de urgencias *Actas Urol Esp.* 2015;39:502-510. PMID: 25944771
 44. Morales Casado MI, Moreno Alonso F, Juárez Belaunde AL, Heredero Gálvez E, Talavera Encinas O, Julián-Jiménez A. Capacidad de la procalcitonina para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias. *Neurología.* 2016;31:9-17. PMID: 25288535
 45. 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 siguiendo la definición Sepsis-3 (estudio PREDI). *Emergencias* 2019;31:311-317. PMID: 31625302
 46. García de Gadiana-Romualdo L, Cerezuela-Fuentes P, Español-Morales I, Esteban-Torrella P, Jiménez-Santos E, Hernando-Holgado A, et al. Prognostic value of procalcitonin and lipopolysaccharide binding protein in cancer patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia presenting to an emergency department *Biochem Med (Zagreb)* 2019;29(1):010702. doi: 10.11613/BM.2019.010702.
 47. Kok VC, Lin CT, Yeh CB, Yang CC, Horng JT. Performance enhancement of procalcitonin by high-sensitivity C-reactive protein at the optimal cutoff in predicting bacteremia in emergency department adult patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019;79:25-31. doi: 10.1080/00365513.2018.1550808.
 48. Varela-Patiño M, Lopez-Izquierdo R, Velayos-García P, Alvarez-Manzanares J, Ramos-Sanchez C, Carbajosa-Rodríguez V, et al. Usefulness of infection biomarkers for diagnosing bacteremia in patients with a sepsis code in the emergency department. *Infez Med.* 2020;28:29-36. PMID: 32172258.
 49. 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. PMID: 31786907 doi: 10.37201/req/075.2019
50. Gornet M, Leroux P, Ramont L, De Ruffi S, Giordano Orsini G, Losset X, et al. Lack of admission biomarkers' clinical utility in outcomes prediction in patients suspected with infection in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021;47:109-114. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.050.
 51. Leroux P, De Ruffi S, Ramont L, Gornet M, Giordano Orsini G, Losset X, et al. Clinical Outcome Predictive Value of Procalcitonin in Patients Suspected with Infection in the Emergency Department. *Emerg Med Int*. 2021;2344212. doi: 10.1155/2021/2344212. PMID: 34221509
 52. Azijli K, Minderhoud TC, de Gans CJ, Lieveld AWE, Nanayakkara PWB. Optimal use of procalcitonin to rule out bacteremia in patients with possible viral infections. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2022;3:e12621. doi: 10.1002/emp2.12621. PMID: 35601651
 53. Jabbour JP, Ciotti G, Maestrini G, Brescini M, Lisi C, Ielo C, et al. Utility of procalcitonin and C-reactive protein as predictors of Gram-negative bacteremia in febrile hematological outpatients. *Support Care Cancer*. 2022;30:4303-4314. doi: 10.1007/s00520-021-06782-w.
 54. Nishikawa H, Shirano M, Kasamatsu Y, Morimura A, Iida K, Kishi T, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein in predicting bacteremias and confounding factors: a case-control study. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1043-1052. doi: 10.1515/ccbm-2016-0705. PMID: 27740914.
 55. Matono T, Yoshida M, Koga H, Akinaga R. Diagnostic accuracy of quick SOFA score and inflammatory biomarkers for predicting community-onset bacteremia. *Sci Rep*. 2022;12:11121. doi: 10.1038/s41598-022-15408-y.
 56. El Haddad H, Chaftari AM, Hachem R, Chaftari P, Raad II. Biomarkers of Sepsis and Bloodstream Infections: The Role of Procalcitonin and Proadrenomedullin With Emphasis in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis*. 2018;67:971-977. doi: 10.1093/cid/ciy331. PMID: 29668936.
 57. Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, Candel FJ. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:501-510. doi: 10.1016/j.medcli.2017.02.024.
 58. He C, Wang B, Wang YF, Shen YC. Can procalcitonin be used to diagnose Gram-negative bloodstream infection? Evidence based on a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:3253-3261. PMID: 28770957.
 59. Lai L, Lai Y, Wang H, Peng L, Zhou N, Tian Y, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin Compared to C-Reactive Protein and Interleukin 6 in Recognizing Gram-Negative Bloodstream Infection: A Meta-Analytic Study. *Dis Markers*. 2020;2020:4873074. doi: 10.1155/2020/4873074.
 60. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1731-6. doi: 10.1016/j.cca.2012.06.030.
 61. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*. 2017;35:579-583. doi: 10.1016/j.ajem.2016.12.017.
 62. Julián-Jiménez A, Iqbal-Mirza SZ, de Rafael González E, Estévez-González R, Serrano-Romero de Ávila V, Heredero-Gálvez E, et al. Predicting bacteremia in patients attended for infections in an emergency department: the 5MPB-Toledo model. *Emergencias*. 2020;32:81-89. PMID: 32125106.
 63. Julián-Jiménez A, García-Lamberechts EJ, González Del Castillo J, Navarro Bustos C, Llopis-Roca F, Martínez-Ortiz de Zarate M, et al. Validation of a predictive model for bacteraemia (MPB5-Toledo) in the patients seen in emergency departments due to infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40:102-112. doi: 10.1016/j.eimc.2021.12.006.
 64. Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R, González del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Utilidad del modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en el paciente con infección del tracto urinario en el servicio de urgencias. *Actas Urol Esp*. 2022;46:629-639. doi: 10.1016/j.acuroe.2022.10.004.
 65. Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Rubio Díaz R, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, Martín-Sánchez FJ, et al. Utilidad del modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en el paciente con neumonía adquirida en la comunidad en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34:376-382. doi: 10.37201/req/043.2021. PMID: 34032112
 66. Julián-Jiménez A, García-Lamberechts EJ, González del Castillo J, Rubio Díaz R, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Utilidad del modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en el paciente anciano. *Infectio* 2022;26:128-136
 67. Su CP, Chen TH, Chen SY, Ghang WC, Wu GH, Sun HY, et al. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: a preliminary report. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44:449-55. doi: 10.1016/j.jmii.2011.04.006.
 68. Ahn S, Lee YS, Lee JL, Lim KS, Yoon SC. A new prognostic model for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Clin Oncol*. 2016;21:46-52. doi: 10.1007/s10147-015-0853-0.
 69. Wyss G, Berger S, Haubitz S, Fankhauser H, Buerger U, Mueller B, et al. The Shapiro-Procalcitonin algorithm (SPA) as a decision tool for blood culture sampling: validation in a prospective cohort study. *Infection*. 2020;48:523-533. doi: 10.1007/s15010-020-01423-6.
 70. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Lim KS, Kim W, Lee JL. Predictive factors of bacteraemia in low-risk patients with febrile neutropenia. *Emerg Med J*. 2012;29:715-9. doi: 10.1136/emered-2011-200012.
 71. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
 72. De Santos Castro PA, Alonso Avilés R. Sobre la capacidad de lactato, procalcitonina y los criterios definitorios de sepsis para predecir

- mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias*. 2022;34:406-406. PMID: 36217940
73. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:518-22. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02730.x.
74. Puig-Campmany M, Ris Romeu J. El anciano frágil en urgencias: principales retos. *Emergencias*. 2022;34:415-7. PMID: 36625690
75. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, Rubio Díaz R, et al. A bacteraemia risk prediction model: development and validation in an emergency medicine population. *Infection*. 2022;50:203-221. doi: 10.1007/s15010-021-01686-7
76. Nieto Rojas I, López Forero WE. Improved profitability and indications for blood culture extraction in emergency departments: another step forward. *Rev Esp Quimioter*. 2023;36:97-98. PMID: 36503201
77. Rodic S, Hryciw BN, Selim S, Wang CQ, Lepage MF, Goyal V, Nguyen LH, Fergusson DA, van Walraven C. Concurrent external validation of bloodstream infection probability models. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29:61-69. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.011.
78. Julián-Jiménez A. Hacia la normalización en la atención a los pacientes con COVID-19 en urgencias. *Emergencias*. 2023;35:321-2. PMID: 37801411
79. Llopis-Roca F, López Izquierdo R, Miro O, García-Lamberechts JE, Julián Jiménez A, González Del Castillo J. Mapa de la situación actual de la atención a la sepsis en los servicios de urgencias españoles. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35:192-203. doi: 10.37201/req/150.2021.



Francisco Miguel Escandell Rico¹
Lucía Pérez Fernández²

Eficacia y seguridad de la vacunación antigripal pediátrica: una revisión sistemática

¹Departamento de enfermería. Universidad de Alicante, Alicante (España).

²Centro de salud Almoradí. Departamento de salud de Orihuela. Alicante (España).

Article history

Received: 17 August 2023; Revision Requested: 17 October 2023; Revision Received: 17 October 2023; Accepted: 31 October 2023; Published: 5 December 2023

RESUMEN

Introducción. Los niños corren un mayor riesgo de infección por influenza en comparación con la población general. La Organización Mundial de la Salud y las recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría contemplan la vacunación anual como la forma más eficaz de prevenir la enfermedad. Por lo tanto, el propósito de esta revisión fue actualizar la información sobre eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes.

Material y métodos. Una búsqueda en cuatro bases de datos electrónicas (Scopus, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, MedLine / PubMed, Google Scholar y Cochrane), así como una búsqueda manual para identificar investigaciones originales publicadas entre 2012 y 2022. Se adoptaron las directrices de análisis (PRISMAcR) como elemento de informe preferido para revisiones sistemáticas.

Resultados. Se incluyeron siete artículos de investigación originales donde se identificaron dos temas de la vacunación antigripal en niños/adolescentes sanos y con patologías. La eficacia (entre un 30% y un 80% aproximadamente) varió en función de la vacuna utilizada y los subtipos circulantes. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve y el evento adverso local más común informado fue dolor en el sitio de la inyección.

Conclusiones. Destacamos positivamente la seguridad de la vacunación antigripal pediátrica en los estudios analizados, por el contrario, con respecto a la eficacia de la vacunación antigripal, observamos una amplia variabilidad de resultados. Existe una clara necesidad de seguir realizando estudios de eficacia y seguridad en el niño.

Palabras clave: pediatría; virus de gripe; vacunas contra la gripe; eficacia; seguridad del paciente

Efficacy and safety of pediatric flu vaccination: a systematic review

ABSTRACT

Introduction. Children are at a higher risk of influenza infection compared to the general population. The World Organization Health and recommendations of the Vaccine Advisory Committee of the Spanish Association of Pediatrics contemplate annual vaccination as the most effective way to prevent the disease. Therefore, the purpose of this review was to update information on efficacy and safety in the anti-flu vaccine in children and adolescents.

Material and methods. A search in four electronic databases (Scopus, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Medline / Pubmed, Google Scholar and Cochrane), as well as a manual search to identify original research published between 2012 and 2022. The guidelines of ANALYSIS (PRISMAcR) as a preferred report element for systematic reviews.

Results. Seven original research articles were included where two issues of antigripal vaccination were identified in healthy children/adolescents and with pathologies. The efficacy (between approximately 30% and 80%) varied depending on the vaccine used and circulating subtypes. Most adverse reactions were mild intensity, and the most common local adverse event was pain in the injection site.

Conclusions. We positively highlight the safety of pediatric flu vaccination in analyzed studies, on the contrary, with respect to the efficacy of flu vaccination, we observe a wide variability of results. There is a clear need to continue conducting efficacy and safety studies in the child.

Keywords: pediatrics; influenza virus; influenza vaccines; efficacy; patient safety.

Correspondence:

Francisco Miguel Escandell Rico
Departamento de enfermería. Universidad de Alicante (España).
C/ Villanueva 24 Crevillente (Alicante)
E-mail: francisco.escandell@ua.es

INTRODUCCIÓN

La gripe se considera en España uno de los principales problemas de salud pública, debido a su alta capacidad de transmisión, morbilidad y repercusión sobre la mortalidad, con una incidencia anual que se sitúa entre el 10% y el 20% [1] del total de la población. En términos epidemiológicos, la enfermedad se manifiesta en forma de brotes de intensidad variable durante los meses fríos. Puede afectar a cualquier grupo de edad, causar epidemias y brotes anuales que se presentan en diferentes patrones estacionales, dependiendo de la región del mundo [2].

La población más vulnerable incluye a niños pequeños, ancianos y personas con enfermedades crónicas. Los niños corren un mayor riesgo de infección por influenza en comparación con la población general y la gripe está asociada con tasas relativamente altas de enfermedades graves en niños en edad preescolar [2]. Los niños tienen tasas de ataque más altas que los adultos y propagan la enfermedad en la población, exponiendo a los enfermos crónicos a riesgos adicionales [3].

La influenza pediátrica sigue siendo un problema de salud pública sin resolver [3]. La experiencia reciente con los virus influenza (p. ej., H3/N2) y pandémicos (p. ej., H1/N1) ha subrayado el riesgo en sujetos sin morbilidad crónica subyacente [3]. Actualmente, tres formulaciones diferentes de vacunas antigripales están aprobadas y se usan de forma rutinaria: una vacuna trivalente (TriIV), que está compuesta por una cepa A/H1N1, una cepa A/H3N2 y una cepa B; una vacuna tetravalente (TetIV), que está compuesta por una cepa A/H1N1, una cepa A/H3N2 y cepas de influenza B de los linajes Victoria y Yamagata [4-7]; y una vacunación antigripal pediátrica con la vacuna atenuada intranasal [8].

La gripe puede ser una enfermedad grave en la población infantil, particularmente en los pacientes con enfermedades subyacentes. Sin embargo, hasta casi la mitad de las personas en edad pediátrica que fallecen de gripe no tienen ninguna comorbilidad [9,10]. La neumonía asociada a gripe es la causa más frecuente de gravedad y mortalidad en la edad pediátrica, llegando a alcanzar una letalidad del 0,14-0,45% en menores de 5 años, algo inferior a la observada en la neumonía por VRS y por SARS-CoV-2 [11]. En EE UU, en las 10 temporadas previas a la pandemia COVID-19 (2010-2011 a 2019-2020), fallecieron 1.327 niños/as por complicaciones relacionadas con la gripe [12]. Se estima que la vacunación antigripal reduce un 65% (IC95%: 47-78%) los casos de muerte en la infancia sana, y un 51% (IC95%: 31-67%) en aquella con enfermedades de base [13].

La Organización Mundial la Salud (OMS), el Consejo Europeo y las recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) contemplan, entre otras, la vacunación anual como la forma más eficaz de prevenir la enfermedad y sus consecuencias, sobre todo en aquellos niños que presenten enfermedades crónicas que requieren cuidado médico continuo [14,15]. La vacunación disminuye la morbilidad y mortalidad por gripe y reduce los costos socia-

les [16]. La rentabilidad también ha sido confirmada en varios estudios sobre lactantes y niños de alto riesgo [17]. La vacunación es útil para prevenir la gripe en aproximadamente el 31%-91% de los niños sanos y los niños con asma [18]. En particular, la vacunación previene significativamente la hospitalización por complicaciones relacionadas con la gripe. La OMS también realiza consultas técnicas en febrero y septiembre de cada año para recomendar los virus a incluir en la vacuna antigripal de las siguientes temporadas en el hemisferio norte y sur, respectivamente [19-20]. En este sentido, la vacunación debería ser prioritaria, siendo la gripe una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios [21].

La eficacia de la vacuna (EV) de la gripe está relacionada principalmente con la capacidad de desarrollar anticuerpos contra la hemaglutinina y la neuraminidasa. Si bien esta puede variar, estudios recientes han demostrado que la vacuna contra la influenza reduce el riesgo de enfermarse a causa de la influenza entre un 40 % y un 60 % en la población general durante las temporadas en que la mayoría de los virus que circulan coinciden exactamente con los virus utilizados en las vacunas contra la influenza [22]. Aunque algunos estudios ponen en duda que la vacunación mitigue la gravedad y la carga de mortalidad por gripe, [23] los brotes de gripe incrementan la demanda asistencial con el consecuente aumento del coste económico, sanitario y social [24].

Por tanto, el objetivo es analizar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de las actuales vacunas antigripales en niños y adolescentes sanos y con patologías.

MÉTODOS

Procedimiento de búsqueda. Para el proceso de revisión, seguimos las propuestas para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis [25] y los ítems de reporte preferidos para revisiones sistemáticas PRISMA^{ScR} extensión para revisiones de alcance: Lista de verificación y explicación [26]. Para identificar los artículos para su inclusión, se consultaron las siguientes bases de datos académicas: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), SCOPUS, MedLine / PubMed, Google Académico y CochraneSe realizó la revisión de la literatura durante los meses del 10 enero al 28 de marzo del 2022. Se utilizaron los términos de búsqueda MeSh: "pediatrics", "influenza", "vaccine", "efficacy", "safety" combinándolos con los operadores booleanos AND y OR y obteniendo la cadena de búsqueda ("Vaccine Efficacy"[Mesh] OR "Vaccines"[Mesh]) AND ("Pediatrics"[Mesh]) AND "Influenza, Human"[Mesh] AND "Patient Safety"[Mesh]).

Criterios de inclusión y exclusión. Fueron de interés los artículos que describían y actualizaban la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes sanos y con patologías. Se incluyeron artículos que cumplieran con los siguientes criterios: sólo artículos a texto completo, disponibles en inglés, publicados en revistas académicas revisadas por pares y publicados entre 2012 y 2022. Respecto al tipo de di-

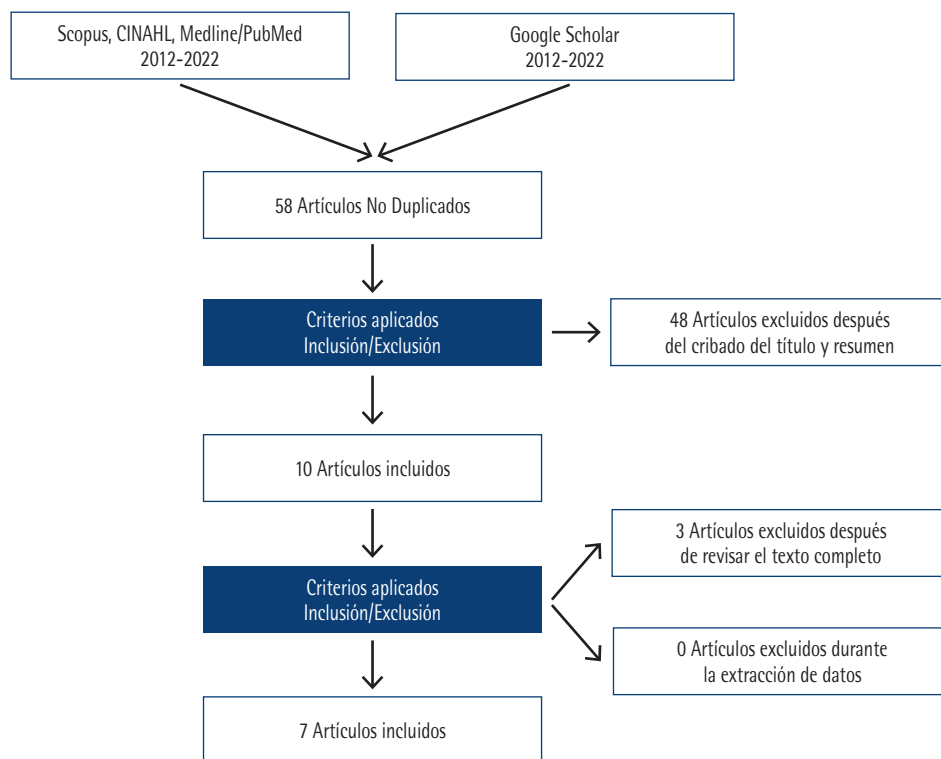


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios (según PRISMA)

seño, estarían incluidos: ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudio retrospectivo (casos y controles), estudio de cohorte retrospectivo, estudio prospectivo aleatorizado (cohortes), estudio cuasiexperimental y revisión bibliográfica. Esta ventana de búsqueda se utilizó para seguir las prácticas recomendadas de revisión de la literatura [14] y poder seleccionar al menos un marco de búsqueda de 10 años que capture las publicaciones que fueron relevantes y oportunas. Se excluyeron la duplicidad de artículos, los artículos que describían la eficacia y seguridad en otras vacunas que no fueran antigripal en niños y adolescentes.

Extracción y análisis de datos. Tras la selección de artículos para su inclusión en la revisión, los datos extraídos incluyeron: año de publicación, revista, país de origen, tamaño de la muestra, descripción de la actividad de intervención, resultados y conclusión. Se confirmó la exactitud de los datos extraídos de cada artículo y se realizó un análisis de contenido para identificar temas: vacuna antigripal pediátrica en población sana y vacuna antigripal pediátrica en población con patologías entre los datos extraídos [15] para incorporar la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes. La calidad del estudio se evaluó de acuerdo con el riesgo de sesgo a través de la herramienta Cochrane [27].

RESULTADOS

Scopus, CINAHL, MedLine / PubMed. Se encontró un total de 22 artículos mediante búsquedas en bases de datos destacadas y revistas seleccionadas. Se duplicaron nueve artículos, dejando 13 artículos para ser revisados por título y resumen para su inclusión. Tras una revisión del título y el resumen de cada artículo, se excluyeron 3. De las 10 fuentes restantes, se excluyeron tres artículos después de la revisión del texto completo.

Google Académico. Utilizando los mismos términos de búsqueda y limitadores de búsqueda, se encontraron 244 artículos a través de Google Scholar. Se enumeraron, seleccionaron y revisaron un total de 100 artículos para su inclusión en orden de relevancia. Los artículos enumerados después de los primeros 100 no fueron consistentemente relevantes para el presente estudio.

Las razones de la exclusión incluyeron, entre otras, muestras de otras vacunas no antigripal en niños o adolescentes, adherencia a la vacuna antigripal, notas de campo, revisiones, comunicaciones cortas. Se incluyó una muestra final de 7 artículos de investigación originales para su revisión. La Figura 1 muestra el diagrama PRISMA.

Tabla 1		Características de los estudios.			
Tema	Primer autor, año	País	Muestra	Tipo de estudio	Edad de la población
Vacuna antigripal pediátrica en población sana	Sarkar, 2021	India	306	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de fase III	De 6 meses a 17 años
	Mallory, 2018	Japón	Estudio 1: 100	Estudio 1: estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo y no controlado.	Estudio 1: de 2 a 6 años
			Estudio 2: 1.008	Estudio 2: estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado	Estudio 2: De 7 a 18 años
	Pepin, 2018	América Latina, Asia, África y Europa	5.436	Ensayo aleatorizado controlado	De 6 a 35 meses
	Loeb, 2021	Canadá	424	Ensayo clínico aleatorizado	De 6 meses a 6 años
	Rotrosen, 2017	Bangladesh	1.761	Ensayo clínico aleatorizado	De 24 a 59 meses
Vacuna antigripal pediátrica en población con patologías	Rose, 2013	Alemania	146	Estudio de casos y controles	De 2 a 17 años
	Sykes, 2017	Estados Unidos	498	Revisión retrospectiva	De 1 a 21 años

Características de los estudios. Los 7 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se revisaron en su totalidad. Las fechas de publicación de los estudios incluidos variaron de 2012 a 2022. En los artículos incluidos se estudiaron muestras de 100 a 5.436 participantes. Las características de cada artículo se resumen en la Tabla 1.

Después de analizar el contenido de los 7 artículos incluidos, se identificaron dos temas de la vacuna antigripal: vacuna antigripal en niños y adolescentes sanos y vacuna antigripal en niños y adolescentes con patologías. Las vacunas se clasificaron en inactivadas o vivas atenuadas, siendo el número de cepas incluidas en cada una de ellas variable. Para identificar la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal, la tabla 1 y 2 muestra los resultados de cada estudio incluido dentro de los dos temas.

Vacuna antigripal en niños y adolescentes sanos.

Sarkar et al. [28] (2021) analizó la seguridad de la primera vacuna tetravalente contra la influenza (virión fraccionado) (TetIV) desarrollada localmente en la India en niños sanos, comparándola con la de una vacuna trivalente contra la influenza estacional (TriIV). El evento adverso local más común informado durante el estudio fue dolor en el sitio de la inyección y el evento adverso sistémico más común informado durante el estudio fue fiebre en ambos grupos. La mayoría de los eventos adversos duró de 1 a 3 días (85,7%) en el grupo vacuna tetravalente TetIV y 82,0% en el grupo vacuna trivalente (TriIV).

Mallory et al. [29] (2018) analizó dos estudios. El estudio 1 contaba con 100 niños japoneses inscritos de 2 a 6 años. En el estudio 2, participaron un total de 1369 niños japoneses de 7 a 18 años. En términos de eficacia, Q/LAIV no cumplió con su

criterio principal de valoración de eficacia frente a las cepas compatibles. Con respecto a la seguridad, fue bien aceptada la LAIV trivalente en niños de 2 años.

Pepin et al. [30] (2018) inscribieron en su estudio a 5806 participantes de 6 a 35 meses de edad. Demostraron la no inferioridad de los títulos de HAI posteriores a la vacunación para la vacuna tetravalente inactivada con virus influenza fraccionados (IIV4) para ambas cepas A, en comparación con la vacuna trivalente inactivada con virus influenza fraccionados (IIV3) agrupadas. Los eventos adversos fueron similares para los grupos IIV4, IIV3 y placebo, excepto por una mayor proporción de participantes que informaron reacciones locales en el lugar de la inyección en el grupo IIV4 (39,9% [IC 95%, 37,5–42,4%]) frente al grupo placebo (31,9% [IC 95%, 29,6–34,2%]). Solo se notificó un evento adverso grave relacionado con la vacuna (convulsiones febriles benignas) en un participante vacunado con IIV4.

Loeb et al. [31] (2021) durante el período de estudio de tres años, observaron que en los niños vacunados hubo 12 (2,5%) infecciones de influenza A y B en el grupo de la vacuna trivalente inactivada contra la gripe (TIV) en comparación con 37 (7,1%) en el grupo de la vacuna tetravalente inactivada (QIV), con un 63% de eficacia relativa, y un HR 0,37 (95%IC 0,10–1,34). No hubo eventos adversos graves relacionados con la vacunación.

En el estudio de Rotrosen et al. [32] (2017) la eficacia de la vacuna viva atenuada contra la gripe (LAIV) previno la influenza moderada a grave, con una eficacia del 48,0 % (IC 95 %, 10,8 %–69,7 %), contra todas las cepas de influenza. No se encontró una eficacia de la vacuna estadísticamente significativa frente a los resultados clínicos no confirmados por laboratorio.

Tabla 2 Temas y evidencia relacionada con los estudios.

Tema	Primer autor, año	Intervención	Resultados	Conclusión
Vacuna antigripal pediátrica en población sana	Sarkar, 2021	Evaluar la seguridad de la vacuna antigripal tetravalente.	Todos los eventos adversos se resolvieron por completo, con o sin tratamiento sintomático, durante el período de estudio. No se informaron eventos adversos "graves" o "graves" en los sujetos durante el estudio. Los eventos solicitados incluyeron dolor, enrojecimiento, hinchazón, fiebre, irritabilidad y somnolencia.	La adición de la cuarta cepa en la vacuna tetravalente no comprometió la seguridad en comparación con la vacuna trivalente. También podría mejorar la protección contra la influenza B en los niños. No hubo diferencia significativa en el perfil de eventos adversos entre los dos grupos.
	Mallory, 2018	La seguridad y eficacia de la vacuna antigripal tetravalente viva atenuada en niños japoneses de 2 a 18 años.	La eficacia fue del 27,5% (IC del 95%: 7,4-43,0). La seguridad y la eficacia fue generalmente bien tolerado y los eventos adversos fueron similares a la observada en estudios realizados fuera de Japón.	La vacuna tetravalente viva atenuada no cumplió con su criterio principal de valoración de la eficacia ya que solo se detectó una única infección por una cepa compatible con la vacuna; sin embargo, se logró la eficacia para el criterio de valoración secundario, todas las cepas independientemente de la compatibilidad.
	Pepin, 2018	Examinar la eficacia y seguridad de una vacuna antigripal tetravalente inactivada en niños de 6 a 35 meses.	La eficacia de la vacuna fue del 50,98% (IC 97%, 37,36-61,86%) causada por cualquier tipo A o B y del 68,40% (IC 97%, 47,07-81,92%) causada por cepas vacunales.	La vacuna antigripal tetravalente inactivada con virus fraccionados fue segura y eficaz para proteger a los niños de 6 a 35 meses contra la gripe.
Vacuna antigripal pediátrica en población sana	Loeb, 2021	Probar si vacunar a los niños con la vacuna antigripal trivalente con adyuvante MF59 (aTIV) puede reducir la gripe en los niños y sus hogares extensos en comparación con la vacuna tetravalente inactivada.	Entre los niños que recibieron la vacuna del estudio hubo 5 infecciones de influenza A en las colonias (grupos de niños) aTIV (1,1%) en comparación con 30 (5,8%) en los grupos de niños QIV, eficacia relativa del 80%, HR 0,20 (95% IC 0,06-0,66). Los eventos adversos fueron significativamente más comunes entre los niños que recibieron aTIV.	La vacunación de niños con aTIV en comparación con QIV resultó en una enfermedad gripal confirmada por RT-PCR comunitaria similar y condujo a una protección significativa contra la influenza A en los niños.
	Rotrosen, 2017	Estimar la eficacia de la vacuna antigripal atenuada frente a la infección por el virus influenza de riesgo moderado a grave en niños pequeños.	La eficacia de la vacuna viva atenuada contra la infección de moderada a grave causada por cepas compatibles con la vacuna fue del 56,7 % (95 % IC, 9,5 %-79,2 %). No se encontró una eficacia de la vacuna estadísticamente significativa frente a los resultados clínicos no confirmados por laboratorio.	No fue posible distinguir la infección por el virus de la influenza de las infecciones virales distintas de la influenza solo en evaluaciones clínicas en esta población de niños de Bangladesh. La vacuna antigripal viva atenuada fue eficaz contra la infección moderada a grave.
Vacuna antigripal pediátrica en población con patologías	Rose, 2013	Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la vacuna antigripal nasal atenuada, en la atención pediátrica de rutina.	Los resultados demuestran una buena eficacia en la vacunación de niños de 2 a 17 años, y probablemente se asocie con una reducción significativa en la carga de influenza pediátrica. Entre los vacunados, 16/144 (11%) informaron como eventos adversos la congestión nasal. Todos los padres expresaron su deseo de repetir la vacunación la próxima temporada (4 con vacuna antigripal intramuscular trivalente, 140 con vacuna nasal). La administración de vacuna nasal tuvo una calificación de aceptabilidad promedio de 1,55 (1=muy buena).	En la administración de rutina en Alemania, la vacuna nasal fue altamente eficaz y bien tolerada, con satisfacción referida por el paciente. La vacuna nasal ofrece una forma adecuada de aumentar la cobertura de vacunación pediátrica contra la gripe.

Tabla 2 Temas y evidencia relacionada con los estudios (cont.)

Tema	Primer autor, año	Intervención	Resultados	Conclusión
Vacuna antigripal pediátrica en población con patologías	Sykes, 2017	Determinar la eficacia de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (TIV) para la prevención de la influenza y enfermedades similares a la gripe (ILI) confirmadas por laboratorio entre niños y adolescentes que reciben terapia para la leucemia aguda.	Los pacientes vacunados y no vacunados tenían características demográficas generalmente similares. No hubo diferencias significativas en las tasas generales de influenza o ILI entre pacientes vacunados y no vacunados en general. El tiempo hasta la primera infección y el tiempo hasta la primera ILI en pacientes vacunados y no vacunados no fueron estadísticamente significativos.	La TIV no protegió a los niños y adolescentes con LA contra la influenza o ILI confirmada por laboratorio. Los estudios prospectivos futuros deben evaluar la eficacia de la TIV en subpoblaciones de alto riesgo y se deben considerar estrategias alternativas para prevenir en esta población.

Vacuna antigripal en niños y adolescentes con patologías. En el estudio de Sykes et al. [33] (2017), se determinó la eficacia de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (TIV) para la prevención y enfermedades similares a la influenza (ILI) confirmadas por laboratorio entre niños y adolescentes que reciben terapia para la leucemia aguda (LA). La vacuna TIV en niños sanos varía de 24 a 71%, lo que sugiere una eficacia al menos modesta en niños sanos. No se observaron efectos adversos graves de la inmunización en los pacientes vacunados.

Rose et al. [34] (2013) reclutaron a 144 niños (edad media 8,7 años, 63% varones, 37% mujeres) recibieron la vacuna viva atenuada contra la influenza (LAIV) (131 en dosis única, 15 en dos dosis), entre ellos el 48% con asma persistente intermitente a moderada. En general, la vacuna LAIV previno más del 40 % de todas las infecciones por influenza y los casos sintomáticos en la población alemana. Se observó obstrucción nasal en el 11% de los receptores de LAIV, con una duración promedio de tres días. Otros efectos secundarios de LAIV incluyeron tos (2%), sibilancias (0,7%) y bronquitis (1,4%). Se notificó fiebre en el 3,5% de los receptores de LAIV.

DISCUSIÓN

Es importante considerar la vacuna antigripal en los grupos más vulnerables, así como su asociación con tasas relativamente altas de enfermedades graves. Por tanto, el objetivo de la presente revisión es actualizar la información sobre la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes. Además, para que el análisis fuera más específico, se consideraron y clasificaron los estudios según población sana o con patologías.

Los estudios incluidos en esta revisión que se relacionaron con la eficacia y seguridad de la vacuna antigripal en niños y adolescentes invitan a explorar los diferentes ensayos clínicos y los reportes de seguridad relacionados con la vacunación. La gripe causa una morbilidad y mortalidad significativas en todo el mundo y se estima que entre el 20 y el 30% de los niños se

infectan por virus influenza cada año [35]. Aunque la infección a menudo resulta en una enfermedad autolimitada, los niños pequeños tienen un mayor riesgo de neumonía secundaria, hospitalización y muerte [35,36]. Los niños juegan un papel importante en la transmisión del virus influenza, por lo que la vacunación de esta población no solo es una estrategia de prevención importante para la protección directa, sino también para la protección indirecta de la población en general [37].

Cinco estudios [28,29-32] analizan la vacuna antigripal pediátrica en población sana. Entre los hallazgos, destaca el estudio realizado por Sarkar et al. [28] (2021), que mostró que la vacuna pudo provocar una fuerte respuesta de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HAI) contra A/H1N1, A/H3/N2, B/Victoria (B/Brisbane) y B/Yamagata (B/Phuket) y cumplió con los requisitos de datos clínicos establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, para la autorización de vacunas inactivadas contra la influenza estacional en la población pediátrica. Mallory et al. [29] (2018) en sus estudios de seguridad y eficacia de Q/LAIV en niños japoneses, observaron que fue generalmente bien tolerada y los eventos adversos fue similar a la observada en estudios realizados fuera de Japón. Pepin et al. [30] (2018), confirmaron la eficacia clínica de dos dosis completas de IIV4 (15 µg HAI/cepa) para prevenir la gripe en niños de 6 a 35 meses. Se demostró la eficacia contra cepas similares a las vacunas, así como contra cualquier cepa.

Sin embargo, en el estudio de Loeb et al. [31] (2021), la vacuna trivalente con adyuvante no proporcionó un aumento significativo en la protección de la comunidad (protección directa e indirecta combinada) contra el virus influenza A y B, y tampoco para gripe A o B sola. Sin embargo, hubo un efecto protector relativo significativo del 82% para la influenza A en niños para TIV en comparación con la vacuna tetravalente inactivada (QIV). Rotrosen et al. [32] (2017) estudiaron la eficacia de LAIV en niños pequeños en zonas urbanas y rurales de Bangladesh y brindaron la oportunidad de comprender mejor la presentación clínica de LCI en esta población, aunque, no fue posible diferenciar clínicamente la LCI de otras enfermedades no relacionadas con la gripe.

Respecto a la vacuna antigripal pediátrica en población con patologías, ambos estudios [31,32] mencionan sus diferencias respecto a la eficacia. Teniendo en cuenta que los niños en edad preescolar llevan la mayor carga de influenza entre todos los grupos de edad, se deben hacer todos los intentos para mejorar la protección contra la influenza, especialmente en los jóvenes [38]. El estudio de Rose et al. [34] (2013) demuestra la buena eficacia de LAIV con un 79% contra ILI. En cambio, Sykes et al. [33] (2017) observaron que la TIV no brindó protección contra la influenza o ILI confirmada por laboratorio para niños y adolescentes que reciben terapia para la leucemia aguda. Entre las explicaciones posibles, destacan la inmunidad proporcionada por la vacuna por ser específica de la cepa y la deriva antigénica.

Los ensayos clínicos fueron el tipo de estudio más utilizado [28-32] entre los diferentes métodos y medidas de resultado. En vista de la epidemiología dinámica de la enfermedad gripal y sus posibles secuelas graves a largo plazo, la vacunación en los niños y adolescentes sigue siendo importante para la salud pública [29-32].

Entre las revisiones realizadas, destacamos dos temas principales: la vacuna antigripal pediátrica en población sana y la vacuna antigripal pediátrica en población con patologías. Con respecto a la vacuna antigripal pediátrica en población sana, independientemente del tipo de estudio y rango de edad, destacamos principalmente su seguridad y eficacia [28-31]. En relación con la vacuna antigripal pediátrica en población con patologías destaca el estudio de Sykes et al. [33] (2017) donde la TIV no protegió a los niños y adolescentes con LA contra la influenza o ILI confirmada por laboratorio.

En los 7 estudios revisados se utilizaron diferentes intervenciones, así como diferentes medidas de resultado, por lo que es difícil llegar a una conclusión sobre qué intervención ha sido más efectiva para identificar la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal. Los futuros investigadores que estudien este tema deberían considerar la posibilidad de realizar estudios en múltiples sitios utilizando las mismas herramientas de medición para determinar la eficacia de una intervención en relación con un resultado específico.

Entre los estudios incluidos hubo una falta de información proporcionada con respecto a las medidas utilizadas, existiendo una variabilidad en el tipo de diseño de estudio, desde revisiones retrospectivas [33], pasando por estudios de casos y controles [34] hasta los ensayos clínicos [28-31].

Rotrosen et al. [32] (2017) destaca entre sus limitaciones los criterios restringidos de recolección de muestras, no incluyendo a casos de gripe relativamente leve que no cumplieran con los criterios de recolección de muestras. Loeb et al. [31] (2021) encontraron como limitación el abandono del estudio de dos colonias (grupos de niños) después de la aleatorización, pero antes de la vacunación. Aunque su protocolo especificaba reemplazarlos, no pudieron inscribir nuevos grupos de niños.

Sykes et al. [33] (2017) resaltan como limitaciones que no pudieron controlar los efectos de recibir cualquier vacuna antigripal en temporadas anteriores, las diferencias en la exposición a la infección (asociada a la atención médica o en la

comunidad) o los hábitos de prescripción de los oncólogos con respecto a la vacuna contra la gripe (como su probabilidad de recomendar vacunas a pacientes percibidos como más o menos enfermos, con riesgo de infección o con probabilidad de responder a la vacuna).

Al igual que el estudio Mares- Bermúdez [39] (2023), consideramos que la vacuna antigripal es la estrategia más eficaz para prevenir la infección por el virus de la gripe y sería necesario incluir la vacunación antigripal sistemática en la infancia. En este sentido, también destacamos el estudio de Ortiz de Lejarazu Leonardo et al. [40] (2023) donde se concluye que la población pediátrica vacunada está más protegida frente a formas graves de gripe. Es importante seguir analizando y actualizando globalmente los datos de eficacia y seguridad de la vacuna antigripal en estos grupos de edad, tanto en población sana como con patologías, ya que las diferentes estrategias vacunales, presentaciones y respuesta inmunitaria podrían ser diferentes a nivel internacional.

Hay varias limitaciones para esta revisión. Primero, debido a la heterogeneidad metodológica, a las características de los/as participantes y a la representatividad internacional, existe la dificultad de extraer conclusiones y generalizar los hallazgos a otros contextos a nivel internacional. Además, esta revisión incluyó solo estudios publicados en inglés y este enfoque puede haber excluido la evidencia relevante publicada en otros idiomas. Finalmente, aunque se han realizado búsquedas extensas en bases de datos y manuales, algunos estudios relevantes pueden haber sido excluidos involuntariamente de esta revisión.

CONCLUSIONES

Destacamos positivamente la seguridad de la vacunación antigripal pediátrica en los estudios analizados, por el contrario, con respecto a la eficacia de la vacunación antigripal, observamos una amplia variabilidad de resultados. Existe una clara necesidad de seguir realizando estudios de eficacia y seguridad en el niño. En los 7 estudios de investigación originales revisados, se analizaron diferentes resultados para intervenciones similares, lo que limita nuestra capacidad para llegar a un consenso sobre la eficacia y seguridad de cada intervención. Además, esta revisión reveló una falta de uso de instrumentos confiables para medir las variables de resultado.

La literatura sugiere que la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes puede generar cambios según los calendarios vacunales de los diferentes países, las políticas en salud y las diferentes presentaciones o dosis.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.




CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2269-77. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1182275>
- World Health Organization. International travel and death. Influenza seasonal [consultado Ene 2018]. Disponible en: http://www.who.int/ith/diseases/influenza_seasonal/en/
- Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol*. 2018;31(2):174-83. <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0141>
- Reed C, Meltzer MI, Finelli I, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. 2012;30(11):1993-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.098>
- Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136186. Published 2015 Sep 1. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136186>
- Boer PT, van Maanen BM, Damm O, Ultsch B, Dolk FCK, Crépey P, et al. A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(3):249-65. <https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1343145>
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1166-9. <https://doi.org/10.1086/317425>
- Ledford H. Why is strep A surging and how worried are scientists?. *Nature*. 2022;612(7941):603. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-04403-y>
- Bhat N, Jennifer W, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2559-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051721>
- Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the united states, 2004-2012. *Pediatrics*. 2013;132(5):796-804. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1493>
- Wei JS. How lethal is SARS-CoV-2 pneumonia when compared with respiratory syncytial virus and influenza in young children? *Aust J Gen Pract*. 2020 Oct;49(10):683-686. <https://doi.org/10.31128/AJGP-04-20-5357>
- Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017 May;139(5):e20164244. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4244>
- Commission of the European Communities. Proposal for a council recommendation on seasonal influenza vaccination. Brussels, July13, 2009 [consultado May 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/Influenza/docs/seasonflu_rec2009_en.pdf
- Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6812-22. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.042>
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2007. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:62-9. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-calendario-vacunacion-asociacion-espanola-pediatria-articulo-13097362>
- Ruben FL. Inactivated influenza virus vaccines in children. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):678-88. <https://doi.org/10.1086/382883>
- Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gómez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine*. 2001;19(30):4204-13. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00160-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00160-8)
- Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics*. 2000;106(5):973-6. <https://doi.org/10.1542/peds.106.5.973>
- Council of the European Union. Council conclusions on vaccinations as an effective tool in public health. Employment, Social policy, Health and Consumer affairs Council meeting. Bruselas: Council of the European Union; 2014. Disponible en: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XG1206\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XG1206(01)&from=EN)
- World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza season. 2012 [consultado Mar 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2012_13_north/en/
- Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro [Influenza vaccination. Effectiveness of current vaccines and future challenges]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):480-90. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.011>
- Baum U, Kulathinal S, Auranen K. Spotlight influenza: Estimation of influenza vaccine effectiveness in elderly people with assessment of residual confounding by negative control outcomes, Finland, 2012/13 to 2019/20. *Euro Surveill*. 2021;26(36):2100054. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.36.2100054>
- Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A; Spanish Influenza Surveillance System. Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):161-70. <https://doi.org/10.1111/irv.12499>
- Oresteina WA, Bernier RM, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO*. 1985;63:1055-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536484/>
- Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. La Colaboración Co-

- chran ' s herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos aleatorios. *BMJ*. 2011; 343: d5928 .
28. Sarkar S, Bokade C, Garg K, Kumar R, Sanmukhani J, Mittal R. Immunogenicity and safety of the first indigenously developed Indian tetravalent influenza vaccine (split virion) in healthy children (6 months to 17 years of age): a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(3):681-9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1794683>
 29. Mallory RM, Yu J, Kameo S, et al. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: Results of two phase 3 studies. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(4):438-45. <https://doi.org/10.1111/irv.12555>
 30. Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019;37(13):1876-84. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.074>
 31. Loeb M, Russell ML, Kelly-Stradiotto C, et al. Adjuvanted trivalent influenza vaccine versus quadrivalent inactivated influenza vaccine in Hutterite Children: A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2021;39(47):6843-51. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.10.035>
 32. Rotrosen E, Zaman K, Feser J, et al. Influenza Among Young Children in Bangladesh: Clinical Characteristics and Outcomes from a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1914-20. <https://doi.org/10.1093/cid/cix674>
 33. Sykes A, Gerhardt E, Tang I, Adderson EE. The Effectiveness of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children with Acute Leukemia. *J Pediatr*. 2017; 191:218-224.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.071>
 34. Rose MA, Stoermann J, Bittner-Brewe J, Rosewich M, Eickmeier O, Schulze J. Effectiveness, tolerability and patient satisfaction of paediatric live-attenuated influenza immunization (LAIV) in routine-care in Germany: A case-control-study. *Trials in Vaccinology*. 2013;2:49-52. <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2013.09.003>
 35. Paddock CD, Liu I, Denison AM, Bartlett JH, Holman RC, DeLeonCarne M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis*. 2012; 205:895-905. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir861>
 36. Wong KK, Jain S, Blanton I, Dhara R, Brammer I, Fry AM, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics*. 2013;132:796-804. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1493>
 37. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355:31-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054869>
 38. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009;27(7):1101-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.093>
 39. Mares-Bermudez J. Vacunación antigripal universal en la infancia en España: ¿ha llegado la hora?. *Vacunas*. 2023;24(1): 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.08.001>.
 40. Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Moraga-Llop F. Carga de gripe en la población pediátrica en España y los beneficios de la vacunación. *Vacunas*. 2023; 24(2):95-121. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2023.01.001>.

Itziar Angulo-López^{1,2,*} 
Darío Martín-Corrujo^{3,*}
José Luis Díaz-de-Tuesta del Arco^{1,2} 
Miren Basaras-Ibarzabal³ 

Evaluación del parámetro BACT-info del citómetro de flujo UF-5000 (Sysmex) para la clasificación gram en infección del tracto urinario

¹Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Basurto (Bilbao, Bizkaia, España).

²Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia (Barakaldo, Bizkaia, España).

³Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología; Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU) (Leioa, Bizkaia, España).

Article history

Received: 13 May 2023; Revision Requested: 4 July 2023; Revision Received: 3 August 2023; Accepted: 13 September 2023; Published: 11 December 2023

RESUMEN

Introducción: El urocultivo como *gold standard* para diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU) supone una carga de trabajo considerable en los Servicios de Microbiología Clínica, debido al elevado número de muestras recibidas que finalmente serán negativas. Por ello, utilizar sistemas de cribado que además reduzcan el tiempo de respuesta del diagnóstico de ITU es necesario. El nuevo citómetro de flujo UF-5000 (Sysmex Corporation) es capaz de diferenciar entre bacterias gram-negativas y grampositivas mediante el parámetro BACT-info según el fabricante. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la capacidad de discriminación gram del citómetro UF-5000.

Métodos: Estudio prospectivo de 449 orinas recogidas de forma consecutiva, en el período 7/3/2022-27/5/2022, en las que se comparó el *flag* BACT-info con el urocultivo como método de referencia.

Resultados: La sensibilidad obtenida tanto para bacterias gramnegativas como positivas fue superior al 95%. Sin embargo, en el caso de bacterias grampositivas, el índice Kappa moderado (0,49) y el valor predictivo positivo bajo (37,1%) indicó que la correlación entre el *flag* BACT-info y el urocultivo no era aceptable, por lo que no sería recomendable informarlo al clínico petionario.

Conclusión: El uso del citómetro UF-5000 supone un adelanto en la orientación etiológica de las ITUs causadas por bacterias gramnegativas. Informar la morfología gram en la muestra de orina reduce el tiempo de respuesta en el diagnóstico microbiológico de ITU, lo que tendría un impacto en la disminución y optimización del tratamiento empírico, y, por ende, en la generación de resistencias antimicrobianas.

Palabras clave: ITU, citometría de flujo, Gram

Correspondencia:

Itziar Angulo López

Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Basurto (Bilbao, Bizkaia, España)

E-mail: itzupitzu@gmail.com

*Ambos autores han contribuido por igual como primeros autores.

Evaluation of Sysmex UF-5000 flow cytometer *flag* BACT-info for Gram discrimination in urinary tract infection

ABSTRACT

Introduction. Urine culture as a gold standard for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) involves a considerable workload in Clinical Microbiology Departments, due to the high number of samples received that will ultimately be negative. Therefore, it is necessary to use screening systems that also reduce the turnaround time for UTI diagnosis. The new flow cytometer UF-5000 (Sysmex Corporation) is able to differentiate between Gram-negative and Gram-positive bacteria using the BACT-info parameter according to manufacturer. The aim of our study was to evaluate the gram discrimination ability of the UF-5000 cytometer.

Methods. A prospective study with 449 urine samples collected consecutively was conducted, in the period 7/3/2022-27/5/2022, in which the BACT-info *flag* was compared with urine culture as the reference method.

Results. The sensitivity obtained for both Gram-negative and Gram-positive bacteria was above 95%. However, for Gram-positive bacteria, the moderate Kappa index (0.49) and the low positive predictive value (37.1%) indicated that the correlation between BACT-info *flag* and urine culture was not acceptable and should not be reported to the requesting clinician.

Conclusion. Implementation of the third generation UF-5000 cytometer represents a significant advance in the aetiological orientation of UTIs caused by Gram-negative bacteria. Reporting the Gram morphology in the urine samples reduces the response time in the microbiological diagnosis of UTI, which would have an impact on the reduction and optimisation of empirical treatment, and thus on the generation of antimicrobial resistance.

Keywords: UTI, flow cytometry, Gram

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITUs), son una de las infecciones más frecuentes a nivel hospitalario y ambulatorio, representando la segunda causa de infección en Atención Primaria [1]. La etiología de las ITUs es diversa, pero en su mayoría suelen ser infecciones monomicrobianas causadas por bacterias gramnegativas, siendo *Escherichia coli* el patógeno más comúnmente aislado. Sin embargo, también se producen infecciones por bacterias grampositivas como *Enterococcus* spp. en ancianos o *Staphylococcus saprophyticus* en mujeres jóvenes [1-3].

En cuanto al diagnóstico, el urocultivo sigue siendo el método *gold standard* para el diagnóstico microbiológico de la ITU. Sin embargo, este método conlleva el gran inconveniente de requerir un tiempo de respuesta de aproximadamente 24 horas para obtener un resultado concluyente del cultivo e identificar el microorganismo causal, y alrededor de 18 horas adicionales para informar el estudio de sensibilidad antimicrobiana [2,4].

Teniendo en cuenta el elevado número de muestras de orina que se reciben diariamente en los Servicios de Microbiología, y que un gran porcentaje de los urocultivos resultan finalmente negativos, es necesario aplicar técnicas de *screening* para identificar las muestras potencialmente positivas para ser posteriormente cultivadas. Uno de los métodos más utilizados es la citometría de flujo. Esta tecnología se basa en la aplicación de una luz láser que pasa a través de cada partícula en la muestra de orina y en la acción de dos fluorocromos, uno de ellos, tiñe las membranas y proteínas, y el segundo los ácidos nucleicos. El sistema analiza la intensidad y frecuencia de los rayos de luz transmitida y dispersada, de manera que, para cada elemento, se representan los resultados en forma de gráficas denominadas escatergramas, consiguiendo identificar las diferentes partículas [1,2].

Sysmex Corporation (Kobe, Japón), dispone de una gama de citómetros de flujo denominada UF (UF-500, UF-1000), y recientemente ha lanzado al mercado su tercera generación, el UF-5000, el cual se implementó en nuestro Servicio de Microbiología en febrero de 2022. Este nuevo modelo es capaz de disminuir la cantidad de falsos negativos aumentando la sensibilidad, gracias a la presencia de un nuevo láser semiconductor azul a una longitud de onda de 488 nm [2,5,6,7]. La velocidad de procesamiento es de hasta 105 muestras por hora, siendo capaz de diferenciar y cuantificar hasta 17 parámetros entre células y elementos formes. Además, este modelo predice la morfología de las bacterias cuantificadas, distinguiendo grampositivas de gramnegativas mediante el parámetro BACT-info [8].

El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de discriminación gram (*flag* BACT-info) del citómetro de flujo UF-5000 de Sysmex en muestras de orina comparándolo con el urocultivo como método de referencia.

MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio experimental prospectivo realizado entre el 7 de marzo y el 27 de mayo de 2022 en el Servicio

de Microbiología Clínica del Hospital Universitario de Basurto, el cual ofrece cobertura a aproximadamente 350.000 personas y en el que se reciben del orden de 250 muestras de orina diarias.

Se analizaron un total de 449 orinas de micción media recogidas en tubos de 10 mL con ácido bórico como conservante (Vacutest®). En el estudio se incluyeron, aproximadamente, entre 10 y 15 muestras diarias de orina para su posterior análisis. Las muestras de orina seleccionadas para el estudio fueron aquellas en las que el citómetro de flujo detectó un recuento ≥ 5000 bacterias/ μ L. La elección de este *cut-off* se basó en estudios previos en los que el rendimiento diagnóstico para realizar técnicas rápidas era óptimo a partir de dicho recuento [1].

Como criterios de exclusión iniciales, no se procesaron por el sistema UF-5000 las orinas con un volumen de muestra inferior a 2 mL, ni aquellas orinas hemáticas o en las que se observaba turbidez elevada, tal y como indican las especificaciones técnicas del sistema a estudio.

Procesamiento habitual de las muestras de orina: citometría de flujo UF-5000 y urocultivo. Las orinas recibidas se analizaron en primer lugar en el citómetro de flujo UF-5000 (Sysmex) que realizó el cribado de las que posteriormente serían cultivadas según la bacteriuria y/o leucocituria detectada. Según un estudio interno previo de evaluación de puntos de corte [9], se cultivaron todas las orinas con leucocituria (20 WBC/ μ L) y/o bacteriuria (BACT/ μ L) en función del sexo y lugar de procedencia de las muestras:

- Muestras de orina de mujeres de Atención Primaria: 500 BACT/ μ L.
- Hombres y niños/as ≤ 16 años de Atención Primaria: 100 BACT/ μ L.
- Pacientes ingresados o del Servicio de Urgencias: 50 BACT/ μ L.

Por el contrario, las muestras cuyos valores estuvieron por debajo de dichos puntos de corte se conservaron en refrigeración con un resultado clínico de "negativo por citometría".

Como método de referencia, el urocultivo se realizó sembrando en forma de recuento 1 μ L de la orina en el medio de cultivo cromogénico BD CHROMagar Orientation Medium, que posteriormente fue incubado en aerobiosis durante 17 - 24 horas a $35 \pm 2^\circ$ C. Tras la incubación, se hizo un examen e interpretación manual de los cultivos siguiendo las directrices del protocolo SEIMC 14b [1], realizando la identificación bacteriana y el antibiograma mediante el sistema automatizado BD Phoenix M50. Los resultados se expresaron como número de unidades formadoras de colonias por mL (UFC/mL).

Procesamiento experimental del estudio: flag BACT-info. El citómetro UF-5000 es capaz de informar sobre la morfología de las bacterias cuantificadas mediante las siguientes *flags* o alertas: "gramnegativo", "grampositivo", "gram pos/neg", y "No clasificado".

Para el estudio comparativo se incluyeron en una base de datos de Microsoft Excel las muestras de orina en las que el citómetro detectaba "gramnegativo", "grampositivo", o en

aquellos casos en los que el citómetro indicaba que existían bacterias de ambos tipos, *flag* "gram pos/neg". No se incluyeron en el análisis posterior las muestras en las cuales el citómetro UF-5000 no era capaz de diferenciar la morfología bacteriana (*flag* No clasificado).

Se compararon estos datos con el resultado del urocultivo, que se informa como: negativo, orina contaminada (cuando crecían ≥ 3 microorganismos) o positivo con la respectiva identificación y recuento bacteriano. Como criterio de inclusión para el estudio comparativo, se consideró positivo el crecimiento en urocultivo si el recuento bacteriano era $\geq 10^3$ UFC/mL.

Además, se registraron en la base de datos el resto de parámetros que analiza el citómetro UF-5000: bacterias, leucocitos, levaduras, hematíes y células epiteliales.

Análisis de datos y análisis estadístico. Para determinar el rendimiento analítico del parámetro BACT-info del UF-5000 se siguieron las recomendaciones del protocolo nº 76 de la SEIMC sobre "Estudios de evaluación del rendimiento analítico y clínico de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*" [10]. Se evaluó el *flag* BACT-info del citómetro UF-5000 llevando a cabo un análisis de concordancia respecto al método de referencia, el urocultivo. Para este análisis, se calcularon los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN).

Asimismo, se obtuvo el coeficiente Kappa de Cohen, índice que resulta de utilidad para evaluar la concordancia entre dos técnicas cuyo resultado es categórico [11]. Se interpreta mediante la siguiente clasificación: < 0,2 mal acuerdo; 0,21 – 0,40 acuerdo regular; 0,41 – 0,60 acuerdo moderado; 0,61 – 0,80 acuerdo bueno; 0,81 – 1,00 acuerdo muy bueno.

El análisis de datos y estadístico se realizó mediante el paquete estadístico R versión 4.0.3 (2020-10-10).

Consideraciones éticas. A pesar de que el resultado del parámetro BACT-info no se incluyó en el informe clínico para el médico solicitante del urocultivo, se solicitó aprobación al Comité de Ética del Hospital Universitario Basurto para la realización de este estudio, que lo aprobó con el código 75.22 CEIHUB.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se evaluaron mediante el citómetro de flujo UF-5000 un total de 449 muestras de orina, en las que los resultados del parámetro BACT-info fueron: gramnegativo (n = 362; 80,6 %), grampositivo (n = 70; 15,6 %), y gram pos/neg (n = 17; 3,8%).

De las 449 orinas analizadas, en el 89,3% (n = 401) el urocultivo fue positivo según los criterios establecidos en este estudio ($\geq 10^3$ UFC/mL). El recuento bacteriano fue $\geq 10^3$ UFC/mL en 1 muestra (0,2%), 10^4 – 10^5 UFC/mL en 42 muestras (10,5%), sin embargo, en la mayoría de orinas, 358 (89,3%), el crecimiento fue igual o superior a 10^5 UFC/mL.

Tabla 1 Resultados del urocultivo en las muestras con la alerta BACT-info de gramnegativo (n=362).

Microorganismo en urocultivo	n	%
<i>E. coli</i>	264	72,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	40	11
<i>Proteus mirabilis</i>	12	3,3
<i>Citrobacter koseri</i>	7	1,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1,1
Otros bacilos gramnegativos	13	3,6
Crecimiento de 2 microorganismos gramnegativos	10	2,8
Crecimiento mixto (1 gramnegativo + 1 grampositivo)	3	0,8
Negativo	3	0,8
Orina contaminada	6	1,6
TOTAL	362	100

Tabla 2 Resultados del urocultivo en las muestras con la alerta BACT-info de grampositivo (n=70).

Microorganismo en urocultivo	n	%
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	15,7
<i>Aerococcus urinae</i>	3	4,3
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,4
Otros grampositivos	11	15,7
Crecimiento de > 1 microorganismo	3	4,3
Crecimiento de gramnegativo	6	8,6
Negativo	15	21,4
Orina contaminada	20	28,6
TOTAL	70	100

Se compararon los resultados del *flag* BACT-info con el tipo de morfología bacteriana obtenido en urocultivo, lo que se refleja en las Tablas 1 y 2.

En el caso del *flag* gramnegativo (n = 362), de las 367 orinas en las que creció en el urocultivo una bacteria gramnegativa, el porcentaje de concordancia de la alerta gramnegativo fue del 95,4%, lo que se traduce en 350 orinas concordantes.

De forma desglosada por microorganismo, tal y como se refleja en la Tabla 1, la alerta gramnegativo se correspondía en el urocultivo, en su mayoría, con bacterias del orden Enterobacterales: *E. coli* (72,9%), *K. pneumoniae* (11%), *P. mirabilis* (3,3%), *C. koseri* (1,9%); y en una pequeña proporción a bacterias gramnegativas no fermentadoras como *P. aeruginosa* (1,1%). Únicamente en el 0,8% de las muestras alertadas como gramnegativo no se obtuvo crecimiento en urocultivo, y sólo el 1,6% de las mismas fueron consideradas contaminadas al crecer 3 o más microorganismos diferentes.

Tabla 3 Resultados del análisis de concordancia del parámetro BACT-info versus urocultivo (no se realizó el análisis del flag gram pos/neg por el pequeño tamaño muestral, n = 17).

Parámetro BACT-info	VP	VN	FP	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	κ
Gramnegativo (n=362)	350	71	12	16	95,6	85,6	96,7	81,6	0,80
Grampositivo (n=70)	26	378	44	1	96,3	89,6	37,1	99,7	0,49

Abreviaturas: verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN).

Por otra parte, en el caso del *flag* de grampositivo (n = 70), de las 27 orinas en las que creció en el urocultivo y fue valorable un microorganismo grampositivo, el porcentaje de concordancia de la alerta de grampositivo fue del 96,3%.

Sin embargo, tal y como se muestra en la Tabla 2, de las 70 muestras en las que la alerta era grampositivo, sólo en 26 orinas creció una bacteria grampositiva valorable clínicamente en el urocultivo, siendo *E. faecalis* el microorganismo con mayor número de aislamientos (15,7%). En un 62,8% (44/70) de las orinas analizadas en el estudio con *flag* grampositivo, las muestras fueron consideradas o bien negativas (n = 20), contaminadas (n = 15), se obtuvo crecimiento puro de un microorganismo gramnegativo (n = 6) o creció más de un microorganismo y uno de ellos era gramnegativo (n = 3).

Respecto al *flag* gram pos/neg (n = 17), en la mayor parte de las muestras creció una bacteria gramnegativa que fue informada (n = 10). El resto de muestras resultaron: contaminadas (n = 3), crecieron levaduras del género *Candida* spp. (n = 2), no se detectó crecimiento (n = 1) o creció un microorganismo grampositivo con significado clínico (n = 1).

Para realizar el análisis de concordancia entre el parámetro BACT-info y el gold standard (urocultivo) se calcularon los porcentajes de S, E, VPP, VPN, y el coeficiente Kappa de Cohen (κ) (Tabla 3).

La exactitud diagnóstica para el *flag* gramnegativo fue del 93,7% y del 90% en el caso del *flag* grampositivo.

DISCUSIÓN

Clásicamente se ha utilizado la tinción Gram manual para la diferenciación rápida entre bacterias grampositivas y gramnegativas en las muestras de orina y guiar así el tratamiento antibiótico, método que ha demostrado una sensibilidad y especificidad superior al 90% cuando se utiliza para detectar la bacteriuria [12]. Presenta como inconvenientes ser un método laborioso y requerir mucho tiempo debido principalmente al elevado número de muestras de orina que se reciben diariamente en los Servicios de Microbiología. Por este motivo, son necesarios métodos de cribado rápidos, automatizados y fiables, como los citómetros de flujo.

Anteriormente al UF-5000, el citómetro de flujo UF-1000i (Sysmex) clasificaba las bacterias como bacilos o cocos/mixtos, no como bacterias grampositivas o gramnegativas. Los estudios previos que examinaban la eficacia del citómetro UF-1000i para

diferenciar los bacilos de los cocos/crecimientos mixtos sugerían que el rendimiento del UF-1000 en la clasificación bacteriana era limitado y no era suficiente para su uso clínico ya que, aunque para los bacilos la concordancia era alta, no conseguía diferenciar los cocos del crecimiento mixto. [3,13] Además, en un estudio nacional llevado a cabo por Jiménez-Guerra et al, donde evaluaban el software BACT-Morph incorporado en el modelo UF-1000, y los parámetros de fluorescencia B_FSC y B_FLH, observaron que BACT-Morph predecía correctamente los bacilos, sin embargo, para los cocos era necesario calcular el ratio B_FSC/B_FLH. [14]

El nuevo modelo de citómetro de flujo UF-5000 se ha desarrollado para superar las limitaciones en la clasificación de bacterias gramnegativas y grampositivas de modelos previos. El parámetro BACT-info del UF-5000, que aporta información sobre la morfología de las bacterias presentes en la muestra de orina, aún no ha sido evaluado a nivel nacional. Sin embargo, sí que existen varios trabajos publicados desde 2018 a nivel internacional en los que se ha evaluado el nuevo *flag* Gram incorporado en UF-5000, trabajos cuyos resultados se resumen en la Tabla 4.

Según nuestros resultados, los valores de sensibilidad y valor predictivo positivo para el *flag* gramnegativo son superiores al 95%, valor umbral de sensibilidad analítica recomendado para evaluar una técnica de diagnóstico in vitro según el protocolo SEIMC nº76 de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [10]. Estos resultados óptimos para bacterias gramnegativas están en línea con estudios previos como el llevado a cabo por Rosa et al en 2018 en el que obtuvieron una concordancia del 99,8% para el *flag* gramnegativo.[2]

Por el contrario, en nuestro estudio, el *flag* gram positivo a pesar de demostrar una sensibilidad del 96,3%, presentaba un VPP relativamente bajo (37,1%). Estos resultados coinciden con algunos estudios anteriores en los que se evaluaba el parámetro BACT-info reflejados en la Tabla 4, como por ejemplo el publicado recientemente por Wang et al, en el que obtuvieron un VPP para bacteriuria por gramnegativos del 93% mientras que para grampositivos el VPP bajaba a sólo el 18%. [15]

Una de las hipótesis principales, que también apuntaron autores como Kim et al, para explicar la diferencia en los valores predictivos positivos entre bacterias gramnegativas y grampositivas, sería la interpretación del significado clínico de las bacterias incluidas en el estudio. La proporción de bacterias gramnegativas consideradas verdaderos uropatógenos es muy

Tabla 4 Evaluación del flag BACT-info del citómetro Sysmex UF-5000 en trabajos publicados.

Autor/año [referencia]	Población diana	Nº de muestras	Recuento urocultivo (UFC/ml)	Flag BACT-info (n)	S/E (%)	VPP/VPN (%)	Concordancia (%)	κ
De Rosa et al. 2018 [2]	Población general	2719 > 1211 (BACT >58/μL)	10 ⁵	Gramnegativo (493)	81,6/95,9	95,8/81,7	474/475 (99,8)	-
Kim et al. 2018 [5]	Población general	1430 > 1285 (excluyendo polimicrobianas)	10 ³	Gramnegativo (incluye gram pos/neg) (250)	69,5/94,6	78,4/91,7	89,1	-
				Grampositivo (incluye gram pos/neg) (179)	24,2/92,3	65,9/66,5	66,5	
		1430 > 260 (excluyendo polimicrobianas)	10 ⁵	Gramnegativo (incluye gram pos/neg) (173)	91,7/90	95,4/82,8	81,2	-
				Grampositivo (incluye gram pos/neg) (101)	81,3/80	64,4/90,6	80,4	-
Ren et al. 2018 [16]	Adultos ≥16 años	566 > 93 (urocultivo positivo excluyendo contaminadas y <i>Candida</i> spp.)	10 ⁴	Gramnegativo (50) Grampositivo (19) Gram pos/neg (14)	-	-	63/93 (67,7)	0,775
Enko et al. 2020 [6]	Población general	344 > 98 (urocultivo positivo)	10 ⁵	Gramnegativo (25)	-	-	25/40 (62,5)	0,78
				Grampositivo (26)			26/44 (59,1)	0,40
				Gram pos/neg (2)			2/14 (14,3)	-
Yang et al. 2021 [3]	Mujeres 20-80 años	102 (con 2 microorganismos: orina contaminada)	10 ³	Gramnegativo (56)	80/88,2	-	-	0,46
				Grampositivo (19)	70/86,5			
				Gram pos/neg (6)	4,5/94,9			
Chun et al. 2022 [17]	Población General (Urgencias)	383 (sin antibiótico en las 2 semanas previas)	10 ⁴	Gramnegativo o grampositivo (129)	-	-	59%	-
				Gram pos/neg (69)			65,4% (sin antibiótico)	
				No clasificado (185)				
Wang et al. 2023 [15]	Adultos ≥18 años	671 > 158 (BACT> 1367/μL)	10 ⁴	Gramnegativo (114)	81/70	93	-	-
				Grampositivo (39)	70/78	18		
				No clasificado (5)				

alta en nuestro estudio, sin embargo, la mayoría de bacterias grampositivas aisladas en urocultivo pertenecen a flora contaminante cutánea/perineal (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp.) o bacterias como *Lactobacillus* spp. procedentes de la flora vaginal, incluyendo a estas muestras en la categoría de orina contaminada o negativa según el recuento en urocultivo. [5]

Otro motivo que podría explicar por qué el rendimiento del citómetro es subóptimo para discriminar las bacterias grampositivas, es el que corroboran autores como Ren et al. [16] Estos autores señalan que las bacterias grampositivas contienen una

capa más gruesa de peptidoglicano en la pared celular que las bacterias gramnegativas, presentando mayor resistencia al estrés químico y mecánico, lo que afectaría a la avidez del tinte fluorescente que tiñe los ácidos nucleicos en el citómetro UF-5000.

Nuestro estudio a pesar de ser prospectivo, presenta algunas limitaciones, principalmente su diseño monocéntrico y un tamaño muestral relativamente pequeño, por lo que son necesarios estudios multicéntricos con tamaños muestrales más amplios para confirmar nuestros hallazgos. Además, debido a que la mayor proporción de muestras contenían bacterias gramnegativas, el escaso número de muestras con bacterias

grampositivas hace necesario incluir mayor número de casos de ITU por microorganismos grampositivos.

Como conclusión final, a la vista de nuestros resultados, recomendamos informar al clínico peticionario el *flag* gram-negativo ya que la correlación con el urocultivo es muy alta y de este modo orientamos la terapia antibiótica empírica. Sin embargo, en el caso del *flag* grampositivo no consideramos prudente incluirlo en el informe, si no esperar al resultado del urocultivo, ya que es necesaria la interpretación microbiológica del valor patógeno del microorganismo grampositivo aislado en urocultivo.

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

- Zboromyrska Y, de Cueto M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. 14b. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. SEIMC. 2019
- De Rosa R, Grosso S, Lorenzi G, Bruschetta G, Camporese A. Evaluation of the new Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometry analyser for ruling out bacterial urinary tract infection and for prediction of Gram negative bacteria in urine cultures. Clin Chim Acta. 2018; 484: 171-178. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.047
- Yang SS, Yang C, Chen Y, Chang S. A performance comparison of the fully automated urine particle analyzer UF-5000 with UF-1000i and Gram staining in predicting bacterial growth patterns in women with uncomplicated urinary tract infections. BMC Urology. 2021; 21(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00791-x>
- Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection. Dtsch Arztebl Int. 2010; 107(21): 361-367. doi: 10.3238/arztebl.2010.0361.
- Kim SY, Park Y, Kim H, Kim J, Koo SH, Kwon GC. Rapid screening of urinary tract infection and discrimination of Gram-positive and Gram-negative bacteria by automated flow cytometric analysis using Sysmex UF-5000. J Clin Microbiol. 2018; 56 (8): 1-14. doi: 10.1128/JCM.02004-17
- Enko D, Stelzer I, Böckl M, Schnedl WJ, Meinitzer A, Herrmann M, et al. Comparison of the reliability of Gram-negative and Gram-positive *flags* of the Sysmex UF-5000 with manual Gram stain and urine culture results. CCLM. 2020; 59(3): 619-624. doi: 10.1515/cclm-2020-1263
- Alenkaer LK, Pedersen L, Szecs PB, Bjerrum PJ. Evaluation of the Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometer as a screening platform for ruling out urinary tract infections in elderly patients presenting at the Emergency Department. Scand J Clin Lab. 2021; 81(5): 379-384. doi: 10.1080/00365513.2021.1929441
- Gilboe HM, Reiakvam OM, Aasen L, Tjåde T, Bjerner J, Ranheim TE, et al. Rapid diagnosis and reduced workload for urinary tract infection using flow cytometry combined with direct antibiotic susceptibility testing. PloS ONE. 2021; 16(17): 1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0254064.
- Urrutikoetxea M, Angulo I, Lozano E, Nieto MC, Ugalde E, Díaz JL. Evaluación del citómetro UF-1000i® como método de cribado en infecciones del tracto urinario (ITUs) en un hospital terciario. Comunicación nº 0826. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Madrid, 2019.
- García-Fernández S, Vergara-Gómez A, Sánchez-Díaz AM, Albert Vicent E. 76. Estudios de evaluación del rendimiento analítico y clínico de productos sanitarios para diagnóstico in vitro. SEIMC. 2022.
- Abraira V. El índice kappa. SEMERGEN-Medicina de Familia. 2001; 27 (5): 247-249. doi: 10.1016/S1138-3593(01)73955-X.
- Wiwanitkit V, Udomsantisuk N, Boonchalermvichian C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine Gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection. Urol Res. 2005; 33, 220-222. <https://doi.org/10.1007/s00240-004-0457-z>
- Geerts N, Jansz AR, Boonen KJ, Wijn RP, Koldewijn EL, Boer AK, et al. Urine flow cytometry can rule out urinary tract infection, but cannot identify bacterial morphologies correctly. Clin Chim Acta. 2015; 448:86-90. doi: 10.1016/j.cca.2015.06.020.
- Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Valera-Arcas MD, Rodríguez-Grangé J, Navarro JM, et al. Comparison between urine culture profile and morphology classification using fluorescence parameters of the sysmex UF-1000i urine flow cytometer. J Appl Microbiol. 2017; 122(2):473-480. doi: 10.1111/jam.13354
- Wang H, Han F-F, Wen J-X, Yan Z, Han Y-Q, Hu Z-D, et al. Accuracy of the Sysmex UF-5000 analyzer for urinary tract infection screening and pathogen classification. PLoS ONE. 2023; 18(2): e0281118. doi: 10.1371/journal.pone.0281118
- Ren C, Wu J, Jin M, Wang X, Cao H. Rapidly discriminating culture-negative urine specimens from patients with suspected urinary tract infections by UF-5000. Bioanalysis. 2018; 1;10(22):1833-1840. doi: 10.4155/bio-2018-0175
- Chun TTS, Ruan X, Ng SL, Wong HL, Ho BSH, Tsang CF, et al. The diagnostic value of rapid urine test platform UF-5000 for suspected urinary tract infection at the emergency department. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 936854. doi:10.3389/fcimb.2022.936854.

Lorena Bermúdez-Barrezueta^{1,2} 
Marta Brezmes Raposo^{1,2}
Marta Benito Gutiérrez¹ 
Miriam Gutiérrez Jimeno¹ 
Elva Rodríguez Merino¹ 
María Pino-Velázquez¹
Carmen Fernández García-Abril¹
Silvia Rojo Rello³ 
José María Eiros Bouza⁴ 
María Asunción Pino-Vázquez^{1,2} 

Incremento de infecciones respiratorias agudas graves en niños durante la última etapa de la pandemia COVID-19

¹Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

²Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España.

³Servicio de Microbiología e Inmunología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid, España.

Article history

Received: 7 June 2023; Revision Requested: 5 September 2023; Revision Received: 3 October 2023;

Accepted: 17 October 2023; Published: 20 December 2023

RESUMEN

Objetivo. La pandemia COVID-19 ha causado una variación en la circulación de otros patógenos respiratorios. Nuestro objetivo fue analizar la epidemiología de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) en niños durante 3 años de pandemia COVID-19, en comparación con un período previo de la misma dimensión temporal.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, realizado en un hospital terciario de España, que analizó la frecuencia y características de pacientes ingresados por IRAG en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) durante la pandemia COVID-19 (1 marzo-2020 a 28 de febrero-2023), en relación a un período pre-pandemia (1 marzo-2017 a 29 febrero-2020).

Resultados. Se incluyeron 268 pacientes (59,6% varones). La mediana de edad fue 9,6 meses (RIQ 1,7 – 37). En el período pre-pandemia hubo 126 ingresos con una media de 42 admisiones/año. Durante la pandemia se produjeron 142 ingresos, observándose una reducción significativa de admisiones en el primer año (12 ingresos/año), en contraste con 82 ingresos durante el tercer año, que representó un incremento del 95% respecto a la media de admisiones/año en pre-pandemia. Además, en el último año se evidenció un incremento de coinfecciones virales en relación al período pre-pandemia (54,9% vs 39,7%; $p=0,032$). No hubo diferencias en días de hospitalización, ni estancia en UCIP.

Conclusiones. Durante el último año, coincidiendo con bajas tasas de hospitalización por COVID en España, observamos un notable incremento de ingresos en la UCIP por IRAG por otras causas. Probablemente, el período prolongado de baja exposición a patógenos por las medidas adoptadas

durante la pandemia, ha provocado una disminución de la inmunidad poblacional con un repunte de infecciones respiratorias.

Palabras claves: epidemiología, infección respiratoria aguda, pandemia COVID-19.

Increase in severe acute respiratory infections in children during the last phase of the COVID-19 pandemic

ABSTRACT

Objective. The COVID-19 pandemic has caused a variation in the circulation of respiratory pathogens. Our aim was to analyze the epidemiology of severe acute respiratory infections (SARI) in children during 3 years of the COVID-19 pandemic, in comparison with a previous period.

Patients and Methods. An observational study was conducted in a tertiary hospital in Spain, which analyzed the frequency and characteristics of patients admitted for SARI in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) during the COVID-19 pandemic (1 March 2020 to 28 February 2023), compared to pre-pandemic period (1 March 2017 to 29 February 2020).

Results. A total of 268 patients were included (59.6% males). The median age was 9.6 months (IQR 1.7 – 37). In the pre-pandemic period, there were 126 admissions with an average of 42 admissions/year. During the pandemic, there were 142 admissions, observing a significant reduction in admissions in the first year (12 admissions/year), in contrast to 82 admissions during the third year, which represented an increase of 95% compared to the average of admissions/year in pre-pandemic. In addition, in the last year there was evidence of an increase in viral coinfections in relation to pre-pandemic period (54.9% vs 39.7%; $p=0.032$). There were no differences in length of hospital stay or PICU stay.

Conclusions. During the last year, coinciding with low

Correspondencia:
Lorena Bermúdez Barrezueta.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Servicio de Pediatría.
Av. Ramón y Cajal, 3, 8ª planta. CP 47003 Valladolid, España.
E-mail: bermudezlorena@hotmail.com

rates of hospitalization for COVID in Spain, we observed a notable increase in admissions to the PICU for SARI. Probably, the prolonged period of low exposure to pathogens due to the measures adopted during the pandemic might have caused a decrease in population immunity with a rise in severe respiratory infections.

Keywords: Epidemiology, acute respiratory infection, COVID-19 pandemic.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) constituyen la principal causa de morbi-mortalidad en niños, especialmente en los países de ingresos bajos y medios, representando un gran reto para los servicios de salud a nivel mundial [1]. La bronquiolitis y la neumonía son las entidades más frecuentes en población pediátrica, y aunque habitualmente tienen una evolución benigna, en ocasiones cursan con fracaso respiratorio agudo requiriendo ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) hasta el 20% de los niños hospitalizados [2].

La mayoría de los casos de ITRI son causados por virus respiratorios, principalmente por el virus respiratorio sincitial (VRS), que suele presentar una distribución estacional con picos de máxima incidencia durante los meses de otoño e invierno en regiones de clima templado [3,4]. Por otra parte, se conoce que *Streptococcus pneumoniae* representa la primera causa de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de etiología bacteriana en la infancia, predominando en los meses fríos [5]. No obstante, en los últimos años se ha evidenciado un incremento de NAC asociada a *Streptococcus pyogenes* [6].

Durante la pandemia COVID-19 hemos sido testigos de un cambio en la incidencia y estacionalidad de las infecciones respiratorias [7,8]. Las medidas de salud pública adoptadas por varios países para controlar la expansión de SARS-CoV-2 provocaron indirectamente una reducción en la circulación de virus respiratorios comunes durante el primer año de pandemia, que condujo a una notable disminución de la frecuencia de enfermedades infecciosas típicamente pediátricas [9,10]. Anteriormente hemos notificado este inusual fenómeno epidemiológico que también ha sido observado en otros países de diferentes continentes [9,11,12]. Como continuación de una investigación previa [13], nos planteamos como objetivo describir y analizar el comportamiento epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) en niños durante los 3 años de pandemia COVID-19, en comparación con un período anterior de la misma dimensión temporal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional, de cohortes, realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, localizado en el centro-norte de España, donde comparamos la frecuencia y características de los pacientes ingresados por IRAG en la UCIP durante la pandemia COVID-19, desde el 1 de marzo de 2020 al 28 de febrero de 2023, en relación a 3 años previos, desde

el 1 marzo de 2017 al 29 febrero de 2020 (período pre-pandemia). Cada año de estudio transcurrió desde marzo a febrero del siguiente año. Adicionalmente, analizamos y comparamos entre sí el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes ingresados durante cada año de la pandemia.

Nuestro hospital cuenta con una UCIP mixta, pediátrica-neonatal y quirúrgica, que ofrece cobertura a unos 100.000 niños de 0 – 14 años, con una media de 400 ingresos/año. Desde finales del 2016, llevamos a cabo un registro de todos los ingresos por IRAG del cual obtuvimos los datos para el presente estudio. Se considera IRAG a la ITRI u obstrucción aguda de las vías aéreas superiores de etiología infecciosa que cursa con signos de insuficiencia respiratoria, caracterizada por taquipnea, dificultad respiratoria, auscultación pulmonar patológica asociada a hipoxemia y/o hipercapnia.

Durante el período de estudio se investigó la etiología en muestras respiratorias (lavado nasofaríngeo, frotis faríngeo o aspirado traqueal) con pruebas de diagnóstico molecular (Luminex® NxTAG Respiratory Pathogen Panel o FilmArray® Respiratory Panel), que detectaron 17 virus y 4 bacterias atípicas: VRS, adenovirus, coronavirus (229E, HKU1, OC43, NL63 y MERS), metapneumovirus humano, enterovirus/rinovirus, influenza A (A/H1-2009, A/H3), influenza B, parainfluenza (1, 2, 3 y 4), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*. Además, durante la pandemia se utilizó la prueba RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2. Se consideró coinfección viral a la identificación simultánea de dos o más virus en una misma muestra respiratoria. Por otra parte, se realizaron otros cultivos microbiológicos según el cuadro clínico del paciente. Se recogieron datos demográficos, clínicos y tratamientos administrados.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS 27.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.). Las variables categóricas se expresan con valores absolutos y porcentajes, y las variables cuantitativas con media y desviación estándar (DE) en caso de ser normales, o mediana y rango intercuartílico (RIQ) si no tuvieron distribución normal. Para el análisis de variables continuas se utilizaron las pruebas de Kruskal Wallis, U de Mann-Whitney o t de Student según la distribución de normalidad de los datos, y para variables categóricas el test exacto de Fisher o Ji cuadrado de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo el valor $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de nuestro centro (PI 20-1929) siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron en la UCIP un total de 268 pacientes por IRAG, 59,6% fueron varones. La mediana de edad fue 9,6 meses (RIQ 1,7 – 37) y de peso 8,6 Kg (RIQ 4,5 – 14). El 84% eran menores de 4 años. Los diagnósticos fueron: 44% bronquiolitis aguda, 27,2% bronquitis obstructiva o broncoespasmo, 18,1% neumonía, 8,7% estatus asmático, 1,5% laringitis subglótica y 0,4% tosferina.

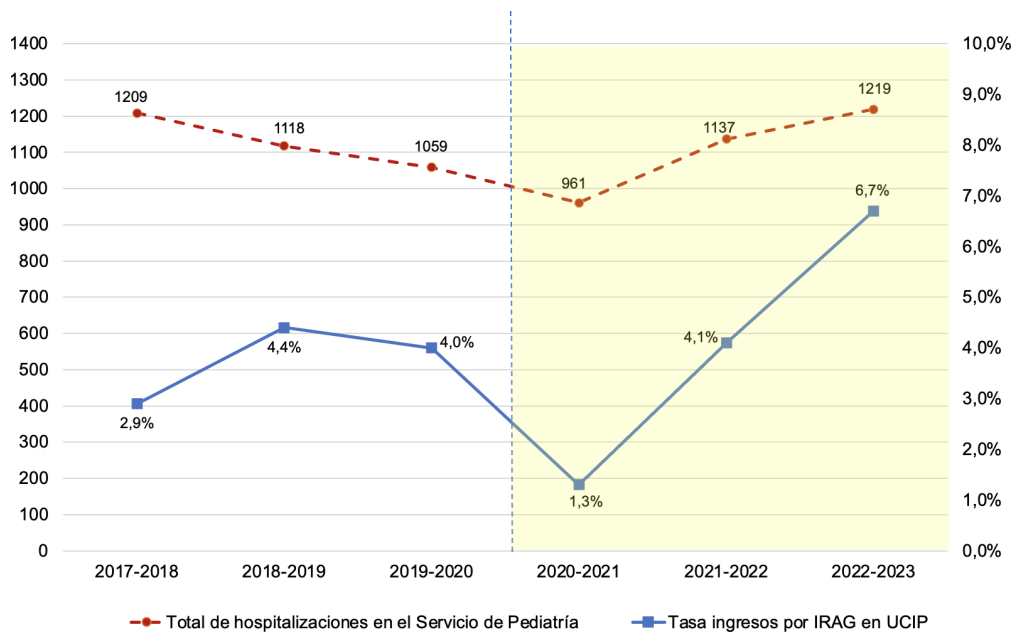


Figura 1 Número de hospitalizaciones y tasa de ingresos por IRAG en la UCIP durante los 6 años de estudio. El área sombreada indica el período de pandemia COVID-19.

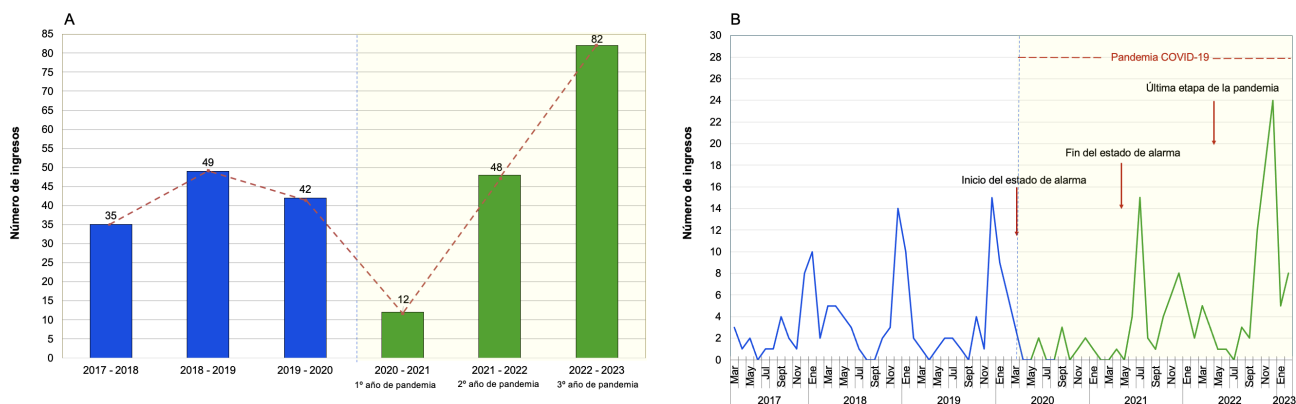


Figura 2 Número de ingresos por IRAG en UCIP por año (A) y su distribución mensual durante los 6 años de estudio (B). El área sombreada indica el período de pandemia COVID-19.

La tasa de ingresos por IRAG en la UCIP aumentó de forma significativa durante el último año de pandemia (marzo de 2022 a febrero de 2023) en relación a la tasa media en el período pre-pandemia (6,7% vs 3,7%; $p < 0.001$). Esta tasa se calculó con el número de ingresos por IRAG en la UCIP sobre el número total de hospitalizaciones en el Servicio de Pediatría durante cada año. La figura 1 muestra el número de hospitalizaciones y la tasa de ingresos por IRAG en la UCIP durante los 6 años de estudio.

En el período pre-pandemia ingresaron en la UCIP 126 niños por IRAG con una media de 42 admisiones por año.

Identificamos 3 temporadas epidémicas que ocurrieron periódicamente cada año durante los meses de otoño-invierno, con inicio del brote en noviembre y el pico de máxima incidencia en diciembre o enero.

En la pandemia COVID-19 se produjeron un total de 142 ingresos por IRAG y observamos una notable variabilidad en la incidencia y estacionalidad de las IRAG durante los 3 años. Así, en el primer año se constató una reducción significativa de IRAG con únicamente 12 admisiones/año en UCIP y sin una clara estacionalidad, en contraste con 82 ingresos durante la temporada epidémica del tercer año, que inició de forma tem-

<div> <div>Tabla 1</div> <div>Características demográficas y clínicas de los pacientes durante los periodos de estudio.</div> </div>			
	Pre-pandemia n= 126 (%)	Pandemia n= 142 (%)	Valor p
Sexo masculino	76 (60,3)	85 (59,9)	0,939
Edad (meses)	13,2 [1,7 – 38]	7,2 [1,7–35,8]	0,402
Peso al ingreso (Kg)	9 [4,6 – 15]	8,3 [4,4 – 13,4]	0,415
Peso al nacimiento (Kg)	3,03 [2,6– 3,4]	3 [2,4– 3,4]	0,222
Prematuridad	25 (19,8)	30 (21,1)	0,795
Comorbilidad	24 (19)	32 (22,5)	0,483
Diagnósticos			0,850
Bronquiolitis aguda	51 (40,5)	67 (47,2)	
Bronquitis	36 (28,6)	37 (26,1)	
Estatus asmático	14 (11,1)	9 (6,3)	
Neumonía	23 (18,3)	26 (18,3)	
Laringotraqueobronquitis	2 (1,6)	2 (1,4)	
Tosferina	0	1 (0,7)	
SDRA	7 (5,6)	4 (2,8)	0,358
Detección de patógeno por PCR			
VRS	60 (47,6)	73 (51,4)	0,536
Entero/rinovirus	50 (39,7)	55 (38,7)	0,874
Adenovirus	15 (11,9)	25 (17,6)	0,191
Influenza	14 (11,1)	7 (4,9)	0,060
Coronavirus	14 (11,1)	14 (9,9)	0,738
Bocavirus	13 (10,3)	2 (1,4)	0,002
Metapneumovirus	11 (8,7)	7 (4,9)	0,215
Parainfluenza	6 (4,8)	17 (12)	0,035
SARS-CoV-2	0	4 (2,8)	0,125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (0,8)	0	0,470
<i>Bordetella pertussis</i>	0	1 (0,7)	1
Prueba negativa	10 (7,9)	9 (6,3)	0,611
Coinfecciones virales	50 (39,7)	60 (42,3)	0,669
Sepsis/ Shock séptico	9 (7,1)	18 (12,7)	0,133
Antibioterapia	61 (48,4)	81 (57)	0,158
PCR máxima (mg/L)	22 [6,8 – 58,3]	39,6 [13,6 – 90]	0,055
Soporte respiratorio ^a			0,525
OBF	7 (5,6)	4 (2,8)	
OAF	13 (10,3)	13 (9,2)	
VNI	91 (72,2)	112 (75)	
VMI	15 (11,9)	13 (9,2)	
Soporte ventilatorio (días) ^b	3 [1,6 – 5,7]	3 [2 – 4]	0,440
Estancia en UCIP (días)	4 [2 – 6]	4 [2 – 5,5]	0,558
Estancia hospitalaria (días)	9 [6–13]	8 [6 – 11]	0,791
Exitus	2 (1,6)	3 (2,1)	1

^aMayor soporte respiratorio. OBF Oxigenoterapia de bajo flujo; OAF Oxigenoterapia de alto flujo; VNI Ventilación no invasiva; VMI ventilación mecánica invasiva.

^bSoporte ventilatorio incluye OAF, VNI y VMI.

Las variables categóricas están expresadas en valor absoluto y porcentaje (%), y las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartílico [RIQ].

Tabla 2 Características demográficas y clínicas de los pacientes durante los 3 años de pandemia.				
	Pandemia COVID-19			Valor p
	1º año n= 12 (%)	2º año n= 48 (%)	3º año n= 82 (%)	
Sexo masculino	7 (58,3)	29 (60,4)	49 (59,8)	0,991
Edad (meses)	40,3 [4,1 – 78,4]	15,9 [1,9 – 46,4]	4,8 [1,5 – 25,8]	0,046
Peso al ingreso (Kg)	13,8 [4 – 28,5]	9 [4,3 – 14,4]	7,5 [4,4 – 11]	0,224
Peso al nacimiento (Kg)	2,9 [1,96 – 3,1]	3 [2,6 – 3,5]	3,1 [2,4 – 3,4]	0,682
Prematuridad	5 (41,7)	10 (20,8)	15 (20,7)	0,179
Comorbilidad	3 (25)	12 (25)	17 (21,5)	0,782
Diagnósticos				<0,001
Bronquiolitis aguda	0	24 (50)	43 (52,4)	
Bronquitis/broncoespasmo	4 (33,3)	13 (27,1)	20 (24,4)	
Estatus asmático	4 (33,3)	4 (8,3)	1 (1,2)	
Neumonía	3 (25)	7 (14,6)	16 (19,5)	
Laringotraqueobronquitis	0	0	2 (2,4)	
Tosferina	1 (8,3)	0	0	
SDRA	2 (16,7)	2 (4,2)	0	0,006
Detección de virus por PCR				
VRS	0	27 (56,3)	46 (56,1)	0,006
Entero/rinovirus	6 (50)	14 (29,2)	35 (42,7)	0,220
Adenovirus	0	6 (12,5)	19 (23,2)	0,074
Influenza	0	0	7 (8,5)	0,081
Coronavirus	0	6 (12,5)	8 (9,8)	0,578
Bocavirus	0	0	2 (2,4)	0,607
Metapneumovirus	2 (16,7)	1 (2,1)	4 (4,9)	0,130
Parainfluenza	0	6 (12,5)	11 (13,4)	0,531
SARS-CoV-2	1 (8,3)	3 (6,3)	0	0,048
Bordetella pertussis	1 (8,3)	0	0	0,085
Virus negativo	3 (25)	3 (6,3)	3 (3,7)	0,031
Coinfecciones virales	1 (8,3)	14 (29,2)	45 (54,9)	<0,001
Sepsis/ Shock séptico	1 (8,3)	8 (16,7)	9 (11)	0,628
Antibioterapia	6 (50)	23 (47,9)	52 (62)	0,199
PCR máxima (mg/L)	32,3 [15 – 61]	40,3 [4,9 – 85]	39,6 [13,3 – 90]	0,619
Soporte respiratorio ^a				0,094
OBF	0	0	4 (4,9)	
OAF	1 (8,3)	7 (14,6)	5 (6,1)	
VNI	9 (75)	34 (70,8)	69 (84,1)	
VMI	2 (16,7)	7 (14,6)	4 (4,9)	
Soporte respiratorio (días) ^b	3,3 [1,8 – 10,4]	2,3 [1 – 3,9]	3 [2 – 4]	0,171
Estancia en UCIP (días)	4 [2 – 11]	3 [2 – 7]	4 [2 – 5]	0,884
Estancia hospitalaria (días)	8 [5 – 16]	8,3 [5 – 12]	8 [8,8 – 11]	0,836
Exitus	0	1 (2,1)	2 (2,5)	1

^aMayor soporte respiratorio. OBF Oxigenoterapia de bajo flujo; OAF Oxigenoterapia de alto flujo; VNI Ventilación no invasiva; VMI ventilación mecánica invasiva.

^bSoporte ventilatorio incluye OAF, VNI y VMI.

Las variables categóricas están expresadas en valor absoluto y porcentaje (%), y las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartílico [RIQ].

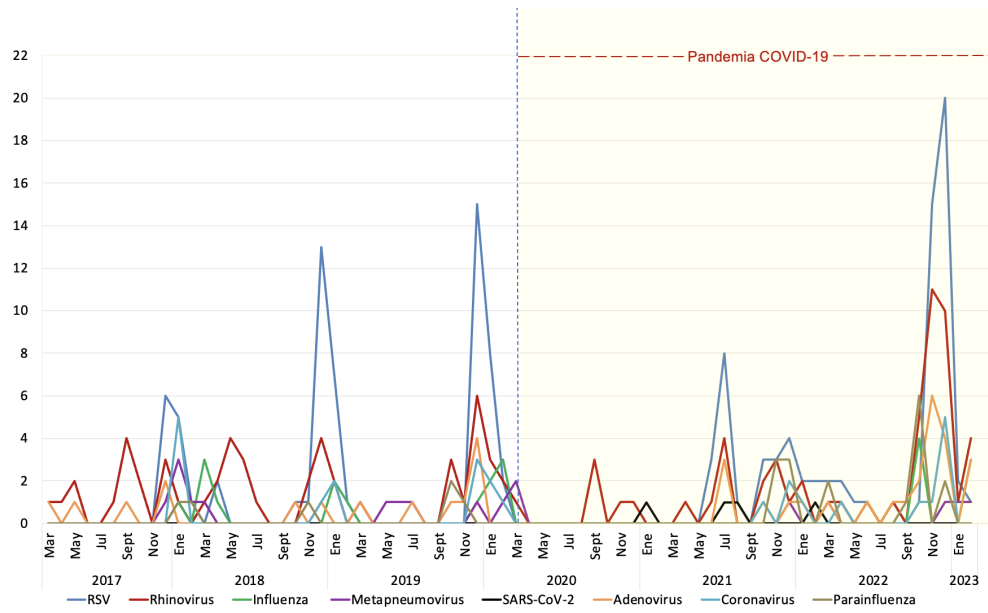


Figura 3 Distribución mensual de los diferentes virus respiratorios detectados en niños ingresados con IRAG entre 2017 y 2023.

Tabla 3	Etiología de neumonía adquirida en la comunidad (n=49)				
	Prepandemia n= 23 (%)	Pandemia n= 26 (%)	Pandemia COVID-19		
			1º año n= 3 (%)	2º año n= 7 (%)	3º año n= 16 (%)
Detección de virus por PCR					
Gripe	8 (34,8)	5 (19,2)	0	0	5 (31,3)
VRS	2 (8,7)	4 (15,4)	0	2 (28,6)	2 (12,5)
Metapneumovirus	2 (8,7)	2 (7,7)	0	1 (14,3)	1 (6,3)
SARS-CoV-2	0	2 (7,7)	1 (33,3)	1 (14,3)	0
Otros virus	2 (8,7)	2 (7,7)	0	0	2 (12,5)
Etiología bacteriana/fúngica					
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5 (21,7)	4 (15,4)	0	1 (14,3)	3 (18,8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (17,4)	2 (7,7)	0	1 (14,3)	1 (6,3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (4,3)	1 (3,8)	0	1 (14,3)	0
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	1 (4,3)	1 (3,8)	0	1 (14,3)	0
Otros microorganismos	2 (8,7)	2 (7,7)	1 (33,3)	1 (14,3)	0
Germen no detectado	4 (13)	5 (19,2)	1 (33,3)	0	4 (25)

prana en octubre alcanzando el pico de incidencia durante la primera semana de diciembre, y supuso un incremento del 95% respecto a la media de ingresos/año del período pre-pandemia. Por otra parte, durante el segundo año se observó un cambio en la estacionalidad de las IRAG, con un inusual brote

en temporada estival del 2021 con 22 ingresos, causado principalmente por VRS que llegó a su pico en el mes de julio, seguido de un segundo brote en el otoño e invierno 2021 – 2022. Estos 2 brotes de moderada intensidad que se produjeron de forma casi continua, provocaron una epidemia duradera y re-

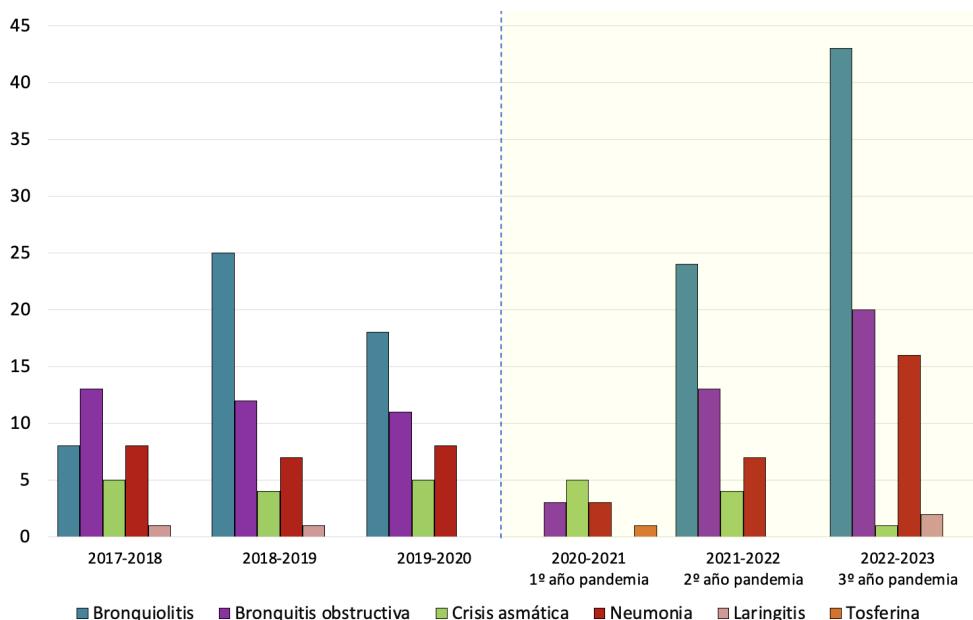


Figura 4 Frecuencia de los diagnósticos de los pacientes ingresados en UCIP por IRAG durante los años de estudio. Se observa un importante incremento de bronquiolitis, bronquitis obstructiva y neumonía durante el último año.

presentaron un total de 48 ingresos en UCIP. La figura 2 muestra la frecuencia de ingresos por IRAG en la UCIP por año (A) y su distribución mensual (B).

De forma global, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas y clínicas de los pacientes durante los periodos pre-pandemia y pandemia (Tabla 1). Al comparar entre sí los 3 años de pandemia, observamos que los pacientes ingresados durante el último año tuvieron menor edad (mediana 4,8 vs 40,3 en el primer año y 15,9 meses en el segundo año; $p=0,046$), tabla 2. De igual manera, la edad al ingreso durante el tercer año fue menor en comparación al periodo pre-pandemia (4,5 vs 13,2 meses; $p=0,004$).

El diagnóstico más frecuente fue bronquiolitis aguda (40,5% en pre-pandemia y 47,2% en pandemia). En el periodo pre-pandemia hubo 51 ingresos en UCIP por bronquiolitis (media 17 admisiones/temporada epidémica). Durante la pandemia se generaron 67 ingresos por esta causa, 43 de ellos (64%) se produjeron en el tercer año, durante el otoño e invierno 2022–2023, mientras que durante el primer año de pandemia no se produjo ningún ingreso por bronquiolitis.

En cuanto a la etiología, en el 93% de los niños se identificó al menos un virus respiratorio. El VRS fue la causa más frecuente de IRAG en los dos periodos, pre-pandemia y pandemia, detectándose de forma aislada o en asociación en el 50% de los casos, con una media de 20 ingresos/año por esta causa en el periodo pre-pandemia. Durante la pandemia evidenciamos una distribución epidemiológica atípica, con ausencia de admisiones por VRS durante el primer año y un repunte de 46

casos en el tercer año, que representó una incidencia 2,3 veces mayor en comparación a la media de ingresos por este agente causal en pre-pandemia. Sin embargo, de forma global, no se observaron diferencias en la incidencia de VRS entre ambos periodos (pre-pandemia 47,6% vs pandemia 51,4%; $p=0,536$). Igualmente, destacamos un resurgimiento del virus de la gripe durante el último año (ausente los dos primeros años) y mayor detección de adenovirus (Tabla 2). Se registraron 4 casos de IRAG por SARS-CoV-2 en el primer y segundo año de pandemia, y ninguno durante el tercer año. En general, en el último año de pandemia observamos un aumento en la detección de todos los virus respiratorios, a excepción de SARS-CoV-2, con un incremento estadísticamente significativo de coinfecciones virales en relación a los 2 primeros años (54,9% vs 8,3% y 29,2% durante el primer y segundo año, respectivamente; $p<0,001$) y respecto al periodo pre-pandemia (54,9% vs 39,7%; $p=0,032$). La figura 3 muestra la distribución estacional de los diferentes virus respiratorios detectados durante los seis años de estudio.

Un total de 49 pacientes (18,3%) ingresaron con diagnóstico de NAC, 23 en pre-pandemia y 26 durante la pandemia, sin observarse diferencias en la incidencia entre los dos periodos. El 61,5% de los ingresos por NAC durante la pandemia se produjeron en el tercer año, lo que supuso un total de 16 admisiones por esta causa, en comparación a 7 – 8 admisiones/año durante el periodo pre-pandemia. Se sospechó o confirmó etiología bacteriana en 32 pacientes, 17/23 (73,9%) en pre-pandemia y 15/26 (57,7%) en la pandemia ($p=0,234$). Las bacterias aisladas en orden de frecuencia fueron: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influen-*

zae, y se identificó infección mixta (viral y bacteriana) en 21 de los 32 pacientes (65,6%). El 37,5% de NAC de origen bacteriano durante el último año fueron causadas por *Streptococcus pyogenes* y en el 50% no se identificó el microorganismo. En la tabla 3 se describe la etiología de los casos de NAC. La figura 4 muestra la frecuencia de los diagnósticos durante los años de estudio.

La mediana de estancia en UCIP fue de 4 días (RIQ 2 – 6) y 5 pacientes fallecieron (1,9%), 3 de ellos tenían alguna enfermedad subyacente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de soporte respiratorio, días de estancia en UCIP, duración de la hospitalización, ni tasa de éxitos entre los dos períodos de estudio, ni al comparar entre sí los 3 años de pandemia (Tablas 1 y 2).

DISCUSIÓN

Los datos del presente estudio ponen de manifiesto el notable incremento en la incidencia de IRAG en la población pediátrica durante el tercer año de la pandemia COVID-19. La tendencia descendente de la tasa de hospitalización por COVID en España (<3,5/100.000 habitantes) durante los últimos meses de estudio (agosto de 2022 a febrero de 2023), similar a la notificada por la mayoría de países del mundo [14–16], parece indicar que nos encontramos en la fase final de la pandemia. Coincidiendo con esta etapa, observamos que la frecuencia de ingresos en UCIP por IRAG en un área de España fue casi el doble de la registrada en el segundo año de pandemia y en el período pre-pandemia, sin observarse ingresos asociados a SARS-CoV-2 durante este último año.

El Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España (SIVIRA), en la semana 48/2022 notificó una tasa de IRAG hospitalaria en menores de 4 años de 166,6/100.000 niños, correspondiente al pico de la temporada epidémica en este grupo etario. Esta incidencia fue 2,1 veces mayor a la publicada el año previo (78,1/100.000 niños en la semana 49/2021). Sin embargo, la tasa global de IRAG hospitalaria, que abarca todas las edades, fue similar durante las dos temporadas, con un pico de 28/100.000 habitantes en la semana 1/2022 vs 23,5/100.000 habitantes en la semana 50/2022, lo que indica que la población pediátrica ha sido el grupo más afectado durante la última temporada 2022 – 2023 [14]. Estos datos se ven claramente reflejados en nuestra cohorte de estudio.

La emergencia de la COVID-19 a nivel mundial, así como las consecuencias derivadas de las medidas de salud pública requeridas para su control, generaron un cambio en el comportamiento estacional de otros virus respiratorios, con un desplazamiento casi absoluto de estos patógenos durante el año 2020 y una onda epidémica en el verano de 2021 fuera de su presentación habitual en el tiempo, tal como se puede observar en nuestro estudio. Este fenómeno epidemiológico ha sido notificado en Europa y en otros continentes, existiendo gran expectación e incertidumbre sobre la magnitud y estacionalidad de futuras temporadas epidémicas al disminuir la circulación de SARS-CoV-2 [9,11,17–20].

En relación a la temporada epidémica más reciente, el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) notificó un aumento de circulación de VRS desde octubre de 2022, evidenciándose un inicio de temporada cinco semanas antes de lo habitual en comparación a las 3 últimas temporadas pre-pandemia (2017 – 2020), con un pico de incidencia de hospitalizaciones pediátricas en la semana 47/2022, que superó ampliamente las epidemias de años anteriores a la pandemia [21]. Similar al resto de países de Europa, en España este incremento de hospitalizaciones por VRS se manifestó con un pico de máxima actividad en la semana 47/2022 (9,5 /100.000 habitantes), coincidiendo con la máxima positividad del virus y con una mayor afectación de los niños de 0 – 4 años (105,1 casos/100.000 niños) [14].

En Estados Unidos, según los informes de CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), la tasa global de hospitalización asociada al VRS en la temporada epidémica 2022 – 2023 fue de 50,6/100.000 habitantes, mayor a la notificada en 2021 – 2022 de 28,3/100.00 habitantes y a la temporada pre-pandemia 2019 – 2020 que llegó a 30,6/100.000 habitantes. Estas cifras fueron superiores en el grupo de 0 – 4 años, alcanzando una tasa de 547 hospitalizaciones/100.000 niños en la temporada 2022 – 2023 que representó una incidencia 1,7 veces mayor en comparación al año previo y a la temporada pre-pandemia 2019 – 2020 [22].

El repunte de ingresos en UCIP asociados a VRS registrado en nuestra cohorte de estudio durante el último año coincide con el comportamiento epidemiológico del virus en España y en otros países. Por otra parte, también observamos un resurgimiento de ingresos por el virus de la gripe. En España, después de dos años de nula o baja actividad de este virus, la temporada epidémica de gripe 2022 – 2023 comenzó de forma temprana en octubre 2022 y se presentó con 2 ondas estacionales: la primera causada por influenza A que alcanzó su pico en la semana 50/2022 con una tasa de hospitalización de 4,2/100.000 habitantes, y una segunda onda ocasionada por el virus de la influenza B que inició en la semana 3/2023 y llegó a su máxima actividad en la semana 8/2023. Estas 2 ondas han originado una temporada más duradera, pero de similar magnitud que años anteriores a la pandemia [14]. Este mismo patrón ha sido observado en el resto de países de Europa [15].

El aumento de la circulación de virus respiratorios durante la última temporada epidémica puede explicar el elevado porcentaje de coinfecciones encontrado en nuestra cohorte, detectándose infección viral múltiple en más de la mitad de los niños ingresados en la UCIP durante el último año.

Por otra parte, durante el segundo y tercer año de pandemia observamos un resurgimiento de NAC, tras un primer año de baja incidencia de IRAG. Este incremento de casos de NAC fue proporcional al notable aumento de IRAG durante el tercer año de pandemia. *Streptococcus pyogenes* fue el agente etiológico aislado más frecuente en NAC de origen bacteriano en los dos períodos, aunque en un 28,1% de los casos (9/32) no se identificó ningún germen. Este hallazgo es concordante con la incidencia creciente de este patógeno notificada por algunos

autores durante los últimos años tras la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente, observándose el desplazamiento de *Streptococcus pneumoniae* como principal agente causal de NAC [6].

En España y en varios países de nuestro entorno, durante el tercer año de pandemia, se ha observado un mayor incremento de la incidencia de *Streptococcus pyogenes*, sin conocerse bien las causas [23–26]. A principios de diciembre de 2022, el Reino Unido decretó una alerta sobre un aumento extraordinario de las infecciones por *Streptococcus pyogenes* en los meses precedentes, con un incremento de infecciones invasivas (iGAS por sus siglas en inglés) en niños menores de 10 años [23,27]. En España, la red multicéntrica para el estudio de iGAS en menores de 16 años (PedGAS-net), ha informado recientemente sobre una tasa de incidencia media anual de iGAS de 5,96 episodios/100.000 niños atendidos en urgencias/año, desde el 1 de enero de 2019 a 31 de diciembre de 2022, con un incremento en diciembre de 2022 casi 4 veces mayor respecto al mismo período en el 2019 [25]. Este incremento no ha sido constatado en nuestra cohorte de estudio.

Aunque es evidente el resurgimiento de infecciones respiratorias pediátricas tanto víricas como bacterianas durante el tercer año de pandemia, actualmente se desconoce las causas de este suceso. Se ha sugerido que el período prolongado de baja exposición a patógenos debido a las medidas de salud pública adoptadas para controlar la expansión de SARS-CoV-2, ha provocado una disminución de la respuesta inmunitaria en los niños y madres gestantes, originando una mayor proporción de población susceptible a las enfermedades infecciosas especialmente respiratorias, que podrían ser potencialmente más graves [27–29]. Esta teoría, conocida como "deuda inmunitaria" explicaría la menor edad de los niños de nuestra cohorte durante el tercer año de pandemia. Además, se han descrito retrasos o pérdidas de vacunación durante la época pandémica [29], lo que podría haber provocado un aumento de infección neumocócica invasiva, aunque, en nuestro estudio no se encontró mayor frecuencia de NAC asociada a neumococo. Destacamos que en la mitad de los pacientes con sospecha de NAC de origen bacteriano no se llegó al diagnóstico etiológico por lo que la incidencia de infección neumocócica podría estar subestimada.

Por último, existe la teoría del nicho ecológico de los virus, refiriéndose al lugar que ocupan éstos en el ecosistema, que de forma dinámica varía dependiendo de las condiciones meteorológicas y de la presencia de otros patógenos. Así, cuando se incorpora un virus estacional, se suele provocar un desplazamiento de otros virus, observándose también interacciones positivas entre ellos [30]. Según esta hipótesis, la aparición de SARS-CoV-2 en el año 2020 desplazó a otros virus, produciéndose un repunte de virus respiratorios comunes al disminuir la incidencia de la COVID-19, con un incremento de IRAG especialmente en población pediátrica, durante el último año.

En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio en España que describe el incremento de IRAG de niños durante la temporada epidémica 2022 – 2023, coincidiendo con una

baja circulación de SARS-CoV-2. Entre sus limitaciones, señalamos el tipo de estudio unicéntrico con un modesto tamaño muestral, lo que podría dificultar extrapolar sus resultados. Sin embargo, ofrecemos una revisión detallada del escenario epidemiológico en España y algunos países de nuestro entorno, donde demostramos la concordancia de nuestros hallazgos con lo acontecido en otros lugares, proporcionando datos de las características de los pacientes y sus agentes etiológicos durante diferentes temporadas epidémicas. Nos gustaría recalcar que las técnicas moleculares utilizadas demostraron tener alta sensibilidad en la detección de una amplia gama de virus respiratorios.

En conclusión, la emergencia de la COVID-19 ha provocado una notable variación en la actividad y temporalidad de otros patógenos respiratorios. El resurgimiento de IRAG durante la temporada 2022 – 2023 coincidiendo con bajas tasas de hospitalización por COVID, nos plantea el interrogante de cómo serán las futuras temporadas epidémicas, constituyendo un verdadero reto para el sistema sanitario. La OMS actualmente recomienda monitorizar la co-circulación de los virus de la gripe, SARS-CoV-2 y VRS a nivel nacional y global, mediante sistemas de vigilancia centinela ágiles y resilientes [14,16]. Sin embargo, pensamos que al mismo tiempo resulta fundamental contar con una monitorización a nivel local que analice el comportamiento epidemiológico de diferentes agentes patógenos durante cada época epidémica en una determinada población, con el objetivo de reconocer las variaciones producidas y poder diseñar precozmente estrategias de control de brotes, que incluya una adecuada dotación de medios en las unidades de hospitalización y cuidados intensivos, así como una óptima programación de estrategias de vacunación o administración de inmunoprofilaxis.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES


Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1191–210. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
2. Gil J, Almeida S, Constant C, Pinto S, Barreto R, Cristino JM, et al. Relevancia a corto plazo de la coinfección viral en pacientes menores de 2 años hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias inferiores. *An Pediatr.* 2018;88:127–35. <https://doi.org/>

- org/10.1016/j.anpede.2017.03.006
3. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017;390:946-58. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
 4. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, López L, Restrepo A, Garcés C, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;22:169. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03235-z>
 5. Murdoch DR, Howie SRC. The global burden of lower respiratory infections: making progress, but we need to do better. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1162-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30407-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30407-9)
 6. Madhi F, Levy C, Morin L, Minodier P, Dubos F, Zenkhri F, et al. Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8:474-7. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy103>
 7. Britton PN, Hu N, Saravanan G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4:e42-3. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30307-2)
 8. Irazabal GM, Gangoiti I, Gomez B, Lizarraga L, Mintegi S. Impacto de la pandemia de COVID-19 en las infecciones bacterianas invasivas en urgencias. *An Pediatr*. 2023; 98: 228-229. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.01.007>
 9. Bermúdez Barrezueta L, Matías V, Pozo D, López-Casillas P, Raposo MB, Gutiérrez Zambrano M, et al. Variation in the seasonality of the respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic. *Infection* 2022;50(4):1001-1005. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01794-y>
 10. Flores-Pérez P, Gerig N, Cabrera-López MI, de Unzueta-Roch JL, Del Rosal T, Calvo C. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40(10):572-575. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.012>
 11. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sika-zwe CT, et al. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019-Related Public Health Measures. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2829-30. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1906>
 12. Halabi KC, Saiman L, Zachariah P. The Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in New York City during the COVID-19 Pandemic Compared with Previous Years. *J Pediatr*. 2022;242: 242-244.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.05>
 13. Bermúdez Barrezueta L, Brezmes Raposo M, Sanz Fernández I, López Casillas P, Villa Francisco C, Pino Vázquez A. Impacto de la pandemia COVID-19 sobre la tasa de ingresos por infecciones respiratorias en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Med Intensiva* 2022; 46: 281-285. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.04.004>
 14. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SIVIRA). Informes semanales de vigilancia centinela de IRAs y de IRAG: Gripe, Covid-19 y otros virus respiratorios. Tempor 2021 - 2022; Tempor 2022-2023. [Consultado 5 Junio 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/VIGILANCIA-CENTINELA-DE-INFECCION-RESPIRATORIA-AGUDA.aspx>
 15. European Centre for Disease Prevention and Control. Country overview report: week 21 2023. Accessed 27 May 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-21-27-may-2023-week-2>
 16. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Ed 136 Publ 30 March 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---30-march-2023>.
 17. Liu P, Xu M, Cao L, Su L, Lu L, Dong N, et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol J*. 2021;18:159. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01627-8>
 18. Yeoh DK, Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2199-202. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1475>
 19. Nenna R, Matera L, Pierangeli A, Oliveto G, Viscido A, Petrarca L, et al. First COVID-19 lockdown resulted in most respiratory viruses disappearing among hospitalised children, with the exception of rhinoviruses. *Acta Paediatr*. 2022;111:1399-403. <https://doi.org/10.1111/apa.16326>
 20. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00525-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00525-4)
 21. European Centre for Disease Prevention and Control. Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA. 12 December 2022 ECDC Stock. 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/intensified-circulation-respiratory-syncytial-virus-rsv-and-associated-hospital>
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV). RSV-Associated Hospitalization Surveillance Network (RSV-NET) 2023. Accessed 29 Apr 2023. <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/dashboard.html>
 23. GOV.UK. Group A streptococcal infections: activity during the 2022 to 2023 season. 2023. Accessed 7 May 2023. <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-update-on-scarlet-fever-and-invasive-group-a-strep-1#full-publication-update-history>
 24. de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, Te Wierik M, Hooiveld M, de Melker HE, et al. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(1):pii=2200941. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200941>
 25. Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C,

- Saavedra-Lozano J. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019-2022. *Lancet Reg Heal Eur.* 2023;27:100597. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100597>
26. Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MDM, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E, et al. Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes*: Changes in incidence and prognostic factors. *An Pediatr.* 2019;91:286-95. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.12.017>
27. Calvo C. Changes in the epidemiology of infections in children. Is there an immune debt? Only for respiratory viruses? *An Pediatr.* 2023;98:155-6. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.01.014>
28. Hatter L, Eathorne A, Hills T, Bruce P, Beasley R. Respiratory syncytial virus: paying the immunity debt with interest. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021; 5(12):e44-e45. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00333-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00333-3)
29. Cohen R, Ashman M, Taha M-K, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021;51:418-23. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.004>
30. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:27142-50. <https://doi.org/10.1073/pnas.191108311>

Desiree Gijón^{1,2*} 
María García-Castillo^{1,2*} 
María del Carmen Fernández-López³
Germán Bou^{2,3} 
María Siller⁴ 
Jorge Calvo-Montes^{2,4} 
Cristina Pitart⁵ 
Jordi Vila^{2,5} 
Nuria Torno⁶
Concepción Gimeno⁶ 
Hugo Cruz⁷ 
Helena Ramos⁷
Xavier Mulet^{2,8} 
Antonio Oliver^{2,8} 
Patricia Ruiz-Garbajosa^{1,2} 
Rafael Canton^{1,2} 

In vitro activity of cefiderocol and other newly approved antimicrobials against multi-drug resistant Gram-negative pathogens recovered in intensive care units in Spain and Portugal

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain

²CIBER en Enfermedades Infecciosas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

³Laboratorio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, Spain

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, and Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain

⁵Laboratorio de Microbiología. Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, Barcelona. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona. Instituto de Salud Global, Spain

⁶Servicio de Microbiología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, Spain

⁷Servicio de Microbiología. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto, Portugal

⁸Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

Article history

Received: 4 August 2023; Revision Requested: 7 September 2023; Revision Received: 13 September 2023;

Accepted: 19 September 2023; Published: 26 October 2023

ABSTRACT

Introduction. The antimicrobial resistance is a significant public health threat, particularly for healthcare-associated infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens which are increasingly reported worldwide. The aim of this study was to provide data on the *in vitro* antimicrobial activity of cefiderocol and that of commercially available comparator antibiotics against a defined collection of recent clinical multi-drug resistant (MDR) microorganisms, including carbapenem resistant Gram-negative bacteria collected from different regions in Spain and Portugal.

Material and methods. A total of 477 clinical isolates of Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* were prospectively (n=265) and retrospectively (n=212) included (2016-2019). Susceptibility testing was performed using standard broad microdilution and results were interpreted using CLSI-2021 and EUCAST-2021 criteria.

Results. Overall, cefiderocol showed a good activity against Enterobacterales isolates, being 99.5% susceptible by CLSI and 94.5% by EUCAST criteria. It also demonstrated excellent activity against *P. aeruginosa* and *S. maltophilia* isolates, all being susceptible to this compound considering CLSI break-

points. Regarding *A. baumannii* (n=64), only one isolate was resistant to cefiderocol.

Conclusions. Our results are in agreement with other studies performed outside Spain and Portugal highlighting its excellent activity against MDR gram-negative bacteria. Cefiderocol is a therapeutic alternative to those available for the treatment of infections caused by these MDR bacteria.

Keywords: cefiderocol, siderophore cephalosporin, carbapenemase, multi-drug resistant, Gram-negative pathogens

Actividad *in vitro* de cefiderocol y otros antimicrobianos recientemente aprobados frente a gramnegativos multirresistentes aislados en unidades de cuidados intensivos en España y Portugal

RESUMEN

Introducción. La resistencia a los antimicrobianos constituye una importante amenaza para la salud pública, especialmente en el caso de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria causadas por patógenos gramnegativos resistentes a los carbapenémicos, las cuales están aumentando en todo el mundo. El objetivo de este estudio fue proporcionar datos sobre la actividad antimicrobiana *in vitro* de cefiderocol y la de antibióticos comparadores disponibles en el arsenal terapéutico frente a una colección definida de microorganismos multirresistentes (MDR) obtenidos de muestras clínicas, incluidas bacterias gramnegativas resistentes a

Correspondence:
Rafael Cantón. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón. Carretera de Colmenar Km 9,1. 28034-Madrid. Spain.
E-mail: rafael.canton@salud.madrid.org

*Both authors have equally contributed to this study.

carbapenemas procedentes de diferentes regiones de España y Portugal.

Material y métodos. Se recogieron un total de 477 aislados clínicos de Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* de forma prospectiva (n=265) y retrospectiva (n=212) (2016–2019). El estudio de sensibilidad se realizó por microdilución standard y los resultados se analizaron empleando criterios del CLSI de 2021 y de EUCAST de 2021.

Resultados. En general, cefiderocol demostró una buena actividad frente a aislados de Enterobacterales, siendo 99,5% sensible según criterios del CLSI y 94,5% según los de EUCAST. Cefiderocol demostró una excelente actividad frente a aislados de *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*, siendo todos ellos sensibles a este compuesto considerando los puntos de corte del CLSI. En relación a *A. baumannii* (n=64), sólo un aislado fue resistente a cefiderocol.

Conclusiones. Nuestros resultados concuerdan con los de otros estudios realizados fuera de España y Portugal en los que se destaca la excelente actividad de cefiderocol frente a bacterias gramnegativas MDR. Cefiderocol constituye una alternativa terapéutica a las disponibles en el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos.

Palabras clave: cefiderocol, cefalosporina siderófora, carbapenemasa, multirresistente, patógeno Gram-negativo.

INTRODUCTION

The emergence of antimicrobial resistance is a significant public health threat, particularly for healthcare-associated infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. These have been increasingly reported worldwide [1]. Cefiderocol (S-649266), which has been developed by Shionogi & Co. Ltd, is a novel siderophore cephalosporin targeting Gram-negative bacteria, including strains with carbapenem resistance [2,3]. The structural characteristics of cefiderocol show similarity to both ceftazidime and cefepime, which enable cefiderocol to withstand hydrolysis by β -lactamases. The unique chemical component is the addition of a catechol moiety on the C-3 side chain, which chelates iron and mimics naturally occurring siderophore molecules. Following the chelation of iron, cefiderocol is actively transported across the outer membrane of the bacterial cell to the periplasmic space via specialized iron transporter channels. Furthermore, cefiderocol has demonstrated structural stability against hydrolysis by both serine- and metallo- β -lactamases, including clinically relevant carbapenemases such as *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs), oxacillin carbapenemase-48 (OXA-48), and New Delhi metallo- β -lactamases (NDMs) [4,5]. Few resistance rates have been communicated to cefiderocol and exceptionally cefiderocol resistant isolates have been involved in hospital outbreaks [6,7].

The aim of this study was to provide data on the in vitro antimicrobial activity of cefiderocol and that of commercially available comparator antibiotics against a defined collection of

recent clinical multi-drug resistant (MDR), including carbapenem-resistant Gram-negative bacteria both prospectively and retrospectively collected from different regions in Spain and Portugal. These two countries have increasing rates of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria according to different surveillance studies [8–10].

MATERIAL AND METHODS

Study design and hospital participants. This is a multicentre study designed to provide data on the in vitro antimicrobial activity of cefiderocol and comparators against a collection of Gram-negative isolates both retrospective and prospective collected in different Spanish and Portuguese Hospitals. The participant laboratories were located in Spain (Complejo Hospitalario A Coruña, A Coruña; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; Hospital Clinic, Barcelona; Consorcio Hospital General Universitario, Valencia; Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid) and Portugal (Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto). Hospital Universitario Ramón y Cajal was also the central testing laboratory.

The study included two parts. The first one included a prospective collection of 400 contemporary clinical isolates recovered from February 2019 to December 2019. Each hospital collected a maximum of 50 consecutive non-replicate isolates of clinical origin: 20 Enterobacterales, 15 *Pseudomonas aeruginosa*, 10 *Acinetobacter baumannii* and 5 *Stenotrophomonas maltophilia*. The second one included a retrospective collection of 320 MDR isolates recovered from January 2016 to January 2019. Each hospital selected 40 clinical MDR isolates following this scheme: 18 Enterobacterales, 12 *P. aeruginosa*, 8 *A. baumannii* and 2 *S. maltophilia*. All isolates were recovered from significant clinical samples from patients admitted in Intensive Care Units (ICU) with intra-abdominal (IAI), urinary tract (UTI), low respiratory tract (LRTI), and skin and skin structure (SSSI) infections or bacteraemia. Isolates from urine and respiratory tracts were excluded if they were considered as colonizing bacteria. Isolates were identified to the species level using routine local laboratory procedures and were confirmed by MALDI TOF mass spectrometry (Bruker Daltonics, Germany) at central testing laboratory.

The study was approved by the Ethical Committee of the central testing laboratory (Reference 056/19).

Antimicrobial susceptibility testing. Antimicrobial susceptibility of cefiderocol and comparators were tested by using standard broth microdilution method according to International Standard ISO 20776-2 (ISO 20776-2:2021) in pre-prepared frozen 96-well microtiter plates supplied by IHMA Inc. (Schaumburg, IL, US). The antimicrobials and the tested concentration ranges (in mg/L) were as follows: cefiderocol (CFDC, 0.03–64), cefepime (FEP, 0.12–16), ceftazidime-avibactam (CZA, 0.125–16), ceftolozano-tazobactam (C/T, 0.125–16), meropenem (MEM, 0.06–16), meropenem-vaborbactam (MEV, 0.06–16), imipenem-relebactam (IMR, 0.03–64), aztreonam-avibactam

Table 1 Resistance mechanisms of the isolates

Microorganisms (no. of isolates)	Phenotypic resistance mechanism	Number of isolates
<i>Enterobacterales</i> (220)	ESBL	31
	Carbapenemase	25
	ESBL+ Carbapenemase	71
	MDR	93
<i>P. aeruginosa</i> (159)	Carbapenemase	41
	ESBL+ Carbapenemase	2
	MDR	96
	XDR	10
<i>A. baumannii</i> (64)	Carbapenemase (OXA-23)	9
	MDR	55
<i>S. maltophilia</i> (34)	Wild-type intrinsic resistant	30
	Wild-type intrinsic resistant + cotrimoxazole resistance	4

ESBL: extended-spectrum beta-lactamases. MDR (multi-drug resistant) and XDR (extremely-drug resistant) were defined following Magiorakos criteria [29]

(AZA, 0.125–16), ciprofloxacin (CIP, 0.06–8), minocycline (MI-NO, 0.25–8), tigecycline (TGC, 0.125–4), trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT, 0.25–8) and colistin (CST, 0.12–8). Categorical clinical interpretations were performed in agreement with EUCAST 2021 [11] and CLSI 2021 [12] criteria. *Escherichia coli* ATCC 25922 and *P. aeruginosa* ATCC 27853 were used as quality control for antimicrobial susceptibility testing.

Resistance mechanisms characterization. Mechanism of resistance, including extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) and carbapenemases, were characterized in each participant laboratory both using phenotypic and genotypic techniques. These included disk diffusion assays, PCR and sequencing and whole genome sequencing [13–16].

RESULTS

Bacterial isolates and patient demographic data. A total of 477 clinical isolates of Enterobacterales (n=220, 46.1%), *P. aeruginosa* (n=159, 33.3%), *A. baumannii* (n=64, 13.4%), and *S. maltophilia* (n=34, 7.1%) were prospectively (265 isolates) and retrospectively (212 isolates) collected. Enterobacterales included 116 *Klebsiella* spp., 53 *E. coli*, 30 *Enterobacter cloacae* complex, 7 *Citrobacter* spp., 8 *Serratia marcescens*, 4 *Proteus* spp., 1 *Morganella morganii*, and 1 *Raoultella planticola*. All isolates were obtained from 477 patients, being the majority males (77.6%, n=370) and the mean age of all included patients was 64 years (range, 1 to 99 years). The most frequent infection was LRTI (36%, n=172) followed by bacteraemia (25.8%, n=123), UTI (21.6%, n=103), IAI (11.7%, n=56) and SSSI (0.5%, n=23).

Resistance mechanisms. Resistance mechanisms of the

studied isolates breakdown in different species is shown in Table 1. Due to different methods used at local level to characterize the resistance mechanisms by different participants' centres, only phenotypic information was finally recorded.

Antimicrobial susceptibility. MIC and cumulative MIC distributions of different antimicrobial tested are shown in Table 2 to Table 5. Overall, cefiderocol showed a good activity (MIC_{50/90} 0.25/2 mg/L) against Enterobacterales isolates, being 99.5% susceptible by CLSI and 94.5% by EUCAST. Altogether, cefiderocol demonstrated excellent activity (MIC_{50/90} 0.12/2 mg/L for *E. coli* and 0.25/2 mg/L for *Klebsiella* spp.); being 100% susceptible by CLSI against all 53 isolates of *E. coli* and all 116 isolates of *Klebsiella* spp. Figures when using EUCAST breakpoints were 96.2% and 96.5%, respectively. Other antimicrobials with high activity were ceftazidime-avibactam (MIC_{50/90} ≤0.12/≤0.12 mg/L for *E. coli* and ≤0.12/8 mg/L for *Klebsiella* spp.; 98.1/98.1% and 94/94% susceptible by CLSI and EUCAST, respectively) and meropenem-vaborbactam (MIC_{50/90} ≤0.06/0.5 mg/L for *E. coli* and MIC_{50/90} ≤0.06/0.5 mg/L for *Klebsiella* spp.; 98.1/96.2% and 93.1/88.8% susceptible by CLSI and EUCAST, respectively).

On the other hand, cefiderocol showed also high activity (MIC_{50/90} 1/4 mg/L) against *E. cloacae* isolates, being 96.7% susceptible by CLSI. Only one *E. cloacae* isolate was resistant to cefiderocol based on CLSI breakpoints (MIC 8 mg/L). However, based on EUCAST breakpoints, 80% of *E. cloacae* isolates were susceptible to cefiderocol, being 6 isolates resistant to cefiderocol. Finally, regarding other Enterobacterales (including 7 *Citrobacter* spp., 8 *Serratia marcescens*, 4 *Proteus* spp., 1 *Morganella morganii*, and 1 *Raoultella planticola*), cefiderocol showed a very good activity (MIC_{50/90} 0.06/1 mg/L) with 100% of susceptibility based on CLSI and EUCAST breakpoints.

Table 2 Distribution and cumulative MIC distribution for 220 Enterobacterales.

Antimicrobial	No. of isolates (cumulative percentage) inhibited at MIC (mg/L):										
	≤0.03	0.06 or ≤0.06	0.12 or ≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	8 or >4	16 or >8	>16 or 32
CFDC	34 (15.4)	26 (27.3)	22 (37.3)	45 (57.7)	27 (70)	23 (80.5)	31 (94.5)	11 (99.5)	1 (100)		
FEP			57 (25.9)	9 (30)	4 (31.8)	4 (33.6)	5 (35.9)	12 (41.4)	11 (46.4)	24 (57.3)	94 (100)
CZA			151 (68.6)	15 (75.5)	12 (80.9)	6 (83.6)	3 (85)	3 (86.4)	9 (90.4)	3 (91.8)	18 (100)
C/T			32 (14.5)	34 (30)	24 (40.9)	17 (48.6)	16 (56.8)	6 (59.5)	8 (63.2)	18 (71.4)	65 (100)
MEM		89 (40.4)	11 (45.4)	7 (48.6)	14 (55)	27 (67.3)	15 (74.1)	9 (78.2)	14 (84.5)	13 (90.4)	21 (100)
MEV		114 (51.8)	5 (54.1)	8 (57.7)	19 (66.4)	25 (77.7)	15 (84.5)	5 (86.8)	10 (91.4)	7 (94.5)	12 (100)
IMR	1 (0.5)	5 (3.2)	78 (38.7)	26 (50.5)	20 (59.6)	30 (73.3)	20 (82.4)	6 (85.1)	14 (91.5)	7 (94.6)	12 (100)
AZA			148 (67.3)	18 (75.4)	17 (83.2)	12 (88.6)	5 (91)	0 (91)	2 (91.8)	2 (92.7)	16 (100)
CIP		54 (24.5)	13 (30.5)	6 (33.2)	8 (36.8)	3 (38.2)	9 (42.3)	4 (44.1)	7 (47.3)	116 (100)	
TGC			26 (11.8)	40 (30)	45 (50.4)	46 (70.8)	29 (84)	19 (92.7)	15 (100)		
CST			25 (11.36)	86 (50.4)	63 (79.1)	10 (83.6)	2 (84.5)	1 (85)	4 (86.8)	29 (100)	

Cefiderocol (CFDC), Cefepime (FEP), Ceftazidime-avibactam (CZA), Ceftolozane-tazobactam (C/T), Meropenem (MEM), Meropenem-vaborbactam (MEV), Imipenem-relebactam (IMR), Aztreonam-avibactam (AZA), Ciprofloxacin (CIP), Tigecycline (TGC), Colistin (CST). Bold letter: MIC₅₀ and Bold letter underlined: MIC₉₀

Cefiderocol demonstrated excellent activity against *P. aeruginosa* and *S. maltophilia* isolates (MIC_{50/90} 0.12/0.5 mg/L and 0.12/0.25 mg/L, respectively). All these isolates were susceptible to cefiderocol considering CLSI breakpoints. Regarding *A. baumannii* (n=64), all tested isolates but one was susceptible to cefiderocol (MIC_{50/90} 0.12/1 mg/L).

Susceptibility to cefiderocol varied between centers, lowest being 86.5% (center named F) and highest being 100% (centers named B and E) in Enterobacterales isolates. However, in *P. aeruginosa* isolates, when considering EUCAST breakpoints, cefiderocol showed 100% susceptibility in 6/7 centers and in one of them a susceptibility of 96.3% was observed (Table 6).

On the other hand, using CLSI breakpoints, a susceptibility of 100% was obtained in all centers for *P. aeruginosa* and *S. maltophilia* isolates. Regarding Enterobacterales, cefiderocol showed a 97.4% susceptibility in center named A; in *A. baumannii* isolates susceptibility was 94.5% in center named D (Table 6 and 7).

In addition, when comparing MIC values of cefiderocol with the comparators in meropenem susceptible and resistant Enterobacterales isolates, a low resistant percentage for cefiderocol (8.8%) was observed (Table 1S, supplementary material). Likewise, when comparing MIC value of cefiderocol with the comparators in meropenem susceptible and resistant *P. aeruginosa* isolates, we did not observe any isolate resistant to cefiderocol within meropenem resistant isolates (Tables 2S, supplementary material).

DISCUSSION

Carbapenem resistant bacteria have become an important public health concern due to their rapid spread worldwide. Their surveillance and study are a priority not only to the challenged of their detection and control, but also because of the significant therapeutic limitations they represent and the need to positioning new antimicrobials [17–19]. In order to help in prioritizing the research and development of new antimicrobial treatments the World Health Organization published a priority pathogens list [20]. Thus, new antimicrobials have being developed and marketed against MDR microorganisms, such as ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam, plazomizin and cefiderocol among others [21–23]. In our study, cefiderocol showed an excellent activity in all studied isolates with MIC₉₀ values ranging from 0.25 mg/L in *S. maltophilia* to 2 mg/L in Enterobacterales. Nevertheless, when considering *E. cloacae* alone MIC₉₀ value was one 4 mg/L, one dilution higher. In addition, cefiderocol susceptibility rates using CLSI breakpoints ranged from 98.4% in *A. baumannii* (only one isolate was resistant) to 100% in *P. aeruginosa* and *S. maltophilia*. The corresponding figure for Enterobacterales was 99.5%, and only one *E. cloacae* resistant isolate to cefiderocol was observed in this bacterial group (MIC 8 mg/L).

On the other hand, overall susceptibility (susceptible plus intermediate or susceptible standard dose plus susceptible increased exposure) to novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations such as imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam or aztreonam-avibactam in Enterobacterales was much lower than that

Table 3 Distribution and cumulative MIC distribution for the 159 *P. aeruginosa* isolates.

Antimicrobial	No. of isolates (cumulative percentage) inhibited at MIC (mg/L):										
	≤0.03	0.06 or ≤0.06	0.12 or ≤0.12	0.25 or ≤0.25	0.5	1	2	4	8 or >4	16 or >8	>16 or 32
CFDC	16 (10.1)	46 (38.9)	40 (64.1)	34 (85.5)	<u>9 (91.2)</u>	4 (93.7)	9 (99.3)	1 (100)			
FEP	3 (1.9)	0 (1.9)	8 (6.9)	26 (23.2)	28 (40.8)	40 (66)	18 (77.3)	6 (81.1)	4 (83.6)	7 (88)	<u>19 (100)</u>
CZA		5 (3.1)	8 (8.2)	17 (18.8)	11 (25.8)	14 (34.6)	13 (42.8)	7 (47.2)	26 (63.5)	29 (81.7)	<u>29 (100)</u>
C/T		5 (3.1)	8 (8.2)	15 (17.6)	10 (23.9)	19 (35.8)	17 (46.5)	5 (49.7)	29 (67.9)	28 (85.5)	<u>23 (100)</u>
MEM			7 (4.4)	2 (5.6)	3 (7.5)	7 (11.9)	30 (30.8)	43 (57.8)	37 (81.1)	10 (87.4)	<u>20 (100)</u>
MEV			5 (3.1)	3 (5)	3 (6.9)	3 (8.2)	2 (10.1)	1 (10.7)	7 (15.1)	42 (41.5)	93 (100)
IMR			3 (1.9)	19 (13.8)	42 (40.2)	31 (59.7)	21 (72.9)	1 (73.6)	8 (78.6)	2 (79.9)	<u>32 (100)</u>
AZA				2 (1.2)	2 (2.5)	11 (9.4)	24 (24.5)	19 (36.5)	24 (51.6)	42 (78)	<u>35 (100)</u>
CIP			7 (4.4)	39 (28.9)	77 (77.3)	<u>27 (94.3)</u>	3 (96.2)	1 (96.8)	2 (98.1)	3 (100)	
TGC		17 (10.7)	23 (25.2)	15 (34.6)	11 (41.5)	9 (47.1)	14 (55.9)	3 (57.9)	5 (61)	<u>62 (100)</u>	
CST			2 (1.26)	1 (1.9)	1 (2.5)	8 (7.5)	6 (11.3)	31 (30.8)	<u>110 (100)</u>		

Cefiderocol (CFDC), Cefepime (FEP), Ceftazidime-avibactam (CZA), Ceftolozane-tazobactam (C/T), Meropenem (MEM), Meropenem-vaborbactam (MEV), Imipenem-relebactam (IMR), Aztreonam-avibactam (AZA), Ciprofloxacin (CIP), Tigecycline (TGC), Colistin (CST). Bold letter: MIC₅₀ and Bold letter underlined: MIC₉₀

Table 4 Distribution and cumulative MIC distribution for the 64 *Acinetobacter baumannii* isolates. Numbers in black corresponded to MIC₅₀ value and the underlying to MIC₉₀

Antimicrobial	≤0.03	0.06 or ≤0.06	0.12 or ≤0.12	0.25 or ≤0.25	0.5	1	2 or ≤2	4	8 or >4	16 or >8	>16 or 32	64	>64
CFDC	5 (7.8)	10 (23.4)	18 (51.5)	19 (81.2)	5 (89.1)	<u>5 (96.8)</u>	1 (98.4)	0 (98.4)	1 (100)				
IMR								1 (1.5)	1 (3.1)	4 (9.3)	58 (100)		
MEM			1 (1.5)	0 (1.5)	6 (10.9)	7 (21.8)	6 (31.2)	5 (39.1)	2 (42.2)	0 (42.2)	<u>37 (100)</u>		
MEV			1 (1.5)	4 (7.8)	5 (15.6)	6 (25)	8 (37.5)	2 (40.6)	1 (42.2)	1 (43.7)	<u>36 (100)</u>		
CZA					1 (1.5)	1 (3.1)	0 (3.1)	4 (9.3)	7 (20.3)	14 (42.2)	<u>37 (100)</u>		
FEP			1 (1.5)	0 (1.5)	0 (1.5)	2 (4.7)	8 (17.2)	12 (35.9)	4 (42.2)	3 (46.8)	<u>34 (100)</u>		
CST				11 (17.2)	27 (59.4)	16 (84.3)	<u>6 (93.7)</u>	0 (93.7)	0 (93.7)	4 (100)			
CIP			14 (21.8)	7 (32.8)	4 (39.1)	2 (42)	0 (42)	0 (42)	0 (42)	<u>37 (100)</u>			
TGC			13 (20.3)	8 (32.8)	6 (42.2)	4 (48.4)	22 (82.8)	<u>10 (98.4)</u>	1 (100)				
MIN				24 (37.5)	7 (48.4)	1 (50)	3 (54.7)	3 (59.4)	6 (68.7)	<u>20 (100)</u>			
STX				24 (37.5)	4 (43.7)	2 (46.9)	6 (56.2)	0 (56.2)	1 (57.8)	<u>27 (100)</u>			
SAM							11 (17.2)	16 (42.2)	11 (59.4)	13 (79.7)	4 (85.9)	0 (85.9)	<u>9 (100)</u>

Cefiderocol (CFDC), Imipenem-relebactam (IMR), Meropenm (MEM), Meropenem-vaborbactam (MEV), Ceftazidime-avibactam (CZA), Cefepime (FEP), Colistin (CST), Ciprofloxacin (CIP), Tigecycline (TGC), Minocycline (MINO), Trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), Ampicillin-Sulbactam (SAM). Bold letter: MIC₅₀ and Bold letter underlined: MIC₉₀

Table 5 Distribution and cumulative MIC distribution for the 34 *Stenotrophomonas maltophilia* isolates

Antimicrobial	No. of isolates (cumulative percentage) inhibited at MIC (mg/L):												
	≤0.03	0.06	0.12 or ≤0.12	0.25 or ≤0.25	0.5	1	2 or ≤2	4	8 or >4	16 or >8	>16 or 32	64	>64
CFDC	10 (29.4)	5 (44.1)	9 (70.6)	7 (91.2)	1 (94.1)	1 (97.1)	1 (100)						
IMR											34 (100)		
MEM											34 (100)		
MEV											34 (100)		
CZA						2 (5.8)	3 (14.7)	0 (14.7)	3 (23.5)	3 (32.3)	23 (100)		
FEP								2 (5.8)	0 (5.8)	5 (20.6)	27 (100)		
CST				2 (5.8)	2 (11.7)	7 (32.3)	7 (52.9)	5 (67.6)	3 (76.5)	8 (100)			
CIP					4 (11.7)	6 (29.4)	11 (61.7)	3 (70.5)	5 (85.3)	5 (100)			
TGC				2 (5.8)	5 (20.6)	14 (61.7)	11 (94.1)	2 (100)					
MIN			3 (8.8)	0 (8.8)	17 (58.8)	9 (85.3)	1 (88.2)	1 (91.2)	1 (94.1)	2 (100)			
STX				21 (61.7)	4 (73.5)	0 (73.5)	5 (88.2)	1 (91.2)	0 (91.2)	3 (100)			
SAM											1 (2.9)	4 (14.7)	29 (100)

Cefiderocol (CFDC), Imipenem-relebactam (IMR), Meropenm (MEM), Meropenem-vaborbactam (MEV), Ceftazidime-avibactam (CZA), Cefepime (FEP), Colistin (CST), Ciprofloxacin (CIP), Tigecycline (TGC), Minocycline (MINO), Trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), Ampicillin-Sulbactam (SAM). Bold letter: MIC₅₀ and Bold letter underlined: MIC₉₀

Table 6 Comparative clinical categorization of Enterobacterales and *P. aeruginosa* to cefiderocol in different participating centers

Center (n° of isolates)	Cefiderocol (EUCAST breakpoints)				Cefiderocol (CLSI breakpoints)					
	Enterobacterales		<i>P. aeruginosa</i>		Enterobacterales			<i>P. aeruginosa</i>		
	S ≤ 2	R > 2	S ≤ 2	R > 2	S ≤ 4	I = 8	R ≥ 16	S ≤ 4	I = 8	R ≥ 16
A (n=66)	37 (94.9%)	2 (5.1%)	27 (100%)	0	38 (97.4%)	1 (2.56%)	0	27 (100%)	0	0
B (n=22)	12 (100%)	0 (0%)	10 (100%)	0 (0%)	12 (100%)	0	0	10 (100%)	0	0
C (n=65)	36 (94.7%)	2 (5.3%)	26 (96.3%)	1 (3.7%)	38 (100%)	0	0	27 (100%)	0	0
D (n=65)	36 (94.9%)	2 (5.3%)	27 (100%)	0 (0%)	38 (100%)	0	0	27 (100%)	0	0
E (n=61)	36 (100%)	0 (0%)	25 (100%)	0 (0%)	36 (100%)	0	0	25 (100%)	0	0
F (n=65)	32 (86.5%)	5 (13.5%)	28 (100%)	0 (0%)	37 (100%)	0	0	28 (100%)	0	0
G (n=35)	19(95%)	1 (5%)	15 (100%)	0 (0%)	20 (100%)	0	0	15 (100%)	0	0

A: central testing laboratory and collecting center, Spain; B-F: collecting centers, Spain; G: collecting center, Portugal.

S= susceptible; I = susceptible, increased exposure (EUCAST) and intermediate (CLSI); R = resistant

of cefiderocol with range from 90.5% for ceftazidime-avibactam to 82.7% for imipenem-relebactam. In *P. aeruginosa*, overall susceptibility (susceptible plus intermediate) to ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam reached 78.6% and 86.1%, respectively. For colistin, this value was 96.2%. Finally, in *A. baumannii*, the overall susceptibility (susceptible plus intermediate) of the comparators ranged from 39.1% for meropenem and 68.8% for minocycline; for *S. maltophilia* these values were 88.2% for trimethoprim-sulfamethoxazole and 94.1% for minocycline.

Kazmierczak *et al.* [24] tested the activity of cefiderocol against carbapenem-non-susceptible Gram negative bacilli, their MIC₅₀ and MIC₉₀ values were comparable to those of ceftazidime-avibactam against metallo-beta-lactamase-negative Enterobacterales isolates and superior to all tested comparators against carbapenemase producing Enterobacterales (NDM- and VIM-positive isolates). Subsequently, Karlowsky *et al.* demonstrated an in vitro activity of cefiderocol superior to ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam and cefepime against Enterobacterales, *P. aeruginosa* and *A. baumannii*

Table 7 Antimicrobial activity of cefiderocol per center using CLSI breakpoints

Center	Cefiderocol (CLSI breakpoints)							
	<i>Acinetobacter baumannii</i>				<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			
	S ≤ 4	I =8	R ≥16	Total (%)	S ≤ 4	I =8	R ≥16	Total (%)
A (n=15)	12 (100%)	0	0	12 (100%)	3 (100%)	0	0	3 (100%)
B (n=9)	4 (100%)	0	0	4 (100%)	5 (100%)	0	0	5 (100%)
C (n=11)	4 (100%)	0	0	4 (100%)	7 (100%)	0	0	7 (100%)
D (n=25)	17 (94,5%)	1 (5,5%)	0	18 (100%)	7 (100%)	0	0	7 (100%)
E (n=16)	13 (100%)	0	0	13 (100%)	3 (100%)	0	0	3 (100%)
F (n=12)	8 (100%)	0	0	8 (100%)	4 (100%)	0	0	4 (100%)
G (n=10)	5 (100%)	0	0	5 (100%)	5 (100%)	0	0	5 (100%)

S= susceptible; I = intermediate; R = resistant

isolates [25]. Furthermore, Cercenado *et al.* demonstrated a potent *in vitro* activity of cefiderocol against Gram-negative bacilli isolates in different types of infection. Regarding Enterobacterales, susceptibility to cefiderocol was better ($p < 0.01$) than that of ceftolozane-tazobactam and colistin but similar to meropenem and ceftazidime-avibactam. Moreover, in non-fermenting isolates, susceptibility to cefiderocol was significantly better than all comparators ($p < 0.01$) [26]. Our results are in agreement with those obtained in these and other studies [2,27,28] highlighting its activity against MDR *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *S. maltophilia*.

Our study has some limitations, particularly those related to the investigation of the resistance mechanisms as per protocol it was locally performed with different phenotypic and molecular methods and techniques. Nevertheless, the study has a microbiological and clinical relevance as it provides valuable information of antimicrobial susceptibility of new antimicrobials against MDR isolates recovered in patients admitted at ICUs in Spain and Portugal. Both countries have an increased prevalence of these isolates [8–10]. In this gram-negative challenging collection, cefiderocol shows an excellent activity being a therapeutic alternative to those available for treatment of infections caused by MDR bacteria.

In conclusion, cefiderocol shows an excellent *in vitro* activity against both susceptible and non-susceptible Gram-negative microorganisms being a therapeutic alternative to those available for treatment of infections caused by MDR bacteria.

FUNDING

This study was funded by Shionogi Spain.

AO, GB, RC, and JV receive overarching funding for research by Plan Nacional de I+D+I, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, CIBERINFEC (21/13/00099, 21/13/0055, 21/13/00084,

21/13/00081) co-financed by the European Development Regional Fund 'A way to achieve Europe', Operative Program Intelligence Growth 2014–2020.

TRANSPARENCY DECLARATIONS

RC has participated in an educational program sponsored by GSK, Menarini, MSD and Shionogi. RC has research grants funded by MSD, Shionogi and Venatorx.

AO has participated in an educational program sponsored by MSD Pfizer and Shionogi. AO has research grants funded by MSD and Shionogi.

All other authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2022.
2. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019;79(3):271–89. doi: 10.1007/S40265-019-1055-2.
3. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, et al. Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7396–401. doi: 10.1128/AAC.01405-16.
4. Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, et al. In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against *Enterobacteriaceae* Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(2):729–34. doi: 10.1128/AAC.01695-15.

5. Ito-Horiyama T, Ishii Y, Ito A, Sato T, Nakamura R, Fukuhara N, et al. Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4384–6. doi: 10.1128/AAC.03098-15.
6. Cordero DG, Castillo-Polo JA, Ruiz-Garbajosa P, Canton R. Antibacterial spectrum of cefiderocol. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35 Suppl 2(Suppl 2):20–7. doi: 10.37201/REQ/SO2.03.2022.
7. Castillo-Polo JA, Hernández-García M, Morosini MI, Pérez-Viso B, Soriano C, De Pablo R, et al. Outbreak by KPC-62-producing ST307 *Klebsiella pneumoniae* isolates resistant to ceftazidime/avibactam and cefiderocol in a university hospital in Madrid, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(5). doi: 10.1093/JAC/DKAD086.
8. García-Fernández S, García-Castillo M, Bou G, Calvo J, Cercenado E, Delgado M, et al. Activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriales* isolates recovered from intensive care unit patients in Spain: The SUPERIOR multicentre study. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(5):682–8. doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2019.02.004.
9. García-Fernández S, García-Castillo M, Melo-Cristino J, Pinto MF, Gonçalves E, Alves V, et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against *Enterobacteriales* and *Pseudomonas aeruginosa* causing urinary, intra-abdominal and lower respiratory tract infections in intensive care units in Portugal: The STEP multicenter study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3). doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105887.
10. Hernández-García M, García-Castillo M, García-Fernández S, Melo-Cristino J, Pinto MF, Gonçalves E, et al. Distinct epidemiology and resistance mechanisms affecting ceftolozane/tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from ICU patients in Spain and Portugal depicted by WGS. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(2):370–9. doi: 10.1093/JAC/DKAA430.
11. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2021. Available from: <http://www.eucast.org>
12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2021.
13. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):348–52. doi: 10.1093/jac/dkv355.
14. Tato M, Ruiz-Garbajosa P, Traczewski M, Dodgson A, McEwan A, Humphries R, et al. Multisite Evaluation of Cepheid Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase-Producing Organisms in Rectal Swabs. *J Clin Microbiol*. 2016;54(7):1814–9. doi: 10.1128/JCM.00341-16.
15. Hernández-García M, García-Castillo M, Bou G, Cercenado E, Delgado-Valverde M, Oliver A, et al. Imipenem-Relebactam Susceptibility in *Enterobacteriales* Isolates Recovered from ICU Patients from Spain and Portugal (SUPERIOR and STEP Studies). *Microbiol Spectr*. 2022;10(5). doi: 10.1128/SPECTRUM.02927-22.
16. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. 2012. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03815.x.
17. Miller S, Humphries RM. Clinical laboratory detection of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(8):705–17. doi: 10.1080/14787210.2016.1206815.
18. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318–27. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
19. French CE, Coope C, Conway L, Higgins JPT, McCulloch J, Okoli G, et al. Control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect*. 2017;95(1):3–45. doi: 10.1016/J.JHIN.2016.10.006.
20. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Heal Organ. 2017; Available from: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf.
21. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(10):704–12. doi: 10.1016/J.CMI.2017.09.001.
22. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 7):S565–75. doi: 10.1093/CID/CIZ830.
23. Kish T. New Antibiotics in Development Target Highly Resistant Gram-Negative Organisms. *P T*. 2018;43(2):116–20.
24. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, Hackel M, Yamano Y, Echols R, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(2):177–84. doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2018.10.007.
25. Karlowsky JA, Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015–2016: SIDERO-WT-2015. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):456–66. doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2018.11.007.
26. Cercenado E, Cardenoso L, Penin R, Longshaw C, Henriksen AS, Pascual A. In vitro activity of cefiderocol and comparators against isolates of Gram-negative bacterial pathogens from a range of infection sources: SIDERO-WT-2014–2018 studies in Spain. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:292–300. doi: 10.1016/J.JGAR.2021.06.011.
27. Yamano Y. In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 7):S544–51. doi: 10.1093/CID/CIZ827.
28. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF.

In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Carbapenem-Nonsusceptible and Multidrug-Resistant Isolates of Gram-Negative Bacilli Collected Worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(2). doi: 10.1128/AAC.01968-17.

29. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–81. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.xd

M. Cecilia Yañez Palma¹ 
Francisco Roman²
Ferrán Llopis-Roca³ 
Marcos Fragié⁴ 
Agustín Julián Jiménez⁵ 
Francisco Javier Martín-Sánchez⁶
Juan González del Castillo⁷ 

Utilidad de la región medial de la pro-adrenomodulina para la detección de bacteriemia verdadera en pacientes mayores atendidos en urgencias por sospecha de infección

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

²Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, Alicante, España.

³Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España.

⁴Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁵Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.

⁶Servicio de Urgencias, Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁷Servicio de Urgencias, Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Article history

Received: 7 September 2023; Revision Requested: 30 October 2023; Revision Received: 8 November 2023;

Accepted: 20 November 2023; Published: 18 December 2023

RESUMEN

Introducción. La predicción de bacteriemia en urgencias es importante para la toma de decisiones iniciales. La población mayor un reto diagnóstico. El objetivo fue evaluar la capacidad de la región medial de la pro-adrenomodulina (MR-proADM) para identificar bacteriemia verdadera (BV) en pacientes mayores atendidos en tres servicios de urgencias.

Metodología. Estudio observacional incluyendo pacientes ≥ 75 años atendidos por sospecha de infección en los que se extrajo un hemocultivo (HC). Se recogieron variables sociodemográficas, comorbilidad, hemodinámicas, analíticas y biomarcadores [MR-proADM, procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR) y lactato]. La variable de resultado fue un verdadero positivo en el hemocultivo.

Resultados. Se incluyeron 109 pacientes con edad media de 83 (DE 5,5) años. En 22 pacientes (20,2%) se obtuvo un diagnóstico final de BV. Las variables independientes para predecirla fueron PCT (OR13,9; IC95%: 2,702–71,703; $p=0,002$), MR-proADM (OR4,081; IC95%: 1,026–16,225; $p=0,046$) y temperatura (OR 2,171; IC95%: 1,109–4,248; $p=0,024$). Considerando el punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para el MR-proADM (2,13 mg/dl), se obtuvo una sensibilidad (Se) de 73%, una especificidad (E) de 71%, un valor predictivo positivo (VPP) de 39%, un valor predictivo negativo (VPN) de 91%, un coeficiente de verosimilitud positivo (LHR+) de 2,53 y un coeficiente de verosimilitud negativo (LHR-) de 0,38; para PCT (0,76 mg/dl) se obtuvo una Se de 90%, E de 65%, VPP de

40%, VPN de 96%, LHR+ 2,64 y un LHR- de 0,14. Al combinar ambos, se observó una Se de 69%, E de 84%, VPP de 52%, VPN de 91%, LHR+ de 4,24 y un LHR- de 0,38.

Conclusión. Niveles elevados de PCT y MR-proADM se asocian a un riesgo incrementado de BV y la combinación de ambos mejora la capacidad para identificar estos pacientes.

Palabras clave: Pro-adrenomodulina, biomarcador, bacteriemia, anciano, servicio de urgencias.

Utility of the medial region of pro-adrenomodulin for the detection of true bacteremia in elderly patients treated in the emergency department for suspected infection

ABSTRACT

Background. The prediction of bacteremia in the emergency department (ER) is important for initial decision-making. The elderly population is a diagnosis challenge. The objective was to evaluate the accuracy of mid regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) to identify true bacteremia (BV) in elderly patients attended in 3 hospital emergency departments.

Methods. Observational study including patients ≥ 75 years of age or older attended in the ER for suspected infection in whom a blood culture (BC) was extracted. Sociodemographic, comorbidity, hemodynamic and analytical variables, biomarkers [MR-proADM, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and lactate] and final diagnosis were collected. The primary outcome was a true positive on a blood culture.

Results. A total of 109 patients with a mean age of 83

Correspondencia:
Juan González del Castillo
Hospital Clínico San Carlos
Calle Profesor Martín Lagos, s/n, 28040 Madrid, España
E-mail: jgonzalezcast@gmail.com

(SD: 5.5) years were included. A final diagnosis of BV was obtained in 22 patients (20.2%). The independent variables to predict it were PCT (OR: 13.9; CI95%: 2.702-71.703; $p=0.002$), MR-proADM (OR: 4.081; CI95%: 1.026-16.225; $p=0.046$) and temperature (OR: 2.171; CI95%: 1.109-4.248; $p=0.024$). Considering the cut-off point for MR-proADM (2.13 mg/dl), a sensitivity (Se) of 73%, specificity (E) of 71%, a positive predictive value (PPV) of 39%, a negative predictive value (NPV) of 91%, a positive likelihood ratio (LHR+) of 2.53 and a negative likelihood ratio (LHR-) of 0.38; for PCT (0.76 mg/dl) a Se of 90%, E of 65%, PPV of 40%, NPV of 96%, LHR+ 2.64 and a LHR- of 0.14 were obtained. When combining both, a Se of 69%, E of 84%, PPV of 52%, NPV of 91%, LHR+ of 4.24 and LHR- of 0.38 were observed.

Conclusions. Elevated levels of PCT and MR-proADM were independently associated with an increased risk of BV and the combination of both improves the accuracy to identify these patients.

Keywords: Pro-adrenomedullin, biomarker, bacteremia, elderly, emergency department.

INTRODUCCIÓN

Los procesos infecciosos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son cada vez más frecuentes. Su pronóstico depende de la virulencia del microorganismo infectante, la respuesta fisiológica del huésped y la adecuación del tratamiento instaurado [1]. Un diagnóstico precoz y una evaluación de la gravedad es crucial para poder poner en marcha estrategias terapéuticas adecuadas [2].

Durante la valoración inicial, ante la sospecha de un cuadro infeccioso, la toma de hemocultivos (HC) en los SUH se lleva a cabo en el 15% de los casos [3]. El mayor número de bacteriemias confirmadas se obtienen de los pacientes con infección del tracto urinario y neumonías, siendo los agentes causales más frecuente *Escherichia coli*, con un 35%, y *Streptococcus pneumoniae*, con un 75%, para cada uno de los modelos de infección entre los HC positivos extraídos en los SUH. No obstante, un 10% de las bacteriemias corresponden a un foco desconocido [3,4].

Cabe destacar que la rentabilidad diagnóstica de los HC obtenidos en los SUH es muy variable, entre el 2-20% de los casos [3], de los cuales el 3-5% de los HC positivos corresponden a "bacteriemias ocultas" (HC con aislamiento significativos de pacientes que han sido dados de alta) y un 3% corresponden a "HC contaminados" [3,5]. Estos hechos conllevan, incremento de las pruebas diagnósticas, de la estancia hospitalaria y de la administración de tratamientos antibióticos innecesarios con una repercusión directa en los costes sanitarios [6]. Por otro lado, los aislamientos microbiológicos en pacientes dados de alta de los servicios de urgencias puede acarrear un retraso en el inicio del tratamiento, así como un aumento de la morbilidad [6].

La bacteriemia comunitaria, que se define como la presencia de bacterias en la sangre dentro de las primeras 48 horas

de su hospitalización [6], presenta una incidencia creciente de hasta 1-2/1000 de las atenciones en los SUH y de unos 6-10 episodios/1000 de los ingresos hospitalarios [7]. Además, alcanza una mortalidad a los 30 días de entre un 10-25% [7], en relación directa con la gravedad, el foco primario y las características de los pacientes (edad, comorbilidad) [8,9].

Es de destacar que el 51% de las NAC y el 36% de las ITU se diagnostican en pacientes mayores de 70 años [10-12]. Establecer una indicación adecuada para la extracción de HC en este subgrupo de pacientes es más complicado debido a que sus manifestaciones clínicas no son tan evidentes como en el paciente adulto. Se ha observado que hasta un 15% de éstos pacientes con bacteriemia pueden presentarse afebriles y es por todo ello que las tasas de mortalidad a corto y largo plazo son superiores [13].

Poder predecir las bacteriemias verdaderas (BV) en pacientes que acuden al SUH es muy importante. De ello depende el diagnóstico, pronóstico y la toma de decisiones más importantes como altas, ingresos hospitalarios o administración de forma precoz y adecuada del antimicrobiano [14]. Conocer esta información puede ser de utilidad para evitar las altas improcedentes o ingresos innecesarios. Es por ello que el objetivo de muchos autores se ha centrado en encontrar modelos predictivos que combinen distintas variables epidemiológicas, clínicas y analíticas, incluyendo los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII) que aumenten el poder predictivo de los modelos clínicos [15-17]. De todos ellos, se ha visto que la procalcitonina (PCT) es muy sensible y específica para predecir BV, con un alto VPN, que permitiría descartarla y evitar la toma innecesaria de hemocultivos [18].

La región medial de la pro-adrenomedulina (MR-proADM) es un potente péptido vasodilatador cuyos niveles se elevan en situaciones de estrés celular, especialmente cuando existe daño endotelial. La distribución tisular de la adrenomedulina es amplia y está especialmente presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón, glándula suprarrenal y en el adipocito. La MR-proADM es un buen biomarcador para estratificar el riesgo de malos resultados asociados a los procesos infecciosos [19]. Su utilidad para este propósito en población de edad avanzada también ha sido comunicada [20]. No existen, sin embargo, estudios que evalúen su capacidad para identificar la bacteriemia, ni en población general ni específicamente en pacientes mayores.

En base a lo expuesto previamente, el objetivo de este trabajo fue evaluar la precisión de la MR-proADM para predecir BV en pacientes de edad avanzada atendidos en el SUH por un proceso infeccioso.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio. Se trata de un análisis secundario de los datos obtenidos en los estudios SIDED [21] y ADAPTED [19]. Ambos fueron estudios de cohortes prospectivas, observacionales y multicéntricos que incluyeron, de manera consecutiva, pacientes atendidos en los SUH de los hospitales participantes

(Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona y Hospital Clínico San Carlos, Madrid) con sospecha clínica de infección y en los que era precisa la obtención de sangre para una analítica convencional siguiendo los protocolos rutinarios de atención, el primero de carácter internacional y el segundo nacional. El objetivo de ambos fue valorar la utilidad de MR-proADM para estratificar el riesgo de mortalidad de estos pacientes, estableciéndose un periodo de seguimiento de 30 días desde la visita índice. Los estudios se realizaron durante el periodo de tiempo comprendido entre el año 2017 y el 2018. Las variables relacionadas con el episodio agudo se recogieron de forma prospectiva, al igual que el seguimiento, que se hizo mediante contacto telefónico y consultando la historia clínica hospitalaria.

Durante ambos estudios, las mediciones de proteína C reactiva (PCR) y lactato se obtuvieron como parte de la evaluación de rutina estándar. La única intervención extraordinaria en ambos trabajos fue la obtención de 500 microlitros de sangre total en un tubo de EDTA para la medición de PCT y MR-proADM. Las muestras sanguíneas se obtuvieron a la llegada del paciente al servicio de urgencias, con su previo consentimiento para la inclusión en el estudio y poder realizar la medición de MR-proADM y PCT. En el estudio SISED, para medir las concentraciones de PCT y MR-proADM se utilizó una plataforma de inmunoensayo comercializada (KRYPTORTM, Thermo Fisher Scientific, Alemania). En el estudio ADAPTED, se utilizó un dispositivo de biomarcador dúplex en el punto de atención, no disponible comercialmente (Samsung LABGEO IB10, Nexus, EE.UU.). Las muestras, en este caso, se midieron durante los 15 minutos siguientes a ser extraídas. En ninguno de los dos estudios, los resultados de PCT ni de MR-proADM estuvieron disponibles para el médico tratante durante la valoración en inicial u hospitalización del paciente.

La extracción de los HC se realizó por la técnica estándar por venopunción percutánea. En cada paciente se realizaron dos extracciones separadas entre sí en el tiempo y asegurando que los sitios de venopunción fueran diferentes. Los HC se transportaron manualmente al servicio de Microbiología para su procesamiento inmediato con el sistema automático de lectura Bactec/Alert® (BioMérieux, Durham, NC, EE. UU). El tiempo de incubación de los HC fue de 5-7 días. Se definió como BV el aislamiento de bacterias habitualmente patógenas en uno o los dos HC con un cuadro clínico compatible. Se definió como HC contaminado ante el aislamiento en una sola botella de HC de *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Bacillus* spp, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus* spp, *Propionibacterium* spp, *Corynebacterium* spp, y otros bacilos grampositivos cuando se interpretó la ausencia de significado clínico en estos casos (confirmado según la historia, el criterio del médico responsable y de Microbiología). La solicitud o no de hemocultivos en los pacientes se basó en los protocolos de práctica clínica habitual en los servicios de urgencia, que incluye la presencia de temperatura mayor o igual a 38°C en población general o mayor o igual de 37,5°C en población mayor de 75 años, o la sospecha clínica de bacteriemia por la presencia de escalofríos o tiritona.

El coordinador local del estudio fue el responsables de

recopilar y registrar todos los datos clínicos en un formulario estandarizado para cada paciente a lo largo de la investigación. Todos los pacientes fueron incluidos de acuerdo con la Declaración de Helsinki y se obtuvo la aprobación ética de los Comités Éticos correspondientes de todos los hospitales participantes (referencia HCSC/17/088-E).

Centro de estudio. Los Servicios de Urgencias participantes pertenecen a 3 hospitales universitarios de tercer nivel (> 800 camas) y están involucrados en la red de investigación del grupo de infección de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).

Criterios de inclusión. Para el presente estudio se seleccionaron los pacientes de 75 o más años incluidos en los centros españoles participantes en ambos estudios, SISED y ADAPTED, en los que se obtuvo un hemocultivo durante su atención urgente por sospecha clínica de infección.

Definición de variables. Se recogieron los datos sociodemográficos de los pacientes (sexo, edad), la existencia de comorbilidades (enfermedad cardiovascular, respiratoria, inmunodeficiencias, diabetes, enfermedad renal, hepática, cáncer y enfermedad del sistema nervioso central), variables hemodinámicas [temperatura en grados centígrados (°C), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y saturación de oxígeno (Sat O2%)], variables analíticas (leucocitos, plaquetas, urea, creatinina, bilirrubina) y el diagnóstico final del paciente. Respecto a los biomarcadores de respuesta inflamatoria, se recogieron los resultados MR-proADM, lactato, PCT y PCR.

Las escalas clínicas SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*), qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) y NEWS (*National Early Warning Score*) se calcularon retrospectivamente. Por último, se recogió información sobre los resultados clínicos de los pacientes: estancia media, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), reingreso hospitalario y mortalidad. La supervivencia se censuró a 30 días después de la evaluación en el servicio de urgencias, y los pacientes dados de alta antes de este momento fueron contactados posteriormente por teléfono para determinar el estado de supervivencia.

Para el presente trabajo, se definió como variable principal un resultado verdadero positivo en un hemocultivo extraído durante la atención en Urgencias, es decir, la presencia de BV. Para ello se recogieron los resultados de los mismos.

Análisis estadístico. Las variables categóricas se expresan como números y porcentajes y las variables cuantitativas como medias y desviaciones estándar. Las variables categóricas se compararon con la prueba ji-cuadrado de Pearson o Fisher y las variables cuantitativas con la prueba t de Student (o la prueba U de Mann-Whitney si la distribución no era normal). Todos los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: pacientes con BV o sin BV. Para la identificación de BV se calcularon los valores de sensibilidad (Se), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (LHR+) y razón de verosimilitud negativa (LHR-).

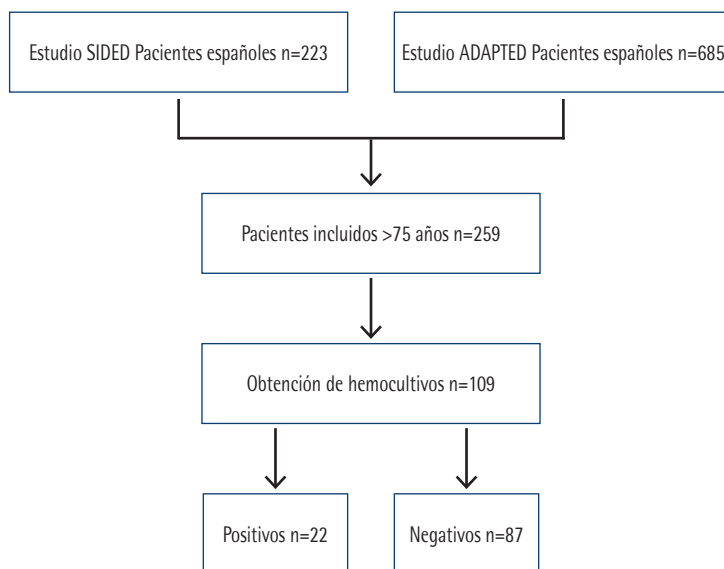


Figura 1 Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes

La eficacia para la predicción de BV se estudió mediante el análisis de las curvas *receiver operating characteristic* (ROC) con el intervalo de confianza (IC) 95% del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC. El estudio multivariante se realizó mediante un modelo de regresión logística. Se eligió el método «introducir», que fuerza la inclusión de todas las variables elegidas del modelo, que fueron aquellas que tuvieron significación estadística en el análisis univariable. Los resultados de las comparaciones se expresaron por los valores de p y las *odds ratio* (OR), con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), aceptándose como significativo un valor de $p < 0,05$ o si el IC 95% de la OR excluye el valor 1. Debido a la naturaleza exploratoria del presente trabajo, no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra a priori.

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS para Windows 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). En este estudio se utilizó la declaración STARD para la realización de estudios de precisión diagnóstica [22].

RESULTADOS

Del total de 908 pacientes incluidos en los SUH españoles en las dos cohortes de pacientes, 259 presentaban 75 años o más y de ellos en 109 se solicitaron hemocultivos, quienes representan la muestra final para el presente estudio (Figura 1). En 22 de los pacientes se obtuvo un diagnóstico final de bacteriemia verdadera. En 3 pacientes se aisló un *Staphylococcus coagulasa negativo* que se consideró contaminación.

La edad media de los pacientes en los que se obtuvo HC fue de 83 (DE 5,5) años, con predominio del sexo varón con el 58,7% (64). Del total de episodios, los procesos del tracto res-

piratorio inferior (45%) y urinarios (26,6%) fueron los orígenes más comunes de la infección. Las características de los pacientes, signos vitales, datos de laboratorio, modelo de infección, cálculo de las escalas clínicas, resultados de los biomarcadores e indicadores clínicos, se muestran en la Tabla 1 en función de la presencia o no de BV. En el análisis univariante, destacar que los pacientes con BV presentaban con más frecuencia temperatura y frecuencia cardíaca más elevada. Respecto a los BMRII, los pacientes con BV presentaban niveles más bajos de lactato, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la PCR y tenían incrementados los niveles de PCCT y MR-proADM. Los puntos de corte óptimos para diferenciar a los pacientes con BV fueron para PCT $> 0,76$ mg/dl y para MR-proADM $> 2,13$ mg/dl.

La etiología agrupada y por microorganismo de las BV se observan en la Tabla 2. Los aislamientos más frecuentes en nuestra serie fueron Gram positivos en 14 (63,%) de los pacientes. Entre los microorganismos Gram negativos, el aislamiento más frecuente fue *E. coli* en 5 oportunidades (22,7%). Por parte de los grampositivos, *Enterococcus faecalis* fue el más prevalente, aislado también en 5 (22,7%) pacientes.

En el análisis de ABC-ROC para los BMRII (PCT, Lactato, PCR y MR-proADM) y la variable clínica temperatura, se encontró que MR-proADM tuvo un ABC-ROC de 0,739 (IC 95%: 0,613-0,865; $p < 0,001$) y PCT de 0,820 (IC95%: 0,732-0,908, $p < 0,001$), mientras que las ABC-ROC de la temperatura, lactato y PCR fueron $< 0,7$ (Figura 2). Para el punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para el MR-proADM (2,13 mg/dl), se obtuvo una Se de 73%, E de 71%, un VPP de 39%, VPN de 91%, un LR+ de 2,53 y un LR- de 0,38 (Tabla 3). Para el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico de la PCT

Tabla 1		Características de los pacientes incluidos en el estudio en función de presentar o no una bacteriemia verdadera.			
		Total (n=109)	HC positivo (n=22)	HC negativo (n=87)	p
Datos demográficos					
Edad (años) [media (DE)]		83,5 (5,5)	83,1 (5,6)	83,8 (5,5)	0,282
Varón [n(%)]		64 (58,7)	12 (54,5)	52 (59,8)	0,657
Comorbilidad					
Cardiovascular [n(%)]		72 (66,1)	13 (59,1)	59 (67,8)	0,440
Respiratoria [n(%)]		42 (38,5)	7 (31,8)	35 (40,2)	0,469
Inmunodeficiencia [n(%)]		14 (12,8)	3 (13,6)	11 (12,6)	0,901
Diabetes [n(%)]		29 (26,6)	5 (22,7)	24 (27,6)	0,645
Enfermedad renal [n(%)]		22 (22,2)	5 (22,7)	17 (19,5)	0,739
Enfermedad hepática [n(%)]		8 (7,3)	3 (13,6)	5 (5,7)	0,205
Cáncer [n(%)]		40 (36,7)	11 (50,0)	28 (33,3)	0,275
Enfermedad del SNC [n(%)]		35 (32,1)	3 (13,6)	32 (36,8)	0,038
Otra [n(%)]		41 (37,6)	8 (36,4)	33 (37,9)	0,892
Índice de Charlson [media (DE)]		3,2 (1,8)	3,3 (1,9)	3,2 (1,7)	0,601
Signos vitales					
Temperatura (°C) [mediana (RIC)]		38 (37-38,2)	38,3 (38-39)	38 (37,2-38,2)	0,003
Frecuencia cardíaca (lpm) [mediana (RIC)]		90 (78-106)	95 (80-110)	90 (75-105)	0,020
Frecuencia Resp. (rpm) [mediana (RIC)]		18 (16-22)	18 (16-23)	20 (17-22)	0,483
PAS (mm Hg) [mediana (RIC)]		130 (110-147)	118 (99-140)	130 (108-147)	0,194
PAD (mm Hg) [mediana (RIC)]		65 (56-77)	61 (55-67)	67 (56-77)	0,129
PAM (mm Hg) [mediana (RIC)]		86 (76-99)	82 (69-93)	87 (77-99)	0,095
Sat O2 (%) [mediana (RIC)]		94 (91-96)	95 (93-96)	93 (90-95)	0,752
Variables analíticas					
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) [mediana (RIC)]		11,1 (7,6-15,5)	10,7 (5,9-15,4)	11,6 (8-15,6)	0,375
Trombocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) [mediana (RIC)]		188 (134-262)	157 (116-221)	189 (141-270)	0,036
Urea (mg/dL) [mediana (RIC)]		47 (27-70)	50 (35-61)	51 (33-74)	0,287
Creatinina (mg/dL) [mediana (RIC)]		1 (0,9-1,5)	1,2 (1-1,5)	1 (0,9-1,4)	0,629
Bilirrubina (mg/dL) [mediana (RIC)]		1,0 (0,5-2,1)	0,9 (0,7-1)	1 (0,5-2)	0,785
Tipo de infección					
Respiratoria [n(%)]		49 (45,0)	8 (36,4)	41 (47,1)	0,365
Gastrointestinal [n(%)]		10 (9,2)	1 (4,5)	9 (10,3)	0,400
Intraabdominal [n(%)]		13 (11,9)	5 (22,7)	8 (9,2)	0,080
Urinaria [n(%)]		29 (26,6)	6 (27,3)	23 (26,4)	0,937
Catéter [n(%)]		4 (3,7)	2 (9,1)	2 (2,3)	0,130
IPPB [n(%)]		4 (3,7)	1 (4,5)	3 (3,4)	0,807
Foco desconocido [n(%)]		6 (5,5)	1 (4,5)	5 (5,7)	0,825
Otro [n(%)]		8 (7,3)	3 (13,6)	5 (5,7)	0,205
Escalas clínicas					
qSOFA [mediana (RIC)]		6 (1,9)	3 (2,7)	3 (1,4)	0,423
NEWS score [mediana (RIC)]		1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	0,082
NEWS score [mediana (RIC)]		5 (3-8)	6 (4-10)	7 (4-8)	0,080
SOFA score [mediana (RIC)]		2 (0-4)	2 (1-3)	2 (0-4)	0,858
Biomarcadores					
Proteína C reactiva (mg/dL) [mediana (RIC)]		9,1 (3-17,4)	6,7 (3,3-12,5)	9,1 (3-16,3)	0,664
Lactato (mg/dL) [mediana (RIC)]		1,6 (1,2-2,5)	2 (1,2-2,9)	2,2 (1,5-3,1)	0,014
Procalcitonina (mg/dL) [mediana (RIC)]		0,6 (0,1-2)	3,7 (1-13,5)	1,2 (0,3-6,5)	<0,001
MR-proADM (mg/dL) [mediana (RIC)]		1,6 (1,2-2,7)	2,8 (2-3,8)	2,2 (1,5-3)	<0,001
Indicadores de resultado					
Estancia media (días) [media (DE)]		11,8 (11,4)	12,1 (12,0)	11,7 (11,2)	0,336
Ingreso en UCI [n(%)]		5 (4,6)	1 (4,5)	4 (4,6)	0,992
Reingreso [n(%)]		6 (5,5)	2 (9,1)	4 (4,6)	0,409
Mortalidad [n(%)]		10 (9,2)	0 (0)	10 (11,5)	0,095

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; SNC: Sistema Nervioso Central; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; Sat O2: saturación basal de oxígeno; IPPB: infección de piel y partes blandas; qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment; SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment; NEWS: National Early Warning Score

Tabla 2 Microorganismos aislados.

Microorganismo	N	%
Gramnegativo	8	36,4
<i>Escherichia coli</i>	5	22,7
<i>Escherichia coli</i> BLEE	2	9,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4,5
Grampositivo	14	63,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	22,7
<i>Enterococcus faecium</i>	1	4,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	13,7
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	4,5
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	3	13,7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	4,5

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

(0,76 mg/dl), se obtuvo una Se de 90%, E de 65%, VPP de 40%, VPN de 96%, LR+ 2,64 y un LR- de 0,14. Al combinar ambos BMRII se observa una Se de 69%, E de 84%, VPP de 52%, VPN de 91%, LHR+ de 4,24 y un LHR- de 0,38 (Tabla 3), es decir se incrementa el LHR+ sin modificarse el LHR-.

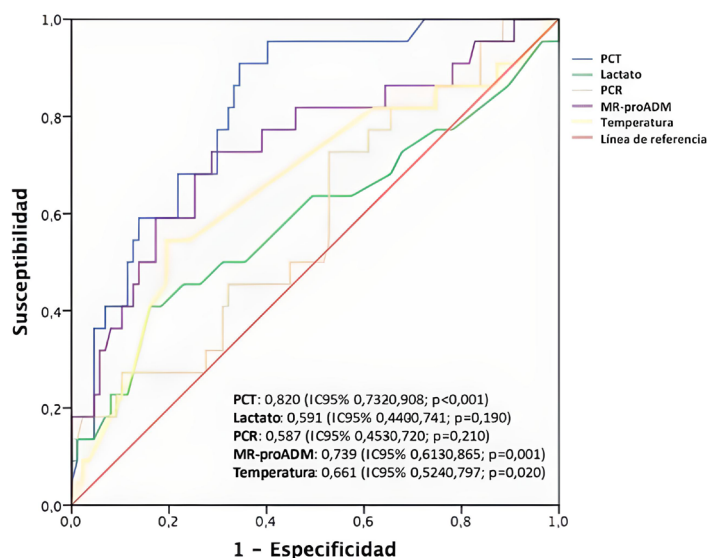
Las variables independientes que mantuvieron la significación estadística para predecir BV, tras realizar análisis multivariado, fueron PCT (OR 13,9; IC95%: 2,702-71,703; $p=0,002$), MR-proADM (OR 4,081; IC 95%: 1,026-16,225; $p=0,046$) y temperatura (OR 2,171; IC 95% 1,109-4,248; $p=0,024$) (Tabla 4).

Finalmente, reseñar que no hubo fallecimientos a los 30 días entre los pacientes que presentaban BV, mientras que en los pacientes con HC negativos hubo 10 (11,5%) fallecidos. En cuanto al reingreso hospitalario, hubo 2 (9,1%) casos en los pacientes con BV frente a 4 (4,6%) en pacientes con HC negativos. La estancia media y el ingreso en UCI fueron similares en ambos grupos.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que en una población mayor atendida en urgencias por sospecha de infección, los BMRII que presentaron una precisión significativamente mayor para detectar BV fueron MR-proADM y PCT, siendo los puntos de corte óptimos de 2,13 mg/dl y 0,76 mg/dl, respectivamente. PCT presentó el mejor ABC-ROC de entre todos los biomarcadores analizados. La combinación de PCT y MR-proADM mejoró el LHR+ sin empeoramiento del LHR-. La utilización de estos biomarcadores de manera combinada podría, por tanto, ayudar a mejorar la toma de decisiones en urgencias sobre la necesidad o no de obtener hemocultivos en población anciana e iniciar de forma precoz el tratamiento antibiótico. Existen múltiples estudios en la literatura sobre la combinación de BMRII para mejorar la predicción de progresión de la infección [23], mortalidad [24] o rehospitalización [25].

Los estudios realizados con MR-proADM se han centrado en su capacidad pronóstica en el paciente que acude a urgencias por sospecha de infección, siendo superior al resto de BMRII para identificar pacientes graves en un estadio precoz, incluso antes de que se desarrolle el deterioro clínico del



PCT: procalcitonina; MR-proADM: región medial de la proadrenomodulina; PCR: proteína C reactiva

Figura 2 Capacidad predictiva de bacteriemia. ABC-ROC

Tabla 3	Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para predecir bacteriemia.					
	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	LHR+ % (IC 95%)	LHR- % (IC 95%)
PCT >0,76	0,90 (0,72-0,97)	0,65 (0,55-0,75)	0,4 (0,27-0,53)	0,96 (0,88-0,99)	2,64 (1,92-3,62)	0,14 (0,04-0,52)
MR-proADM >2,13	0,73 (0,52-0,87)	0,71 (0,61-0,80)	0,39 (0,25-0,54)	0,91 (0,82-0,95)	2,53 (1,67-3,84)	0,38 (0,19-0,77)
PCT + ADM	0,69 (0,47-0,84)	0,84 (0,75-0,91)	0,52 (0,34-0,68)	0,91 (0,83-0,96)	4,24 (2,42-7,45)	0,38 (0,20-0,70)

VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; LHR+: razón de verosimilitud positiva; LHR-: razón de verosimilitud negativa ; IC: Intervalo de Confianza; PCT: procalcitonina; MR-proADM: región medial de la proadrenomodulina.

Tabla 4	Análisis multivariante		
	Odd Ratio	IC95%	P
Temperatura	2,171	1,109-4,248	0,024
PCT	13,918	2,702-71,703	0,002
MR-proADM	4,081	1,026-16,225	0,046

PCT: procalcitonina; MR-proADM: región media de la proadrenomodulina

paciente o se eleven el resto de biomarcadores [26]. Nuestro trabajo muestra que puede dar información acerca de la probabilidad de BV, lo que complementa lo conocido hasta ahora sobre este marcador.

Es conocido que la bacteriemia es una condición médica grave que puede llevar a complicaciones potencialmente mortales. En los últimos años los estudios sobre factores predictores de bacteriemia se han multiplicado, proponiendo distintos modelos, aunque ninguno adaptado a pacientes > 75 años [27,28]. En ellos, el biomarcador PCT, a diferencia de MR-proADM, ha sido el más estudiado adquiriendo gran relevancia como factor independiente bacteriemia, con una capacidad diagnóstica incluso mayor que algunos modelos [29,30], resultado concordantes con nuestros hallazgos.

Aunque existen escasos estudios en la literatura que hayan evaluado la capacidad de MR-proADM para la detección de bacteriemia, sus resultados se alinean con los de nuestro trabajo, mostrando que la elevación de MR-proADM se correlaciona con la presencia de bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad e infección urinaria [31,32]. No obstante, esta correlación no se encontró en pacientes pediátricos oncológicos evaluados por fiebre neutropénica [33]. No existen en la literatura estudios específicos en población mayor para evaluar su capacidad como predictor de bacteriemia.

En general, los procesos infecciosos en los pacientes mayores de >75 años son más complejos de diagnosticar y de estratificar el riesgo de mala evolución por las características de esta población, por lo que la utilización de BMRII resulta fundamental para un manejo clínico más preciso de esta población. No obstante, los datos publicados en población general sobre la utilidad de los biomarcadores hay que comprobarlos en esta población de manera específica debido a que la respuesta podría estar condicionada por la reserva funcional de los pacientes y no ser, por tanto, útiles. Un ejemplo de ello es lo conocido respecto a la PCR, que en los pacientes adultos mayores suele presentar valores superiores a la normalidad, y sin capacidad para diferenciar la etiología del proceso [20,34]. Es decir, una determinación elevada en los SU tiene un rendimiento diagnóstico limitado para confirmar o determinar la presencia de infección bacteriana, bacteriemia o para estratificar el pronóstico de los pacientes.

Por su parte, no debemos olvidar que el lactato como marcador de hipoperfusión tisular, es un excelente biomarcador pronóstico que se correlaciona con un incremento de la mortalidad, a la vez que es inespecífico y no es útil para el proceso diagnóstico de infección ni para la detección de bacteriemia, tampoco en población anciana [35]. La investigación de MR-proADM no se limita a la patología infecciosa. Una reciente revisión sistemática evaluó su utilidad pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio, mostrando que es un predictor independiente de mortalidad en estos pacientes y su utilización podría contribuir a su estratificación del riesgo durante la evaluación inicial [36].

Por último cabe reseñar que el coste de la determinación de MR-proADM varía entre 15 y 25 € en los diferentes centros. No obstante, un reciente estudio evaluó el impacto económico de la inclusión de MR-proADM en la práctica clínica habitual, mostrando que era una medida coste-eficaz al lograr una reducción de los costes globales por paciente en España, Italia, Alemania y Reino Unido de 626 a 1.277 euros [37], por lo que debería valorarse su inclusión en práctica clínica habitual considerando estos datos, así como su utilidad para la toma inicial de decisiones.

Nuestro estudio presenta las siguientes limitaciones a señalar. En primer lugar, al tratarse de un estudio observacional, la indicación de extracción de HC estaría condicionada por la decisión del médico responsable. Aunque existen unos criterios comunes, reseñados en la metodología, existe un componente subjetivo en la evaluación médica que puede influir en la toma o no de hemocultivos. En un 57,9% de los pacientes que acudieron a urgencias por un proceso infeccioso no se obtuvieron HC, lo que podría estar condicionado por la presentación clínica de los pacientes, incurriendo en un sesgo de selección. En segundo lugar, tampoco se registró si los pacientes incluidos habían recibido tratamiento antibiótico previamente, lo que podría condicionar el resultado del HC. En tercer lugar, se trata de un estudio observacional, con las limitaciones inherentes a este tipo de trabajos. La prevalencia de BV y mortalidad en otros hospitales y entornos clínicos puede diferir significativamente entre sí y, por tanto, los resultados de nuestro estudio no son directamente transferibles. En cuarto lugar, los pacientes fueron incluidos en este estudio en los años 2017 y 2018, por lo que es posible que haya existido un cambio en las características de la población atendida en urgencias, aunque pensamos que este riesgo es bajo. Finalmente, el criterio de inclusión en el estudio, es que existiera un diagnóstico clínico de infección en el SUH, algo que puede o no confirmarse posteriormente durante la evolución del paciente. A pesar de las limitaciones consideramos que nuestro estudio refleja la realidad clínica de un SUH y el potencial beneficio del uso de la MR-proADM en población mayor para la identificación de pacientes con BV durante su atención inicial en urgencias por un proceso infeccioso.

CONCLUSIÓN

Niveles elevados de PCT y MR-proADM se asocian a un riesgo incrementado de BV y la combinación de ambos mejora la capacidad para identificar estos pacientes. La implementación de la determinación de dichos biomarcadores puede aumentar la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos, posibilitando una mejora en la calidad asistencial y una mejora de los costes, al mejorar la toma de decisiones por parte del médico asistencial sobre la necesidad o no de su extracción y la instauración de tratamiento antibiótico precoz. En definitiva, el uso de éste parámetro podría mejorar la práctica clínica habitual en los SUH.

FINANCIACIÓN

Este trabajo es un análisis secundario a partir de pacientes incluidos en los estudios SIED y ADAPTED. Ambos estudios fueron financiados por una subvención no condicionada de Thermo Fisher (Alemania). Sin embargo, la organización de la financiación no tuvo ningún papel en la recopilación, gestión, análisis, interpretación de los datos, preparación, revisión, aprobación del manuscrito ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES





Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio-Díaz R, Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Capacidad del lactato, procalcitonina y de los criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias*. 2022;34:181-9.
2. Julián-Jiménez A, García DE, González Del Castillo J, López Tapia JD. De la guías internacionales "Campaña para sobrevivir a la sepsis 2021" a las guías para "Detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave en urgencias" elaboradas por urgenticólogos. *Emergencias*. 2022;34:471-3.
3. Módol Deltell JM, Tudela Hita P. Bacteriemia oculta o bacteriemia en pacientes adultos dados de alta desde Urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(3):111-3.
4. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Parejo Miguez R, Flores Chacartegui M, Gallardo Schall P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2014 Apr;142(7):285-92.
5. Martín-Sánchez FJ G del CJ. Sepsis en el anciano: ¿están preparados los servicios de urgencias hospitalarios? *Emergencias*. 2015;27:73-4.
6. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37(5):335-40.
7. Ferreras Amezcua JM, Arribas Entrala B, Aspiroz C, Ezpeleta Galindo A, Boned Julián B. Estacionalidad de las bacteriemias en urgencias. *Emergencias*. 2019;31:399-403.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 18;43(3):304-77.
9. Julián-Jiménez A, Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Santillán-Santos DA, Rosas Romero FA, Sánchez Arreola D, et al. Declaración de Guadalajara: una visión constructiva desde el servicio de urgencias a partir de la Surviving Sepsis Campaign 2021. *Emergencias*. 2023;35:53-64.
10. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMS: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013;25:368-78.
11. Gálvez San Román JL, Jiménez Hidalgo C, Portillo Cano MM, García Sánchez M, Navarro Bustos C, Julián-Jiménez A, et al. (En representación del grupo INFURG-SEMS). Características y cambios

- epidemiológicos de los pacientes con infección del tracto urinario en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Sist Sanit Navar*. 2016;39: 370-6.
12. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Martínez Ortiz de Zárate M, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, Moya Mir MS. Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Sist Sanit Navar*. 2013 Dec;36(3):387-95.
 13. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):518-22.
 14. De Santos Castro PA, Alonso Avilés R. Sobre la capacidad de lactato, procalcitonina y los criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias*. 2022;34:406-406.
 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;32:81-9.
 16. Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R. Hemocultivos en el servicio de urgencias: ¿podemos predecir las bacteriemias? . *Emergencias*. 2019;31:375-376.
 17. Tudela P, Lacombe A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(15):685-90
 18. Velly L, Freund Y. Biomarcadores de la sepsis: ¿historia pasada o futuro apasionante?. *Emergencias*. 2022;34:474-5.
 19. González del Castillo J, Wilson DC, Clemente-Callejo C, Román F, Bardés-Robles I, Jiménez I, et al. Biomarkers and clinical scores to identify patient populations at risk of delayed antibiotic administration or intensive care admission. *Crit Care* 2019;23(1):335.
 20. Julián-Jiménez A, Yañez MC, González-del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordoñez B, Arranz-Nieto MJ, et al. Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo de los biomarcadores en los ancianos atendidos en Urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(1):11-8.
 21. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care* 2019;23(1):40.
 22. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Education and debate Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. [consultado el 18 de Julio de 2023]; Disponible en: <http://www.bmj.com/>
 23. Lenihan RAF, Ang J, Pallmann P, Romaine ST, Waldron CA, Thomas-Jones E, et al. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin in Combination With Pediatric Early Warning Scores for Risk Stratification of Febrile Children Presenting to the Emergency Department: Secondary Analysis of a Nonprespecified United Kingdom Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med* 2022;23(12):980-989.
 24. Cetinkaya HB, Koksall O, Sigirli D, Leylek EH, Karasu O. The predictive value of the modified early warning score with rapid lactate level (ViEWS-L) for mortality in patients of age 65 or older visiting the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2017;12(8):1253-1257.
 25. Travaglini F, Russo V, De Berardinis B, Numeroso F, Catania P, Cervellini G, et al. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the Verifying Dyspnea trial. *Am J Emerg Med* 2014;32(4):334-341.
 26. Rosenqvist M, Wilson DC, Tegnér L, Bengtsson-Toni M, Peyman M, Del Castillo JG, et al. Biomarkers to guide antibiotic timing and administration in infected patients presenting to the emergency department. *Crit Care*. 2019;23(1):141. doi: 10.1186/s13054-019-2422-9.
 27. Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R, González Del Castillo J, Candel FJ; grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias). Nuevos modelos predictivos de bacteriemia en el servicio de urgencias: un paso adelante [New predictive models of bacteremia in the emergency department: a step forward]. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(4):344-356. doi: 10.37201/req/015.2022.
 28. Clemente-Callejo C, Julián-Jiménez A, Candel FJ, González Del Castillo J. Models for bacteraemia risk prediction. Clinical implications. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35 Suppl 3(Suppl 3):89-93. doi: 10.37201/req/s03.19.2022.
 29. Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, Rubio Díaz R, et al; INFURG-SEMES investigators. A bacteraemia risk prediction model: development and validation in an emergency medicine population. *Infection*. 2022;50(1):203-221. doi: 10.1007/s15010-021-01686-7.
 30. 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 Infecc Microbiol Clin*. 2022 Mar;40(3):102-12.
 31. Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Wilson DC, van der Starre WE, van der Reijden TJK, Delfos NM, et al. Procalcitonin, mid-regional proadrenomedullin and C-reactive protein in predicting treatment outcome in community-acquired febrile urinary tract infection. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):161. doi: 10.1186/s12879-019-3789-6
 32. van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):1048-54. doi: 10.1111/1469-0691.12645
 33. Agnello L, Bivona G, Parisi E, Lucido GD, Iacona A, Ciaccio AM, et al. Presepsin and Midregional Proadrenomedullin in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Lab Med*. 2020;51(6):585-591. doi: 10.1093/labmed/lmaa011
 34. Yañez MC, Salido Mota M, Fuentes Ferrer M, Julián-Jiménez A, Pi-

- ñera P, Llopis F, et al. Comparison of different strategies for short-term death prediction in the infected older patient]. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Apr;32(2):156–64.
35. Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, et al. Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin (Barc)* 2013;141(6):246–51.
36. Yuyun MF, Narayan HK, Ng LL. Prognostic significance of adrenomedullin in patients with heart failure and with myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):986–91. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.027.
37. Porta C, Houshmand H, Povero M, Pradelli L, Monterosso F, Pinciroli M, Schuetze T, Kirsch S, Del Castillo JG. Benefits of MR-proADM-guided decision-making in the emergency department: clinical and economic evaluation in Italy, Germany, Spain, and the UK. *J Med Econ*. 2023;26(1):826–834. doi: 10.1080/13696998.2023.2225354.

Jorge Ligeró-López¹ 
Iker Falces-Romero^{1,2} 
Alfonso Aranda-Díaz¹
Diana García-Ballesteros¹
Julio García-Rodríguez^{1,2} 
Emilio Cendejas-Bueno^{1,2} 

Rapid AST: Possibility of inferring resistance mechanisms with complex phenotypes

¹Clinical Microbiology Department, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, Spain.

²CIBERINFEC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Article history

Received: 18 April 2023; Revision Requested: 6 June 2023; Revision Received: 5 September 2023; Accepted: 13 September 2023; Published: 8 November 2023

ABSTRACT

The new automated systems designed for rapid performance of AST have significantly reduced the response time for susceptibility testing of microorganisms causing bacteremia and sepsis. The Accelerate Pheno® system (AAC) is one such system. Our objective for this study was to determine whether the AAC system is capable of providing an accurate susceptibility profile to infer resistance mechanisms in different carbapenemase-producing isolates when compared to the MicroScan WalkAway System (MWS). Disk diffusion method was also performed on all isolates as a reference method. Additionally, we compared the results obtained with the routine AST production system. We selected 19 isolates from the cryobank of the Microbiology department, all of which were carbapenemase-producing gram-negative bacilli. AAC was able to identify and infer the resistance of a total of 10 isolates, with an EA and CA of 84.2% for meropenem and 88.2% and 64.7% for ertapenem EA and CA, respectively. If we consider the disk diffusion technique, the CA was 57.9% and 76.5% for meropenem and ertapenem. However, in the presence of carbapenemases, AAC was not able to provide adequate MICs or infer the resistance mechanisms of the isolates accurately. Further studies with a larger number of isolates, including the new antibiotics ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam, are needed for a more comprehensive comparison.

Keywords: Accelerate Pheno® system, carbapenemases, Gram-negative bacilli

Pruebas rápidas de sensibilidad a los antimicrobianos: ¿es posible inferir mecanismos de resistencia con fenotipos complicados?

RESUMEN

Los nuevos sistemas automatizados diseñados para la realización rápida de antibiogramas han reducido significativamente el tiempo de respuesta para las pruebas de susceptibilidad de los microorganismos causantes de bacteriemia y sepsis. El sistema Accelerate Pheno® (AAC) es uno de ellos. Nuestro objetivo para este estudio era determinar si el sistema AAC es capaz de proporcionar un perfil de sensibilidad preciso para inferir mecanismos de resistencia en diferentes aislados productores de carbapenemasas en comparación con el sistema MicroScan WalkAway (MWS). El método de disco difusión fue incluido también en todos los aislados como método de referencia. Además, comparamos los resultados obtenidos con el sistema rutinario de producción de antibiogramas rápidos. Seleccionamos 19 aislados del criobanco del departamento de Microbiología, todos ellos bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas. AAC fue capaz de identificar e inferir la resistencia de un total de 10 aislados, con una EA y CA del 84,2% para el meropenem y del 88,2% y 64,7% para la EA y CA del ertapenem, respectivamente. Si consideramos la técnica de disco difusión, la CA fue de un 57.9% y de un 76.5% para meropenem y ertapenem. Sin embargo, en presencia de carbapenemasas, AAC no fue capaz de proporcionar CMLs adecuadas ni de inferir con precisión los mecanismos de resistencia de los aislados. Se necesitan más estudios con un mayor número de aislados incluyendo también los nuevos antibióticos ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam para una comparación más exhaustiva.

Palabras clave: sistema Accelerate Pheno®, carbapenemasas, bacilos gramnegativos

Correspondence:
Emilio Cendejas-Bueno
Clinical Microbiology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, Paseo de La Castellana 261, 28046 Madrid, Spain.
E-mail: ecendejas77@gmail.com

Table 1 Carbapenemase producing gram negative rods and carbapenemase types evaluated.		
Species	Number of isolates	Carbapenemase resistance genes and number of isolates with this resistance
<i>E. coli</i>	2	OXA-48 (1 isolate) VIM (1 isolate)
<i>K. pneumoniae</i>	9	VIM (3 isolates) OXA-48 (5 isolates) KPC (1 isolate)
<i>C. freundii</i>	2	KPC + VIM (2 isolates)
<i>K. oxytoca</i>	1	VIM
<i>P. aeruginosa</i>	2	VIM (2 isolates)
<i>E. cloacae</i>	3	VIM (2 isolates) OXA-48 (1 isolate)

INTRODUCTION

Various approaches are utilized to expedite laboratory results in the management of blood cultures (BC). One such approach involves incorporating Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) directly from positive BC bottles, along with preparing the Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) from the same positive blood culture. This process can provide rapid identification and a susceptibility profile within 16 to 24 hours of the MALDI-TOF MS identification [1].

Molecular methods can detect carbapenemase genes in positive BC in less than two hours. However, the Minimal Inhibitory Concentrations (MIC) of carbapenems are not provided until the phenotypic AST is completed [2]. MIC of antimicrobials is still essential for personalized and targeted therapy [3]. Recent IDSA guidelines recommend long-term infusion of meropenem as the preferred treatment agent in certain situations for resistant gram-negative bacteria [4].

The Accelerate Pheno® system (AAC) (Accelerate Diagnostics, Tucson, AZ) is a diagnostic tool that can quickly identify bacterial strains and provide AST results. The AAC has been proven to significantly reduce turnaround time in the diagnosis of bloodstream infections [5]. The reliable determination of MIC in all types of strains has been published [6].

The objective of this study was to determine whether the AAC is capable of providing a reliable susceptibility profile to detect and infer the resistance mechanisms in different strains of carbapenemase-producing gram-negative bacteria. The secondary objective of this research is to compare our routine AST method with the AAC in terms of these antimicrobial phenotypes.

MATERIAL AND METHODS

Selection of bacterial isolates. Nineteen carbapenemase-producing strains were selected from our Microbiology

Department's cryobank. The distribution of species and carbapenemase types is shown in Table 1. All strains were chosen based on their antimicrobial phenotype and carbapenemase detection using commercial molecular methods (OXVIKP (Progenie Molecular) and Xpert® Carba-R (Cepheid)), with varying MIC values determined by the microdilution broth method for different carbapenems available in the susceptibility panels.

Accelerate Pheno system test using spiked blood cultures. Spiked blood cultures were prepared as follows: BD BACTEC™ Plus aerobic and anaerobic Culture Vials (Becton Dickinson, Madrid, Spain) were inoculated with 10 ml of blood from healthy volunteers. Each bottle was then inoculated with 500 µl of a suspension adjusted to 10³ bacteria/ml in 0.9% sodium chloride and incubated at 35 °C with agitation in a BACTEC FX automated blood culture system until bottles flagged positive. For control tests, each bottle was inoculated with 10 ml of blood from healthy volunteers and 100 µl of saline serum.

Accelerate PhenoTest™ BC kit testing. The Accelerate PhenoTest™ BC kits were run on a two-module AAC. The positive blood culture bottles were immediately processed using the AAC. Five hundred µL of positive blood culture was introduced into the sample vial and loaded into the AAC following the manufacturer's instructions. AAC infers resistance mechanisms involving carbapenem resistance through the presence of higher MIC values (without changing the clinical category to intermediate or resistant) in meropenem and ertapenem antibiotics, as compared to isolates that do not possess these resistance mechanisms.

Confirmation, carbapenemase PCR Testing, and AST of the cryobank isolates. Confirmation of identification and AST of the isolates were performed as previously described [1]. AST was conducted using the VITEK2 Compact system (VCS) (Biomérieux, France) directly from the blood cultures. Addi-

Table 2 Carbapenemase producers gram negative rods evaluated. MIC by the three methods tested for meropenem and ertapenem are showed.

	Meropenem AxDxcall (MIC mg/L)	Meropenem VITEK2 Call (MIC mg/L)	Meropenem MWS Call (MIC mg/L)	Disk diffusion Meropenem (mm)	Ertapenem AxDxcall (MIC mg/L)	Ertapenem VITEK2 Call (MIC mg/L)	Ertapenem MWS Call (MIC mg/L)	Disk diffusion Ertapenem (mm)	Carbapenemase type	C/A E-test (MIC mg/L)	Microorganism
(EBCBP1)	S (≤0.25)	S (1)	S (0.5)	18 (I)	R (4)	R (>1)	I (1)	15 (R)	OXA-48	0.25 (S)	<i>K. pneumoniae</i>
(EBCBP2)	S (≤0.25)	S (1)	I (4)	20 (I)	R (4)	R (>1)	R (4)	17 (R)	KPC+VIM	-	<i>C. freundii</i>
(EBCBP3)	S (≤0.25)	S (1)	S (0.5)	19 (I)	R (2)	R (>1)	R (2)	14 (R)	OXA-48	0.25 (S)	<i>K. pneumoniae</i>
(EBCBP4)	S (≤0.25)	S (≤0.25)	S (0.03)	31 (S)	S (0.25)	S (≤0.5)	S (0.06)	28 (S)	VIM	-	<i>E. cloacae</i>
(EBCBP5)	S (≤0.25)	R (≥16)	S (2)	30 (S)	S (0.25)	S (≤0.5)	I (1)	29 (S)	VIM	-	<i>K. pneumoniae</i>
(EBCBP6)	R (≥16)	R (≥16)	R (128)	10 (R)	NR	NR	NR	NR	VIM	-	<i>P. aeruginosa</i>
(EBCBP7)	S (≤0.25)	S (≤0.25)	S (1)	29 (S)	S (0.25)	S (≤0.5)	S (0.25)	29 (S)	VIM	-	<i>E. coli</i>
(EBCBP8)	I/R (≥8)	R (≥16)	R (64)	12 (R)	R (2)	R (>1)	R (2)	9 (R)	KPC	6 (S)	<i>K. pneumoniae</i>
(EBCBP9)	S (≤0.25)	S (1)	S (0.125)	13 (R)	S (0.25)	S (≤0.5)	S (0.125)	9 (R)	VIM	-	<i>K. oxytoca</i>
(EBCBP10)	S (≤0.25)	S (≤0.25)	S (0.03)	13 (R)	S (0.25)	S (≤0.5)	S (0.06)	13 (R)	OXA-48	0.5 (S)	<i>K. pneumoniae</i>
(EBCBP11)	S (≤0.25)	I (4)	S (1)	23 (S)	S (0.25)	S (≤0.5)	S (0.5)	23 (S)	VIM	-	<i>K. pneumoniae</i>
(EBCBP12)	I/R (≥8)	R (≥16)	R (16)	14 (R)	NR	NR	NR	NR	VIM	-	<i>P. aeruginosa</i>
(EBCBP13)	S (≤0.25)	S (2)	S (1)	16 (I)	R (2)	R (>1)	R (4)	12 (R)	OXA-48	0.5 (S)	<i>K. pneumoniae</i>
(EBCBP14)	S (≤0.25)	I (4)	S (0.5)	17 (I)	R (2)	R (>1)	I (1)	14 (R)	OXA-48	0.25 (S)	<i>E. coli</i>
(EBCBP15)	S (≤0.25)	I (4)	I (4)	24 (S)	S (0.25)	R (>1)	R (4)	27 (S)	KPC+VIM	-	<i>C. freundii</i>
(EBCBP16)	S (≤0.25)	I (4)	S (1)	25 (S)	S (0.25)	R (>1)	I (1)	24 (I)	VIM	-	<i>K. pneumoniae</i>
(EBCBP17)	S (≤0.25)	I (4)	S (0.5)	24 (S)	S (0.25)	I (1)	S (0.5)	25 (S)	VIM	-	<i>E. cloacae</i>
(EBCBP18)	I/R (≥8)	I (4)	S (2)	13 (R)	I (1)	R (>1)	R (8)	10 (R)	OXA-48	0.5 (S)	<i>E. cloacae</i>
(EBCBP19)	S (0.5)	S (2)	S (1)	19 (I)	R (2)	R (>1)	R (2)	16 (R)	OXA-48	0.5 (S)	<i>K. pneumoniae</i>

S (susceptible) I (intermediate), R (Resistant) C/A (ceftazidime/avibactam). MIC breakpoints were interpreted with the EUCAST 2018 rules.

tionally, AST was performed on all isolates using the MicroScan WalkAway System (MWS) (Beckman Coulter, Madrid, Spain) as a comparative method. Disk diffusion method was also performed on all isolates as a reference method. Although the kit did not include ceftazidime/avibactam, ceftazidime/avibactam E-tests were performed on all isolates except those with VIM-type carbapenemases. This study was conducted in 2019, and therefore, the breakpoints used were those specified in version 8.0 published by EUCAST in 2018. The isolates, MICs obtained by the three methods, MICs obtained with Ceftazidime/Avibactam and resistance genes are described in Table 2.

Data Analysis. To assess the accuracy of the AST, we calculated the values of essential agreement (EA), categorical agreement (CA), minor error (MiE), major error (ME), and very major error (VME) by comparing the results of AAC with the comparative method. Essential agreement is defined as MIC result with the susceptibility testing system that is within plus or minus one doubling dilution step from the MIC value established with the comparative method. CA is the percentage of isolates whose clinical category matches that of the comparative technique. MiE was defined as an intermediate result by one method and a susceptible or resistant result by the other method or vice versa. ME is the percentage of isolates that are resistant by AAC and susceptible by the comparative technique. VME is the percentage of isolates that are susceptible by AAC and resistant by the comparative technique.

RESULTS AND CONCLUSIONS

For meropenem MICs, the EA between AAC and MWS was 84.2% (16/19 isolates), with a CA of 84.2% (16/19 isolates), two MiE (10.5%), and one ME (7.1%). The two MiE occurred in both *C. freundii* double carbapenemase producers (KPC and VIM), and the ME occurred in one *Enterobacter cloacae* OXA-48. The concordance in the clinical category (susceptible, intermediate, resistant) between AAC and VCS was 68.4% (13/19 isolates). Among the six discrepancies, AAC showed concordance with MWS in five out of six isolates. If we consider the diffusion disk technique, the CA was 57.9% (11/19 isolates) with six MiE (31.6%), and two VME (33.3%).

For ertapenem MICs, the EA between AAC and MWS was 88.2% (15/17 isolates), with a CA of 64.7% (11/17 isolates), five MiE (29.4%), and one very major error (VME) (14.3%). The five MiE occurred in three OXA-48 carbapenemases and two VIM carbapenemases, and the one VME occurred in a *C. freundii* double carbapenemase producer (KPC and VIM). The agreement in the clinical category between AAC and VCS was 76.5% (13/17 isolates). Among the four discrepancies, AAC showed agreement with MWS in one isolate. If we consider the diffusion disk technique, the CA was 76.5% (13/17 isolates) with two MiE (11.7%) and two VME (20%).

All isolates tested with ceftazidime/avibactam (isolates 1, 3, 8, 10, 13, 14, 18, and 19) were found to be susceptible. The isolate with the highest MIC was *K. pneumoniae* with carbapenemase type KPC (MIC = 6).

Our results for both EA and CA for carbapenems are lower than those published by some authors [5, 6]. For example, Patel YA et al. [7] found a CA of more than 90% in Enterobacterales for meropenem and ertapenem, although these authors tested all types of resistance, not just carbapenemase-producing gram-negative bacteria. Considering only carbapenemase-producing bacteria, Pantel A et al. [8] obtained a CA for ertapenem of 81.8% and for meropenem of 84.8% from a total of 33 isolates. These results are comparable for meropenem but lower for ertapenem in our evaluation.

A total of 10 carbapenemase-producing isolates were identified as having carbapenem resistance by AAC, with a CA of 70% (7/10 isolates) compared to MWS. However, in three isolates (isolates 5, 15, and 16), AAC was not able to detect carbapenem resistance, unlike the other two methods. In four isolates, none of the three methods were able to detect carbapenem resistance. Interestingly, the VCS system detected two VIM-type carbapenemase-producing isolates (isolates 11 and 17), while the other two methods did not. Excluding the four isolates with carbapenemases that were not detected by any of the three methods, AAC was able to provide MICs of ertapenem and/or meropenem that allowed for the inference of the carbapenemase in 66.6% of the isolates (10/15 isolates), which is a lower percentage than that reported by Pantel A et al. [8]. In their report, AAC was able to detect 35/38 carbapenemase-producing bacteria. In the study by Marschal M et al. [9], which tested 3 isolates of multidrug-resistant *P. aeruginosa* with resistance to carbapenems, AAC was able to detect all 3 isolates. In the study by Sze DTT et al. [10], which tested 8 isolates with resistance to carbapenems (5 without carbapenem resistance genes and 3 with KPC), AAC was able to detect all 8 isolates, demonstrating good sensitivity.

Three out of the four isolates that were not detected by any method were VIM, and one was OXA-48. In these cases, several authors have demonstrated that metallo-beta-lactamases pose numerous practical difficulties for detection. Low-level expression of the enzyme is not always well detected by automated systems [11], and several studies have shown hetero resistance to carbapenems [12].

In conclusion, AAC demonstrated low EA and CA values for meropenem, with EA being very close to 90% for ertapenem. However, the high number of errors suggests that it cannot be relied upon as a good predictor of MICs, nor can it be used to infer the presence of carbapenemases since a change of category may impact the choice and timing of treatment for carbapenemase-producing bacteria. In cases where AAC shows low MICs for meropenem and ertapenem, which do not allow for inferring resistance, additional rapid tests such as NG-Test® CARBA-5 may be useful in identifying the carbapenemases, especially in patients with a high suspicion of bacteremia due to carbapenemase-producing bacteria. Saito K et al. [13] have reported a high sensitivity (99.1%) and specificity (100%) for NG-Test® CARBA-5, making it a valuable tool in the detection of carbapenemases.

The new AAC Kit, which includes ceftolozane-tazobactam

and ceftazidime/avibactam, may offer better inference of carbapenemase production produced by gram-negative bacilli.

Our study has limitations; we only analyzed a small number of isolates, including only meropenem and ertapenem in the evaluation. Further studies are needed to evaluate and investigate the ability of these systems to detect and infer resistance produced by carbapenemase-producing bacteria.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST





Authors declare no conflict of interest

REFERENCES

1. Romero-Gómez MP, Gómez-Gil R, Paño-Pardo JR, Mingorance J. Identification and susceptibility testing of microorganism by direct inoculation from positive blood culture bottles by combining MALDI-TOF and Vitek-2 Compact is rapid and effective. *J Infect*. 2012 Dec;65(6):513-20. doi: 10.1016/j.jinf.2012.08.013.
2. van der Zwaluw K, Witteveen S, Wielders L, van Santen M, Landman F, de Haan A, Schouls LM, Bosch T; Dutch CPE surveillance Study Group. Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacterales in the Netherlands; results of the 2014-2018 national laboratory surveillance. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct;26(10):1412.e7-1412.e12. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.027.
3. Peker N, Couto N, Sinha B, Rossen JW. Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Sep;24(9):944-955. doi: 10.1016/j.cmi.2018.05.007.
4. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021 Apr 8;72(7):e169-e183. doi: 10.1093/cid/ciaa1478.
5. Charnot-Katsikas A, Tesic V, Love N, Hill B, Bethel C, Boonlayan-geer S, Beavis KG. Use of the Accelerate Pheno System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Pathogens in Positive Blood Cultures and Impact on Time to Results and Workflow. *J Clin Microbiol*. 2017 Dec 26;56(1):e01166-17. doi: 10.1128/JCM.01166-17.
6. Lutgring JD, Bittencourt C, McElvania TeKippe E, Cavuoti D, Hollaway R, Burd EM. Evaluation of the Accelerate Pheno System: Results from Two Academic Medical Centers. *J Clin Microbiol*. 2018 Mar 26;56(4):e01672-17. doi: 10.1128/JCM.01672-17.
7. Patel YA, Kirn TJ, Weinstein MP, Uprety P. Systematic Evaluation of the Accelerate Pheno System for Susceptibility Testing of Gram-Negative Bacteria Isolated from Blood Cultures. *Microbiol Spectr*. 2021 Dec 22;9(3):e0183621. doi: 10.1128/Spec-

trum.01836-21.

8. Pantel A, Monier J, Lavigne JP. Performance of the Accelerate Pheno™ system for identification and antimicrobial susceptibility testing of a panel of multidrug-resistant Gram-negative bacilli directly from positive blood cultures. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jun 1;73(6):1546-1552. doi: 10.1093/jac/dky032. PMID: 29474660.
9. Marschal M, Bachmaier J, Autenrieth I, Oberhettinger P, Willmann M, Peter S. Evaluation of the Accelerate Pheno System for Fast Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing from Positive Blood Cultures in Bloodstream Infections Caused by Gram-Negative Pathogens. *J Clin Microbiol.* 2017 Jul;55(7):2116-2126. doi: 10.1128/JCM.00181-17.
10. Sze DTT, Lau CCY, Chan TM, Ma ESK, Tang BSF. Comparison of novel rapid diagnostic of blood culture identification and antimicrobial susceptibility testing by Accelerate Pheno system and BioFire FilmArray Blood Culture Identification and BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 panels. *BMC Microbiol.* 2021 Dec 18;21(1):350. doi: 10.1186/s12866-021-02403-y.
11. Tenover FC, Kalsi RK, Williams PP, Carey RB, Stocker S, Lonsway D, Rasheed JK, Biddle JW, McGowan JE Jr, Hanna B. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* not detected by automated susceptibility testing. *Emerg Infect Dis.* 2006 Aug;12(8):1209-13. doi: 10.3201/eid1208.060291.
12. Tato M, Morosini M, García L, Alberti S, Coque MT, Cantón R. Carbapenem Heteroresistance in VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates belonging to the same clone: consequences for routine susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2010 Nov;48(11):4089-93. doi: 10.1128/JCM.01130-10.
13. Saito K, Mizuno S, Nakano R, Tanouchi A, Mizuno T, Nakano A, Suzuki Y, Kakuta N, Yano H. Evaluation of NG-Test CARBA 5 for the detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. *J Med Microbiol.* 2022 Jun;71(6). doi: 10.1099/jmm.0.001557.

Esther Gómez-Vicente¹
José María Navarro-Marí¹ 
Enrique Rodríguez-Guerrero¹ 
Antonio Rosales-Castillo² 
José Gutiérrez-Fernández^{1,3} 

Concerning the presumptive identification of *Candida kefyr* on Uriselect™4 agar

¹Laboratory of Microbiology, Virgen de las Nieves University Hospital-IBS Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, Spain.

²Department of Internal Medicine, Virgen de las Nieves University Hospital-IBS Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, Spain

³Department of Microbiology, School of Medicine, University of Granada-IBS. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, Spain

Article history

Received: 27 May 2023; Revision Requested: 11 July 2023; Revision Received: 1 September 2023; Accepted: 13 September 2023; Published: 6 November 2023

ABSTRACT

Introduction. Non-albicans *Candida* species, such as *Candida kefyr*, are emerging pathogens. Chromogenic media are highly useful for the diagnosis of urinary tract infections (UTIs). The aim was to describe the behavior of this specie on a non-specific chromogenic medium.

Material and methods. A retrospective study of cases of candiduria detected in the Microbiology laboratory of the Virgen de las Nieves Hospital in Granada (Spain) between 2016 and 2021 (N=2,130). Urine samples were quantitatively seeded on non-selective UriSelect™4 chromogenic agar.

Results. Between 2016 and 2021, *C. kefyr* was the seventh most frequent *Candida* species responsible for candiduria in our setting (n=15). The macroscopic appearance of *C. kefyr* colonies, punctiform and bluish, allowed the direct identification of these microorganisms.

Conclusions. This study provides the first description of the specific behavior of *C. kefyr* on UriSelect™4 agar, which differentiates it from other *Candida* species based on its enzymatic characteristics.

Keywords: *Candida kefyr*, urinary tract infection, chromogenic agar.

Sobre la identificación presuntiva de *Candida kefyr* en agar Uriselect™4

RESUMEN

Introducción. Las especies de *Candida* no-albicans, como *Candida kefyr*, son patógenos emergentes. Los medios cromogénicos son muy útiles para el diagnóstico de infec-

ciones del tracto urinario (ITU). El objetivo era describir el comportamiento de esta especie en un medio cromogénico no específico.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de casos de candiduria detectados en el laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada (España) entre 2016 y 2021 (N=2.130). Las muestras de orina se sembraron cuantitativamente en agar cromogénico no selectivo Uri Select™4.

Resultados. *C. kefyr* fue la séptima especie de *Candida* responsables de la candiduria en nuestro medio (n = 15). El aspecto macroscópico de las colonias de *C. kefyr*, puntiformes y azuladas, permitió su identificación presuntiva directamente.

Conclusiones. Este estudio proporciona la primera descripción del comportamiento específico de *C. kefyr* en agar Uri Select™4, que lo diferencia de otras especies de *Candida* en función de sus características enzimáticas.

Palabras clave: *Candida kefyr*, infección urinaria, agar cromogénico.

INTRODUCTION

Chromogenic media have been advantageously employed for years in clinical microbiology laboratories for presumptive identification of the main microorganisms involved in different diseases. Cultures in non-selective media such as blood agar permit the growth of numerous microorganisms, whose initial identification is frequently based on the appearance of colonies. Chromogenic media differentiate among microorganisms according to their enzymatic capacity to metabolize the chromogenic substrates, obtaining colonies with characteristic colors. These media include UriSelect™4 agar (Bio-Rad, USA) and CHROMID® CPS® agar (bioMérieux, USA), which are especially useful for the diagnosis of UTIs, permitting the ready differentiation of the main microorganisms involved.

Candida species are yeasts that form part of skin, genito-

Correspondence:
José Gutiérrez-Fernández.
Laboratorio de Microbiología. Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012. Granada, Spain.
E-mail: josegf@go.ugr.es

urinary, and gastrointestinal microbiota. *Candida* species, most frequently *Candida albicans*, are responsible for the majority of fungal infections [1,2]. However, non-*albicans* *Candida* species are emerging pathogens that may be related to the increased prevalence of fluconazole-resistant species [3]. Reported multi-resistant species include *Candida krusei* and, less frequently, *Candida glabrata*. More rarely, resistance has also been described in *Candida kefyr* (previously *Candida pseudotropicalis*) [4]. By contrast, the usefulness of fluconazole in the prolonged treatment of urinary infections has been confirmed [5].

The currently recognized teleomorph of *Candida kefyr* is *Kluyveromyces marxianus* [6,7]. *C. kefyr* continues to be a rare cause of disease; however, it has recently been described as an emerging pathogen in patients with hematological neoplasms, among others, and should therefore be considered [8, 9], although its isolation in urine is less common [10]. No published data are available on the behavior of *C. kefyr* on either generic or specific chromogenic media. The aim of this paper was therefore to describe the behavior of this species on a non-specific chromogenic medium.

MATERIAL AND METHODS

We undertook a retrospective study of cases of candiduria detected in the Microbiology laboratory of the Virgen de las Nieves Hospital in Granada (Spain) between 2016 and 2021. Urine samples were quantitatively seeded on non-selective UriSelect™4 (Bio-Rad) chromogenic agar plates and incubated at 35 ± 2 °C for 18–24 h, following a previously described protocol [11]. This study only assessed samples with a significant count, evaluating the growth of *Candida* spp. and the macroscopic appearance of colonies. A definitive diagnosis was

obtained by MALDI-TOF MS (Bruker Biotyper, USA), which frequently required the use of formic acid for the identification.

Ethical statement. The study protocol was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. This was a non-interventional study based solely on routine procedures using biological material only for standard urinary tract infection diagnostics as prescribed by attending physicians. There was no additional sampling or modification of the routine sampling protocol, and data analyses were carried out using an anonymous database. Therefore, ethical approval was considered unnecessary according to national guidelines. The Clinical Management Unit of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of the University Hospital Virgen de las Nieves, Spain granted permission to access and use the data.

RESULTS

Table 1 exhibits the significant clinical isolates detected (N=2,130). Between 2016 and 2021, *C. kefyr* was the seventh most frequent *Candida* species responsible for candiduria in our setting. The colonies of all isolated *Candida* species, which represent the most abundant in episodes of candiduria, had a similar morphology to each other; they had a creamy appearance and a white color. However, the colonies of *C. kefyr*, on the other hand, acquired a characteristic blue-violet hue, which allows it to differentiate itself from the most frequent *Candida* species. The macroscopic appearance of *C. kefyr* colonies (Figure 1), punctiform and bluish, allowed the direct identification of these microorganisms, because colonies of all other species were white with variable size and surface creaminess. These differences became evident after 24 h of incubation and were increased but not modified at 48 h.

Table 1	Prevalence of <i>Candida</i> species from 2016 to 2021 isolated from urine.						
	2016 n	2017 n	2018 n	2019 n	2020 n	2021 n	TOTAL
<i>C. albicans</i>	219	274	174	177	185	213	1,242
<i>C. glabrata</i>	69	75	72	74	85	100	475
<i>C. tropicalis</i>	35	60	40	34	33	38	240
<i>C. parapsilosis</i>	7	9	6	17	8	17	64
<i>C. krusei</i>	5	10	10	7	11	10	53
<i>C. lusitaniae</i>	7	5	4	4	6	3	29
<i>C. kefyr</i>	0	1	6	4	1	3	15
<i>C. inconspicua</i>	0	0	1	0	2	0	3
<i>C. famata</i>	2	1	0	0	0	0	3
<i>C. dubliniensis</i>	0	0	1	0	1	0	2
<i>C. guilliermondii</i>	2	0	0	0	0	0	2
<i>C. orthopsilosis</i>	0	0	0	0	1	0	1
<i>C. metapsilosis</i>	0	0	0	1	0	0	1

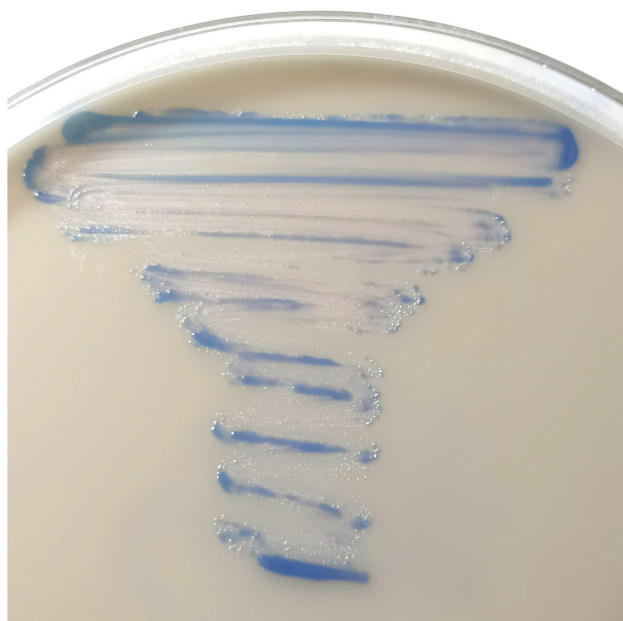


Figure 1 | Appearance of *Candida kefyr* colonies on UriSelect™4 agar (Bio-Rad).

DISCUSSION

In this study, we describe the enzymatic characteristics of *C. kefyr* in a non-selective chromogenic medium, UriSelect™4 agar. Chromogenic media that permit the direct differentiation and identification of microorganisms are highly useful for the diagnosis of UTI, among other diseases. Besides different peptones and tryptophan, UriSelect™4 agar contains a chromogenic mixture that permits the differentiation of microorganisms according to the color resulting from the action of their specific enzymes. This medium allows the action of β -galactosidase, β -glucosidase, and tryptophan deaminase to be evaluated, generating a pink color for colonies with β -galactosidase activity, turquoise blue for those with β -glucosidase action, blue-violet for those with β -galactosidase and β -glucosidase action, and a brownish halo around orange-brown colonies for those with tryptophan deaminase action. The chromogenic medium used in the study is also used to identify bacteria present in the urinary tract. All of them grow differently from *C. kefyr*, based on the size, consistency, and color of the colonies, although these results have not been exposed.

C. kefyr colonies are soft, creamy, smooth, and blue-violet on UriSelect™4 (Figure 1), being differentiated from other *Candida* species on this medium. *C. kefyr* produces β -galactosidase and β -glucosidase [12,13].

The enzymatic activity of yeasts varies depending on the substrate used and the environmental conditions of growth. Fonseca et al. describe that the highest beta-galactosidase activity occurs at 37°C, and that it decreases rapidly at temperatures above 40°C, while in some strains of *C. kefyr*, the

enzyme is very active at 50°C. Likewise, when different substrates for the production of β -galactosidase by *Kluyveromyces marxianus* were studied, lactose maintained the highest enzymatic activities [14]. The beta-galactosidase activity is used in some biochemical galleries for the identification of yeast species (*Candida* and non-*Candida*), such as API *Candida* system (bioMérieux, France), in which, of all the species tested, the only one with beta-galactosidase activity is *C. kefyr*. This enzymatic activity is more studied in species of interest to the food industry. Different biotechnological applications have been investigated with this yeast, but the vast majority of studies published on *C. kefyr* have not aimed to investigate its biochemistry or metabolism, but investigate its application for food or beverage production, without focusing on what really happens at the intracellular level [14]. In the case of *Candida* species of clinical interest, their metabolic activity is barely described.

Finally, Iranian authors describe the beta-glucosidase activity of some *Candida* species (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicales* and *C. kefyr*, among others) in which *C. albicans* has a positive reaction, while the rest negative [15]. This differs from what we and other authors have described, being justified by the existence of different *Candida* strains, isolating in different places, and demonstrating some metabolic diversity and intraspecific polymorphism. So, it seems clear that beta-galactosidase activity is the main differentiating factor of *C. kefyr* compared to other *Candida* species that are usually isolated in clinical samples in our environment.

In conclusion, this study provides the first description of the specific behavior of *C. kefyr* on UriSelect™4 agar, which differentiates it from other *Candida* species based on its enzymatic characteristics. Although not one of the most prevalent *Candida* species, *C. kefyr* is of increasing importance as an emerging pathogen. The creamy blue-violet appearance of the colonies allows its direct identification, facilitating the workflow and reducing costs by avoiding the need for confirmatory tests.

FUNDING

None to declare




CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest

REFERENCES

1. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev. 2010 Apr;23(2):253-73. doi: 10.1128/CMR.00076-09.
2. Jiménez-Guerra G, Casanovas Moreno-Torres I, Gutiérrez-Soto M, Vazquez-Alonso F, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Inpatient candiduria: etiology, susceptibility to antifungal drugs and risk factors. Rev Esp Quimioter. 2018

- Aug;31(4):323-328. PMID: 29927214.
3. Sobel JD. The emergence of non-albicans *Candida* species as causes of invasive candidiasis and candidemia. *Curr Infect Dis Rep*. 2006 Nov;8(6):427-33. doi: 10.1007/s11908-006-0016-6.
 4. Colombo AL, Júnior JNA, Guinea J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Dec;30(6):528-538. doi: 10.1097/QCO.0000000000000411.
 5. Spiliopoulou A, Kolonitsiou F, Vrioni G, Tsoupra S, Lekkou A, Palio-
gianni F. Invasive *Candida kefyr* infection presenting as pyelone-
phritis in an ICU hospitalized COVID-19 patient: Case report and
review of the literature. *J Mycol Med*. 2022 May;32(2):101236. doi:
10.1016/j.mycmed.2021.101236.
 6. Cai J, Roberts IN, Collins MD. Phylogenetic relationships among
members of the ascomycetous yeast genera *Brettanomyces*, *De-
baryomyces*, *Dekkera* and *Kluyveromyces* deduced by small-subu-
nit rRNA gene sequences. *Int J Syst Bacteriol*. 1996 Apr;46(2):542-
9. doi: 10.1099/00207713-46-2-542.
 7. Lachance MA. Current status of *Kluyveromyces* systematics.
FEMS Yeast Res. 2007 Aug;7(5):642-5. doi: 10.1111/j.1567-
1364.2006.00197.x.
 8. Reuter CW, Morgan MA, Bange FC, Gunzer F, Eder M, Hertenstein B,
Ganser A. *Candida kefyr* as an emerging pathogen causing nosoco-
mial bloodstream infections in neutropenic leukemia patients. *Clin
Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1365-6. doi: 10.1086/497079.
 9. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, Staab JF, Karp JE, Lu K, Zhang SX,
Lavallée C, Perl TM, Neofytos D. Epidemiology of *Candida kefyr* in
patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol*. 2014
Jun;52(6):1830-7. doi: 10.1128/JCM.00131-14.
 10. Ahmad S, Khan Z, Al-Sweih N, Alfouzan W, Joseph L, Asadzadeh
M. *Candida kefyr* in Kuwait: Prevalence, antifungal drug sus-
ceptibility and genotypic heterogeneity. *PLoS One*. 2020 Oct
27;15(10):e0240426. doi: 10.1371/journal.pone.0240426.
 11. Rodríguez Del Águila MM, Sorlózano-Puerto A, Fernández-Sierra
MA, Navarro Mari JM, Gutiérrez Fernández J. Sociodemographic
characteristics and risk factors associated to significant bacte-
riuria in a Spanish health area. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Jun 6:gut-
ierrez06jun2022. Spanish. doi: 10.37201/req/016.2022.
 12. Casal M, Linares MJ. Contribution to the study of the enzymatic
profiles of yeast organisms with medical interest. *Mycopathologia*.
1983 Mar 22;81(3):155-9. doi: 10.1007/BF00436820.
 13. Bansal S, Oberoi HS, Dhillon GS, Patil RT. Production of β -galacto-
sidase by *Kluyveromyces marxianus* MTCC 1388 using whey and
effect of four different methods of enzyme extraction on β -galac-
tosidase activity. *Indian J Microbiol*. 2008 Sep;48(3):337-41. doi:
10.1007/s12088-008-0019-0.
 14. Fonseca GG, Heinze E, Wittmann C, Gombert AK. The yeast *Kluyver-
omyces marxianus* and its biotechnological potential. *Appl Micro-
biol Biotechnol*. 2008 Jun;79(3):339-54. doi: 10.1007/s00253-008-
1458-6.
 15. Gharanfoli A, Mahmoudi E, Torabizadeh R, Katiraei F, Faraji S.
Isolation, characterization, and molecular identification of *Can-
dida* species from urinary tract infections. *Curr Med Mycol*. 2019
Jun;5(2):33-36. doi: 10.18502/cmm.5.2.1159.

Iris Sharon Pérez Ramos^{1,2} 
María Luisa Gurruchaga Yanes^{1,2}
Domingo Fernández Vecilla³ 
Udane Oíartzabal Elorriaga⁴
Miren Josebe Unzaga Barañano^{1,2}
José Luis Díaz de Tuesta del Arco^{1,2} 

Cavitary pneumonia and empyema thoracis caused by multidrug resistant *Nocardia otitidiscaviarum* in an elderly patient

¹Clinical microbiology service. Basurto University Hospital. Bilbao (Biscay). Spain.

²Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Biscay. Spain.

³Laredo Regional Hospital., Laredo, Cantabria (Spain).

⁴Radiodiagnosis service of Basurto University Hospital. Bilbao (Biscay). Spain.

Article history

Received: 18 April 2023; Revision Requested: 26 June 2023; Revision Received: 5 July 2023; Accepted: 15 September 2023; Published: 14 November 2023

Sir,

Female of 86 years with background of arterial hypertension and chronic thromboembolism secondary to severe pulmonary hypertension. She went to the Emergency Service where she was admitted for dyspnoea, coughing without expectoration, pleuritic-type thoracic pain of one week of evolution. Blood analysis showed a slight elevation of acute phase reactants, the rest was normal. In the thoracic X-ray (Figure 1), condensation was observed in the right middle lobe (RML) with mild uncomplicated pleural effusion. The detection of pneumococcal antigens and of *Legionella pneumophila* serogroup 1 were negative, with negative sputum culture. She was treated for ten days with 500 mg/24 h of intravenous (IV) levofloxacin and 1 g/24 h of IV ceftriaxone, and after clinical improvement, she was discharged. The patient returned 48 hours later with clinical and radiological worsening. A diagnostic pleural puncture showed non-purulent hematic exudate with the following characteristics: pH 7.22, red blood cells 29,000 cells/ μ L, leucocytes 37,426 cells/ μ L (87.8% neutrophils), lactate dehydrogenase 4329 U/L, glucose 68 mg/dL. The pleural liquid was seeded in chocolate agar, trypticase soy agar with 5% of sheep blood (TSA), Columbia CNA agar, MacConkey agar, Brucella agar with Hemin and vitamin K1, as well as in thioglycolate enrichment broth. The chocolate and TSA agars were incubated in aerobiosis at 37°C and 5% of CO₂, the CNA and MacConkey agars in aerobiosis at 37°C, and the Brucella agar in anaerobiosis. The aerobic and anaerobic cultures were negative after 5-7 days of incubation; however, in the subculture of the enrichment medium, dry whitish colonies were isolated. The identification of the species was made through sequencing the 16S gene of the rRNA, using the 27F primers (5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') and 533-R (5'-CTTGAGGCTCTGGTATCTTATTC-3'), obtaining a sequence of 439 pairs of bases. The sequence was entered

in BLAST® and the identification of *N. otitidiscaviarum* was obtained with 99.54% homology with the referenced strains, and the sequence was registered in GenBank of the NCBI® with accession number "OQ439630". The antibiotic susceptibility was performed through Thermo Scientific Sensititre® (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, United States) using the Sensititre® NOCARDIA panel. The strain was sensitive to co-trimoxazole (MIC= 0.25 mg/L), amikacin (MIC= 1 mg/L) and linezolid (MIC= 1 mg/L) and resistant to imipenem (MIC= 16 mg/L), amoxicillin-Clavulanic acid (MIC > 32/16 mg/L), and ceftriaxone (MIC= 64 mg/L).

Treatment was initiated with 240 mg/1200 mg/12 h of IV trimethoprim-sulfamethoxazole for one week. In the thoracic CT scan performed for control a right hydropneumothorax was observed with cavitated condensations in RML (Figure 2), while a head CT scan ruled out acute intracranial pathology or disseminated infection. An assessment with thoracic surgery was requested installing a drainage tube. For 25 days 600 mg/24 h of linezolid IV was initiated and subsequently 200 mg/24 h of oral tedizolid for 5 months. After the antibiotic and surgical treatment, the patient presented clinical improvement and was released with oral antibiotic treatment with subsequent controls for one year. During this monitoring, there was no resistance to the antibiotic treatment, or secondary effects, achieving a good clinical (clinical improvement, with no recurrence of infection on subsequent chest X-ray and blood tests) and microbiological response.

Nocardia spp. have worldwide distribution and are found in soil, water and plants. By being found suspended in dust particles, its inhalation is frequent, being one of the most frequent transmission channels. It can also be ingested through contaminated food or it can cause infection after cutaneous inoculation [1]. The majority of the infections caused by bacteria of the *Nocardia* genus occur in immunosuppressed patients, which include immunosuppressive treatment, solid organ transplant, HIV infection or tumours, among others [2]. In our environment, the most frequently isolated species of *Nocardia*

Correspondence:
Domingo Fernández Vecilla
Clinical microbiology service. Laredo Regional Hospital. Av. Derechos Humanos, 40, 39770,
Laredo, Cantabria (Spain).
E-mail: domingofvec@gmail.com

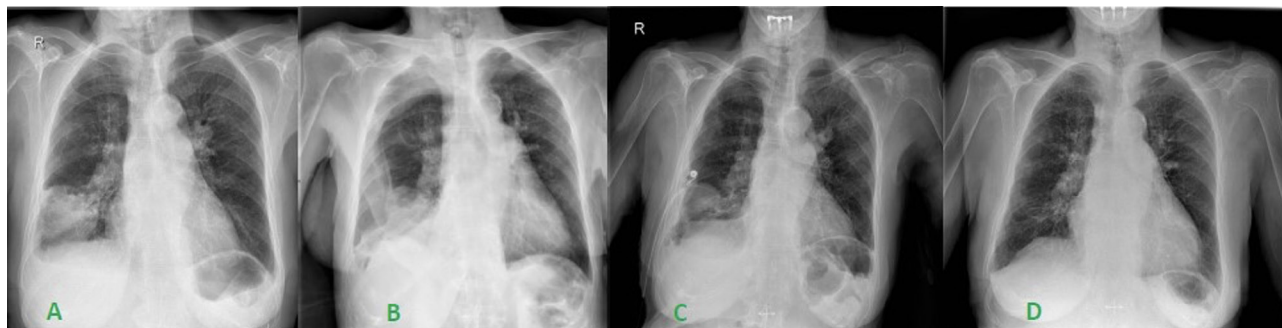


Figure 1 A: Partially cavitated consolidation-mass in middle lobe (ML) and slight bilateral pleural effusion with right predominance. Cardiac silhouette increased in size in probable relation with cardiomegaly and bilateral hilar prominence, probably vascular. B: Decreased size of the partially cavitated consolidation mass in ML. Appearance of moderate right hydropneumothorax with contralateral deviation of the mediastinum. Rest without changes. C: Placement of pleural drainage tube in right hemithorax. The mass-consolidation in ML persists stable. Rest without changes. D: After resolution of the episode, three years later, without pulmonary consolidations or pleural effusion.

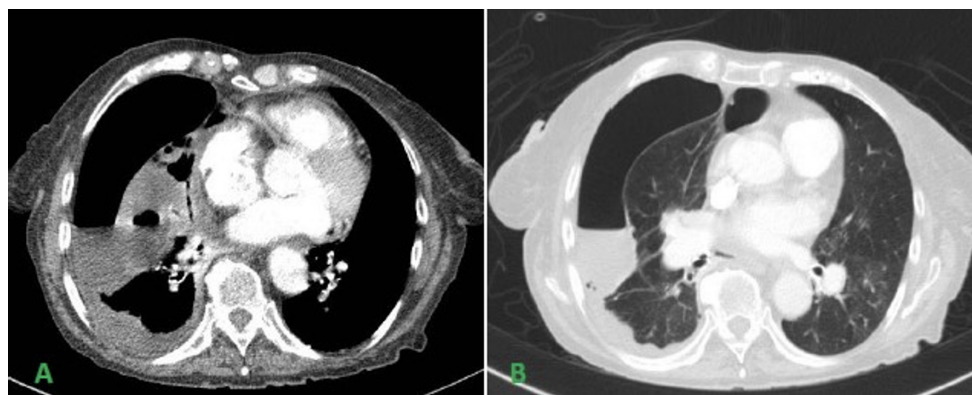


Figure 2 Thoracic CT with intravenous iodinated contrast in axial cuts. A) soft-tissue window: Cavitated pulmonary mass consolidation in ML. B) lung window: moderate right hydropneumothorax (liquid component in posterior segment of the thorax and air component in anterior segment of the thorax, forming a hydro-aerial level) with mediastinal deviation to the left.

are *Nocardia cyriacigeorgica*, *Nocardia abscessus* and *Nocardia farcinica* [3] while the isolation of strains of *N. otitidiscaviarum* is infrequent. The multi-centre study by Ercibengoa M et al., microbiological data were collected from 55 cases of pneumonia [4] caused by different species of *Nocardia*, and *N. otitidiscaviarum* was isolated on only four occasions.

N. otitidiscaviarum has been reported previously as cause of severe pneumonia [5,6] empyema thoracis [7], brain abscess [8], skin infection [9] or disseminated infection [10] even in immunocompetent patients [11]. In some cases, the differential diagnosis of pulmonary nocardiosis is considered with pulmonary metastatic diseases or even tuberculosis, particularly if the affected pulmonary lobes are the upper ones and slightly acid-resistant filaments are observed in our respiratory

samples. The presumptive diagnosis is made by means of direct vision of gram-positive branched-chain filamentous bacilli. The diagnostic yield of the cultures is increased by maintaining them approximately four weeks, since it deals with slow-growing bacteria. When invasive diagnostic methods are used, the cultures are positive in even up to 85-90% of the cases. Currently, the identification of the species has been simplified thanks to the introduction of the MALDI-TOF mass spectrometer [6], although in some cases molecular methods such as the sequencing of the 16S gene of the rRNA hsp65, gyrA or rpoB, among others, may be necessary.

The initial regimens suggested for pleuropulmonary nocardiosis generally include the combination of trimethoprim-sulfamethoxazole (15 mg/kg/day) plus imipenem (500 mg IV every

6 hours), with the option of adding amikacin (7.5 mg/kg IV every 12 hours) in serious infections. Linezolid or tedizolid have been also used in the treatment of infections caused by *Nocardia* spp., even in a long-term antibiotic regimens [12,13]. After 3 to 4 weeks of intravenous therapy and documented clinical improvement, the patients can change to oral monotherapy [14]. The duration of the treatment with antibiotics is generally long (6-12 months). However, it is necessary to identify the species of *Nocardia* due to the intrinsic resistance of each species. In addition, the susceptibility of each strain must be analysed, due to the fact that some of the antibiotics considered as the first option such as Trimethoprim-sulfamethoxazole have been found resistant in some reports of infections produced by *N. otitidiscaviarum* [5,9].

FUNDING


The translation was financed by the research commission of the OSI Bilbao-Basurto.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

REFERENCES

- Traxler RM, Bell ME, Lasker B, Headd B, Shieh WJ, McQuiston JR. Updated Review on Nocardia Species: 2006-2021. Clin Microbiol Rev. 2022 Dec 21;35(4):e0002721. doi: 10.1128/cmr.00027-21.
- Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, Kwak EJ, Paterson DL. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. Clin Infect Dis. 2007 May 15;44(10):1307-14. doi: 10.1086/514340.
- Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, Medina-Pascual MJ, Villalón P, Navarro AM, Saéz-Nieto JA. Epidemiology and susceptibility to antimicrobial agents of the main Nocardia species in Spain. J Antimicrob Chemother. 2017 Mar 1;72(3):754-761. doi: 10.1093/jac/dkw489.
- Ercibengoa M, Cámara J, Tubau F, García-Somoza D, Galar A, Martín-Rabadán P, Marin M, Mateu L, García-Olivé I, Prat C, Cilloniz C, Torres A, Pedro-Botet ML, Ardanuy C, Muñoz P, Marimón JM. A multicentre analysis of Nocardia pneumonia in Spain: 2010-2016. Int J Infect Dis. 2020 Jan;90:161-166. doi: 10.1016/j.ijid.2019.10.032.
- Saksena R, Rynga D, Rajan S, Gaiind R, Dawar R, Sardana R, Sen MK, Suri JC. Fatal pulmonary infection by trimethoprim-sulfamethoxazole resistant *Nocardia otitidiscaviarum*: report of two cases and review. J Infect Dev Ctries. 2020 Feb 29;14(2):214-222. doi: 10.3855/jidc.10169.
- Liu C, Feng M, Zhu J, Tao Y, Kang M, Chen L. Severe pneumonia due to *Nocardia otitidiscaviarum* identified by mass spectroscopy in a cotton farmer: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017 Mar;96(13):e6526. doi: 10.1097/MD.0000000000006526.
- Huang CH, Hsueh PR, Chen YH. Empyema thoracis due to *Nocardia otitidiscaviarum*. J Microbiol Immunol Infect. 2015 Oct;48(5):580-1. doi: 10.1016/j.jmii.2014.05.004.
- Einstein EH, Bonda D, Khan S, Zlochow AB, D'Amico RS. Multiple Brain Abscesses Due to *Nocardia otitidiscaviarum*: Case Report and Treatment Implications. Cureus. 2021 Apr 8;13(4):e14362. doi: 10.7759/cureus.14362.
- Clark NM, Braun DK, Pasternak A, Chenoweth CE. Primary cutaneous *Nocardia otitidiscaviarum* infection: case report and review. Clin Infect Dis. 1995 May;20(5):1266-70. doi: 10.1093/clinids/20.5.1266.
- Barry M, AlShehri S, Alguhani A, Barry M, Alhijji A, Binkhamis K, Al-Majid F, Al-Shahrani FS, Muayqil T. A fatal case of disseminated nocardiosis due to *Nocardia otitidiscaviarum* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and literature review. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2022 May 16;21(1):17. doi: 10.1186/s12941-022-00511-9.
- Jiang Y, Huang A, Fang Q. Disseminated nocardiosis caused by *Nocardia otitidiscaviarum* in an immunocompetent host: A case report and literature review. Exp Ther Med. 2016 Nov;12(5):3339-3346. doi: 10.3892/etm.2016.3755.
- Shen T, Wu L, Geng L, Wei Z, Zheng S. Successful treatment of pulmonary *Nocardia farcinica* infection with linezolid: case report and literature review. Braz J Infect Dis. 2011 Sep-Oct;15(5):486-9. doi: 10.1016/s1413-8670(11)70234-3.
- Chomei Y, Nishimura S, Iwata K. Long-term use of tedizolid for pulmonary nocardiosis. J Infect Chemother. 2022 Aug;28(8):1172-1176. doi: 10.1016/j.jiac.2022.03.020.
- Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, Coussement J. How do I manage nocardiosis? Clin Microbiol Infect. 2021 Apr;27(4):550-558. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.019.

Héctor Toledo¹
Adelina Gimeno¹
José Carlos Alarcón²
Rafael Luque-Márquez¹ 

Dalbavancin as a treatment option for *Rothia aeria* endocarditis

¹Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Elena. Huelva

Article history

Received: 26 April 2023; Revision Requested: 17 October 2023; Revision Received: 13 November 2023;
Accepted: 20 November 2023; Published: 21 December 2023

Sir,

In this letter, we present two cases of significant bacteremia caused by *Rothia aeria* from a focus of suggestive or possible infective endocarditis.

Case 1: A 22-year-old woman with cyanotic congenital heart disease (ventricular septal defect and pulmonary artery atresia) who had previously experienced 4 episodes of streptococcal endocarditis. She was admitted with fever and persistent bacteremia caused by *R. aeria* (6/6). Although TEE did not observe vegetations, the CT showed septic pulmonary embolisms and the patient was treated for IE with ceftriaxone 2g IV/24 h for 28 days with complete recovery.

Case 2: A 65-year-old man with a prosthetic aortic valve was admitted for a febrile status and a left caudate nucleus ischemic stroke. *R. aeria* was detected in repeated blood cultures. The TEE did not see vegetations, but the PET-CT showed focal deposits on the prosthesis and the diagnosis of late prosthetic endocarditis was established. He received ceftriaxone 2g/d IV + rifampin 600mg/d for 14 days. Dalbavancin was proposed to continue, but he preferred to complete 6 weeks with amoxicillin 1g/6h orally + rifampicin 600 mg/d orally, that were successful.

The species of the genus *Rothia* are Gram-positive, facultative anaerobic, pleomorphic bacteria that normally colonize the oral cavity and respiratory tract [1]. The genus currently comprises 15 species, of which only *R. mucilaginosa*, *R. dentocariosa* and *R. aeria* have been described as human pathogens [2]. Originally associated with periodontal disease, numerous cases of invasive infections have also been described, such as bacteremia, endocarditis, meningitis, peritonitis, etc. Neutropenia has traditionally been considered the main risk factor for the occurrence of these infections, although numerous cases

have also been reported in non-immunocompromised patients.

Of all the infections it causes, the most frequent and important are infectious endocarditis (IE). The involvement of *Rothia* spp. in this pathology is due to its ability to form biofilms on both native and prosthetic valves [3].

Recently published studies have changed the therapeutic approach to IE. After an inpatient intravenous treatment phase of 7-10 days, it is possible to complete treatment at home in OPAT programs once the blood culture has become negative and clinical stability has been achieved [4]. Dalbavancin is a semi-synthetic lipoglycopeptide that has been shown to be effective against Gram-positive organisms in vitro. Its half-life in vivo is between 149 and 250 hours, making this agent an ideal candidate for the treatment of infections requiring prolonged antimicrobial therapy as consolidation therapy [5] and could be used as an alternative to OPAT for this indication [6]. A recently published review analyzed the potential efficacy of dalbavancin in the treatment of IE [7], concluding that although there is evidence of efficacy between 72% and 100%, the published study series are still sparse and show considerable methodological differences. Furthermore, there is no information on the efficacy of this antibiotic in the treatment of infections caused by *Rothia* spp.

The POET study showed that in patients with left-sided endocarditis caused by Gram-positive cocci who were in a stable condition, switching to oral antibiotic treatment was not inferior to continued intravenous antibiotic treatment [8]. They recommend a combination of two active drugs with good oral bioavailability. The systematic review of *Rothia* spp IE by Francioni *et al.* [9] described that 97% of isolates were sensitive to penicillin and 92% to rifampicin. Therefore, a combination of amoxicillin with rifampicin, as recommended in the POET study for streptococci with a MIC for penicillin of < 1 mg/L, could be a sequential treatment for IE due to *Rothia* spp., as occurred in case 2.

From a microbiological point of view, the diagnosis is tra-

Correspondence:

Rafael Luque

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

E-mail: rafael.luque.sspa@juntadeandalucia.es

ditionally made by isolating the bacteria in two or more separate blood cultures. The presence of these bacteria in blood cultures as contaminants and in the company of other microorganisms is frequent, so that it is not always easy to clearly link the presence of *Rothia* spp. to a specific clinical picture. Furthermore, the growth difficulties of this genus often lead to negative blood cultures, making them one of the 5% of IE cases in which the etiologic agent is never identified [10]. Another additional difficulty in diagnosis is the performance of susceptibility tests. CLSI recommends performing susceptibility tests for this genus by microdilution, but has not validated breakpoints and recommends using those of *Corynebacterium* [11]. EUCAST, on the other hand, has no validated protocols for this genus in its documents, so PK-PD breakpoints should be used [12]. However, the two isolates from our patients had very low MICs for dalbavancin (E-test MIC =0,064 mg/L for the case 1 and E-test MIC =0,094 mg/L for the case 2), which leads us to believe that this antibiotic could be used as a therapeutic option.

FUNDING




None to declare

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. von Graevenitz, A. *Rothia dentocariosa*: taxonomy and differential diagnosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004; 10, 399–402. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00784.x
2. Abidi, M. Z., Ledebuer, N., Banerjee, A. & Hari, P. Morbidity and mortality attributable to *Rothia* bacteremia in neutropenic and nonneutropenic patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 85, 116–20. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.01.005
3. Greve D, Moter A, Kleinschmidt MC, Pfäfflin F, Stegemann MS, Kursawe L et al. *Rothia aeria* and *Rothia dentocariosa* as biofilm builders in infective endocarditis. *International Journal of Medical Microbiology*. 2011; 311: 151478 DOI: 10.1016/j.ijmm.2011.151478
4. Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, Goenaga MA, Muñoz P, García-Leoni ME et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *J Clin Infect Dis*. 2009; 69:1690–1700. DOI: 10.1093/cid/ciz030
5. Barberán J, de la Cuesta A, Barberán LC. Dalbavancin. *Revista Española de Quimioterapia*. 2021; 34: 26–8. DOI: 10.37201/req/s01.07.2021
6. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, González-Ramallo V, García-Leoni ME, de Alarcón A et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment vs Hospitalization for Infective Endocarditis: Validation of the OPAT-GAMES Criteria. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9(9):ofac442. DOI: 10.1093/ofid/ofac442
7. Lampejo, T. Dalbavancin and telavancin in the treatment of infective endocarditis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56:106072. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106072
8. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019; 380:415–24. doi: 10.1056/NEJMoa1808312.
9. Franconieri F, Join-Lambert O, Creveuil C, Auzou M, Labombarda F, Aouba A, et al. *Rothia* spp. infective endocarditis: A systematic literature review. *Infect Dis Now*. 2021 ;51:228–35. doi: 10.1016/j.medmal.2020.10.021.
10. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet*. 2016; 387, 882–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria*, 3rd edition CLSI Guideline M45. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021.
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org> 2022.

Álvaro Vázquez-Pérez¹ 
Esperanza Orti-Morente¹
Fernando Cobo² 
Juan Luis Santos-Pérez¹ 

Bacteriemia por *Moraxella* spp. Revisión de casos pediátricos en un hospital del sur de España

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Materno Infantil Virgen de las Nieves - Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, España.

²Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves - Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, España.

Article history

Received: 15 June 2023; Revision Requested: 4 October 2023; Revision Received: 25 October 2023; Accepted: 3 November 2023; Published: 20 December 2023

Estimado Editor:

Las especies de *Moraxella* tales como *M. osloensis*, *M. catarrhalis*, *M. nonliquefaciens* y *M. lincolnii*, forman parte de la microbiota del tracto respiratorio humano. *Moraxella catarrhalis* es un diplococo gramnegativo productor de betalactamasas que se encuentra como flora habitual en la orofaringe hasta en un 20% de la población. Este germen se asocia frecuentemente con procesos infecciosos respiratorios menores en niños [1], pero también puede ser causante de enfermedades sistémicas graves, como sepsis y endocarditis, particularmente en pacientes con déficit inmunitario [2]. Sin embargo, las infecciones invasivas por *M. catarrhalis* son poco frecuentes en niños, incluso en inmunodeprimidos, existiendo poca bibliografía al respecto [1]. Presentamos una revisión retrospectiva de los casos pediátricos de bacteriemia por *Moraxella* spp. detectados en una Unidad de Urgencias Pediátricas de un hospital de tercer nivel en la última década (desde enero de 2014 a enero de 2023).

Se identificaron 5 casos de bacteriemia por *Moraxella* spp.: 4 por *M. catarrhalis* y 1 por *M. osloensis*. La edad media fue de 23 meses (Q3:35.5- Q1:11.5). El 60% fueron varones (3 de 5). La mayoría de los pacientes (80%) no presentaron ninguna patología de base; un paciente padecía síndrome de Ondine y era portador de traqueostomía. Todos eran inmunocompetentes.

En el caso de los pacientes con bacteriemia por *M. catarrhalis*, todos habían sido ingresados por cuadros de insuficiencia respiratoria con hipoxemia, el 75% de ellos (3 de 4) cursando cuadro de broncoespasmo; en el 50% (2 de 4) se detectó coinfección por virus respiratorio sincitial (VRS) positivo. No se detectaron otras infecciones concomitantes. En los 4 casos se realizó RX de tórax, presentando todos ellos infiltrados parahiliares bilaterales difusos, sin imágenes de condensación u otros hallazgos patológicos. El 75% (3 de 4) precisó soporte

respiratorio con cánulas nasales. El paciente con síndrome de Ondine precisó además oxigenoterapia de alto flujo. Ninguno de los pacientes había recibido antibióticos en las dos semanas previas al cuadro. Todos los pacientes presentaron analítica con reactantes de fase aguda elevados, incluyendo proteína C reactiva (mediana: 72,2 mg/L; rango intercuartílico [RIC]:16,3-171,3) y/o procalcitonina (mediana: 0,9 ng/mL; RIC: 0,5-2,2). Los 4 pacientes fueron tratados empíricamente con un antibiótico intravenoso activo para *M. catarrhalis* (cefotaxima [*n*=2] y amoxicilina-clavulánico [*n*=2]), completando 7-10 días de tratamiento tras mejoría clínica, con amoxicilina-clavulánico oral. En 3 de 4 aislamientos de *M. catarrhalis* se realizó antibiograma, presentando en todos los casos sensibilidad a amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, levofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol. Tras el tratamiento se realizó hemocultivo (HC) de control a los 3 días en la mitad de los pacientes, resultando en todos negativo. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente sin complicaciones tras el tratamiento.

Respecto a *M. osloensis*, fue aislada en un paciente de 23 meses, que había consultado en el servicio de urgencias por fiebre de 16 horas de evolución de hasta 40°C, sin foco aparente. Se realizó control analítico, sin alteraciones, y ante el buen estado general, fue dado de alta. A las 48 horas es valorado nuevamente, por persistencia de la fiebre, informando Microbiología de detección en HC previo de bacilo gramnegativo. Se realizó nuevo control analítico, presentando neutropenia moderada de hasta 720 neutrófilos totales, y ligero aumento de procalcitonina (1 ng/ml) sin otras alteraciones analíticas. Recibió antibioterapia empírica inicial con cefepima. Tras aislamiento en HC de *M. osloensis* y antibiograma, se desescaló tratamiento según datos de sensibilidad, inicialmente a cefotaxima y posteriormente a amoxicilina-clavulánico oral, con adecuada evolución clínica y analítica.

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son reconocidos como las tres causas más comunes de infección respiratoria bacteriana en niños [1]. En la era prevacunal, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* eran fre-

Correspondencia:
Álvaro Vázquez-Pérez.
Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves. C/ Ribera del Beiro, 18014 Granada, España
E-mail: alvaro.vazquez.sspa@juntadeandalucia.es

cuentemente causantes de infecciones invasivas, incluyendo bacteriemia y meningitis [1]. Sin embargo, tras la introducción de la vacuna para el *Haemophilus influenzae* tipo B y de la vacunación neumocócica conjugada, el número de pacientes con infección invasiva por estas bacterias ha disminuido notablemente. De manera paralela, la importancia relativa de *M. catarrhalis* como causa de infección respiratoria y otitis media en niños sanos ha ido progresivamente en aumento [1]. A pesar de la baja incidencia de bacteriemias por *Moraxella* (0,57 casos por cada 100.000 niños) [3], éste es un germen a considerar en los niños pequeños con sepsis que presentan otitis media o síntomas respiratorios. En sujetos inmunocompetentes se han descrito infecciones graves por *Moraxella* en aquellos que tienen alguna enfermedad del tracto respiratorio, situación que favorecería su diseminación hematógena [2]. En otras series, la presencia de patología de base, incluyendo pacientes que precisaron dispositivos intranasales se asociaron con la presencia de bacteriemia por *M. catarrhalis* [1]. En el inicio de la antibioterapia empírica, se debe considerar que es un germen productor de betalactamasas [2,3]. Los antibióticos más recomendados para su tratamiento son amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación y trimetoprim-sulfametoxazol. Como tratamiento alternativo puede utilizarse azitromicina o claritromicina [4].

Respecto a *Moraxella osloensis* (*M. osloensis*) es igualmente una causa infrecuente de bacteriemia y neumonía en pacientes pediátricos, con menos de una veintena de casos publicados a nuestro conocimiento en la literatura [5]. En el manuscrito de Gómez-Camarasa *et al.* [6], se presentaba una revisión de la patología infecciosa asociada a *M. osloensis* descrita hasta el momento. De los 46 casos presentados, 16 (34,8%) casos fueron en niños menores de 16 años. Entre ellos, las presentaciones clínicas más frecuentes fueron meningitis (6/16, 37%) y bacteriemias (5/16; 31%). La mayoría de bacteriemias producidas por este microorganismo en principio se deben considerar como contaminantes desde el punto de vista microbiológico, excepto en aquellas en las que la situación clínica nos indique lo contrario, como en el presente caso (parámetros clínicos y analíticos de infección bacteriana, en ausencia de detección de otras infecciones concomitantes).

Si bien no están aún disponibles guías terapéuticas bien establecidas para su tratamiento, suele ser sensible a múltiples antibióticos (penicilina, cefalosporinas de primera generación y aminoglucósidos) [6], aunque se han descrito resistencias a penicilina [6].

FINANCIACIÓN




Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Funaki T, Inoue E, Miyairi I. Clinical characteristics of the patients with bacteremia due to *Moraxella catarrhalis* in children: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2015;16(1):73. doi:10.1186/s12879-016-1408-3
2. Vázquez Gomis RM, Izquierdo Fos I, Vázquez Gomis C, Rubio J. Sepsis por *Moraxella catarrhalis* en lactante de 4 meses con bronquiolitis y virus respiratorio sincitial positivo. *An Pediatr (Engl Ed).* 2010;72(2):151. doi:10.1016/j.anpedi.2009.09.013
3. Ahmed A, Broides A, Givon-Lavi N, Peled N, Dagan R, Greenberg D. Clinical and laboratory aspects of *Moraxella catarrhalis* bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(5):459-461. doi:10.1097/INF.0b013e3181646d82
4. Bandet T, Whitehead S, Blondel-Hill E, Wagner K, Cheeptham N. Susceptibility of Clinical *Moraxella catarrhalis* Isolates in British Columbia to Six Empirically Prescribed Antibiotic Agents. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25(3):155-158. doi:10.1155/2014/370964
5. Richards HW, Lancioni C, Jones M. *Moraxella osloensis* Bacteremia and Pneumonia in a Seventeen-Year-Old Patient. *Int. J. Clin. Pediatr.* 2022;11(2):56-59. doi:10.14740/ijcp483
6. Gómez-Camarasa C, Fernández-Parra J, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Infección emergente por *Moraxella osloensis*. A propósito de la infección genital [*Moraxella osloensis* emerging infection. Visiting to genital infection]. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31(2):178-181. PMID: 29616515

Celia García-Rivera¹ 
Marta Navarro³
Mónica Parra¹
Antonia Sánchez Bautista¹ 
Inmaculada Gómez²
María-Paz Ventero² 
Juan Carlos Rodríguez¹

Actividad *in vitro* de delafloxacino frente a aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en una etapa previa al uso clínico de este fármaco

¹Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

³Facultad de ciencias de la Universidad de Alicante.

Article history

Received: 26 June 2023; Revision Requested: 18 October 2023; Revision Received: 25 October 2023; Accepted: 3 November 2023; Published: 22 December 2023

Estimado Editor:

El fenómeno de la resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública de ámbito mundial, y en muchas infecciones nosocomiales producidas por *Pseudomonas aeruginosa* el manejo es especialmente difícil por el limitado arsenal terapéutico. Recientemente, se ha introducido un nuevo fármaco: delafloxacino; comercializado en España en febrero de 2023. Es un antibiótico de la familia de las fluoroquinolonas, pero con características fisicoquímicas diferenciales del resto de los fármacos de la familia; así, posee una estructura química aniónica y muestra igual actividad frente a dos dianas, la girasa y la topoisomerasa IV bacteriana mostrándose muy activa en medio ácido [1,2].

Debido a que este microorganismo presenta elevada tasa de resistencia las fluoroquinolonas clásicas [3,4] nuestro trabajo pretende evaluar la actividad *in vitro* de este nuevo fármaco antes de que se introduzca en la práctica clínica frente a una colección de aislados clínicos con presencia y ausencia de carbapenemasas con objeto de establecer la situación basal de la resistencia del fármaco en nuestro medio.

Un total de 109 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos fueron recogidas entre 2021 y 2022 (conservadas a -80°C) en pacientes del Hospital General Universitario Dr Balmis, Alicante; 54 aislados consecutivos productores de carbapenemasas tipo VIM y 55 aislados consecutivos sin presencia de carbapenemasas pero resistentes a carbapenémicos por otros mecanismos de resistencia.

Se empleó el sistema Walk Away (Beckman Coulter) para el perfil de resistencia frente a carbapenémicos y GeneXpert (Cepheid) y la inmunocromatografía NG-TEST/CARBA-5 (Bio-tech laboratorios) para la producción de carbapenemasas

Tabla 1

Perfil de sensibilidad de las 109 cepas de *P. aeruginosa* a las distintas fluoroquinolonas.

Carbapenemasas	
Presencia (n=54)	Resistente a ciprofloxacino/levofloxacino n=50
	Sensible a delafloxacino 3 (6%)
	Resistente a delafloxacino 47 (94%)
	Sensible a ciprofloxacino/levofloxacino n=4
	Sensible a delafloxacino 4 (100%)
	Resistente a delafloxacino 0
Ausencia (n=55)	Resistente a ciprofloxacino/levofloxacino n=35
	Sensible a delafloxacino 12 (34,3%)
	Resistente a delafloxacino 23 (65,7%)
	Sensible a ciprofloxacino/levofloxacino n=20
	Sensible a delafloxacino 20 (100%)
	Resistente a delafloxacino 0

Se empleó el E-test BD (Biomérieux) para comparar la actividad de delafloxacino, ciprofloxacino y levofloxacino. Los antibiogramas se realizaron en placas con medio de Mueller Hinton E Agar (MHE) y la interpretación de los resultados se realizó con las normas del EUCAST 2023 [5] utilizando el punto de corte clínico del ciprofloxacino (resistente CMI>0,5mg/L) y levofloxacino (resistente CMI>2 mg/L) para *P. aeruginosa* y el punto de corte epidemiológico para delafloxacino (resistente CMI>2 mg/L).

La comparación del perfil de sensibilidad de delafloxacino en función de la presencia de carbapenemasas se realizó mediante la prueba de independencia Chi cuadrado y el Test de Fisher mediante el programa informático Rstudio.

Un total de 39 cepas fueron sensibles a delafloxacino (35,8%) y 24 a las otras fluoroquinolonas (ciprofloxacino y le-

Correspondencia:
María-Paz Ventero
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Av. Pintor Baeza 12,
03010. Alicante, España.
E-mail: Maripazvm@gmail.com

Tabla 2
Actividad *in vitro* de las tres fluoroquinolonas estudiadas frente 109 cepas de *P. aeruginosa*

Antibiótico	CMI ₅₀ (mg/L)	CMI ₉₀ (mg/L)	Rango (mg/L)
Ciprofloxacino	32	0,5	32-0,047
Levofloxacino	32	0,75	32-0,125
Delafloxacino	32	0,25	32-0,094

vofloxacino) (22,0%). Todas las cepas sensibles a las fluoroquinolonas clásicas fueron también sensibles a delafloxacino, en cambio, cepas resistentes a las fluoroquinolonas clásicas son sensibles a delafloxacino. En total 70 cepas fueron resistentes a todas las fluoroquinolonas (Tabla 1).

La actividad de delafloxacino es diferente en función de la presencia de carbapenemasa tipo VIM; así, en cepas productoras, delafloxacino es activo solo frente al 13% mientras que, en el grupo de cepas no productoras de este enzima, la actividad del fármaco es mayor (58,2%) ($p < 0.001$).

Al analizar las cepas sensibles a delafloxacino y resistentes a las otras fluoroquinolonas también se observan diferencias estadísticamente significativas entre las cepas que producen carbapenemasas y las que no. Sólo el 6% de las cepas resistentes a las fluoroquinolonas clásicas productoras de carbapenemasas son sensibles a delafloxacino en comparación con las cepas no productoras de carbapenemasas que son sensibles al fármaco en el 34,3% de los casos ($p < 0.01$).

Al analizar la actividad intrínseca de los tres fármacos, también se encuentran diferencias; así como, la CMI₉₀ es menor para delafloxacino que para las otras fluoroquinolonas (Tabla 2).

Las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos son frecuentemente difíciles de tratar especialmente si se necesita una terapia oral que pueda acortar la estancia hospitalaria; la aparición de delafloxacino ofrece una gran oportunidad, pero hay muy pocos datos sobre la actividad *in vitro* sobre estos microorganismos. Nuestros resultados muestran que delafloxacino es muy activo frente a cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos por mecanismos diferentes a la producción de carbapenemasas por lo que podría ser una alternativa terapéutica a considerar tras descartar la presencia de estos enzimas mediante pruebas microbiológicas rápidas. Esta mayor actividad *in vitro* respecto a las otras fluoroquinolonas se asocia a su peculiar estructura química, que limita su expulsión al exterior una vez que ha entrado en la célula [6].

Nuestros datos muestran una elevada actividad intrínseca del compuesto, con una CMI₅₀ inferior al resto de las fluoroquinolonas estudiadas y en el rango de los trabajos publicados previamente [7]. Sin embargo, debido a la rápida aparición de resistencia a otras fluoroquinolonas en el pasado, se debe hacer un uso adecuado del fármaco mediante la supervisión de los grupos PROA y utilizando las nuevas técnicas microbiológicas, que deben estar disponibles durante todos los días de la

semana para lograr la máxima eficacia del mismo y prevenir su utilización incorrecta y por tato, limitar a aparición de cepas resistentes al mismo [8].

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Kocsis B, Gulyás D, Szabó D. Delafloxacin, Finafloxacin, and Zabo-floxacin: Novel Fluoroquinolones in the Antibiotic Pipeline. *Antibiotics* (Basel) 2021;10(12):1506. doi: 10.3390/antibiotics10121506.
2. Abu Lila AS, Huwaimel B, Alobaida A, Hussain T, Rafi Z, Mehmood K, et al. Delafloxacin-Capped Gold Nanoparticles (DFX-AuNPs): An Effective Antibacterial Nano-Formulation of Fluoroquinolone. *Antibiotic* (Basel) 2022;15(16):5709. doi: 10.3390/ma15165709.
3. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* -an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):811-814. doi: 10.1080/22221751.2022.2048972.
4. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* (Engl Ed). 2022:S2529-993X(22)00281-7. doi: 10.1016/j.eimce.2022.06.014.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 31.1, 2023. <https://www.eucast.org>
6. Lindsay M. Avery and David P. Nicolau. Investigational drugs for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27(4):325-338. DOI: 10.1080/13543784.2018.1460354
7. Jonathan C. Cho, Matthew P. Crotty, Bryan P. White, and Marylee V. Worley. What Is Old Is New Again: Delafloxacin, a Modern Fluoroquinolone. *Pharmacotherapy* 2018;38(1):108-121. DOI: 10.1002/phar.2050
8. Jean SS, Gould IM, Lee WS, Hsueh PR. New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Drugs.* 2019 May;79(7):705-714. DOI: 10.1007/s40265-019-01112-1.

Domingo Fernández Vecilla^{1,2} 
Mary Paz Roche Matheus^{1,2} 
Mikel Joseba Urrutikoetxea Gutiérrez^{1,2} 
Cristina Aspichueta Vivanco^{1,2}
Gotzon Iglesias Hidalgo³ 
Iris Sharon Pérez Ramos^{1,2}
José Luis Díaz de Tuesta del Arco^{1,2} 

A case report of multiple abscess co-infected with *Eggerthella lenta* and *Desulfovibrio desulfuricans* identified with MALDI-TOF mass spectrometer

¹Clinical microbiology service. Basurto University Hospital. Bilbao (Biscay). Spain.

²Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Biscay. Spain.

³Radiodiagnosis service of Cruces University Hospital. Bilbao (Biscay). Spain

Article history

Received: 26 June 2023; Revision Requested: 15 September 2023; Revision Received: 5 October 2023; Accepted: 30 October 2023; Published: 5 December 2023

Sir,

In this article, we report a case of multiple abscesses in a patient with history of malignancies and a recent resective colon surgery caused by two nutritionally demanding anaerobic microorganisms. *E. lenta* is an anaerobic non-spore-forming gram-positive bacilli belonging to the *Eggerthellaceae* family, which includes several bacteria commonly found in the gut microbiota [1]. *D. desulfuricans* are obligate anaerobic, curved, motile, sulphate-reducing, gram-negative bacilli and commensals of the gut microbiota, belonging to the *Desulfovibrionaceae* family. This genus comprises more than 60 species, however, only 6 have been isolated from human infections: *Desulfovibrio desulfuricans*, *Desulfovibrio fairfieldensis*, *Desulfovibrio vulgaris*, *Desulfovibrio piger*, *Desulfovibrio legallii* and *Desulfovibrio intestinalis* [2]. They are characterized by the presence of a pigment, desulfoviridin, which fluoresces red at alkaline pH and blue-green at acidic pH under long-wavelength ultraviolet light [3].

An 80-year-old woman with an ileostomy came to the emergency department with expulsion of blood-purulent contents through an infraumbilical midline incision from a recent colectomy surgery. Her medical history included an infiltrating ductal carcinoma of the breast 9 years earlier treated by quadrantectomy, axillary emptying and a combination of radiotherapy, chemotherapy and letrozole. Furthermore, she underwent an open colectomy with resection up to the transverse colon, splenic angle and the descending colon preserving the sigma due to complicated bowel obstruction one year ago. The patient also suffered some years ago from a moderately differentiated intestinal adenocarcinoma and poorly cohesive gastric carcinoma, being treated by total gastrectomy, chemotherapy and radiotherapy. At the physical examination, the

patient was hypotense (85/52 mmHg), eucardic (69 bpm) and afebrile (36.3°C). A blood test showed an hemoglobin of 11.9 g/dL, 450000 platelets (150,000–400,000), a hematocrit of 36%, normal renal and liver function, INR (International normalized ratio) of 1.3 and elevated acute phase reactants with C-reactive protein of 178 mg/L, 17000 leukocytes (4500–11000) with 91% neutrophils and fibrinogen of 856 mg/dL. A computed tomography (CT) scan showed an overinfected amphractic pelvic collection (Figure 1A and B), extending from the intra-peritoneal space in Douglas' cul-de-sac to the anterior extra-peritoneal space where there was cutaneous fistulization, as well as an independent collection at the level of the left perisigmoid. The patient was admitted for collection drainage by interventional ultrasound, placing an anterior drainage catheter and aspirating 20 mL of purulent material. However, the collection was not completely drained and a second drainage tube was placed through the right posterior approach, aspirating another 20 mL. Two peritoneal pig-tail tub drainages, 12 Fr in diameter and 25 cm in length, were used for evacuating purulent contents of abscesses.

A sample was sent to the laboratory for microbiological analysis and two sets of blood culture bottles were obtained. Finally, 250000 U of urokinase was administered and 4 g/0.5 g each 8 hours of IV piperacillin/tazobactam was prescribed. The sample was inoculated in Thioglycollate[®] enrichment broth, chocolate agar, Columbia CNA agar, tryptic soy agar (TSA) with 5% of sheep blood (Becton Dickinson, New Jersey, USA), MacConkey agar, Brucella agar with Hemin and Vitamin K1 and Bacteroides bile esculin (BBE) agar with amikacin. Thioglycollate[®] enrichment broth, chocolate agar, CNA agar and TSA with 5% of sheep blood were incubated at 37°C under aerobic conditions with 7.5% CO₂ for 96 h, McConeky agar at 37°C under aerobic conditions for 96 h, while Brucella and BBE agars were incubated at 37°C under anaerobic conditions for 72 h. Blood cultures bottles were incubated in the BD[®] BACTEC FX (Becton Dickinson, New Jersey, USA), being negative after five days of incubation.

Correspondence:

Domingo Fernández Vecilla

Basurto University Hospital. Montevideo Avenue, 18, Gurtubay pavilion, 3rd floor. 48013, Bilbao (Basque country). Spain.

E-mail: domingofvec@gmail.com



Figure 1 Abdominopelvic CT after contrast, axial image (A) and sagittal reconstruction (B) where we observe pelvic collections/abscesses (white arrows) with fistulization towards the straight abdominal musculature (yellow arrow). Axial (C) and sagittal (D) MIP reconstructions after placement of pig-tail catheters for drainage of the collections (white arrows).

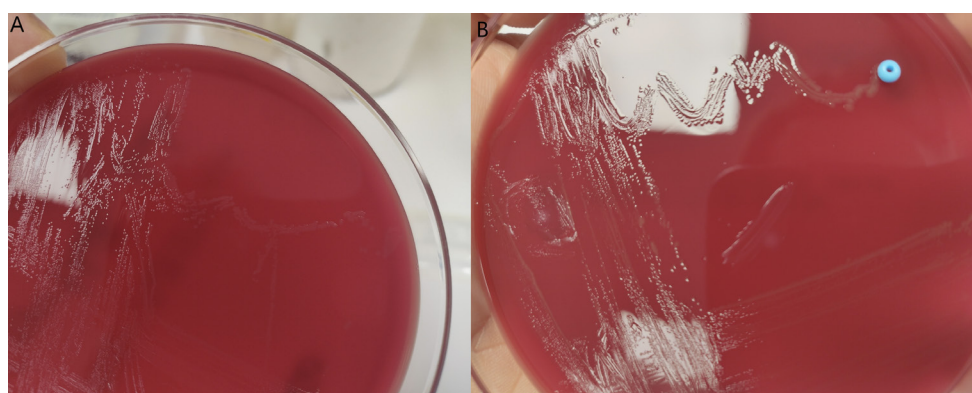


Figure 2 A: growth of brightly, transparent and tiny colonies in Brucella agar identified as *Desulfovibrio desulfuricans* with MALDI-TOF MS. B: growth of yellowish and transparent colonies identified as *Eggerthella lenta* with MALDI-TOF MS.

Gram staining of the sample showed 10-25 leukocytes/field and no microorganisms. Two different microorganisms grew on Brucella agar after 72 h (Figure 2), being identified by MALDI-TOF mass spectrometer (Bruker, Massachusetts, USA) as *Eggerthella lenta* and *Desulfovibrio desulfuricans* (Figure 2) with values of 2.16 and 2.33, respectively (MALDI-TOF Biotyper[®], MBT IVD, Library 9.0). The remaining culture media did not show growth. A Gram staining was performed directly from the colonies of *D. desulfuricans* in order to visualize its characteristic curved morphology. The antibiotic susceptibility test was performed by gradient strips or MIC Test Strip[®] (Liofilchem, Teramo, Italy) on Brucella agar. Following CLSI breakpoints

(M100, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 2022), *E. lenta* was susceptible to amoxicillin/clavulanic acid (MIC = 0.064 mg/L), clindamycin (MIC = 0.016 mg/L) and metronidazole (MIC = 0.125 mg/L), while showing resistance to piperacillin/tazobactam (CMI = 32/4 mg/L). *D. desulfuricans* showed low MICs to amoxicillin/clavulanic acid (MIC = 0.125 mg/L), clindamycin (MIC = 0.064 mg/L) and metronidazole (MIC = 0.125 mg/L), being resistant to piperacillin/tazobactam (MIC > 256 mg/L). According to CLSI recommendations, for both susceptibility study methods (agar dilution and broth microdilution), Brucella agar and Brucella broth must be used and supplemented with Hemin, vitamin K1 and laked sheep

blood, being incubated at $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ under anaerobic conditions for 46–48 h (broth microdilution) or 42–48 h (agar dilution). Antibiotic treatment was changed to 2 g/200 mg/8 h of IV amoxicillin/clavulanic acid.

Five days later, a control CT scan was performed (Figures 1C and 1D) showing a reduction of the pelvic collection. A small amount of fluid evacuated through the drainage tubes was observed some days after, in which both *E. lenta* and *D. desulfuricans* were identified again but with poor growth. The following blood tests showed a decrease in acute phase reactants and the patient improved its condition. She was finally discharged after 13 days of antibiotics with close observation of the surgical drains in the following two weeks with no treatment. The patient expired one month later after sudden worsening of the general condition.

The spectrum of possible infections (both monomicrobial and polymicrobial) that can be caused by these two growth fastidious microorganisms is yet to be determined due to scarce case reports. The review of Wang J et al. describes how *E. lenta* can cause local infections as abscesses or systemic infections such as bacteremia due to bacterial translocation [4]. More specifically, it has been associated with infections such as liver abscesses [4], pyomyositis [5] or bacteremia [6] in the context of multiple abscesses [7], among others. *D. desulfuricans* has rarely been described in human infections, however, it has been isolated causing bacteremia [8,9], liver abscesses [10] or septic arthritis [11]. The risk factors found that predispose to infections by these microorganisms are those related to immunosuppression (malignancy or diabetes), gastrointestinal disease, as well as a history of trauma or previous surgery [5,8,11].

Since the growth of these microorganisms is slow and fastidious, their identification in the past has been hindered by the limitations of biochemical methods or by the scarce availability of molecular identification methods such as 16S rRNA gene sequencing in most laboratories. *D. desulfuricans* may be identified by growth after sodium formate/sodium fumarate stimulation, the production of different biochemical reactions such as nitrate, urea, desulfovibridin or H_2S ("Sulfur, Indole, Motility" or SIM culture) or its mobility [2]. In the other hand, *E. lenta* does not ferment carbohydrates (the cells do not hydrolyze esculin, hippurate and gelatin), but it produces ammonia from arginine, and H_2O_2 from agar medium containing 1% arginine [12]. Furthermore, *E. lenta* can produce H_2S in a triple sugar iron agar, but cannot produce it in SIM culture medium. However, in recent years this has changed with the introduction of the MALDI-TOF mass spectrometry into the routine of many laboratories. This accurate, inexpensive and accessible tool has shortened the time needed to identify these bacteria compared to molecular methods [5, 13].

Regarding the susceptibility of *E. lenta*, Bo J et al. [14] reviewed the antibiotic susceptibility data of isolates between 2010 and 2020. *E. lenta* strains seem to be susceptible to metronidazole, amoxicillin-clavulanate, carbapenems, vancomycin and clindamycin, with high MICs in piperacillin/tazobactam

and moxifloxacin in some strains. The optimal treatment has not yet been established in *D. desulfuricans*; however, it should be considered the possibility that this bacteria may produce beta-lactamases [15]. It could be treated with metronidazole, clindamycin, chloramphenicol or carbapenems, with variable MICs to piperacillin/tazobactam [8]. In our case, both microorganisms showed low in-vitro activity to piperacillin-tazobactam (empirical antibiotic treatment prescribed in this case, then changed to amoxicillin/clavulanic acid), but the patient improved its condition due to a proper drainage of the collections, which emphasized how important focus control is in soft tissue and skin infections complicated with abscesses. It should be noted that empiric piperacillin/tazobactam monotherapy has been associated with an increased mortality in patient with bacteremia caused by *E. lenta* [16]. Therefore, piperacillin/tazobactam monotherapy should be avoided as empiric treatment in infections caused by both anaerobic microorganisms.

In addition to a correct antibiotic coverage guided by antimicrobial susceptibility, control of the focus by drainage of associated collections is essential in most of these infections [17]. The goal of source control is to eliminate the source of infection, control ongoing contamination, and restore premorbid anatomy and function.

FUNDING

None to declare.



CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Almeida A, Mitchell AL, Boland M, Forster SC, Gloor GB, Tarkowska A, Lawley TD, Finn RD. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature*. 2019;568:499–504. doi: 10.1038/s41586-019-0965-1.
2. Warren YA, Citron DM, Merriam CV, Goldstein EJ. Biochemical differentiation and comparison of *Desulfovibrio* species and other phenotypically similar genera. *J Clin Microbiol*. 2005 Aug;43(8):4041–5. doi: 10.1128/JCM.43.8.4041–4045.2005.
3. Zhang-Sun W, Augusto LA, Zhao L, Caroff M. *Desulfovibrio desulfuricans* isolates from the gut of a single individual: structural and biological lipid A characterization. *FEBS Lett*. 2015;589:165–71. doi: 10.1016/j.febslet.2014.11.042.
4. Jiang J, She B, Zheng R. Bacteremia Caused by the *Eggerthella lenta* in a Previously Healthy 30-Year-Old Man with Acute Suppurative Appendicitis: A Case Report from China. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3695–98. doi: 10.2147/IDR.S274494.
5. Wang J, Guo R, Ma W, Dong X, Yan S, Xie W. *Eggerthella lenta* Bacteremia in a Middle-Aged Healthy Man with Acute Hepatic Abscess: Case Report and Literature Review, 1970–2020. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3307–3318. doi: 10.2147/IDR.S321282.

6. Palomino-Nicás J, González E, Arroyo A, Cañas E, Hernanz W, Pachón J. Pyomyositis due to *Eubacterium lentum* and *Streptococcus constellatus* from a periodontal source. Clin Infect Dis. 1996;22:176-8. doi: 10.1093/clinids/22.1.176.
7. Gardiner BJ, Korman TM, Junckerstorff RK. *Eggerthella lenta* bacteremia complicated by spondylodiscitis, psoas abscess, and meningitis. J Clin Microbiol. 2014;52:1278-80. doi: 10.1128/JCM.03158-13.
8. Hagiya H, Kimura K, Nishi I, Yamamoto N, Yoshida H, Akeda Y, Tomono K. *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia: A case report and literature review. Anaerobe. 2018;49:112-15. Hagiya H, Kimura K, Nishi I, Yamamoto N, Yoshida H, Akeda Y, Tomono K. *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia: A case report and literature review. Anaerobe. 2018 Feb;49:112-115. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.12.013.
9. Fernández Vecilla D, Roche Matheus MP, Calvo Muro FE, Iglesias Hidalgo G, Díaz de Tuesta Del Arco JL. Identification of curved Gram-negative rods by MALDI-TOF mass spectrometer in a patient with Fournier's gangrene. A bacteremia caused by *Desulfovibrio desulfuricans* and *Escherichia coli*. Rev Esp Quimioter. 2023 Dec 28;fernandez28sep2023. doi: 10.37201/req/026.2022. Epub ahead of print. PMID: 37767548. doi: 10.37201/req/026.2023
10. Yamazaki T, Joshita S, Kasuga E, Horiuchi K, Sugiura A, Fujimori N, Komatsu M, Umemura T, Matsumoto A, Tanaka E. A case of liver abscess co-infected with *Desulfovibrio desulfuricans* and *Escherichia coli* and review of the literature. J Infect Chemother. 2018;24:393-397. doi: 10.1016/j.jiac.2017.11.006.
11. Marquis TJ, Williams VJ, Banach DB. Septic arthritis caused by *Desulfovibrio desulfuricans*: A case report and review of the literature. Anaerobe. 2021;70:102407. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102407.
12. Quan Yuan, Chenchen Zhou, Jing Xie, Demao Zhang, Liwei Zheng, Yuqing Li et al. Subgingival Microbes. In: Zhou, X., Li, Y. (eds) Atlas of Oral Microbiology: From Healthy Microflora to Disease. Springer, Singapore, 2020, p. 145-210.
13. Nasreddine R, Argudin MA, Herpol M, Miendje Deyi VY, Dauby N. First case of *Desulfovibrio desulfuricans* bacteraemia successfully identified using MALDI-TOF MS. New Microbes New Infect. 2019;32:100614. doi: 10.1016/j.nmni.2019.100614.
14. Bo J, Wang S, Bi Y, Ma S, Wang M, Du Z. *Eggerthella lenta* bloodstream infections: two cases and review of the literature. Future Microbiol. 2020;15:981-85. doi: 10.2217/fmb-2019-0338.
15. Morin AS, Poirel L, Mory F, Labia R, Nordmann P. Biochemical-genetic analysis and distribution of DES-1, an Ambler class A extended-spectrum beta-lactamase from *Desulfovibrio desulfuricans*. Antimicrob Agents Ch. 2002;46:3215-22. doi: 10.1128/AAC.46.10.3215-3222.2002.
16. Ugarte-Torres A, Gillrie MR, Griener TP, Church DL. *Eggerthella lenta* Bloodstream Infections Are Associated With Increased Mortality Following Empiric Piperacillin-Tazobactam (TZP) Monotherapy: A Population-based Cohort Study. Clin Infect Dis. 2018 Jul 2;67(2):221-228. doi: 10.1093/cid/ciy057.
17. Singh S, Khardori NM. Intra-abdominal and pelvic emergencies. Med Clin North Am. 2012 Nov;96(6):1171-91. doi: 10.1016/j.mcna.2012.09.002.

Carmen Piña-Delgado¹ 
Margarita Bolaños-Rivero¹ 
María Alejandra Cordero-Álvarez²
Isabel de Miguel-Martínez¹

Tinción de Gram de los hemocultivos de un paciente oncológico

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria

²Servicio de Oncología, Hospital Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria

Article history

Received: 28 June 2023; Revision Requested: 25 September 2023; Revision Received: 27 September 2023;
Accepted: 4 October 2023; Published: 15 December 2023

Estimado Editor:

Fusarium spp. es uno de los hongos filamentosos patógenos más ubicuos en el mundo [1]. Se han descrito más de 50 especies y puede identificarse por la producción de macroconidias multicelulares, hialinas, en forma de plátano [2], siendo las especies *F. solani* y *F. oxysporum* las más frecuentes [1]. Actualmente, el género *Fusarium* se ha clasificado en complejos de especies: complejo de especies de *F. solani*, *F. oxysporum*, *Gibberella (Fusarium) fujikuroi*, *F. encarnatum-F. equiseti*, *F. sambucinum*, *F. tricinctum*, *F. chlamydosporum* y *F. dimerum* [3].

En los seres humanos causa un amplio espectro de infecciones, que incluyen infecciones superficiales (como queratitis y onicomicosis), localmente invasivas o diseminadas. Estas últimas ocurren casi exclusivamente en pacientes gravemente inmunocomprometidos [2].

Presentamos el caso de un varón de 69 años con factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de cardiopatía isquémica. Actualmente en seguimiento por Oncología por carcinoma urotelial de vejiga con diferenciación epidermoide T4aN0M0 diagnosticado hace 3 meses. Se realiza resección transuretral tras lo cual porta sonda vesical de forma permanente. Rechaza tratamiento neoadyuvante con cisplatino y se inicia tratamiento con Atezolizumab.

En el último mes precisa múltiples ingresos por fiebre relacionada con infección urinaria por *Candida albicans*, realizándose cambio de sonda y posteriormente ingresa por hematuria con anemia secundaria y bacteriemia de origen urinario secundario a *Serratia marcescens* que se trató durante 7 días con meropenem.

Actualmente, acude a urgencias por fiebre de 38°C de 4 días de evolución acompañada de edema en miembro superior derecho con supuración en orificio de inserción de catéter central de inserción periférica, sin signos de infección local a nivel de inser-

ción de catéter y sin otra clínica acompañante. En la analítica se evidencia leucocitos y procalcitonina dentro de parámetros normales, anemia normocítica normocrómica secundaria a hematuria con hemoglobina de 8d/dL y elevación de proteína C reactiva (35.55 mg/dL). Se decide ingreso y se toman muestras de hemocultivos y urocultivo, se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro con meropenem y daptomicina y se decide la retirada del catéter. Las muestras de hemocultivos se procesaron mediante el sistema VIRTUO (Biomerieux®). El urocultivo resultó negativo, así como la punta de catéter a las 48 horas de incubación. A las 90 horas de incubación los frascos aerobios de los hemocultivos fueron positivos. La tinción de Gram reveló unas estructuras presentadas en la figura 1.

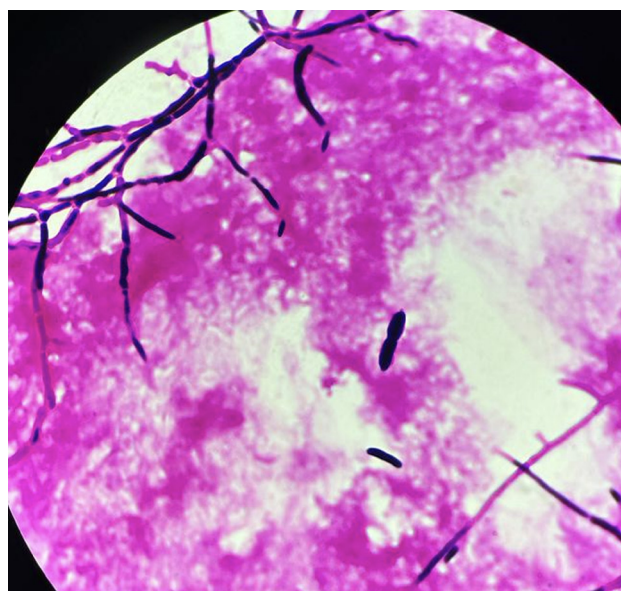


Figura 1 | Tinción de Gram. Macroconidias en forma de plátano e hifas septadas con ramificaciones dicotómicas a 45°.

Correspondencia:
Carmen Piña Delgado
Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, Avenida Marítima del Sur, s/n, 35016, Las Palmas de Gran Canaria. 35016, España.
E-mail: cpindel@gobiernodecanarias.org.



Figura 2 Azul de lactofenol. Macroconidias con un único tabique central.

A las 36 horas en las placas de agar sangre y agar chocolate se apreció el crecimiento de unas colonias blancas y algodonosas y se realizó una tinción con azul de lactofenol (Figura 2) que manifiesta la existencia de hongos filamentosos hialinos con hifas septadas con ramificaciones dicotómicas a 45° y macroconidias con un único tabique central. Este fue identificado como *Fusarium dimerum* mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Bruker®) con un score de 2.1. A los 5 días de incubación las colonias presentan tanto en el anverso como en el reverso coloración anaranjada. La sensibilidad se realizó mediante E-test con una CMI para anfotericina B de 1mg/L y voriconazol >8 mg/L. El aislamiento se envió al Centro Nacional de Microbiología.

En estos momentos y debido a lo avanzado de la enfermedad se decide no pautar tratamiento antifúngico. Finalmente, el paciente fallece a los pocos días.

Los pacientes inmunodeprimidos representan el 70% de los casos, principalmente aquellos con neutropenia grave y prolongada, y/o inmunodeficiencias graves, neoplasias hematológicas o receptores de trasplante de células hematopoyéticas, en donde la fusariosis suele ser localmente invasiva o diseminada [1]. Una característica llamativa de la fusariosis, a diferencia de la aspergilosis, es la alta frecuencia de hemocultivos positivos, sobre todo en el contexto de enfermedad diseminada [2]. La fusariosis invasiva es una entidad rara, con una incidencia del 0.1% pero con una mortalidad elevada [4]. La identificación de los hongos filamentosos continúa siendo laboriosa pero las técnicas recientes como el MALDI-TOF han demostrado una buena correlación de hasta el 92% [5].

En conclusión, debido a la elevada mortalidad en pacien-

tes inmunodeprimidos se debe instaurar una terapia inmediata ante la sospecha clínica de infección fúngica.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra Ana Alastruey Izquierdo del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII, Majadahonda, Madrid) por la confirmación de la identificación del aislado y de la sensibilidad.

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 interés

BIBLIOGRAFÍA

- Guerrero Arias C.A, Marulanda Nieto C.J, Díaz Gómez C.J. Infección por *Fusarium spp.* Importancia de un diagnóstico temprano. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022; 40(6):339–341. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.10.006>
- Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):695–704. <https://doi.org/10.1128/CMR.00014-07>.
- Sáenz V, Alvarez-Moreno C, Pape PL, Restrepo S, Guarro J, Ramírez AMC. A One Health Perspective to Recognize *Fusarium* as Important in Clinical Practice. *J Fungi (Basel).* 2020 20;6(4):235. <https://doi.org/10.3390/jof6040235>.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006; 91:1068–75.
- Croxatto A, Prod'homme G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(2):380–407. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00298>.

Domingo Fernández Vecilla^{1,3} 
Silvia López-Plandolit Antolín²
Paula Belén Blasco Palacio²
Miren Josebe Unzaga Barañano^{1,3}
José Luis Díaz de Tuesta del Arco^{1,3} 

Corneal abscess caused by *Filobasidium uniguttulatum*. Case report and literature review on cryptococcal keratitis

¹Clinical microbiology service, Basurto University Hospital, Bilbao (Biscay). Spain.

²Ophthalmology service, Basurto University Hospital, Bilbao (Vizcaya). España.

³Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Biscay. Spain.

Article history

Received: 2 August 2023; Revision Requested: 4 October 2023; Revision Received: 6 October 2023; Accepted: 31 October 2023; Published: 12 December 2023

Sir,

Cryptococcus spp. is an anamorphic basidiomycetous yeast genus containing currently 70 species, with *C. gattii* and *C. neoformans* as the most frequently isolated species in human infections [1]. *C. uniguttulatus* was firstly identified in 1934 by Wolfram and Zach as *Eutorulopsis uniguttulata* in the infected fingernail of a patient [2]. Then it was redescribed as *Cryptococcus neoformans* var. *uniguttulatus* in 1952 because of its morphological similarities with this species, and being finally considered a new species in 1970 [3]. This fungus presents a worldwide distribution (along with other *Cryptococcus* species such as *C. albidus* or *C. laurentii*) and it has been identified from various environmental sources [4]. *C. uniguttulatus* (or its sexual state *Filobasidium uniguttulatum*) has been detected in crop and droppings of pigeon lofts, so feral pigeon can be considered as carriers of this *Cryptococcus* species with an important role in the epidemiology of the infection [5]. In this manuscript, we report the first case of keratitis caused by *F. uniguttulatum*.

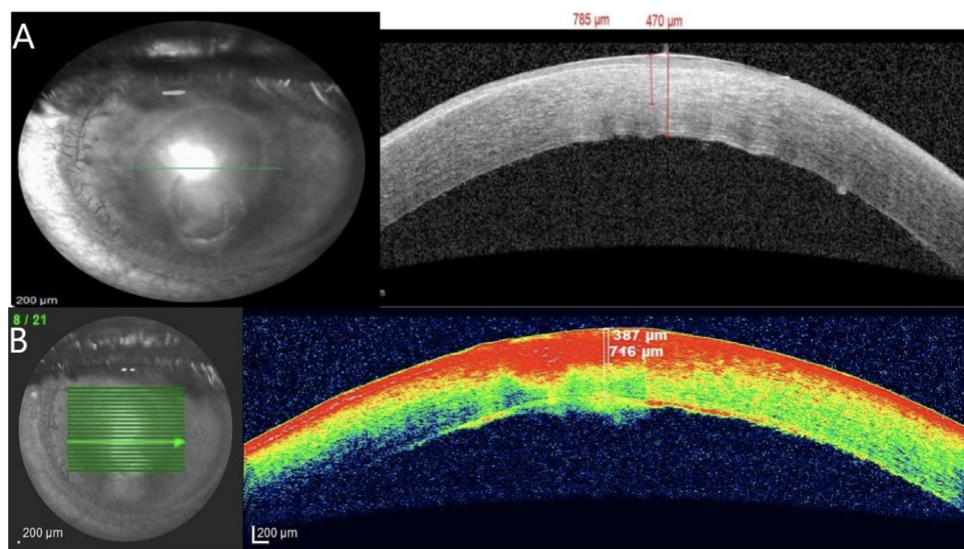
A 56-year-old patient attended the emergency department for severe pain in the left eye during the past 24 hours. He presented reduced vision and bullous keratopathy in the left eye as a consequence of a lens implantation in anterior chamber two years earlier. He had undergone intraocular lens (IOL) explant, as well as phacoemulsification and lens implantation in a sac as a previous step to endothelial transplantation seven months before. The patient did not present any additional comorbidities or potential exposure to cryptococcal conidia such as contact with doves or pigeon nests. Biomicroscopic examination showed intense ciliary hyperemia, corneal abscess of 2.5 mm between nasal and lower temporal fields (Figure 1A) and organized hypopyon of 2 mm. A corneal ab-

scess culture was obtained and empirical treatment was prescribed with reinforced vancomycin and ceftazidime eye drops (5%, 50 mg/ml, 1 drop/hour the first 24 h and 1 drop/48 h later), one application/24 h of ciprofloxacin ointment (0.3%, 3 mg/g) and 500 mg/24 h of oral ciprofloxacin.

Samples were cultured on chocolate, 5% trypticase soy with 5% of sheep blood (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) and saboraud agar with chloramphenicol. Abundant yeasts were observed in the Gram staining and, after 48 h, growth of white mucous colonies was observed saboraud agar. These colonies were identified by API® 20 C Aux (API system, Montalieu, France) as *Cryptococcus spp.* Antifungal susceptibility was studied using the colorimetric panel of broth microdilution in Sensititre® YeastOne® (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). The strain showed the following MICs to all tested antifungals: fluconazole (MIC = 128 mg/L), itraconazole (MIC = 1 mg/L), voriconazole (MIC = 4 mg/L) and liposomal amphotericin B (MIC = 4 mg/L). Since there are no established cut-off points and no ECOFFs for species other than *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the results could not be interpreted. After the results of the culture, the abscess was re-evaluated and biomicroscopy showed a slightly reduced size abscess with increased inflammatory reaction. Optical coherence tomography (OCT) confirmed the presence of a 470 µm deep abscess with inflammatory plas-tron and corneal central thickness of 711 µm (Figure 1A). Antibiotic treatment (reinforced vancomycin and ceftazidime eye drops, and oral ciprofloxacin) was replaced with one drop/4 h of voriconazole eye drops (10 mg/ml).

The internal transcribed spacer (ITS) 1, the 5.8 S ribosomal RNA gene, and ITS-2 were sequenced in order to confirm the species identification, obtaining a sequence of 461 bp. The sequence was introduced in BLAST® and identified as *Filobasidium uniguttulatum* (sexual state of *Cryptococcus uniguttulatus*) with 99,35% of concordance with reference strain "MN309713.1", and it was submitted in GenBank® with access number "OQ236158.1". The following week, biomicroscopy

Correspondence:
Domingo Fernández Vecilla
Clinical microbiology service. Laredo Regional Hospital. Av. Derechos Humanos, 40, 39770,
Laredo, Cantabria (Spain).
E-mail: domingofvec@gmail.com

**Figure 1**

A: Biomicroscopy (left) shows: +++ corneal abscess of 2.5 mm with endothelial plastron and organized hypopyon of 2 mm. The OCT-anterior segment image (right) shows a 470 micron deep extension with diffuse corneal edema (785 microns) and an endothelial fibrin plastron.

B: BMC image: less active abscess. Corneal edema is somewhat greater but the relative depth of the abscess is . There is no more anterior chamber reaction, the endothelial plastron has disappeared, leaving only some residual endothelial PRK.

showed mild improvement of his condition with a slight decrease of the abscess observed on OCT (Figure 1B, from 470 to 387 μm), and 200 mg/24 h of oral itraconazole for 3 weeks was added to the topical treatment. Finally, after 6 weeks of treatment with voriconazole eye drops, absence of infection signs and persistence of residual paracentral bulla were confirmed.

C. uniguttulatum has been isolated causing mild infections as onychomycosis in Type 2 diabetes Mellitus patients, but also severe infections as meningitis or ventriculitis in both immunocompromised and immunocompetent patients [3, 6-8]. It is a very rare cause of human infection, with only 2 cases of meningitis and 1 of ventriculitis caused by this microorganism. In this case report we described the first eye infection caused by this yeast in the scientific literature. Colonization with *C. uniguttulatus* could occur, so it is important to evaluate each case separately, to see if there is an established infection and to start treatment early if required [9]. We performed a literature review by searching "Cryptococcus keratitis" in PubMed®. Up to now, 5 cases of keratitis caused by cryptococcal species have been reported in the scientific literature (table 1). All patients presented risk factors related to eye diseases and/or procedures such as penetrating keratoplasty (most found risk factor with 3 patients), bullous keratopathy, previous eye injury or lens implantation, among other. Topical antifungal was used as monotherapy only in one patient, whereas two patients required combined treatment with intrasomal injection

and topical treatment of different antifungal. In two patients, resolution of the infection was reached after penetrating keratoplasty and no antifungal treatment.

Since therapeutic approach can vary from species to species, an accurate identification is needed in these infections. Clinical specimens should be incubated on selective fungal agar at 30–37°C (such as Sabouraud or Bird Seed agars) and then, correct species identification could be obtained in some cases by biochemical tests such as API 20 C Aux (API system, Montalieu, France). However, in most cases, species identification requires sequencing of internal transcribed spacer (ITS) 1 + 2 regions of rDNA and/or D1/D2 domains [4]. In recent years, the introduction of mass spectrometer MALDI-TOF has brought some lights in this field as a promising tool for the rapid identification of uncommon fungus. In fact, Danesi P *et al.* used this method with satisfactory results in the identification of species different from *C. neoformans* and *C. gatti*, including 9 strains of *C. uniguttulatus* [15].

Management of keratitis must be individualized, considering several factors such as the available drugs or local microbiological profile, among others. Natamycin is usually the first drug of choice for fungal keratitis, but voriconazole could be used in other cases, included keratitis caused by rare pathogens [16]. Emerging treatment options such as "photodynamic therapy" and newer methods for the delivery of existing drugs can become a turning point for better management of recalcitrant and progressive cases. Most isolates of non-neoformans

Table 1 Summary of cryptococcal keratitis in the scientific literature			
Year [reference]	Risk factor	<i>Cryptococcus</i> species	Treatment
1990 [10]	Penetrating keratoplasty 2 months earlier	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Topical miconazole
1998 [11]	Rigid gas permeable contact lens. Onychomycosis	<i>Cryptococcus laurentii</i>	Penetrating keratoplasty, then enucleation
2005 [12]	Penetrating keratoplasty 7 months earlier	<i>Cryptococcus albidus</i>	Repeat penetrating keratoplasty
2015 [13]	Eye injury after being hit by a plant	<i>C. albidus</i>	Topical fluconazole and amphotericin B, and intrasomal injection of amphotericin B
2019 [14]	Lattice corneal dystrophy. Penetrating keratoplasty 5 years earlier	<i>Cryptococcus curvatus</i>	Topical amphotericin B and fluconazole, intrasomal voriconazole and penetrating keratoplasty
2022, present report	Bullous keratopathy phakic anterior chamber lens implantation 2 years earlier. IOL explant + phacoemulsification and lens implantation in a sac as a previous step to endothelial transplantation seven months before	<i>Filobasidium uniguttulatum</i>	Topical voriconazole and oral itraconazole

cryptococci reported in the literature were not tested for antifungal susceptibility, while available studies suggest that this species seems to be more resistant to antifungals than *C. neoformans*. In addition to being intrinsically resistant to echinocandins, previous clinical isolates of *C. uniguttulatus* were found to be resistant to flucytosine and fluconazole, as well as with a decreased susceptibility to itraconazole and voriconazole [3,4,7,8,17]. However, all the cases responded favourably to liposomal amphotericin B. Optimal treatment of *C. uniguttulatus* infections is unknown due to the limited literature. Therefore, susceptibility studies are necessary for the correct eradication of the infection and to avoiding the emergence of resistance.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Gassiep I, Douglas J, Emeto TI, Crawley K, Playford EG. Cryptococ-

cal infections over a 15 year period at a tertiary facility & impact of guideline management. *Mycoses*. 2018 Sep;61(9):633-638. doi: 10.1111/myc.12783.

2. Kwon-Chung KJ. Perfect state of *Cryptococcus uniguttulatus*. *Int J Syst Bacteriol*. 1977;27: 293-9. Doi: 10.1099/00207713-27-3-293


3. Pan W, Liao W, Hagen F, Theelen B, Shi W, Meis JF, Boekhout T. Meningitis caused by *Filobasidium uniguttulatum*: case report and overview of the literature. *Mycoses*. 2012 Mar;55(2):105-9. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02054.x.

4. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:76-98. doi: 10.1111/1469-0691.12360.

5. Rosario I, Soro G, Déniz S, Ferrer O, Acosta F, Padilla D, Acosta B. Presence of *C. albidus*, *C. laurentii* and *C. uniguttulatus* in crop and droppings of pigeon lofts (*Columba livia*). *Mycopathologia*. 2010 Apr;169(4):315-9. doi: 10.1007/s11046-009-9262-0.

6. Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Palacios-Morales Y, Córdova-Martínez E, Bazán-Mora E, López-Martínez R. Onychomycosis incidence in type 2 diabetes mellitus patients. *Mycopathologia*. 2008 Jul;166(1):41-5. doi: 10.1007/s11046-008-9112-5.

7. Animalu C, Mazumder S, Cleveland KO, Gelfand MS. *Cryptococcus uniguttulatus* Meningitis. Am J Med Sci. 2015 Nov;350(5):421-2. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000564.
8. McCurdy LH, Morrow JD. Ventriculitis due to *Cryptococcus uniguttulatus*. South Med J. 2001 Jan;94(1):65-6. PMID: 11213945.
9. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Non-neoformans cryptococcal infections: a systematic review. Infection. 2007 Apr;35(2):51-8. doi: 10.1007/s15010-007-6142-8.
10. Perry HD, Donnenfeld ED. Cryptococcal keratitis after keratoplasty. Am J Ophthalmol. 1990 Sep 15;110(3):320-1. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76362-7.
11. Ritterband DC, Seedor JA, Shah MK, Waheed S, Schorr I. A unique case of *Cryptococcus laurentii* keratitis spread by a rigid gas permeable contact lens in a patient with onychomycosis. Cornea. 1998;17(1):115-8. doi: 10.1097/00003226-199801000-00017.
12. de Castro LE, Sarraf OA, Lally JM, Sandoval HP, Solomon KD, Vroman DT. *Cryptococcus albidus* keratitis after corneal transplantation. Cornea. 2005;24(7):882-3. doi: 10.1097/01.icc.0000157404.34774.1a.
13. Huang YH, Lin IH, Chang TC, Tseng SH. Early diagnosis and successful treatment of *Cryptococcus albidus* keratitis: a case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2015;94(19):e885. doi: 10.1097/MD.0000000000000885.
14. Ting DSJ, Bignardi G, Koerner R, Irion LD, Johnson E, Morgan SJ, Ghosh S. Polymicrobial Keratitis With *Cryptococcus curvatus*, *Candida parapsilosis*, and *Stenotrophomonas maltophilia* After Penetrating Keratoplasty: A Rare Case Report With Literature Review. Eye Contact Lens. 2019 Mar;45(2):e5-e10. doi: 10.1097/ICL.0000000000000517.
15. Danesi P, Drigo I, Iatta R, Firacative C, Capelli G, Cafarchia C, Meyer W. MALDI-TOF MS for the identification of veterinary non-*C. neoformans*-*C. gattii* *Cryptococcus* spp. isolates from Italy. Med Mycol. 2014 Aug;52(6):659-66. doi: 10.1093/mmy/myu031.
16. Sharma N, Bagga B, Singhal D, Nagpal R, Kate A, Saluja G, Maharana PK. Fungal keratitis: A review of clinical presentations, treatment strategies and outcomes. Ocul Surf. 2022 Apr;24:22-30. doi: 10.1016/j.jtos.2021.12.001.
17. Bernal-Martinez L, Gomez-Lopez A, Castelli MV, Mesa-Arango AC, Zaragoza O, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Susceptibility profile of clinical isolates of non-*Cryptococcus neoformans*/non-*Cryptococcus gattii*. *Cryptococcus* species and literature review. Med Mycol. 2010 Feb;48(1):90-6. Doi: 10.3109/13693780902756073.

Iosu Razquin Olazarán^{1,2} 
Aitziber Aguinaga Pérez^{1,2}
Matilde Elía López^{1,2}
Carmen Ezpeleta Baquedano^{1,2}

Artritis séptica aguda de cadera por *Salmonella enterica* subesp. *enterica* serotipo Coeln en una niña de 3 años

¹Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Navarra. c/Irunlarrea 3; 31007, Pamplona, Navarra, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. c/Irunlarrea 3; 31007, Pamplona, Navarra, España.

Article history

Received: 25 August 2023; Accepted: 17 October 2023; Published: 11 December 2023

Estimado Editor:

Salmonella no tifoidea (SNT) es un patógeno transmitido por alimentos que causa diarrea autolimitada. La artritis séptica es una manifestación extraintestinal poco frecuente. En pacientes pediátricos menores de 5 años la frecuencia estimada es menor al 1% de los casos [1]. Se presenta un caso de artritis séptica monoarticular en una niña inmunocompetente causada por *Salmonella enterica* subesp. *enterica* (I) serotipo Coeln.

Niña de 3 años que ingresa por fiebre de tres días de evolución y dolor en cadera derecha. No se documentó traumatismo previo ni mejoría tras tratamiento antiinflamatorio. La analítica de sangre reveló: leucocitosis (15.300/mL; 8.800 neutrófilos (64,7%)) y PCR elevada (50,6 mg/dL). A la exploración física refirió dolor con limitación al movimiento y la ecografía mostró abundante líquido en la articulación coxofemoral. Ante la sospecha de artritis séptica, se realizó punción articular y se extrajeron hemocultivos. Se prescribió tratamiento empírico con cefuroxima iv 200 mg/Kg/día cada 8 horas. Al día siguiente, se realizó una artrotomía, extrayéndose una segunda muestra de líquido articular.

El primer líquido articular se sembró en frascos de hemocultivo y se incubaron en sistema BACTEC FX40 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NY, EUA). A las 9 horas de incubación ambos frascos fueron positivos. En la tinción de Gram se observaron bacilos gramnegativos y en los subcultivos crecieron colonias no fermentadoras de lactosa, que se identificaron como *Salmonella* spp. (MALDI-TOF; Bruker Biotyper, Billerica, MA, EUA). La cepa se envió al Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid) para el serotipado [2]. El aislado se identificó como *Salmonella enterica* subesp. *enterica* (I) serotipo Coeln con fórmula antigénica 1,4,[5],12:y:1,2. En el segundo líquido articular se aisló la misma cepa, siendo ambas sensibles

a ampicilina (≤ 8 mg/L), cefotaxima (≤ 1 mg/L), ciprofloxacino ($\leq 0,5$ mg/L) y trimetopim-sulfametoxazol (≤ 2 mg/L) (Microscan WalkAway, Beckman Coulter, inc. Brea, CA, EUA) [3]. Los hemocultivos extraídos fueron negativos.

La pauta antimicrobiana se ajustó a cefotaxima i.v 150 mg/Kg/día durante 2 semanas. La paciente se mantuvo afebril y experimentó mejoría progresiva en la movilidad con disminución del dolor de la cadera, por lo que recibió el alta hospitalaria con cefuroxima oral 1g/8 horas durante 2 semanas, pese a no ser un antibiótico recomendado por las guías de referencia de microbiología clínica [4,5]. La paciente evolucionó sin complicaciones y la recuperación fue total. A pesar de que la paciente no presentó clínica digestiva, se solicitó una muestra de heces donde se aisló *Salmonella* Coeln. Como antecedente familiar su hermana estuvo ingresada por un episodio de gastroenteritis por *Salmonella* Typhimurium 3 semanas antes.

Salmonella enterica subesp. *enterica* (I) incluye más de 1.500 serotipos, los cuales suponen aproximadamente el 60% de los serotipos de *Salmonella enterica* identificados (2.557 serotipos) [2] y entre los que se encuentran numerosas cepas patógenas para el hombre. La forma clínica más habitual de la infección por SNT es la gastroenteritis, aunque pueden aparecer infecciones sistémicas, mayoritariamente en niños menores de un año y en pacientes inmunodeprimidos [6]. La artritis séptica por *Salmonella* es infrecuente y sucede en menos del 1% de los casos [7], siendo la articulación sacroiliaca la más frecuentemente afectada [8]. Los serotipos descritos con mayor virulencia y capacidad invasiva son *Salmonella* Typhimurium y *Salmonella* Enteritidis [9]. La positividad de los hemocultivos oscila entre 23-67% [8].

Salmonella Coeln es un serotipo del serogrupo O:4 (B) [2]. En la Unión Europea, la proporción de casos de gastroenteritis por *Salmonella* Coeln en 2021 incrementó 0,21% y 0,35% con respecto a 2020 y 2019, respectivamente [10]. En Europa se han reconocido tres brotes de gastroenteritis asociados a *Salmonella* Coeln: 26 casos en Francia (1998) relacionados con el consumo de carne picada, 25 casos en Noruega (2013) en re-

Correspondencia.

Iosu Razquin Olazarán

Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Navarra. c/Irunlarrea 3; 31007, Pamplona, Navarra, España.

E-mail: iosu.razquin.olazaran@navarra.es

lación con ensaladas listas para consumir y 52 casos en Suecia (2021) que tuvo como origen de la infección el consumo de coles frescas, respectivamente [3]. A pesar de ello, no se han publicado casos de artritis séptica por este serotipo. Además, *Salmonella* Coeln se ha aislado con alta frecuencia (21,8%) en jabalíes salvajes en Italia y en aguas de ríos costeros de la costa mediterránea occidental [3]. Este hecho podría tener relación con la epidemiología de nuestro caso, ya que la paciente vive en un área rural del norte de Navarra. Por otra parte, debido a que *Salmonella* Coeln comparte factores antigénicos con *Salmonella* Typhimurium (1,4,[5],12:i:1,2), la cepa aislada en las heces de su hermana probablemente fuera del serotipo Coeln, puesto que el serotipado de esta cepa no fue tan completo como el del aislado invasivo.

Es por ello que el caso reportado es excepcional por el paciente pediátrico mayor de un año inmunocompetente, la articulación afectada y el patógeno implicado. Conviene resaltar la importancia de realizar el serotipado completo para poder identificar correctamente los aislados y poder relacionarlos epidemiológicamente. Esta actuación podría ayudar a disminuir la magnitud de los brotes y/o mejorar su abordaje por parte de las autoridades sanitarias.

FINANCIACIÓN






Los autores no han recibido financiación alguna para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pezone I, Penna MR, Flamini S, Nigro G. Non-typhoidal *Salmonella* septic arthritis in an immunocompetent child with a pharyngeal streptococcal infection. *Int J Infect Dis*. 2009 Jan;13(1):e35-6. doi: 10.1016/j.ijid.2008.06.002.
2. Grimont P, Weill FX. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars. 2007. Available at: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng_0.pdf
3. *Salmonella* Coeln - Food Safety - Dashboard. <https://confluence.cornell.edu/display/FOODSAFETY/Salmonella+Coeln> (accessed Aug. 25, 2023).
4. Eucast: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (accessed Aug. 25, 2023).
5. Strockbine NA, Bopp CA, Fields PI, Kaper JB and Nataro JP. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In *Manual of Clinical Microbiology*, 2015. eds JH Jorgensen, KC Carroll, G Funke, MA Pfaller, ML Landry, SS Richter, DW Warnock, KC Carroll, G Funke, KA Bernard, JS Dumler, MB Miller, CA Petti and PAR Vandamme. <https://doi.org/10.1128/9781555817381.ch3>.
6. Gordon MA. *Salmonella* infections in immunocompromised adults. *J Infect*. 2008 Jun;56(6):413-22. doi: 10.1016/j.jinf.2008.03.012
7. Shin YR, Park KS, Cho KJ, Yoon TR. Bilateral septic arthritis of the hip caused by nontyphoidal *salmonella*: A case report. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2020 Mar;54(2):217-220. doi: 10.5152/j.aott.2020.02.278
8. Ennis HE, Ialenti MN, Jose J, Baraga M. A Rare Case of Isolated *Salmonella* Species Group B Sacroiliitis in a Healthy Collegiate-Level Swimmer: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 2017 Jul-Sep;7(3):e55. doi: 10.2106/JBJS.CC.17.00024.
9. Sebastian S, Dhawan B, Malhotra R, Gautam D, Kapil A. *Salmonella typhimurium* infection in total knee arthroplasty: A case report with review of literature. *J Lab Physicians*. 2017 Jul-Sep;9(3):217-219. doi: 10.4103/0974-2727.208254.
10. European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA J*. 2022 Dec 13;20(12):e07666. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7666.

Silvia García-Bujalance^{1*} 
Eduardo Rubio-Mora^{1*} 
Alfredo Maldonado-Barrueco^{1*} 
Rocío Montejano² 
Julio García Rodríguez¹ 

Prostatitis bacteriana crónica con diagnóstico microbiológico: a propósito de dos casos

¹Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España

²Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España

Article history

Received: 3 September 2023; Revision Requested: 4 October 2023; Revision Received: 9 October 2023;
Accepted: 31 October 2023; Published: 18 December 2023

Estimado Editor:

La prostatitis crónica es una patología frecuente cuyo diagnóstico y tratamiento sigue siendo un reto a día de hoy en la práctica clínica dada la heterogeneidad de los síntomas. El objetivo de este artículo es revisar el diagnóstico microbiológico de la prostatitis bacteriana crónica mediante el Test de Meares-Stamey (TMS), con el objetivo de ayudar al microbiólogo a la correcta interpretación de los resultados, y al clínico a conocer las muestras más adecuadas que el paciente debe recoger para el diagnóstico de esta patología, todo ello a raíz de dos casos de prostatitis bacteriana crónica causados por *Proteus mirabilis* y *Escherichia coli*.

La prostatitis bacteriana es la tercera patología del tracto urinario más frecuente en varones después del cáncer de próstata y la hiperplasia benigna de próstata. Se estima que uno de cada seis hombres sufrirá un episodio de prostatitis a lo largo de su vida. Más del 90% de hombres con infección del tracto urinario (ITU) febril con o sin clínica de pielonefritis aguda presentarán una prostatitis [1].

La prostatitis bacteriana aguda es, en general, secundaria a una ITU, por progresión ascendente del microorganismo desde las vías urinarias inferiores hasta la próstata. Otras vías consisten en la llegada del microorganismo a través de la práctica de procedimientos invasivos como la toma de una biopsia transrectal, utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata, o por vía hematógena. Es uno de los procesos infecciosos asociados a mayor impacto en la calidad de vida del paciente, con potencial para producir sepsis, abscesos protáticos y fistulización si se retrasa el diagnóstico o el inicio del tratamiento [2]. Cuando esta infección tiene una duración de al menos tres meses, recibe el nombre de prostatitis bacteriana crónica

(PBC). El 10% de pacientes con prostatitis aguda desarrollará PBC [2]. Se presenta con síntomas que pueden persistir en el tiempo o cursar con exacerbaciones y recidivas. Entre los más frecuentes destacan los síntomas urinarios (disuria, tenesmo vesical, urgencia, micción dolorosa) y dolor en la región pélvica. Otras patologías como la prostatitis crónica no bacteriana y el síndrome de dolor prostático crónico pueden cursar con una presentación clínica similar. Por este motivo, es fundamental el diagnóstico diferencial. Se debe tener en cuenta que la prostatitis bacteriana crónica suele manifestarse con ITUs recurrentes por el mismo microorganismo, a diferencia de lo que ocurre en otras patologías prostáticas.

El *gold-standard* para el diagnóstico de la prostatitis bacteriana crónica es la técnica de TMS, que combina el cultivo de cuatro muestras [orina uretral (VB1), orina vesical (VB2), muestra seminal o de masaje prostático (EPS) y orina post-masaje (VB3)] con la microscopía óptica para determinar la presencia de leucocitos [3-5]. El TME reducido, que utiliza dos muestras (orina vesical y orina post-masaje), es una alternativa con una sensibilidad diagnóstica similar al test convencional [6].

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo que incluye a dos pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico de prostatitis bacteriana crónica. Para ser incluidos en este estudio los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: presentar ITUs de repetición preferentemente por el mismo microorganismo y permanecer asintomáticos entre episodios, tener un TMS positivo utilizando cuatro muestras y presentar más de 10 leucocitos/campo en la tinción de Gram de líquido seminal. Así mismo, debían presentar síntomas compatibles con PBC, como síntomas urinarios y dolor pélvico. Metodológicamente se sembraron 1 mL de todas las muestras. Las muestras de orina (VB1, VB2, VB3) se sembraron en agar sangre y agar McConkey. La muestra seminal además se sembró en agar chocolate (Becton Dickinson[®], Franklin Lakes, EEUU).

El primer caso corresponde a un varón de 39 años que presenta como antecedentes urológicos de interés cólicos renou-

Correspondencia:

Eduardo Rubio-Mora.

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. Paseo de La Castellana 261, 28046 Madrid, Spain.

E-mail: ermora@salud.madrid.org.

*Estos autores han participado a partes iguales en la elaboración del manuscrito

reterales de repetición, de varios meses de evolución, acompañados en algunos casos de hematuria. Al presentar un episodio de síntomas urinarios acompañados de fiebre y dolor en la región pélvica se decide realizar un TMS, en el que se observa un crecimiento de más de 10^5 Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/mL de *Streptococcus anginosus* en las cuatro muestras y más de 10^5 UFC/mL de *Alloscardovia omnicolens* sólo en el líquido seminal. Este episodio se trató con 500 mg/12h de ampicilina vía intravenosa durante 15 días, remitiendo los síntomas. Cinco meses después de la realización del primer TMS el paciente vuelve a presentar la misma sintomatología que en el episodio anterior por lo que se realiza un nuevo TMS. En este caso se observó un crecimiento de más de 10^5 UFC/mL de *A. omnicolens* en las cuatro muestras y más de 10^5 UFC/mL de *Enterococcus faecalis* en el líquido seminal. Se administró el mismo tratamiento antibiótico con idéntica pauta posológica que en el episodio anterior, dando lugar a la remisión total de los síntomas. Cuatro meses más tarde se realizó un nuevo test ante la recurrencia de los síntomas, observándose en este caso un crecimiento de más de 10^5 UFC/mL de *P. mirabilis* en las cuatro muestras, con resistencia a ampicilina y cotrimoxazol. En este caso el paciente recibió tratamiento antibiótico con 500 mg/24h de levofloxacino vía oral durante 15 días, lo que dio lugar a la resolución del cuadro clínico. Con cada TMS se realizó RT-PCR (Seegene®, Seúl, Corea del Sur) para la detección en orina de microorganismos de transmisión sexual (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Mycoplasma genitalium*), siendo todas ellas negativas. Actualmente el paciente permanece asintomático.

El segundo caso hace referencia a un varón de 58 años VIH positivo en tratamiento antirretroviral, con cargas virales indetectables y niveles de CD4 en rango. Como antecedentes urológicos de interés presentaba ITUs febriles de repetición por *E. coli* en contexto de litiasis ureteral y dilatación retrógrada tratada de forma quirúrgica. Para todos los episodios ha recibido tratamiento con distintos antibióticos, llegando a precisar en uno de los episodios la colocación de un catéter doble J y la práctica de una ureteroscopia. Ante las ITUs de repetición con aislamiento del mismo microorganismo, acompañadas de síntomas como fiebre y dolor en la región pélvica, se sospechó de una PBC. Para su diagnóstico microbiológico se recogió un TMS, en el que se observó un crecimiento de más de 10^5 UFC/mL de *E. coli* en las cuatro muestras. Desde esta primera prueba se han realizado un total de seis TMS a lo largo de cinco años, todos ellos positivos para el mismo microorganismo y con el mismo patrón de resistencia antibiótica (resistencia a ampicilina, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, fluoroquinolonas, cotrimoxazol, tobramicina, y amikacina). Con cada TMS se realizó RT-PCR (Seegene®) para detección en orina de microorganismos de transmisión sexual, siendo todas ellas negativas. El paciente recibió tratamiento con ceftriaxona intravenoso 2gr/24 h de durante 15 días, cefuroxima 500 mg/12h vía oral durante 2 semanas, 160mg/800mg/12h de cotrimoxazol vía oral durante 2 semanas, antibioterapia supresiva con 200 mg/24h de norfloxacinó vía oral durante 10 semanas, y actualmente recibe profilaxis nocturna con 500

mg/24h de fosfomicina vía oral, continuando con exacerbaciones y recidivas de la sintomatología urinaria. Ante la dificultad de controlar la infección se plantea el uso de la autovacuna.

El microorganismo causante de la prostatitis consigue ser filiado únicamente en el 5-14% de los casos [7]. Para el diagnóstico microbiológico de la prostatitis bacteriana es fundamental conocer e interpretar adecuadamente el TMS. Para ello, el paciente debe presentar cultivos positivos de líquido seminal y/u orina post-masaje detectándose en ellos un crecimiento diez veces superior del microorganismo respecto a las muestras de orina uretral y vesical siguiendo el protocolo de la Sociedad Española de Microbiología Clínica [7]. Los dos pacientes incluidos en este estudio presentaron un crecimiento de más de 10^5 UFC/mL de *P. mirabilis* y *E. coli*, respectivamente, en las cuatro muestras, y cumplían criterios clínicos de PBC. Debe tenerse en cuenta que, si el paciente presenta una infección de las vías urinarias bajas, el líquido seminal y la orina postmasaje pueden contaminarse a su paso por la uretra, apareciendo el microorganismo uropatógeno en ellas, pero sin presentar recuentos tan elevados. La mayoría de los casos de PBC están causados por enterobacterias. En nuestro entorno sanitario, el 39,2% de los TMS positivos lo son para este grupo de microorganismos (*E. coli* 17,8%, *Klebsiella* spp. 8,4%, *Morganella morganii* 5,6%). El resto corresponden a floras mixtas de la piel o urogenitales (*Gardnerella vaginalis* 8,4%, *Streptococcus agalactiae* 8,4%) sin significado clínico y, por tanto, son valoradas como contaminantes, o bien bacterias Gram positivas [8] cuya implicación en la PBC es algo más discutida (*Enterococcus faecalis* 24,3%, *Corynebacterium glucuronoliticum* 18,7%, y *Aerococcus urinae* 1,9%). La etiología de la PBC en microorganismos de transmisión sexual como *C. trachomatis* y *M. genitalium* no está totalmente establecido. Sin embargo, el cribado de estos está recomendado [7]. Además en pacientes con una elevada inmunosupresión (especialmente la infección por VIH) la prostatitis puede producirse por microorganismos como *Candida* sp. o *Mycobacterium tuberculosis* complex [7].

El tratamiento antibiótico de la PBC debe ser de al menos dos semanas, a diferencia de un episodio aislado de ITU, que es de menos de una semana. En general se prefieren antibióticos con buena penetración en la próstata, como las fluoroquinolonas o el cotrimoxazol, entre otros [9,10]. Los dos pacientes de este estudio parecen tener un mal control de foco ya que presentan exacerbaciones y recidivas durante un largo periodo de tiempo sin haber resuelto de forma definitiva su clínica urológica.

En algunos centros se tiende a realizar un TMS reducido con una muestra de orina vesical, y otra de orina post-masaje o líquido seminal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las muestras de semen por sí solas no son suficientes para el diagnóstico de PBC [5].

Hoy en día la microbiota urinaria está siendo ampliamente estudiada mediante técnicas de metagenómica [11]. La orina, dada su escasa contaminación con ADN humano y la presencia de una carga bacteriana alta en casos de infección, es considerada una muestra idónea en el estudio de las PBC por técnicas de biología molecular de última generación [12-14].

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:89-93. doi:10.1016/s0924-8579(03)00228-0
2. Yoon BI, Kim S, Han DS, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection?. *J Infect Chemother*. 2012;18(4):444-450. doi:10.1007/s10156-011-0350-y
3. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*. 1968;5(5):492-518.
4. Stamey TA. Prostatitis. *J R Soc Med*. 1981;74(1):22-40. doi:10.1177/014107688107400106
5. Magri V, Wagenlehner FM, Montanari E, et al. Semen analysis in chronic bacterial prostatitis: diagnostic and therapeutic implications. *Asian J Androl*. 2009;11(4):461-477. doi:10.1038/aja.2009.5
6. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome?. *J Urol*. 2006;176(1):119-124. doi:10.1016/S0022-5347(06)00498-8
7. Zboromyrska Y, de Cueto López M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. 2019. 14b. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Zboromyrska Y (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cencenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2019.
8. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012. doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012
9. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A; Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int*. 2015;116(4):509-525. doi:10.1111/bju.13101
10. Karaikos I, Galani L, Sakka V, et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(5):1430-1437. doi:10.1093/jac/dkz015
11. Wehedy E, Murugesan S, George CR, Shatat IF, Al Khodor S. Characterization of the Urinary Metagenome and Virome in Healthy Children. *Biomedicines*. 2022;10(10):2412. doi:10.3390/biomedicines10102412
12. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet*. 2019;20(6):341-355. doi:10.1038/s41576-019-0113-7
13. Hasman H, Saputra D, Sicheritz-Ponten T, et al. Rapid whole-genome sequencing for detection and characterization of microorganisms directly from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):139-146. doi:10.1128/JCM.02452-13
14. Moustafa A, Li W, Singh H, et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Sci Rep*. 2018;8(1):4333. doi:10.1038/s41598-018-22660-8