

A large, stylized white letter 'Q' logo, which is the primary branding element for the journal. It is positioned in the upper left corner of the cover.

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 1988-9518

Volumen 38

Número 1

Febrero 2025

Páginas: 1-74



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

Imagen portada: María Teresa Corcuera

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-Avial (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 38
Número 1
Febrero 2025

In Memoriam	DR. MARTIN SKIRROW Manuel López-Brea	
Revisión	Luces y sombras de los sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica: experiencia de un centro de control virtual (C3 COVID-19) para el tratamiento precoz y personalizado de pacientes con COVID-19	1
	Tommaso Francesco Aiello, Christian Teijon-Lumbreras, Antonio Gallardo-Pizarro, Patricia Monzó-Gallo, Ana Martínez-Urrea, Guillermo Cuervo, Ana Del Rio, Marta Hernández-Meneses, Laura Morata, Josep Mensa, Alex Soriano, Carolina García-Vidal	
	Valor diagnóstico y pronóstico del tiempo hasta la positividad en hemocultivos. Un artículo de opinión	8
	Paola Maffezzoli, Martha Kestler, Almudena Burillo, Silvia Corcione, Francesco Giuseppe De Rosa, Patricia Muñoz, Emilio Bouza	
Originales	Bacteriemias por anaerobios estrictos	21
	Carmen Piña Delgado, Margarita Bolaños Rivero, María Nieves Carmona Tello, Catalina Jesús Ramírez Estupiñán, Pilar Michele Hernández Cabrera, Isabel De Miguel Martínez	
	Aspectos epidemiológicos y de manejo clínico relativos a las Infecciones del tracto urinario diagnosticadas en urgencias en pacientes mayores en España: Resultados del estudio EDEN-36	28
	Octavio José Salmerón Béliz, Elia Pérez-Fernández, Óscar Miró, Sira Aguiló, Guillermo Burillo-Putze, Aitor Alquézar-Arbé, Cesáreo Fernández-Alonso, Javier Jacob, Francisco Javier Montero Pérez, Alejandro Melcon Villalibre, Sandra Cuerpo Cardeñosa, Leticia Serrano Lázaro, María Caballero Martínez, Esther Muñoz Soler, Inmaculada Bajo Fernández, Ana Isabel Castuera Gil, Rocío Hernando González, Albert Carbó-Jordá, Irene Cabrera Rodrigo, Belén Gros Bañeres, Carlos Romero Carrete, Rafaela Ríos Gallardo, Alejandro Cortés Soler, Emma González Nespereira, Ángel García García, José Ramón Oliva Ramos, Lucía Hinojosa Díaz, Juan González Del Castillo, En Nombre De Los Investigadores De La Red Spanish Investigators In Emergency Situations Team (Siesta)	
	Eficacia, seguridad y resultados reportados por pacientes del tratamiento con la combinación de dosis fija de bictegavir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en personas que viven con VIH en Argentina: la cohorte BICTARG	40
	Diego Cecchini, Martín Brizuela, María Soledad Seleme, María Verónica Mingrone, Gastón Copertari, Brenda Bacelar, Romina Mauas, Edgardo Bottaro, Isabel Cassetti	
	Evaluación del manejo de la infección por <i>Clostridioides difficile</i> como factor de riesgo de recidiva. Un estudio observacional retrospectivo	48
	José M ^a Barbero Allende, Iván Ureña, Leticia Cañivano, Sara García, Cristina Paz, Álvaro Olmo-Ruiloba, Koldo Jauregi, Sandra Coronado, Lucas López Requejo, Laura Porcel, Verónica Perea, María Irigoyen, Juliana Cano, Aurea García, Elena León, Nerea Fernández-Domingo, Paloma Lanchares, Bryan Lino, Marta Ortolá, Ana Lizasoain, Virginia Sánchez, Coral Arévalo-Cañas, Juan Arévalo-Serrano	

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 38
Número 1
Febrero 2025

Original breve	Sensibilidad mantenida a fosfomicina en aislados urinarios extrahospitalarios de <i>Escherichia coli</i>. Alta asociación de la resistencia a fosfomicina con la edad y la producción de BLEE	55
	Elena Hidalgo, Ana González-Torralba, Jimena Ramón, Juan-Ignacio Alós	
Cartas al Director	Comparación del kit de PCR AmpliSens® HCV genotype-FRT-g-1-6 con el ensayo Abbott® Real Time HCV genotype II para el genotipado del virus de la hepatitis C	59
	Alfredo Maldonado-Barrueco, Claudia Sanz-González, Ana Avellón, Dolores Montero-Vega, Cristina Vídales-Míguez, Laura Carisimo-Benavente, Iker Falces-Romero	
	Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica por <i>Enterococcus faecium</i> resistente a vancomicina con genotipo VanA/VanB	62
	Ignacio Pérez-Catalán, Celia Roig-Martí, Bárbara Gomila-Sard, Teresa Cebolla-Beltrán, Pilar Ortí-Juan, Sergio Fabra-Juana, Ricardo-Alfredo Córdoba-Rojas, Jorge Usó-Blasco, María-Dolores Bellés-Medall	
	¿Una simple celulitis tras podar el jardín?: A propósito de un caso	64
	Ander Uribarri, Marta Lorente-Escudero, Cristina Vázquez, Lucía Lozano-Vicario	
	Absceso esplénico por <i>Coprobacillus cateniformis</i>. A propósito de un caso	67
	Fátima Vioque, Daniel Tena	
	Prevalencia de infección anal por virus del papiloma humano en hombres que tienen sexo con hombres y sus factores clínico-epidemiológicos asociados	70
	María José Muñoz-Davila, Carmen Candel-Perez, Eva García Villalba, María Angeles Muñoz Pérez	
	Visión microbiológica de la cavidad anoftálmica	72
	Laura Rita Iotti, Mónica De Frutos, Irene Bermúdez-Castellanos, Verónica Rodríguez López, José M. Eiros	

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 38
Number 1
February 2025

In Memoriam	DR. MARTIN SKIRROW Manuel López-Brea	
Review	Strengths and weaknesses of computerized clinical decision support systems: insights from a digital control center (C3 COVID-19) for early and personalized treatment for COVID-19	1
	Tommaso Francesco Aiello, Christian Teijon-Lumbreras, Antonio Gallardo-Pizarro, Patricia Monzó-Gallo, Ana Martínez-Urrea, Guillermo Cuervo, Ana Del Rio, Marta Hernández-Meneses, Laura Morata, Josep Mensa, Alex Soriano, Carolina Garcia-Vidal	
	Diagnostic and prognostic value of time to positivity in blood cultures. An opinion paper	8
	Paola Maffezzoli, Martha Kestler, Almudena Burillo, Silvia Corcione, Francesco Giuseppe De Rosa, Patricia Muñoz, Emilio Bouza	
Originals	Bacteremia due to strict anaerobes	21
	Carmen Piña Delgado, Margarita Bolaños Rivero, María Nieves Carmona Tello, Catalina Jesús Ramírez Estupiñán, Pilar Michele Hernández Cabrera, Isabel de Miguel Martínez	
	Epidemiological and clinical management aspects related to urinary tract infections diagnosed in the emergency department in elderly patients in Spain: Results of the EDEN-36 study	28
	Octavio José Salmerón Béliz, Elia Pérez-Fernández, Óscar Miró, Sira Aguiló, Guillermo Burillo-Putze, Aitor Alquézar-Arbé, Cesáreo Fernández-Alonso, Javier Jacob, Francisco Javier Montero Pérez, Alejandro Melcon Villalibre, Sandra Cuerpo Cardeñosa, Leticia Serrano Lázaro, María Caballero Martínez, Esther Muñoz Soler, Inmaculada Bajo Fernández, Ana Isabel Castuera Gil, Rocío Hernando González, Albert Carbó-Jordá, Irene Cabrera Rodrigo, Belén Gros Bañeres, Carlos Romero Carrete, Rafaela Ríos Gallardo, Alejandro Cortés Soler, Emma González Nespereira, Ángel García García, José Ramón Oliva Ramos, Lucía Hinojosa Díaz, Juan González del Castillo, En nombre de los investigadores de la red Spanish Investigators in Emergency Situations TEam (SIESTA)	
	Effectiveness, safety, and patient-reported outcomes of treatment with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination in people living with HIV in Argentina: the BICTARG cohort	40
	Diego Cecchini, Martín Brizuela, María Soledad Seleme, María Verónica Mingrone, Gastón Copertari, Brenda Bacelar, Romina Mauas, Edgardo Bottaro, Isabel Cassetti	
	Evaluation of the management of <i>Clostridioides difficile</i> infection as a risk factor for recurrence. A retrospective observational study	48
	José M ^a Barbero Allende, Iván Ureña, Leticia Cañivano, Sara García, Cristina Paz, Álvaro Olmo-Ruiloba, Koldo Jauregi, Sandra Coronado, Lucas López Requejo, Laura Porcel, Verónica Perea, María Irigoyen, Juliana Cano, Aurea García, Elena León, Nerea Fernández-Domingo, Paloma Lanchares, Bryan Lino, Marta Ortolá, Ana Lizasoain, Virginia Sánchez, Coral Arévalo-Cañas, Juan Arévalo-Serrano	

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 38
Number 1
February 2025

Brief Report	Maintained susceptibility to fosfomycin in extra-hospitalary urinary isolates of <i>Escherichia coli</i>. Strong association of fosfomycin resistance with age and ESBL production	55
	Elena Hidalgo, Ana González-Torralba, Jimena Ramón, Juan-Ignacio Alós	
Letters to the editor	Comparison of AmpliSens® HCV genotype-FRT-g-1-6 PCR kit with Abbott® Real Time HCV genotype II assay for hepatitis C virus genotyping	59
	Alfredo Maldonado-Barrueco, Claudia Sanz-González, Ana Avellón, Dolores Montero-Vega, Cristina Vidales-Míguez, Laura Carisimo-Benavente, Iker Falces-Romero	
	Infective endocarditis on prosthetic valve due to vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> with VanA/VanB genotype	62
	Ignacio Pérez-Catalán, Celia Roig-Martí, Bárbara Gomila-Sard, Teresa Cebolla-Beltrán, Pilar Ortí-Juan, Sergio Fabra-Juana, Ricardo-Alfredo Córdoba-Rojas, Jorge Usó-Blasco, María-Dolores Bellés-Medall	
	A simple cellulitis after pruning the garden? A case report	64
	Ander Uribarri, Marta Lorente-Escudero, Cristina Vázquez, Lucía Lozano-Vicario	
	Splenic abscess caused by <i>Coprobacillus cateniformis</i>. A case report.	67
	Fátima Vioque, Daniel Tena	
	Prevalence of anal infection by human papillomavirus in men who have sex with men and its associated clinical and epidemiological factors	70
	María José Muñoz-Davila, Carmen Candell-Perez, Eva García Villalba, María Angeles Muñoz Pérez	
	Microbiological view of the anophthalmic cavity	72
	Laura Rita Iotti, Mónica de Frutos, Irene Bermúdez-Castellanos, Verónica Rodríguez López, José M. Eiros	

In Memoriam

DR. MARTIN SKIRROW

El 26 de diciembre de 2024, falleció en Inglaterra el Dr. Martin Skirrow, la noticia me produjo una pena considerable.

Nos conocimos en el Hospital de Worcester (Inglaterra) en el año 1982, donde trabajaba como jefe del Servicio de Microbiología y al que me había invitado para conocer sus trabajos sobre *Campylobacter*, bacteria entonces de reciente implicación en el síndrome diarreico.

En 1977, Martin Skirrow publicó en la revista British Medical Journal su trabajo titulado "*Campylobacter* enteritis a 'new disease'", en el que se describía el hallazgo de bacterias curvadas en las heces de un niño de un mes de edad que presentaba un cuadro de diarrea acuosa y que requirió hidratación intravenosa.

Este trabajo me llamó la atención y comencé la búsqueda de *Campylobacter* en las heces diarreicas de niños en Madrid, no sin los inconvenientes de lograr su cultivo en las condiciones de microaerofilia que el Dr. Skirrow describía en su trabajo. Como más hace el que quiere que el que puede, conseguí su cultivo mediante la incubación de placas de agar sangre en un bote metálico de leche en polvo, que utilizábamos entonces como suplemento alimenticio de mi hija de seis meses. La microaerofilia requerida para cultivar estas bacterias se conseguía introduciendo en el recipiente una vela encendida, que se apagaba al cerrarlo, consumiéndose el oxígeno y liberándose CO₂, a los pocos días aparecieron unas colonias en las placas incubadas a 37°C, en la tinción de Gram se visualizaban bacterias curvadas similares a las descritas por el Dr. Skirrow en su trabajo.

Publiqué este hallazgo en 1979 en la centenaria revista "Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene" con el título "*Campylobacter* enteritis in Spain".

El Dr. Skirrow conocía este trabajo y así me lo mostró en mi estancia en su laboratorio, mi sorpresa fue grande porque se encontraba junto con otros en una carpeta que ponía "tercer mundo", me propuse entonces dar a conocer a Martin Skirrow, no solo mi trabajo, sino también mi país, España, que no estaba en el tercer mundo.

En 1982 le invité a que diera una conferencia sobre *Campylobacter* en el Hospital Nacional de Enfermedades Infecciosas (Hospital del Rey), ser el traductor de un científico tan importante y ser su introductor en nuestro país, fue para mí, un joven médico microbiólogo, algo muy especial. No pensé entonces que el Dr. Skirrow llegara a sentir tanta admiración por nuestro país. A partir de entonces, siempre aceptó las múltiples invitaciones que le hice para que nos hablara de su experiencia científica.

Su proximidad como persona y como científico era excepcional, siempre estaba dispuesto a compartir su saber con el

On December 26, 2024, Dr. Martin Skirrow passed away in England, the news caused me considerable grief.

We met at Worcester Hospital (England) in 1982, where he worked as head of the Microbiology Service, and to which he had invited me to learn about his work on *Campylobacter*, a bacterium then recently implicated in diarrheal syndrome.

In 1977, Martin Skirrow published in the British Medical Journal his work entitled "*Campylobacter* enteritis a 'new disease', in which he described the finding of curved bacteria in the stool of a one-month-old child who presented with watery diarrhea and required intravenous hydration.

This work caught my attention, and I began the search for *Campylobacter* in the diarrheal feces of children in Madrid, not without the inconvenience of achieving its culture in the microaerophilic conditions that Dr. Skirrow described in his work. As he who wills does more than he who can, I achieved their culture by incubating blood agar plates in a metal jar of powdered milk, which we were then using as a food supplement for my six-month-old daughter. The microaerophilia required to cultivate these bacteria was achieved by introducing a lighted candle into the container, which was extinguished when the container was closed, consuming oxygen and releasing CO₂. A few days later, colonies appeared on the plates incubated at 37°C, and the Gram stain showed curved bacteria similar to those described by Dr. Skirrow in his work.

I published this finding in 1979 in the centenary journal "Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene" under the title "*Campylobacter* enteritis in Spain".

Dr. Skirrow knew about this work and showed it to me during my stay in his laboratory. My surprise was great because it was found together with others in a folder marked "third world", so I decided to let Martin Skirrow know, not only about my work but also about my country, Spain, which was not in the third world.

In 1982, I invited him to give a lecture on *Campylobacter* at the National Hospital of Infectious Diseases (Hospital del Rey), to be the translator of such an important scientist and to be his introducer in our country, was for me, a young microbiologist, something very special. I did not think then that Dr. Skirrow would come to feel so much admiration for our country. From then on, he always accepted my many invitations to talk to us about his scientific experience.

His closeness as a person and as a scientist was exceptional, he was always willing to share his knowledge with anyone who wanted to learn, regardless of their scientific or social level.

His knowledge of *Campylobacter* was of great help for the subsequent discovery of *Helicobacter* by the Australian

In Memoriam

que quisiera aprender, independientemente de su nivel científico o social.

Sus conocimientos sobre *Campylobacter* fueron de gran ayuda para el posterior descubrimiento de *Helicobacter* por los médicos australianos Barry Marshall y Robin Warren, a los que se les concedió el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2005.

El Dr. Marshall, que trabajaba en el Royal Perth Hospital (Australia), visitó al Dr. Skirrow en Worcester para mostrarle sus hallazgos y pedirle su opinión acerca de la importancia de su descubrimiento. Al principio pocos científicos prestaron mucha atención a lo que afirmaban los médicos australianos, pero el Dr. Skirrow sí les creyó.

En el "II International Workshop on *Campylobacter* Infections" celebrado en Bruselas en 1983, el Dr. Skirrow me llevó a que viera un poster que presentaba el Dr. Marshall, en el que describía la presencia de lo que él denominó "*Campylobacter pyloridis*" en la mucosa gástrica de enfermos con úlcera gastroduodenal, resaltando su importancia.

El tiempo pasó y los que creíamos en este hallazgo comenzamos a trabajar para poder aislar *Helicobacter* en las biopsias gástricas. La etiología de la úlcera gastroduodenal estaba cambiando gracias a este descubrimiento, se demostró entonces que había que tratar con antibióticos para erradicar la bacteria y curar esta patología.

Ha sido un honor para mí haber conocido y compartido largas conversaciones con el Dr. Skirrow, no solo profesionales sino también sobre muchos otros temas. Todos los años me enviaba un Christmas de felicitación, al que yo respondía con otro. Este año de 2024, no llegó.

Falleció después de una larga vida, llena de amor a la ciencia y a las personas.

Manuel López-Brea

Ex jefe de Servicio de Microbiología del Hospital de la Princesa y ex profesor de la Universidad Autónoma de Madrid.

physicians Barry Marshall and Robin Warren, who were awarded the Nobel Prize in Medicine and Physiology in 2005.

Dr. Marshall, who was working at the Royal Perth Hospital (Australia), visited Dr. Skirrow in Worcester to show him his findings and ask his opinion about the importance of his discovery. At first, few scientists paid much attention to the Australian doctors' claims, but Dr. Skirrow believed them.

At the "II International Workshop on *Campylobacter* Infections" held in Brussels in 1983, Dr. Skirrow took me to see a poster presented by Dr. Marshall, in which he described the presence of what he called "*Campylobacter pyloridis*" in the gastric mucosa of patients with gastroduodenal ulcer, highlighting its importance.

Time passed and those of us who believed in this finding began to work to isolate *Helicobacter* in gastric biopsies. The etiology of gastroduodenal ulcer was changing thanks to this discovery, it was then demonstrated that it was necessary to treat with antibiotics to eradicate the bacterium and cure this pathology.

It has been an honor for me to have met and shared long conversations with Dr. Skirrow, not only professionally but also on many other topics. Every year he would send me a congratulatory Christmas, to which I would reply with another one. This year, 2024, did not come.

He passed away after a long life, full of love for science and people.

Manuel López-Brea

Former head of the Microbiology Department of the Hospital de la Princesa and former professor at the Universidad Autónoma de Madrid.

Tommaso Francesco Aiello¹ 
Christian Teijon-Lumbreras¹ 
Antonio Gallardo-Pizarro¹ 
Patricia Monzó-Gallo¹ 
Ana Martínez-Urrea¹
Guillermo Cuervo¹ 
Ana Del Río¹ 
Marta Hernández-Meneses¹ 
Laura Morata¹ 
Josep Mensa¹ 
Alex Soriano^{1,2} 
Carolina García-Vidal^{1,2} 

Strengths and weaknesses of computerized clinical decision support systems: insights from a digital control center (C3 COVID-19) for early and personalized treatment for COVID-19

¹Infectious Diseases Department, Hospital Clinic of Barcelona-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

²CIBERINF, CIBER in Infectious Diseases, Spain

Article history

Received: 4 September 2024; Revision Requested: 13 September 2024; Revision Received: 18 September 2024; Accepted: 20 September 2024; Published: 29 October 2024

ABSTRACT

Clinical Decision Support Systems (CDSS) are computer-based tools that leverage the analysis of large volumes of health data to assist healthcare professionals in making clinical decisions, whether preventive, diagnostic, or therapeutic. This review examines the impact of CDSS on clinical practice, highlighting both their potential benefits and their limitations and challenges. We detail the experience of clinical medical professionals in the development of a virtual control center for COVID-19 patients (C3 COVID-19) in Spain during the SARS-CoV-2 pandemic. This tool enabled real-time monitoring of clinical data for hospitalized COVID-19 patients, optimizing personalized and informed medical decision-making. CDSS can offer significant advantages, such as improving the quality of inpatient care, promoting evidence-based clinical and therapeutic decision-making, facilitating treatment personalization, and enhancing healthcare system efficiency and productivity. However, the implementation of CDSS presents challenges, including the need for physicians to become familiar with the systems and software, and the necessity for ongoing updates and technical support of the systems.

KEYWORDS: Clinical Decision Support Systems, Artificial Intelligence, COVID19.

Luces y sombras de los sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica: experiencia de un centro de control virtual (C3 COVID-19) para el tratamiento precoz y personalizado de pacientes con COVID-19

RESUMEN

Los sistemas informáticos de soporte a la decisión clínica son herramientas informáticas basadas en el análisis de grandes volúmenes de datos sanitarios, diseñadas para asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas, ya sean preventivas, diagnósticas o terapéuticas. Esta revisión examina el impacto de los sistemas de apoyo a la decisión en la práctica clínica, destacando tanto sus beneficios potenciales como sus limitaciones y desafíos. Para ello se describe la experiencia de un grupo de profesionales clínicos en el desarrollo de un centro de control virtual para pacientes con COVID-19 (C3 COVID-19) en España durante la pandemia provocada por el coronavirus SARS-CoV-2. Esta herramienta permitió el seguimiento en tiempo real de los datos clínicos de los pacientes hospitalizados por COVID-19, optimizando la toma de decisiones médicas personalizadas e informadas. Los sistemas de soporte a la decisión clínica pueden ofrecer beneficios significativos, como mejorar la calidad de la atención al paciente ingresado, promover la toma de decisiones clínicas y terapéuticas basadas en la evidencia, facilitar la personalización del tratamiento y aumentar la eficiencia y productividad del sistema sanitario. Sin embargo, la implementación de los sistemas informáticos de soporte a la decisión clínica conlleva desafíos, como la necesidad de que los médicos se familiaricen con los sistemas y programas informáticos y la necesidad de actualización y soporte técnico continuo de estos sistemas.

PALABRAS CLAVE: Sistemas Informáticos de Apoyo a la Decisión, Inteligencia artificial, COVID19

Correspondence:
Carolina García-Vidal
Infectious Diseases Department, Hospital Clinic of Barcelona-IDIBAPS, University of Barcelona.
Carrer de Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain.
E-mail: cgarcia@clinic.cat

INTRODUCTION

In this review, we aim to acquaint clinicians with Clinical Decision Support Systems (CDSS) by exploring their benefits and limitations. We focus on insights gained from clinical practitioners who were involved in developing a patient Control Center for COVID-19 (C3 COVID-19) during the SARS-CoV-2 pandemic.

DEFINITION AND TYPES OF DECISION SUPPORT SYSTEMS

CDSS are computer-based tools designed to assist healthcare professionals in clinical decision-making [1]. These systems analyze large volumes of healthcare data providing customized assessments and recommendations to assist the clinician in making informed decisions [2]. In particular, the integration of the ability of CDSS to process and analyze large volumes of data, identify patterns, and generate evidence-based recommendations and the clinician's expertise and clinical experience may enhance diagnostic accuracy, personalize treatment plans, and optimize patient outcomes.

In the following sections, we provide examples of these systems, categorized by their distinct approaches:

1. Rule-Based Systems: knowledge-based systems that utilize data extracted from other sources to develop and apply contextual knowledge through predefined rules [3]. In healthcare domain, rule-based CDSS utilize a set of predefined rules created by physicians and/or programmers to display patient information in an organized and categorized manner, facilitating decision-making. The results that come from the rules can be used as recommendations or alerts. This approach was used by our group in the creation of the patient Control Center for COVID-19 (C3 COVID-19).

2. Case-Based Systems: artificial intelligence tools that use past cases in solving similar problems [4]. In healthcare domain, case-based CDSS compare the current patient's data (such as symptoms, comorbid conditions, treatments, time gaps) with comparable items stored in a database to offer recommendations taken from similar cases. The most important aspect of this approach is that these systems need to be validated in a real-world settings. Case-based systems have been successfully used in medicine for improving diagnosis of rare diseases by comparing with previous cases, achieving accurate diagnosis and classification for liver diseases, indexing images according to their radiologic content [5–7].

3. Statistical and Machine Learning Model-Based Systems: employ machine learning techniques and statistical analysis to identify patterns in data and predict outcomes. These results can be integrated into a computational tool that provides alerts to physicians or is available in a format such as an application or website for consultation by healthcare professionals. These systems have important applications in various healthcare domains including diagnosis, treatment

planning, prognostics, medications management, and patient monitoring [8].

4. Systems Integrated into Electronic Health Records (EHR): these systems are integrated directly into EHR systems to provide real-time recommendations during the clinical workflow [9]. An example of these systems could be alerts for drug interactions at the time of prescription, suggestions for cheaper medications alternatives, alerts for reducing test duplication [10].

GENERAL BENEFITS OF DSS IN MEDICINE AND THEIR EVOLUTION OVER THE DECADES

CDSS in medicine hold significant potential as powerful tools for enhancing the delivery of healthcare. The general benefits of implementing these systems include: 1) Improving the quality of patient care through objective data utilization and mechanisms to minimize medical errors; 2) Increasing efficiency and productivity by automating routine tasks and swiftly providing relevant information to reduce healthcare costs; 3) Enabling personalized treatment through the analysis of large datasets and predictions based on artificial intelligence algorithms; and 4) Promoting evidence-based decision-making by integrating clinical research and guidelines.

The concept of CDSS first emerged in the 1950s, representing the pioneering efforts to incorporate informatics into clinical decision-making processes [11]. One of the pioneering systems was MYCIN, an antibiotic selection support system, developed in the 1970s at Stanford University [12]. MYCIN was an early expert system in artificial intelligence, meticulously developed over a span of 5–6 years to support the management of infectious diseases through the application of 500 predefined rules. The primary objective of MYCIN was to identify bacterial pathogens responsible for infections and to recommend suitable antibiotics and dosages adjusted to the patient's weight. Additionally, the system was capable of alerting clinicians to critical conditions such as meningitis or bacteremia. MYCIN functioned by requiring users to answer a series of binary (yes/no) questions. Despite achieving a diagnostic accuracy of approximately 70%, MYCIN's adoption was impeded by several factors, including concerns about the high cost of implementation, legal liabilities associated with incorrect diagnoses, and general skepticism about the efficacy of CDSS in clinical settings [13–15]. Table 1 provides an overview of significant advancements in DSS technology from the 1970s to the present.

HEALTH DATA: THE FOUNDATION OF DECISION SUPPORT SYSTEMS IN MEDICINE

Health data serves as the cornerstone of clinical decision support systems (CDSS) in medicine. In recent years, there has been a profound transformation in health data management, transitioning from the digitization of medical records within healthcare facilities to the widespread adoption of wearable technologies, such as smartwatches and health sensors

Table 1 Significant advancements in DSS technology from the 1970s to the present.			
Decade	Technology	Examples of DSS	Strengths and weaknesses
1970s	Rule-Based Systems Integration with Hospital Systems DSS for Specific Therapies	Tools for differential diagnosis in internal medicine: - Internist-1 - QMR (Quick Medical Reference) Tool for alerts and reminders: - HELP (Health Evaluation through Logical Processing) Tool to assist in chemotherapy treatment planning: - ONCOCIN	Strengths: advanced diagnostic capabilities; integration of extensive medical knowledge; valuable educational tool; significant research impact. Weaknesses: limited to internal medicine; complex interface; dependence on rule-based logic; data integration challenges; Resistance to adoption
1980s	Advances in Artificial Intelligence and Machine Learning DSS for Chronic Disease Management Use of Relational Databases	Tools for differential diagnosis in internal medicine: - DXplain Tool for management of chronic diseases as diabetes: - System CASS (Computer Aided System for Staging)	Strengths: extensive differential diagnosis capabilities; effective integration of patient symptoms and data; useful for educational purposes; assists in long-term care planning; useful for monitoring disease progression. Weaknesses: limited by the quality and scope of input data; complexity in system integration; significant user training; limited generalizability beyond chronic diseases
1990s 2000s	Integrated EHR and DSS Expansion of Predictive Algorithms Evidence-Based DSS	Tools to incorporate evidence-based guidelines and clinical practice recommendations in CDSS: - HL7 & CDA	Strengths: to allow exchange of clinical documents between those involved in the care of a patient; re-use of clinical data for public health reporting, quality monitoring, patient safety Weaknesses: complex structure; limited interoperability; overhead and performance issues; difficulty in parsing and analyzing data; adoption and implementation costs
2010s	Big Data and Predictive Analytics Advanced AI and Deep Learning DSS for Personalized Medicine	Tools for treatment recommendations: - Watson for Oncology: cancer treatment recommendations. Tools for Precision Medicine: - IBM Watson Health: personalization treatment based on genomic analysis - Google's DeepMind Health	Strengths: to allow exchange of clinical documents between those involved in the care of a patient; re-use of clinical data for public health reporting, quality monitoring, patient safety Weaknesses: dependence on data quality; limited understanding of nuances; adaptation to local practices; clinical acceptance and trust; high costs and resource requirements; transparency and explainability
2020s to present	Telemedicine and DSS Integration with Wearable Devices Expansion of Explainable AI	Tools for remote consultations and rapid decision support: - Telestroke Networks Tools to assist in interpreting medical images: - Explainable AI in Radiology Wearable devices: - Apple Watch and AFib Detection	Strengths: continuous monitoring; patient engagement; data integration; improved adoption; transparency Weaknesses: data overload; privacy concerns; potential for over-reliance; incomplete explanations

[16–18]. These devices have become essential components of both patient lifestyles and healthcare systems [19,20].

A significant milestone in the evolution of digital health is the advent of EHRs. In the 1990s, several regions in Spain initiated efforts to digitize medical records, although these efforts were fragmented and lacked standardization. At the turn of the 21st century, the Spanish government launched the 'Plan

Avanza' (2005), with the goal of modernizing healthcare services through the implementation of EHRs and the integration of information technologies [21]. Regions such as Catalonia, Basque Country, Madrid, and Andalusia emerged as pioneers in developing their own EHR systems [22]. Notably, Catalonia introduced the Shared Clinical History of Catalonia (HCCC), which facilitates comprehensive access to patient information

Table 2	Key points where data quality can be compromised
Key Points	
1. Data Extraction	
2. Data Reorganization	
3. Data Cleaning	
4. Data Integration	
5. Data Loading into the Final Tool	
6. Creation and Correction of Definitions	
7. Dataset Utilization	

across various levels of care [23,24]. Efforts have since been underway to consolidate regional EHRs into a unified platform, though significant challenges in achieving system integration persist [25].

Access to EHR data offers a rich resource for medical and epidemiological research and for the development of DSS in medicine. However, managing this data involves several challenges [26]. Ensuring the security and privacy of patient data is paramount, particularly in light of increasing cyber threats and data breaches [27]. Additionally, maintaining data quality is crucial [28]. Regulations concerning the validation of data quality in big data vary across jurisdictions and sectors, with no universally established guidelines [29,30]. Table 2 delineates the key steps involved in processing data from EHR extraction to potential utilization. These steps highlight various scenarios requiring meticulous management to ensure high-quality outcomes. The efficacy of any computerized tool is contingent upon the quality of the data it utilizes. Furthermore, identifying the most relevant data for specific fields can guide initial efforts in developing artificial intelligence programs with highly pertinent data and in selecting optimal data extraction strategies from EHRs. A recent study conducted by our group revealed that structured variables are pivotal for research in infectious diseases, while unstructured [31]. In the field of infectious diseases, the most critical unstructured data pertains to clinical manifestations. These data could be more effectively organized through the use of semi-structured medical records that target specific symptoms.

THE COVID-19 CONTROL CENTER

The COVID-19 pandemic presented a profound challenge to numerous countries and their healthcare systems. A substantial number of patients, many with severe conditions, required hospitalization and/or admission to intensive care units within a brief period, especially during the early stages of the pandemic [32]. The initial years were particularly challenging for physicians, who had to rapidly acquire knowledge about

the behavior of a novel infectious disease while simultaneously managing numerous critically ill patients. Physicians from diverse specialties were frequently tasked with assuming new roles, serving as the primary caregivers for these patients. This situation posed a significant challenge, as the complexity of coordinating care led to variability in treatments, making it difficult to uniformly apply the latest medical knowledge on disease management across all involved professionals. In response to these challenges, we developed an informatics tool that streamlined the management of patient clinical information. A medical team from our hospital's Infectious Diseases Department collaborated with the IT Department to access real-time data from EHRs. We developed a virtual control center for all patients hospitalized with COVID-19, known as the COVID-19 Control Center (C3). This system received crucial demographic, clinical, laboratory, microbiological, treatment, and prognostic data from EHRs. An IT consultant was engaged to design and implement both the web and mobile applications for C3. This tool categorized COVID-19 patients using real-time laboratory parameters and vital signs extracted from the hospital's software. It classified patients into distinct subgroups—such as clinical stability, viral pattern, inflammatory pattern, co-infection pattern, or thrombotic pattern—based on clinical patterns developed by our physicians and previously published [33–35]. This tool enabled infectious disease specialists to review data for all hospitalized patients and offer guidance to the attending physicians. The C3 system facilitated the identification of several scenarios that could be optimized under expert supervision: 1) ensuring the appropriateness of patient treatments, 2) pinpointing the most critically ill patients for specialized oversight, 3) analyzing diverse patient patterns and the corresponding therapeutic strategies, 4) identifying clinically stable patients to recommend discharge, and 5) gathering data for the advancement of various research initiatives. Figures 1 and 2 illustrate the display of these tools on our computer screens and mobile devices, respectively. The C3 system offered numerous advantages. It allowed for effective real-time monitoring of patient progression, enabling the administration of personalized therapies. Furthermore, the C3 system generated valuable data that supported the execution of several research studies. With the support of a substantial European grant, it was demonstrated that the tool could be integrated into the IT systems of other hospitals with minimal adjustments, allowing for seamless data transfer from these centers. The project was recognized with the EIT Health Innovation Award in 2020. However, the development of this clinical decision support tool highlighted several limitations that should be carefully considered by those planning to undertake similar projects. The primary consideration is that C3 was a decision support system developed by our hospital's physicians, grounded in their acquired knowledge and the routine application of the hospital's protocols. Consequently, physicians at our center, who were well-acquainted with the system's patterns, found it highly familiar and usable. However, when the system was deployed to other hospitals both nationally and internationally, we encountered a range of responses. Some centers welcomed the tool with enthusiasm, while others were more indifferent.

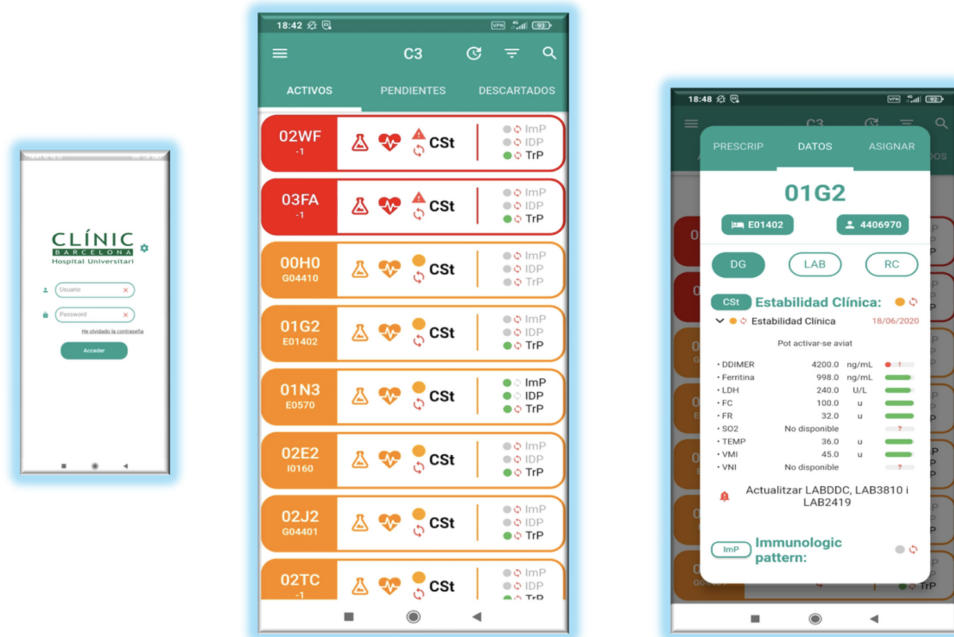


Figure 1 | Screenshot of the COVID-19 Control Center (C3) on computer monitors at our facility.



Figure 2 | Screenshot of the COVID-19 Control Center (C3) on corporate mobile phone screens.

In the latter centers, the tool's effectiveness was diminished by the physicians' lack of familiarity with the identified clinical patterns. This underscores a crucial consideration: CDDS should be developed in collaboration with the physicians who will use them or should adhere to well-established standards. Tools that do not align with clinicians' practices are unlikely to be adopted.

Another significant limitation is that once a computerized decision support system is developed and integrated into hospital systems, it requires continuous, 24/7 maintenance. Real-time data evaluation systems are susceptible to occasional downtimes that need prompt resolution. Consequently, hospital administration must approve the integration of such systems,

and the hospital's IT departments must be equipped with the necessary resources for ongoing maintenance. Lastly, during the challenging period of the COVID-19 pandemic, hospitals experienced numerous modifications, including the continuous establishment of new areas to accommodate patients. These new spaces were not always seamlessly integrated with existing hospital IT systems. Consequently, in some centers where the C3 system was already operational, certain data groups, such as clinical vital signs, could not be incorporated into the tool. This omission led to gaps in the programming algorithms and affected the tool's overall efficiency. In summary, CDSS are crucial tools designed to aid healthcare professionals in making more objective and efficient clinical decisions through the analysis of extensive health data. Our experience developing the COVID-19 Control Center (C3) during the pandemic demonstrated its effectiveness in providing real-time oversight of clinical information and supporting informed, personalized medical decision-making. Nonetheless, several challenges emerged, including the necessity for physicians to become acquainted with the tool and the ongoing requirement for meticulous maintenance of the informatics systems.

FUNDING

This study has been co-funded by the European Regional Development Fund (EDRD). CG-V [FIS PI21/01640] has received research grants from the Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III. Project PI21/01640 has been funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) and co-funded by the European Union. This work was co-funded by a research grant (SGR 01324 Q5856414G) from the AGAUR (Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación) of Catalunya. TF-A has received a pre-doctoral grant supported by the Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III [RH RH042953]. The present study is co-financed by the Instituto de Salud Carlos III, with file code CM23/00277, under the Resolution of the Directorate of the Instituto de Salud Carlos III, O.A., M.P. of December 13, 2023, granting the Rio Hortega Contracts, and co-financed by the European Union and by the European Social Fund Plus (ESF+).

CONFLICT OF INTEREST

CG-V has received honoraria for talks on behalf of Gilead Science, MSD, Pfizer, Janssen, Novartis, Basilea, GSK, Shionogi, AbbVie, and Advanz Pharma, and a grant support from Gilead Science, Pfizer, GSK, MSD, and Pharmamar. AS has received honoraria for talks on behalf of Merck Sharp and Dohme, Pfizer, Novartis, Angelini, Menarini, and Gilead Science as well as grant support from Pfizer and Gilead Science. JM received honoraria for talks on behalf of Merck Sharp and Dohme, Pfizer, Novartis, and Angelini. OP has received honoraria for talks on behalf of BMS and Qiagen and expertise for Sanofi. TF-A has received funding from Gilead Science, Pfizer, Pharmamar to support registration and travel expenses for attending scientific conferences.

REFERENCES

- Osheroff J, Teich JM, Levick D, Saldana L, Velasco F, Sittig DF, et al. *Improving Outcomes with Clinical Decision Support: An Implementer's Guide*. 2nd Edito. Chicago: CRC Press; 2012.
- Sim I, Gorman P, Greenes RA, Haynes RB, Kaplan B, Lehmann H, et al. *Clinical Decision Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine*. *J Am Med Inform Assoc*. 2001 Nov-Dec;8(6):527-34. doi: 10.1136/jamia.2001.0080527. PMID: 11687560; PMCID: PMC130063
- Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med* 2020;3. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y>.
- Paruchuri VA, Granville BC. A Case-Based Reasoning System for Aiding Physicians in Decision Making. *Intell Inf Manag* 2020;12:63-74. <https://doi.org/10.4236/iim.2020.122005>.
- Gierl L, Stengel-Rutkowski S. Integrating consultation and semi-automatic knowledge acquisition in a prototype-based architecture: Experiences with dysmorphic syndromes. *Artif Intell Med* 1994;6:29-49. [https://doi.org/10.1016/0933-3657\(94\)90056-6](https://doi.org/10.1016/0933-3657(94)90056-6).
- Chuang CL. Case-based reasoning support for liver disease diagnosis. *Artif Intell Med* 2011;53:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2011.06.002>.
- Perner P. An architecture for a CBR image segmentation system. n.d.
- Çubukçu HC, Topcu D, Yenice S. Machine learning-based clinical decision support using laboratory data. *Clin Chem Lab Med* 2024;62:793-823. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1037>.
- van der Linden H, Diepen S, Boers G, Tange H, Talmon J. Towards a Generic Connection of EHR and DSS. *Stud Health Technol Inform*. 2005;116:211-6.
- Pruszydło MG, Walk-Fritz SU, Hoppe-Tichy T, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Development and evaluation of a computerised clinical decision support system for switching drugs at the interface between primary and tertiary care. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-137>.
- Chen Z, Liang N, Zhang H, Li H, Yang Y, Zong X, et al. Harnessing the power of clinical decision support systems: Challenges and opportunities. *Open Heart* 2023;10. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002432>.
- Buchanan BG, Shortliffe EH. *Knowledge Engineering. Rule Based Expert Systems: The Mycin Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project*. The Addison-Wesley Series in Artificial Intelligence. 1984:148-59.
- Yu VL, Fagan LM, Wraith SM, Clancey WJ, Scott AC, Hannigan J, et al. Antimicrobial Selection by a Computer: A Blinded Evaluation by Infectious Diseases Experts. *JAMA* 1979;242:1279-82. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1979.03300120033020>.
- Yu VL, Buchanan BG, Shortliffe EH, Wraith SM, Davis R, Scott AC, et al. Evaluating the performance of a computer-based consultant. *Comput Programs Biomed* 1979;9:95-102. [https://doi.org/10.1016/0010-468X\(79\)90022-9](https://doi.org/10.1016/0010-468X(79)90022-9).

- 15 Wraith SM, Aikins JS, Buchanan BG, Clancey WJ, Davis R, Fagan LM, et al. Computerized consultation system for selection of antimicrobial therapy. *Am J Hosp Pharm* 1976;33:1304-8. <https://doi.org/10.1093/AJHP/33.12.1304>.
- 16 Eckert C. Beyond the Spreadsheet: Data Management for Physicians in the Era of Big Data. *Surg Clin North Am*. 2023 Apr;103(2):335-346. doi: 10.1016/j.suc.2022.11.007.
- 17 Ismail L, Materwala H, Karduck AP, Adem A. Requirements of Health Data Management Systems for Biomedical Care and Research: Scoping Review. *J Med Internet Res* 2020;22. <https://doi.org/10.2196/17508>.
- 18 Lu L, Zhang J, Xie Y, Gao F, Xu S, Wu X, et al. Wearable Health Devices in Health Care: Narrative Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020;8. <https://doi.org/10.2196/18907>.
- 19 Masoumian Hosseini M, Masoumian Hosseini ST, Qayumi K, Hosseinzadeh S, Sajadi Tabar SS. Smartwatches in healthcare medicine: assistance and monitoring; a scoping review. *BMC Med Inform Decis Mak* 2023;23. <https://doi.org/10.1186/S12911-023-02350-W>.
- 20 Hughes A, Shandhi MMH, Master H, Dunn J, Brittain E. Wearable Devices in Cardiovascular Medicine. *Circ Res* 2023;132:652-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.322389>.
- 21 S.E. de Digitalización e Inteligencia Artificial y S.E. de Telecomunicaciones e Infraestructuras Digitales - Plan Avanza n.d. <https://avancedigital.mineco.gob.es/programas-avance-digital/Paginas/plan-avanza.aspx> (accessed August 15, 2024).
- 22 Marca G, Pérez AJ, Blanco-García MG, Miravalles E, Soley P, Ortega B. The use of electronic health records in Spanish hospitals. *Health Inf Manag* 2014;43:37-44. <https://doi.org/10.1177/183335831404300305>.
- 23 Padrosa JM, Guarga À, Brosa F, Jiménez J, Robert R. La transformación del modelo asistencial en Cataluña para mejorar la calidad de la atención [The transformation of the healthcare model in Catalonia to improve the quality of care]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Nov;145 Suppl 1:13-9. Spanish. doi: 10.1016/S0025-7753(15)30032-4.
- 24 Història Clínica Compartida a Catalunya. Departament de Salut n.d. <https://salutweb.gencat.cat/ca/ambits-actuacio/linies/tic/sistemes-informacio/gestio-assistencial/hc3/> (accessed August 15, 2024).
- 25 Ribelles N, Alvarez-Lopez I, Arcusa A, Chacon JI, de la Haba J, García-Corbacho J, et al. Electronic health records and patient registries in medical oncology departments in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2021 Oct;23(10):2099-2108. doi: 10.1007/s12094-021-02614-9.
- 26 Kataria S, Ravindran V. Electronic health records: a critical appraisal of strengths and limitations. *J R Coll Physicians Edinb* 2020;50:262-8. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2020.309>.
- 27 Portela D, Nogueira-Leite D, Almeida R, Cruz-Correia R. Economic Impact of a Hospital Cyberattack in a National Health System: Descriptive Case Study. *JMIR Form Res* 2023;7. <https://doi.org/10.2196/41738>.
- 28 Sembay MJ, de Macedo DDJ, Júnior LP, Braga RMM, Sarasa-Cabezuelo A. Provenance Data Management in Health Information Systems: A Systematic Literature Review. *J Pers Med* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/JPM13060991>.
- 29 Syed R, Eden R, Makasi T, Chukwudi I, Mamudu A, Kamalpour M, et al. Digital Health Data Quality Issues: Systematic Review. *J Med Internet Res* 2023;25. <https://doi.org/10.2196/42615>.
- 30 Peng M, Lee S, D'Souza AG, Doktorchik CTA, Quan H. Development and validation of data quality rules in administrative health data using association rule mining. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020;20. <https://doi.org/10.1186/S12911-020-1089-0>.
- 31 Téllez Santoyo A, Lopera C, Ladino Vásquez A, Seguí Fernández F, Grafiá Pérez I, Chumbita M, et al. Identifying the most important data for research in the field of infectious diseases: thinking on the basis of artificial intelligence. *Rev Esp Quimioter* 2023;36:592-6. <https://doi.org/10.37201/req/032.2023>.
- 32 COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard n.d. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (accessed August 15, 2024).
- 33 Garcia-Vidal C, Moreno-Garcia E, Hernández-Meneses M, Puerta-Alcalde P, Chumbita M, Garcia-Pouton N, et al. COVID19-Researchers. Personalized Therapy Approach for Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2022 Jan 7;74(1):127-132. doi: 10.1093/cid/cia964.
- 34 Garcia-Vidal C, Alonso R, Camon AM, Cardozo C, Albiach L, Agüero D, et al. Impact of remdesivir according to the pre-admission symptom duration in patients with COVID-19. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Nov 12;76(12):3296-3302. doi: 10.1093/jac/dkab321.
- 35 Garcia-Vidal C, Teijón-Lumbreras C, Aiello TF, Chumbita M, Menéndez R, Mateu-Subirà A, et al. K-Means Clustering Identifies Diverse Clinical Phenotypes in COVID-19 Patients: Implications for Mortality Risks and Remdesivir Impact. *Infect Dis Ther* 2024;13. <https://doi.org/10.1007/S40121-024-00938-X>.

Paola Maffezzoli^{1,6} 
Martha Kestler^{1,2,3} 
Almudena Burillo^{1,2,3} 
Silvia Corcione^{6,7} 
Francesco Giuseppe De Rosa⁶ 
Patricia Muñoz^{1,2,3,4,5} 
Emilio Bouza^{1,2,3,4,5} 

Diagnostic and prognostic value of time to positivity in blood cultures. An opinion paper

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

²Gregorio Marañón Health Research Institute

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

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

⁵CIBER Enfermedades Infecciosas-CIBERINFEC, Madrid, Spain

⁶Department of Medical Sciences, Infectious Diseases, University of Turin

⁷Tufts University School of Medicine, Boston MA, USA

Article history

Received: 16 October 2024; Accepted: 31 October 2024; Published: 19 November 2024

ABSTRACT

Time to positivity (TTP) refers to the duration required for a microbiological culture test to indicate a positive result, marking the onset of detectable bacterial or fungal growth in the sample. Numerous variables, including patient characteristics, infection source, former antimicrobial therapy, blood sample volume, and sample transportation time can influence the value of TTP. Several studies have been conducted on bloodstream infections, whereas studies on the clinical significance of yeast TTP are quite limited in the literature. Furthermore, many studies are retrospective and have a small sample size. In this opinion paper, we have formulated some questions and attempted to provide answers based on the available literature and our perspective. The objective of this opinion paper is to summarise current knowledge based on the literature, aiming to offer a critical perspective, particularly on aspects with weaker evidence, which could guide future studies in this area. We believe that TTP of blood cultures appears to exhibit considerable potential and may prove to be a valuable tool in clinical practice for estimating patient mortality risk and guiding antimicrobial therapy choices. Topics discussed include the diagnostic and prognostic role of TTP in Gram-positive and Gram-negative bacteremias and in candidemias, and the significance of differential time to positivity (DTTP). In summary, our opinion is that, based on the available literature, it is not possible to determine whether TTP provides prognostic information, particularly concerning candidemia. Therefore, clinical decisions cannot be systematically based on this parameter.

Keywords: catheter-related infections; diagnosis; microbiology; blood cultures; bacteremia; candidemia; prognosis.

Correspondence:

Martha Kestler

Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario

Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Email: martha.kestler@salud.madrid.org

Valor diagnóstico y pronóstico del tiempo hasta la positividad en hemocultivos. Un artículo de opinión

RESUMEN

El tiempo hasta la positividad (TTP por sus siglas en inglés) se refiere a la duración necesaria para que una prueba de cultivo microbiológico indique un resultado positivo, marcando el inicio del crecimiento bacteriano o fúngico detectable en la muestra. El valor de TTP puede estar influenciado por numerosas variables, incluyendo las características del paciente, el foco de infección, el tratamiento antimicrobiano previo, el volumen de la muestra de sangre y el tiempo de transporte de la muestra.

Se han realizado varios estudios sobre infecciones en el torrente sanguíneo, mientras que los estudios sobre el significado clínico del TTP de levaduras son bastante limitados en la literatura. Además, muchos estudios son de tipo retrospectivo y de dimensión reducida. En este artículo de opinión, hemos formulado algunas preguntas e intentado proporcionar respuestas basadas en la literatura disponible y en nuestra opinión. El objetivo de este trabajo es resumir el conocimiento actual basado en la literatura, ofreciendo una perspectiva crítica, especialmente sobre aspectos con evidencia más débil, que podrían guiar futuros estudios en esta área. Creemos que TTP parece mostrar un considerable potencial y podría ser un instrumento útil en la práctica clínica para estimar el riesgo de mortalidad del paciente y guiar las decisiones sobre la terapia antimicrobiana. Los argumentos discutidos incluyen el papel diagnóstico y pronóstico de TTP en bacteriemias por Gram-positivos y Gram-negativos, en candidemias, y el significado clínico del diferencial de tiempo hasta la positividad (DTTP). En resumen, en nuestra opinión, basándonos en la literatura disponible, no es posible determinar si TTP ofrece información pronóstica, particularmente en relación con la candidemia. Por lo tanto, las decisiones clínicas no pueden basarse sistemáticamente en este parámetro.

Palabras clave: infecciones relacionadas a catéteres; diagnóstico; microbiología; hemocultivos; bacteriemia; candidemia; pronóstico.

INTRODUCTION

The time to positivity (TTP) indicates the time it takes for a blood culture to become positive, encompassing the time since loading the sample on the incubation system until the culture is flagged as positive. Since TTP can be an indirect measure of the microbial load in the blood, it could be a valuable tool in assessing the severity of the infection and guiding therapeutic decisions [1,2].

About 25 years ago, several studies were conducted on TTP, as this data is widely available in microbiology laboratories. Over the years, various blood culture incubation machines and different blood culture vials have been employed. However, TTP is underutilised in clinical practice and often is not provided to the attending physician. Currently, it is predominantly used as differential time to positivity (DTTP) for diagnosing central venous catheter-related bacteremias [3,4].

The available literature shows that TTP's diagnostic and prognostic roles in bacteremias and fungemias are conflicting. Therefore, to clarify the potential clinical impact of these data, this topic was reviewed by searching the available literature to answer the questions reported below. A search was conducted on PubMed, and all potentially relevant articles published in the last 15 years to March 2024, based on the title and abstract, were retrieved, resulting in a total of 51 articles in this opinion paper.

WHAT IS MEANT BY TTP AND DTTP IN BLOOD CULTURES?

TTP represents the duration until blood cultures show positivity. It is defined as the interval between placing blood culture bottles into the incubation machine and detecting a positive signal, indicating microbial growth. TTP may be considered an indirect measure of microbial load, assuming that the growth time is shorter when the inoculum burden is higher. However, it is important to consider that an additional time interval may occur from the moment the blood culture is collected to the introduction of the sample into the incubation machine (transportation time). This delay can be due to logistical factors related to sample transportation or the operating hours of microbiology laboratories, which are only sometimes open 24/7.

Lambregts et al. identified a discrepancy between these times, thus defining a TTP in a broad sense (from the moment of blood culture collection), which is often longer in daily clinical practice, compared to an ideal TTP, defined in a strict sense [5].

It is crucial to take into account that TTP may be influenced by various other confounding factors, including blood volume in the vials, culture conditions (such as atmosphere and broth type) and the type of sample (venipuncture or central venous catheter) [2]. The difficulty in conducting studies on this topic arises indeed from the challenge of eliminating all these factors. This often makes the data obtained difficult

to apply to different hospitals (for example, those without a microbiology laboratory open 24/7).

The DTTP represents the difference in positivity time between blood cultures collected simultaneously from different sources. This parameter is utilised as an indirect measure of catheter-related bloodstream infections (CRBSI) if the difference in TTP between blood cultures collected from peripheral venipuncture and central venous catheter (CVC) is > 2 hours. Indeed, a difference > 2 h in favour of catheter-drawn blood suggests a higher bacterial load in blood cultures obtained from the CVC compared to the peripheral. This has facilitated the diagnosis of CRBSI without needing CVC removal, reducing associated costs and improving patient management [4]. However, the sensitivity and specificity of this technique appear to vary depending on the microorganism [6,7].

Conclusions: TTP is defined as the time elapsed from when the blood sample is introduced into the culture system until the detection of microbial growth. DTTP is defined as the differential time to positivity between blood cultures collected simultaneously from different sources (e.g., peripheral venipuncture and CVC). TTP and DTTP are measured in hours and minutes.

WHAT DO WE KNOW ABOUT THE TTP OF BLOOD CULTURES ISOLATING GRAM-POSITIVE BACTERIA?

Several studies have been conducted regarding the clinical use of TTP in Gram-positive bacteremias, firstly to define whether a bacteremia caused by Coagulase-negative Staphylococci (CoNS) is clinically relevant or if it should be considered a contaminant. Defining which CoNS bacteremias are truly clinically relevant could play a significant role in reducing the duration of antibiotic therapy and improving clinical outcomes, thereby reducing resistance and adverse effects associated with antibiotic therapy [8]. The main relevant studies in the literature have been summarised in Table 1 [9-11]. The available data indicate that the TTP of contaminant CoNS bacteremias may be longer compared to the TTP of clinically relevant bacteremias. In the study by Morioka *et al.*, the authors did not calculate the amount of blood in each blood culture vial, which has been associated with TTP. Additionally, the study did not account for the number of positive blood culture vials relative to the total number of collected vials [10]. As a result, the study likely did not achieve nearly 90% specificity and sensitivity for predicting CoNS bacteremia and contamination, respectively, likely due to some of the issues [12]. Furthermore, in the study by García-Vázquez et al. TTP was included in an algorithm to determine the clinical significance of CoNS bacteremia [9]. However, most of these studies are retrospective and have a small sample size.

Moreover, another aspect investigated is whether time to positivity may be correlated with an increased risk of endocarditis in patients with Gram-positive bloodstream infections (Table 2) [13-15]. In the study of Berge et al. TTP was utilised

Table 1		TTP in bacteremias by CoNS		
First author, year [reference]	Type of study	Episodes/population	TTP	Conclusions
García-Vázquez et al. 2013 [9]	Retrospective, single centre An algorithm to assist in determining clinical of CoNS bacteremias was developed	269 bacteremias	-	Algorithm with best sensitivity and specificity for determining clinical significance of CoNS included TTP < 16 h ^a
Morioka et al. 2018 [10]	Retrospective, single centre	175 sets of blood cultures Oncologic patients	Bacteremia group 14 h 45 min ^b Contamination group 20 h 31 min ^b	Median TTP in bacteremia group was significantly shorter than that in their contamination group
Hitzenbichler et al. 2017 [11]	Retrospective, single centre	252 patients with NonSe-CoNS bacteremias ^c	Median TTP: - 14 h if likely infection - 16 h if possible infection - 20 h if contamination	The growth of NonSe-CoNS in the anaerobic BC bottle only and a TTP >36 h were associated with contaminations

^aSensitivity (62%), specificity (93%), positive predictive value 83%, negative predictive value 81%. The algorithm also included: Charlson score ≥ 3 , Pitt score ≥ 1 , neutropenic patients, presence of central venous catheter, identification of *Staphylococcus epidermidis*

^bMedian TTP

^cIsolates of coagulase-negative staphylococci other than *Staphylococcus epidermidis*. Including patients from stem cell transplant units, level 1 trauma centers, and solid organ transplant centers

as a parameter in a predictive score for infective endocarditis (IE) in patients with cardiovascular implantable electronic devices (CIED) with *Staphylococcus aureus* bacteremia [15]. An ancillary study of the VIRSTA prospective cohort study confirmed similar results. TTP was independently associated with *S. aureus* IE, but the relationship between TTP and IE was not linear: extreme quartiles were associated with a higher risk of IE [13]. Furthermore, the study conducted by Oldberg *et al.* that included patients with *Enterococcus faecalis* BSI observed that a shorter TTP was associated with an increased risk of IE, suggesting the potential utility of TTP in assessing the need to perform echocardiography in patients with this condition [14].

In conclusion, the studies in the literature are limited, retrospective, and have small sample sizes, which confirms this potential use of TTP challenging. Furthermore, in *S. aureus* bacteremia, it is unclear whether the risk of IE may also be increased for longer TTP.

Conclusions: TTP could be useful in predicting whether a CoNS bacteremia has clinical significance or is a contamination. TTP could be a valuable tool in establishing the likelihood of IE in patients with Gram-positive bacteremia, influencing, along with other parameters, the decision to perform an echocardiogram. However, it is not possible to establish a definitive relationship and unique cutoffs. There is a lack of sufficient data and larger prospective studies in the literature to confirm this hypothesis, despite the potential significant impact these findings could have on clinical practice.

WHAT DO WE KNOW ABOUT THE TTP OF BLOOD CULTURES WITH ISOLATION OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA?

Most of the available articles on the role of TTP in Gram-negative bacteremias focus on its prognostic significance, which will be discussed in the prognosis section.

The studies available in the literature have predominantly included BSIs caused by Enterobacterales and non-fermenting bacteria. In some studies, a possible relationship between TTP and the isolation of multi-drug-resistant (MDR) bacteria has emerged. In the prospective study by Puerta-Alcalde *et al.*, Gram-positive and Gram-negative BSIs in patients with febrile neutropenia were included. The study included *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., and MDR *Stenotrophomonas* spp. BSIs. It was found that Gram-negative bacteremias had a significantly shorter TTP compared to Gram-positive bacteremias. Interestingly, no MDR Gram-negative bacilli (GNB) bacteremias with a TTP ≥ 24 hours were detected [16]. These results could be significant for supporting early de-escalation stewardship strategies in this population. Also, in the retrospective study by Rolo *et al.*, including *Pseudomonas* spp. BSIs, all MDR/ extensively drug-resistant (XDR) blood cultures were positive within the first 36 hours. This finding suggests that if blood cultures remain negative after 36 hours, it may be feasible to de-escalate treatment by excluding MDR *Pseudomonas* spp. from consideration, especially if the patient is stable [17]. Similar results were found in the prospective observational study conducted by Pan *et al.* It identified a signifi-

Table 2		TTP and infective endocarditis		
First author, year [reference]	Type of study	Episodes/bacteria spp	TTP	Conclusions
Siméon et al. 2019 [13]	Ancillary study of the VIRSTA prospective cohort study - data from four centres	587 patients with <i>Staphylococcus aureus</i> BSI 42 definite IE	Median TTP of first positive blood culture: 13.7 h	TTP was independently associated with <i>S. aureus</i> IE ^a
Oldberg et al. 2021 [14]	Retrospective, five hospitals ^b	367 episodes of <i>E. faecalis</i> BSI in 323 patients 55 IE	Median TTP overall of 11.6 h TTP cut off of 12 h	TTP ≤ 12 h was associated with an increased risk of IE ^c There was no association between TTP and mortality
Berge et al. 2023 [15]	Retrospective cohort ^d	274 patients with a cardiac implantable electronic device (CIED) and <i>S. aureus</i> BSI 38 definite IE (including 19 with CIED IE)	TTP cut off ≤ 15 h	TTP ≤ 15 h was an independent risk factor for CIED IE and was included in the CTEPP score (TTP ≤ 15 h 4 pt) ^e

^aThe relationship between TTP and IE was not linear: extreme quartiles (TTP ≤10 h and TTP >18 h), were associated with higher risk of IE

^bRegion of Skåne in southern Sweden, served by a single microbiological laboratory that has satellite blood culture cabinets in the five largest hospitals

^cTTP alone is a predictor of IE with sensitivity 93% and specificity 51%

^dLaboratory databases of Clinical Microbiology of Karolinska University Hospital, Stockholm

^eThe score also included: community acquisition (2 pt), embolization (6 pt), predisposition for IE (1 pt), and positive blood cultures after start of therapy (1.5 pt). Cut off for a positive result of ≥2 (sensitivity 97%, specificity 25%, NPV 98%)

BSI: bloodstream infections, IE: infective endocarditis

cantly shorter TTP for Enterobacterales ESBL and *Acinetobacter baumannii* XDR than non-MDR species [18].

These results suggest that if blood cultures remain in incubation after a period of time, de-escalating antibiotic treatment could be considered, as the risk of isolating MDR organisms is reduced. This finding could help as a valuable tool in mitigating the increasing prevalence of resistant Gram-negative bacteria and improved antibiotic stewardship. However, these results are from single-centre cohorts, so they may have low external validity. They are also related to different epidemiology, as different hospitals exhibit variable epidemiology in terms of multidrug-resistant bacteria frequency and empirical antibiotic therapy usage. Additionally, there is variability in the observed cutoffs in different studies, making the application of results challenging.

Conclusions: Studies on TTP in Gram-negative bacteremias have focused on determining its prognostic value and role in identifying MDR species. MDR isolates of Enterobacterales and non-fermenting Gram-negative bacteria exhibit a shorter TTP compared to non-MDR species. However, the evidence in the literature is limited, and there is a need for larger prospective studies. If confirmed, this finding could lead to an early de-escalation of antibiotic therapy as part of antibiotic stewardship strategies.

WHAT IS THE PROGNOSTIC VALUE OF TTP IN BACTEREMIAS?

The other aspect investigated by many studies is the association between TTP and prognosis (Table 3) [1,16,17, 19-30].

Quite contrasting results have been found on the prognosis associated with TTP. In the scientific literature, there are studies that have found an association between short TTP and worse prognosis; however, other studies have shown that prolonged TTP is associated with higher mortality, and others do not have found any correlation.

The study by Hamilton et al., which included patients from a large randomised controlled trial (RAPIDO), found no association between TTP and mortality. However, the study lacked detailed information on laboratory processes. It did not consider data on the time to initiation of effective therapy (although 44% of the patients were already receiving effective treatment at the time of blood culture collection). Additionally, some bacterial isolate groups had small sample sizes, which might limit the applicability of these results to all species [31].

In contrast, the recent meta-analysis by Hsieh *et al.* has shown an apparent association between shorter TTP and worse prognosis in Gram-positive and Gram-negative BSIs [1]. This observation aligns with the understanding that a shorter time to positivity is correlated to higher bacterial load in the bloodstream, potentially contributing to a poorer clinical outcome.

Table 3		Prognostic value of TTP in bacteremias		
First author, year [reference]	Type of study	Episodes/population	TTP	Results
Kim et al. 2010 [19]	Retrospective, single centre	684 episodes of <i>S. aureus</i> BSI / general population	Median TTP 16 h	TTP >48 h was associated with higher 30-days fatality rate
Hsu et al. 2014 [20]	Retrospective, single centre	87 patients with persistent <i>S. aureus</i> BSI ^a	Mean TTP of the first blood culture 12.6 h Mean TTP of the second 24.7 h	TTP <12 h for the first blood culture was not a risk factor for mortality Second TTP/first TTP ratio <1.5 was an independent risk factor for mortality
Lin et al. 2016 [21]	Retrospective, single centre	66 patients with Nontyphoidal <i>Salmonella</i> BSI	Median TTP 11.5 h Cut-off TTP 10 h	Early TTP group had greater Pittsburgh bacteremia scores, probability of ICU admission and risk of septic shock. No difference in mortality was found
Martin-Gutiérrez et al. 2017 [22]	Retrospective, single centre ^b	332 patients / 361 Gram positive and Gram-negative BSI	Median TTP 7 h 18 min Two cut off TTP: 12 h and 27 h	Higher mortality was found in the group with the shortest TTP (<12 h) and with the longest TTP (>27 h)
Puerta-Alcalde et al. 2019 [16]	Prospective, single centre	850 BSI / onco-haematological patients with febrile neutropenia ^c	Median TTP overall 12 h No MDR-GNB was positive over 24 h	No difference was found in 30-day mortality between the group with TTP < 24 h and the remaining episodes
Chen et al. 2020 [23]	Retrospective, single center	167 patients with <i>E. coli</i> BSI/ general population	Median TTP 12.5 h Cut-off TTP was 11 h	Patients in the early TTP group had higher Pittsburgh bacteremia scores, higher incidence of septic shock and higher in-hospital mortality
Bae et al. 2021 [24]	Retrospective, single-centre ^d	1718 patients with septic shock/ Gram-positive and Gram-negative BSI	Median TTP overall 10.1 h TTP survivor and non-survivor groups (10.2 vs. 9.4 h, p = 0.35)	No significant difference between the 28-day survivors and non-survivors ^e
Paquette et al. 2021 [25]	Prospective cohort study, multicenter	315 patients with severe sepsis/ Gram-positive, Gram-negative, polymicrobial y <i>Candida</i> BSI	Median TTP overall 13 h TTP survivor and non-survivor groups (14.0 vs. 12.0 h, p = 0.69)	Shorter TTP was not associated with 90-day mortality
Rolo et al. 2022 [17]	Retrospective, single center	328 patients with <i>P. aeruginosa</i> BSI / general population	Median TTP overall 15 h Median TTP MDR/XDR 16 h No episodes of MDR/XDR with TTP >36 h	The short TTP group (≤16 h) had approximately twice the odds of mortality
Bläckberg et al., 2022 [26]	Retrospective, single center	286 episodes of <i>S.pyogenes</i> BSI/ general population	Median TTP 10.4 h	Shorter TTP was associated with 30-day mortality
Hsieh et al. 2022 [1]	Meta-analysis	Included twenty-four studies (two with episodes of <i>Candida</i> BSI)	-	Mortality was associated with the short TTP group (OR 2.98) Short TTP was a predictor of mortality and septic shock in Gram's positive and Gram's negative BSI
Bläckberg et al., 2023 [27]	Retrospective, single center	287 episodes of <i>S. dysgalactiae</i> BSI/ general population	Median TTP 9.3 h	Shorter TTP was associated with 30-day mortality

Table 3		Prognostic value of TTP in bacteremias (cont.)		
Chen et al. 2023 [28]	Retrospective, single centre	101 patients with <i>K. pneumoniae</i> BSI/ age \geq 65 years and with intra-abdominal infection	Median TTP 12.5 h	TTP was an independent risk factor for 30-day mortality
Hou et al. 2023 [29]	Retrospective, single centre	148 patients with <i>K. pneumoniae</i> BSI	Median TTP 11 h Optimal cut off for prediction of in-hospital mortality 9.4 h	Early TTP was a risk factor for in-hospital mortality only by univariate analysis No association with septic shock or ICU admission was found
Laupland et al. 2024 [30]	Retrospective cohort study including all residents of Queensland	88 314 patients with bacterial BSI (1481 patients with yeast BSI)	Median TTP overall 14 h ^f	TTP is associated with an increased risk for all-cause 30-day case fatality (the highest risk was observed in the first quartile) ^g

^a*Staphylococcus aureus* bacteraemia persisting for >48 h

^bData from a prospective study

^cThe most common isolates with TTP \geq 24 h were CoNS (29.9%), *Candida* spp. (22.4%), anaerobic GNB (14.9%) and *Stenotrophomonas maltophilia* (6%)

^dData from a prospective septic shock registry

^eShorter TTP showed prognostic value for predicting the 28-day mortality in the subgroups of *E. coli* and *Klebsiella* spp BSI

^f5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of 4, 10, 20, and 53 hours, respectively

^gEnterococci showed a decreasing risk associated with earlier quartiles of TTP

GNB: Gram-negative bacilli, BSI: bloodstream infections

Additionally, the recent multicentre study by Laupland *et al.* [30] identified an association between shorter TTP and increased mortality by retrospectively analysing data from a cohort of 88.314 patients. The study included various bacterial species: *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, pyogenic streptococci, *Pseudomonas* spp, *E. coli*, Enterobacterales, *Enterococcus*, other Gram-negatives, and anaerobes. For different bacterial species, a shorter TTP has been observed to be associated with increased mortality, although this varies by BSI aetiology. The study's main limitations include its retrospective nature, the failure to account for transportation times, and the fact that not all BSIs were confirmed, raising the possibility of including contaminants. Additionally, some parameters that can influence TTP, such as antibiotic treatment, antibiotic resistance, and patient characteristics like immunosuppression, were not considered [30].

Indeed, several confounding factors must be considered, including comorbidities, the source of bacteremia, and the promptness of antibiotic treatment initiation. Regarding antibiotic therapy, it's crucial to acknowledge that recent antibiotic treatment can reduce bacterial burden, thereby prolonging TTP. Moreover, empirical antibiotic therapy can impact prognosis and may be a confounding factor if not accounted for in the analysis. Finally, it is essential to consider the host's characteristics, as it may impact TTP: neutropenia was a predictor of short TTP, whereas pre-treatment with antibiotics appeared a predictor of prolonged TTP [32]. Despite such efforts, there may be poor external validity of the results due to variability in

local epidemiology, hospital logistics, and microbiology laboratory practices. The variety demonstrates this variability of TTP results observed across different studies.

Conclusions: There is significant heterogeneity in the results obtained from the available literature, making it impossible to establish a definite association between TTP and prognosis in bacteremias. However, there appears to be a correlation between short TTP and increased mortality. Therefore, prospective multicenter studies are needed to minimise confounding factors as much as possible.

WHAT DO WE KNOW ABOUT THE TTP OF BLOOD CULTURES WITH ISOLATION OF YEASTS?

The diagnostic value of TTP in yeast bloodstream infections has been separately addressed in this opinion paper since these pathogens exhibit growth characteristics distinct from those of bacterial species. Whether the time to positivity parameter might provide clinical information about bloodstream infections caused by yeasts is not well established.

Some studies have tried to assess the clinical utility of time to positivity in candidemias, although they are fewer in number compared to those on bacteremias. Studies on TTP in *Candida* BSI are undoubtedly limited, with most being retrospective, single-centre, and having small sample sizes [1,33,34].

Table 4 TTP of bacteremias and candidemias					
First author, year [reference]	Type of study	Episodes/population	TTP		Results
			Bacteremias	Candidemias	
Ning et al. 2016 [33]	Retrospective, single centre	831 bacteremias 35 candidemias	24.91 ± 22.71 h ^{a,b}	61.62 ± 42.77 h ^a	TTP of candidemias was longer compared to a much lower average overall TTP
Moustos et al. 2017 [38]	Retrospective, single centre	921 bacteremias 87 candidemias	92.35% Gram-negative ^c 88.12% Gram positive ^c	27.59% ^c	TTP of candidemias is longer than in bacterial BSI
Puerta-Alcalde et al. 2019 [16]	Retrospective, single centre	818 bacteremias ^d 32 candidemias ^d	TTP < 24 h in: - 449 of GNB BSI - 328 Gram positive cocci BSI	TTP < 24 h in 17 episodes	<i>Candida</i> spp and anaerobic GNB have a slow TTP
Hamilton et al. 2022 [31]	Data from a multicentre randomized controlled trial (RAPIDO)	3409 bacteremias ^e 53 candidemias ^e	Median TTP 22.7 h ^b	Median TTP 45.3 h	The longest time to positivity was observed in <i>Candida</i> spp. BSI

^aMean ± standard deviation

^bTTP overall including bacteremias and candidemias

^cPercentage of positive bottles within the first 24 hours of incubation

^dEpisodes of BSI occurring in oncological or haematological patients with febrile neutropenia

^eNumber of patients with BSI

GNB: Gram-negative bacilli, BSI: bloodstream infections

Like bacteremias, technical limitations can influence *Candida* BSI-TTP, such as sample volume, transportation time, and environmental conditions during culturing. Additionally, some studies have reported a shorter TTP for blood cultures drawn from central venous catheters. This could be attributed to a higher blood volume obtained from the CVC, but it also suggests that the source of infection could impact the duration of time to positivity [35]. Finally, like bacteremias, *Candida* BSI-TTP could be influenced by patient characteristics such as immunocompromised status, neutropenia, septic shock, and previous antifungal therapy. The duration of candidemia was often not recorded before blood samples were collected and cultured, which may also affect TTP [36,37].

Firstly, the data emerging on the relationship between *Candida* BSI-TTP and bacteremias indicate that the time to positivity in candidemias is significantly longer compared to bloodstream infections from Gram-positive and Gram-negative bacteria (Table 4) [16,31,33,38]. The variations in detection times are essential for effectively managing bloodstream infections. Recognising that *Candida* requires a more extended incubation period can impact therapeutic choices and patient care, enabling physicians to consider empirical antifungal treatments while waiting for conclusive blood culture results. Additionally, being aware of these timelines can help avoid treatment delays, enhancing outcomes for patients with candidemia.

Other studies have sought to determine whether time to positivity could be a valuable indicator for early detection of

different *Candida* species. Indeed, TTP could represent a significant diagnostic tool for adjusting empirical antifungal therapy, considering the recent increase in non-*albicans* *Candida* species and the resulting azole resistance [39,40] (Figure 1) [36-38,41-43].

Based on the analysed studies, an interesting finding is that different *Candida* species may exhibit different growth times and, consequently, different TTP [38,43]. TTP is shorter in candidemia caused by *Candida tropicalis*, while it is significantly longer in candidemia caused by *Candida glabrata*. As suggested by some studies, this information could be important for ruling out *C. glabrata* if the TTP is short, to spare echinocandin antifungal therapy if the patient is stable [37,41,42]. However, the TTP observed in the available studies tends to be quite heterogeneous. The main issue relates to the cutoff values, which have shown considerable variation. To define a predictive cutoff for *C. glabrata* fungemia, the results obtained were TTP > 56.5 hours by Cobos-Trigueros *et al.*, >45.17 hours by Huang *et al.*, and TTP > 27.7 hours by Lai *et al.* Furthermore, results often relate to different incubation systems and types of vials, as many studies are quite dated. For these reasons, applying cutoff values to different hospital and epidemiological contexts appears challenging, with likely limited external validity of these data [44].

Concerning this matter, for instance, the study conducted by Yang *et al.* utilised simulated blood cultures as internal controls, yielding similar results using patient blood samples and in vitro cultures. Such an approach can be beneficial in miti-

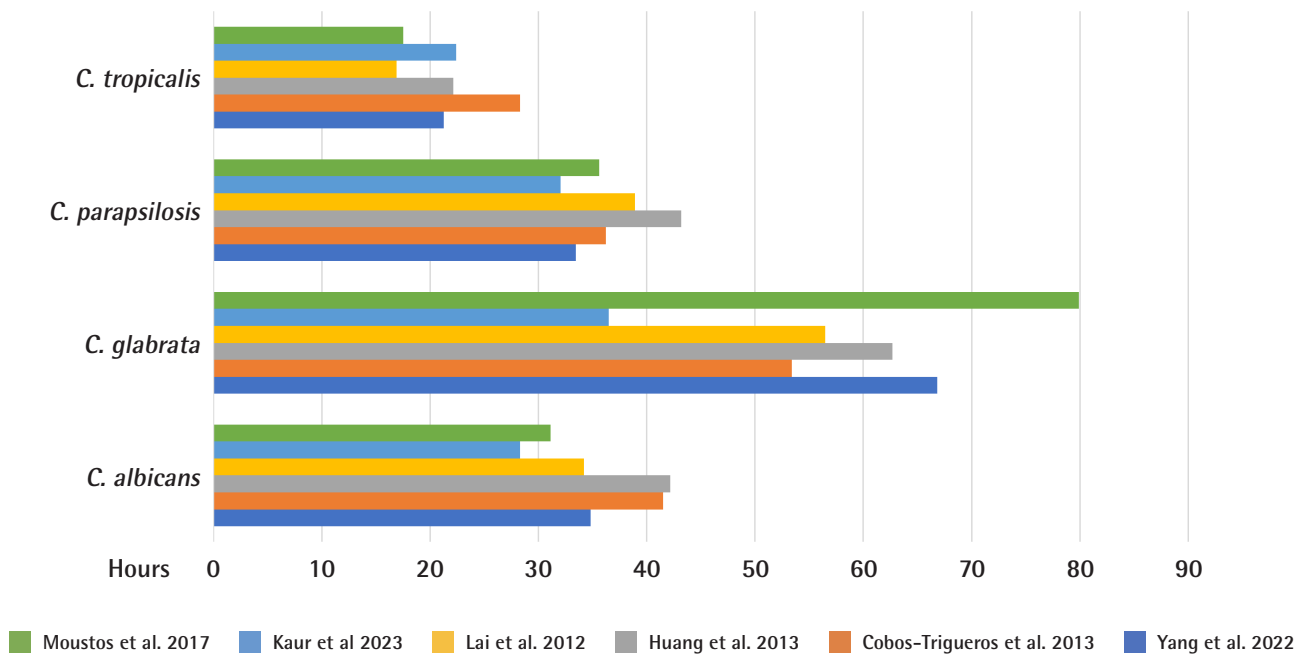


Figure 1 Mean TTP of *Candida* species.

gating confounding factors, such as inoculation volume and transportation time, and warranting greater external validity [36].

Further research was conducted on PubMed regarding BSIs caused by non-*Candida* yeasts. Studies on TTP in BSIs caused by these pathogens are minimal. We found a series reported in the study by Nawrot *et al.*, which considered simulated and clinical blood cultures. Seven patients had isolation in clinical blood cultures of *Sacharomyces cerevisiae* and 8 of *Cryptococcus neoformans*, the latter pertaining only to simulated fungal blood cultures [45]. Also, in the study conducted in India by Kaur *et al.*, which included adult and paediatric populations, some data on non-*Candida* yeasts are provided. Among these, the most frequently isolated was *Wickerhamomyces anomalus*, isolated exclusively from blood cultures of paediatric patients (mean TTP 31.6 h) [43]. Finally, in the large retrospective study by Laupland *et al.*, episodes of non-*Candida* yeast BSIs are included; nevertheless, a subgroup analysis specific to individual yeast species is not provided, nor are data available regarding TTP values for each species [30].

Conclusions: *Candida* species exhibit slower growth compared to bacteria, resulting in a longer time to positivity. A statistically significant difference in TTP among different *Candida* species has been observed. However, the literature has substantial heterogeneity regarding the observed TTP values, and TTP cutoff, attributable to numerous possible confounding factors. Ad-

ditionally, most studies are small-scale and retrospective. Data regarding TTP values in blood cultures with non-*Candida* yeast isolates are limited to small case series in clinical studies concerning *Candida* spp. There is a lack of literature data regarding the TTP of these microorganisms.

WHAT IS THE PROGNOSTIC VALUE OF TTP IN CANDIDEMIAS?

Evidence regarding the association between time to positivity and prognosis is limited in the literature, as only a few studies have been conducted on this topic, and the results are pretty discordant (Table 5) [1,30,31,33-35,43,46]. The administered antifungal therapy and patient comorbidities could be misleading factors. However, demonstrating this correlation is relevant as it could improve clinical patient management and guide the choice of antifungal therapy.

Some studies have observed an association between shorter TTP and worse prognosis [33,35]; in others, this association is observed with longer TTP [31,34]. These findings may be attributed to different *Candida* species having pretty different growth times, making it challenging to establish a uniform result. The observed increased mortality associated with a longer TTP could be due to a greater delay in initiating appropriate antifungal therapy caused by the delay in blood culture positivity. Another explanation could be a higher prevalence of

Table 5		Prognostic value of TTP in candidemias		
First author, year [reference]	Type of study	Episodes/population	TTP	Conclusions
Taur et al. 2010 [46]	Retrospective, single-center	106 episodes/ oncologic patients	32.1 hours ^a	An increase in the incubation period is significantly associated with mortality
Nunes et al. 2013 [34]	Retrospective, single-center	89 patients ^b / general population	36 hours ^c	A longer time to positivity is associated with a higher mortality
Kim et al. 2013 [35]	Retrospective case-control, single-center	152 patients ^b	24 hours ^c	TTP ≤24 h is an independent predictor of the 6-week mortality rate
Ning et al. 2016 [33]	Retrospective, single-center	35 episodes	24 hours ^c	TTP < 24 h is associated with worse clinical outcomes
Hamilton et al. 2022 [31]	Data from a multicentre randomized controlled trial (RAPIDO)	3409 patients with bacteremias 53 candidemias	38.8 hours / 52.5 hours ^d	A slight increase in mortality is associated with a longer TTP in <i>Candida</i> BSI
Hsieh et al. 2022 [1]	Meta-analysis	Included studies conducted by Nunes et al. and Kim et al. (sample sizes of 89 and 152 patients b respectively)	Nunes et al. 36 hours ^c Kim et al. 24 hours ^c	TTP is not associated with mortality
Kaur et al. 2023 [43]	Prospective, single centre	244 patients, adults and paediatrics ^b	24 hours ^c	No significant correlation between TTP and outcome or days of hospital admission ^c
Laupland et al. 2024 [30]	Retrospective cohort study including all residents of Queensland	Of 88314 BSI there were 1481 yeast BSI	Median TTP overall 14 h ^f Median TTP yeast BSI 40 h	TTP is not associated with mortality in yeast BSI ^g

^aMedian incubation time

^bPatients with candidemia

^cTTP cutoff

^dMedian TTP of survivors / Median TTP of deceased (28-day mortality)

^eA significant difference in survival was seen only among paediatric patients with *C. parapsilosis* BSI (higher mortality among the patients with TTP > 24 h)

^f5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of 4, 10, 20, and 53 hours, respectively.

^gOR 0.90 (0.66 - 1.23); p = 0.50

BSI: bloodstream infections

C. glabrata among candidemias with longer TTP, which is more resistant to empirical azole therapy [46]; nevertheless, further studies are needed to confirm this finding. Indeed, the incubation period accounts for the time from blood culture collection to the start of antifungal therapy. In the study conducted by Kim et al., the total time from blood culture collection to the initiation of antifungal therapy is associated with increased mortality. However, a relationship between shorter incubation time and worse outcomes, despite early initiation of antifungal therapy, has also been observed [35], probably due to an initial higher *Candida* load in blood samples. In simulated cultures, despite increasing the inoculum concentration, no significant differences in TTP were observed by Yang *et al.* This indicates that TTP for *Candida* may be more influenced by the natural

growth rate of *Candida* species rather than the inoculum concentration, at least in simulated cultures [36].

Given the retrospective nature of some studies conducted several years ago, essential data concerning the administered antifungal therapy still need to be included. For instance, in the investigation led by Kim et al., antifungal susceptibility testing was available for only 21% of the isolates [35].

The largest published study on the prognostic value of TTP in candidemia is the recent study by Laupland *et al.*, which included 1481 yeast BSIs, comprising *Candida* species and non-*Candida* yeasts such as *Cryptococcus* spp., *Rhodotorula* spp., and other yeasts. Although a relationship between TTP and mortality has been observed for most bacterial species, no association between TTP duration and mortality was found in the yeasts subgroup of patients. Additionally, precise data

on the TTP of individual species and related mortality are not available as the study was not exclusively focused on fungemias [30].

Due to the prolonged culture positivity times for *Candida* and the high mortality rates associated with *Candida* BSI, it has been necessary to develop more rapid diagnostic methodologies compared to culture-based assays. Non-culture methods, such as T2MR (T2 Magnetic Resonance), have been studied, allowing for much faster identification of *Candida* species. The T2MR method is based on molecular techniques and the use of MRI [47]. The test can identify the presence of the five most frequent *Candida* species from a blood sample in approximately five hours with a high sensitivity and specificity [48]. In addition, it appears possible to detect deep invasive candidiasis in patients with negative blood cultures. However, T2MR does not provide antifungal susceptibility data, and blood sample culture remains the only method that allows for sensitivity testing of the isolated *Candida* species. This test is costly and not widely available, especially in contexts with a low prevalence of candidemia. Further studies on TTP could have significant implications for enhancing clinical management and early detection of *Candida* species, representing a diagnostic low-cost tool available in all laboratories.

Conclusions: There is insufficient literature data to determine the prognostic value of *Candida* TTP in patients with candidemia. It would be essential to conduct prospective multicentre studies with larger sample sizes and shared protocols, leading to unique cutoffs characterised by higher external validity. Indeed, a potential clinical application of TTP in candidemias is that it could be included in clinical scores to guide the choice of antifungal therapy with possible de-escalation strategies. The potential of TTP to provide prognostic information for improved patient monitoring and more appropriate treatment remains unclear.

WHAT DO WE KNOW ABOUT BLOOD CULTURES' DTTP?

The differential time to positivity is currently mainly used in clinical practice for diagnosing central venous catheter infections when the difference in time to positivity between blood cultures obtained from peripheral venipuncture and blood cultures from the catheter is > 2 hours. However, using a 2-hour DTTP cutoff for defining a diagnosis of CR-BSI appears to have varying sensitivity depending on the microorganism isolated from blood cultures. Also, it is not valid for all microorganisms: some may require more time to be detected in the catheter sample compared to others [7,49]. Furthermore, effective use of DTTP requires careful interpretation. Since DTTP represents a difference between two TTPs, several factors related to patient characteristics, sample handling procedures, and laboratory methodologies must be considered. These ele-

ments can significantly impact the accuracy and reliability of DTTP in diagnosing CR-BSI.

For bacterial BSIs, DTTP appears to have high sensitivity and specificity in determining CR-BSI, as demonstrated by several studies that included both Gram-positive and Gram-negative bacteremias. Therefore, if the DTTP is greater than 120 minutes, it is highly likely that the BSI is associated with the central venous catheter, and thus the CVC should be removed [50-54]. However, for some bacterial species, some studies provide conflicting results. In the study by Krause et al., which included BSIs caused by *S. aureus*, the sensitivity was significantly lower and the specificity was also reduced compared to findings in other studies [55]. Similarly, the study by Orihuela-Martín et al. observed that DTTP is helpful in diagnosing CR-BSI in the presence of AmpC-producing Enterobacterales and *P. aeruginosa*. However, DTTP shows lower accuracy for Gram-positive microorganisms such as *S. aureus*, CoNS, and enterococci. Therefore, a negative result should not be considered sufficient to rule out CR-BSI caused by these latter microorganisms [56].

Regarding *Candida* bloodstream infections, there is high sensitivity but low specificity in predicting CR-BSI, supporting the notion that the reliability of DTTP in candidemia might be lower. The number of positive peripheral BCs (>=2) seems to be a more useful marker of catheter-related candidemia (sensitivity 100% in patients with three BCs) [57]. Furthermore, considering the significant difference in TTP for different *Candida* species (Figure 1), the DTTP can be deemed significant for determining CR-BSI depending on the *Candida* species. In the study by Park et al., using a DTTP cutoff of 2 hours, the sensitivity and specificity for *C. glabrata* were 77% and 50%, respectively. An optimal cutoff of 6 hours was determined for *C. glabrata*, with sensitivity and specificity of 63% and 75%, respectively. In contrast, for non-*glabrata* *Candida* species, the standard 2-hour cutoff yielded high sensitivity and specificity (89% and 90%, respectively) [58]. These results are likely attributable to the slower growth of *C. glabrata* compared to other species. Further studies are needed to determine whether DTTP can effectively confirm CRBSI in candidemia and whether species-specific cutoffs can be established from the standard 2 hours used for bacteremia.

Conclusions: In bacteremia, the literature suggests that a DTTP cutoff of 2 hours is generally reliable for diagnosing CRBSI. However, sensitivity and specificity may vary for different bacterial species. Concerning candidemias, the substantial variability in TTP among species probably contributes to the lack of conclusive evidence in current literature regarding the reliability of DTTP and an optimal cutoff for diagnosing CRBSI. Further studies are necessary, mainly focusing on these microorganisms, to determine if DTTP can effectively perform as a diagnostic tool and inform decisions regarding catheter removal.

OTHER UNRESOLVED ISSUES AND CHALLENGES

FOR THE FUTURE

The time to positivity is widely available in microbiology laboratories with affordable accessibility. Its clinical utilisation is extremely limited despite its potential diagnostic and prognostic value in bloodstream infections. The primary challenge in studying TTP is the presence of multiple confounding variables, and most available literature consists of small-scale retrospective studies. There appears to be a correlation between a shorter TTP and a poorer prognosis in bacteremias. However, it remains unclear whether this applies universally across all bacterial species or only to specific ones. Data on TTP in fungemias, especially non-*Candida* yeast species, are significantly limited. Study findings about candidemias are often conflicting, likely due to the distinct growth patterns of these microorganisms compared to bacterial species. Moreover, delayed diagnosis of candidemia and initiation of appropriate antifungal therapy could affect outcomes, complicating the establishment of a clear correlation between TTP and clinical outcomes.

Finally, TTP could complement other clinical scoring systems parameters to assess mortality risk, the likelihood of infective endocarditis in Gram-positive bacteremias, or the possibility of de-escalating antimicrobial therapy in stable patients.

Regarding DTP, while a cutoff of 2 hours appears sufficiently reliable to diagnose CRBSI in bacteremias, its effectiveness as a diagnostic tool for candidemias remains unclear. Moreover, the cutoff for candidemias may need to be longer than two hours or vary among *Candida* species, given that yeast species have a longer time to positivity. There is notably limited literature available, especially concerning the use of DTP for yeast infections.

Conclusions: Additional large-scale prospective studies are required to establish TTP's diagnostic and prognostic value in bacterial and yeast bloodstream infections. The main challenge remains in attempting to eliminate as many confounding factors as possible.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST






Authors declare no have conflict of interest.

REFERENCES

- Hsieh YC, Chen HL, Lin SY, Chen TC, Lu PL. Short time to positivity of blood culture predicts mortality and septic shock in bacteremic patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):142. DOI: 10.1186/s12879-022-07098-8
- Lamy B. Blood culture time-to-positivity: making use of the hidden information. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):268-71. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.12.001
- Gonzalez MD, Chao T, Pettengill MA. Modern Blood Culture: Management Decisions and Method Options. *Clin Lab Med*. 2020;40(4):379-92. DOI: 10.1016/j.cll.2020.07.001
- Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol*. 1998;36(1):105-9. DOI: 10.1128/jcm.36.1.105-109.1998
- Lambregts MMC, Warreman EB, Bernards AT, Veelken H, von dem Borne PA, Dekkers OM, et al. Distribution and clinical determinants of time-to-positivity of blood cultures in patients with neutropenia. *Eur J Haematol*. 2018;100(2):206-14. DOI: 10.1111/ejh.13001
- Dhaliwal M, Daneman N. Utility of Differential Time to Positivity in Diagnosing Central Line-Associated Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):428-37. DOI: 10.1093/cid/ciad225
- Soriano-Martin A, Muñoz P, García-Rodríguez J, Cantón R, Vena A, Bassetti M, et al. Unresolved issues in the diagnosis of catheter related candidemia: A position paper. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(1):1-16. DOI: 10.37201/req/112.2023
- Michels R, Last K, Becker SL, Papan C. Update on Coagulase-Negative Staphylococci-What the Clinician Should Know. *Microorganisms*. 2021;9(4). DOI: 10.3390/microorganisms9040830
- García-Vázquez E, Fernández-Rufete A, Hernández-Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gómez J. When is coagulase-negative Staphylococcus bacteraemia clinically significant? *Scand J Infect Dis*. 2013;45(9):664-71. DOI: 10.3109/00365548.2013.797599
- Morioka S, Ichikawa M, Mori K, Kurai H. Coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in cancer patients. Time to positive culture can distinguish bacteraemia from contamination. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(9):660-5. DOI: 10.1080/23744235.2018.1451917
- Hitzenbichler F, Simon M, Salzberger B, Hanses F. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci other than *S. epidermidis* blood stream isolates at a tertiary care hospital. *Infection*. 2017;45(2):179-86. DOI: 10.1007/s15010-016-0945-4
- Guembe M, Sánchez-Carrillo C. The role of time to positivity of blood cultures on the diagnosis of true CoNS bacteraemia. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(9):666-7. DOI: 10.1080/23744235.2018.1467039
- Siméon S, Le Moing V, Tubiana S, Duval X, Fournier D, Lavigne JP, et al. Time to blood culture positivity: An independent predictor of infective endocarditis and mortality in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(4):481-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.015
- Oldberg K, Thorén R, Nilson B, Gilje P, Inghammar M, Rasmussen M. Short time to blood culture positivity in Enterococcus faecalis infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(8):1657-64. DOI: 10.1007/s10096-021-04210-9
- Berge A, Carlsén C, Petropoulos A, Gadler F, Rasmussen M. Staphylococcus aureus bacteraemia, cardiac implantable electronic device, and the risk of endocarditis: a retrospective population-based co-

- hort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(5):583-91. DOI: 10.1007/s10096-023-04585-x
16. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(4):447-53. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.026
 17. Rolo M, Martín-Higuera MC, Viedma E, Villa J, Mancheño-Losa M, Lora-Tamayo J, et al. Clinical impact of time-to-positivity of blood cultures on mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;30:269-75. DOI: 10.1016/j.jgar.2022.06.026
 18. Pan F, Zhao W, Zhang H. Value of Time to Positivity of Blood Culture in Children with Bloodstream Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019;2019:5975837. DOI: 10.1155/2019/5975837
 19. Kim J, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: association with 30-day mortality. *J Infect*. 2010;61(3):197-204. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.06.001
 20. Hsu MS, Huang YT, Hsu HS, Liao CH. Sequential time to positivity of blood cultures can be a predictor of prognosis of patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):892-8. DOI: 10.1111/1469-0691.12608
 21. Lin HW, Hsu HS, Huang YT, Yang CJ, Hsu MS, Liao CH. Time to positivity in blood cultures of adults with nontyphoidal *Salmonella* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(3):417-23. DOI: 10.1016/j.jmii.2014.08.004
 22. Martín-Gutiérrez G, Martín-Pérez C, Gutiérrez-Pizarra A, Lepe JA, Cisneros JM, Aznar J. Time to positivity of blood cultures in patients with bloodstream infections: A useful prognostic tool. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(10):638-44. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.10.003
 23. Chen Y, Huang X, Wu A, Lin X, Zhou P, Liu Y, et al. Prognostic roles of time to positivity of blood cultures in patients with *Escherichia coli* bacteremia. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e101. DOI: 10.1017/S0950268820000941
 24. Bae HJ, Kim JS, Kim M, Kim YJ, Kim WY. Prognostic Value of the Time-to-Positivity in Blood Cultures from Septic Shock Patients with Bacteremia Receiving Protocol-Driven Resuscitation Bundle Therapy: A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6). DOI: 10.3390/antibiotics10060683
 25. Paquette K, Sweet D, Stenstrom R, Stabler SN, Lawandi A, Akhter M, et al. Neither Blood Culture Positivity nor Time to Positivity Is Associated With Mortality Among Patients Presenting With Severe Manifestations of Sepsis: The FABLED Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab321. DOI: 10.1093/ofid/ofab321
 26. Bläckberg A, Svedevall S, Lundberg K, Nilson B, Kahn F, Rasmussen M. Time to Blood Culture Positivity: An Independent Predictor of Mortality in *Streptococcus Pyogenes* Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(6):ofac163. DOI: 10.1093/ofid/ofac163
 27. Bläckberg A, Lundberg K, Svedevall S, Nilson B, Rasmussen M. Time to positivity of blood cultures in bloodstream infections with *Streptococcus dysgalactiae* and association with outcome. *Infect Dis (Lond)*. 2023;55(5):333-9. DOI: 10.1080/23744235.2023.2182910
 28. Chen CP, Yang YY, Tsai IT, Hsu YC. The Prognostic Value of Time to Positivity of *Klebsiella Pneumoniae* in Blood Cultures of Elderly Patients With Intra-Abdominal Infection. *J Acute Med*. 2023;13(4):137-43. DOI: 10.6705/j.jacme.202312_13(4).0001
 - 29.- Hou W, Han T, Qu G, Sun Y, Yang D, Lin Y. Is early time to positivity of blood culture associated with clinical prognosis in patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection? *Epidemiol Infect*. 2023 Feb 21;151:e43. doi: 10.1017/S0950268823000262.
 30. Laupland KB, Edwards F, Dettrick Z, Harris PNA. Time to positivity is a risk factor for death among patients with bloodstream infections: a population-based cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(7):899-904. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.03.032
 31. Hamilton F, Evans R, Ghazal P, MacGowan A. Time to positivity in bloodstream infection is not a prognostic marker for mortality: analysis of a prospective multicentre randomized control trial. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(1):136.e7-e13. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.043
 32. Lambregts MMC, Bernards AT, van der Beek MT, Visser LG, de Boer MG. Time to positivity of blood cultures supports early re-evaluation of empiric broad-spectrum antimicrobial therapy. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208819. DOI: 10.1371/journal.pone.0208819
 33. Ning Y, Hu R, Yao G, Bo S. Time to positivity of blood culture and its prognostic value in bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(4):619-24. DOI: 10.1007/s10096-016-2580-5
 34. Nunes CZ, Marra AR, Edmond MB, da Silva Victor E, Pereira CA. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:486. DOI: 10.1186/1471-2334-13-486
 35. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2890-7. DOI: 10.1093/jac/dkt256
 36. Yang X, Liu M, Yu X, Wang Z, Xu Y. Time to Positivity Facilitates an Early Differential Diagnosis of *Candida tropicalis* from Other *Candida* species. *Infect Drug Resist*. 2022;15:5879-86. DOI: 10.2147/idr.S383846
 37. 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
 38. Moustos E, Staphylaki D, Christidou A, Spandidos DA, Neonakis IK. Major pathogen microorganisms except yeasts can be detected from blood cultures within the first three days of incubation: A two-year study from a University Hospital. *Exp Ther Med*. 2017;14(6):6074-6. DOI: 10.3892/etm.2017.5291
 39. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-56. DOI: 10.1056/NEJMr1315399
 40. Fan X, Xiao M, Liao K, Kudinha T, Wang H, Zhang L, et al. Notable Increasing Trend in Azole Non-susceptible *Candida tropicalis* Causing Invasive Candidiasis in China (August 2009 to July 2014): Molecular Epidemiology and Clinical Azole Consumption. *Front Microbiol*. 2017;8:464. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00464

41. Cobos-Trigueros N, Morata L, Torres J, Zboromyrska Y, Soriano A, Pitart C, et al. Usefulness of time-to-positivity in aerobic and anaerobic vials to predict the presence of *Candida glabrata* in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2839-41. DOI: 10.1093/jac/dkt285
42. 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
43. Kaur H, Kanaujia R, Singh S, Kajal K, Jayashree M, Peter NJ, et al. Clinical utility of time to positivity of blood cultures in cases of fungaemia: A prospective study. *Indian J Med Microbiol.* 2023;43:85-9. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2022.08.014
44. Cobos-Trigueros N, Kaasch AJ, Soriano A, Torres JL, Vergara A, Morata L, et al. Time to positivity and detection of growth in anaerobic blood culture vials predict the presence of *Candida glabrata* in candidemia: a two-center European cohort study. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):3082-4. DOI: 10.1128/jcm.01198-14
45. Nawrot U, Kowalska-Krochmal B, Sulik-Tyszka B, Kozak M, Świętek K, Pajączkowska M, et al. Evaluation of blood culture media for the detection of fungi. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(1):161-7. DOI: 10.1007/s10096-014-2218-4
46. Taur Y, Cohen N, Dubnow S, Paskovaty A, Seo SK. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):184-90. DOI: 10.1128/aac.00945-09
47. Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci.* 2023;30(1):42. DOI: 10.1186/s12929-023-00926-2
48. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):892-9. DOI: 10.1093/cid/ciu959
49. Bisanti A, Giammatteo V, Bello G, Giannarelli D, Montini L, Tanzarella ES, et al. Usefulness of differential time to positivity between catheter and peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bloodstream infection: Data analysis from routine clinical practice in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2023;75:154259. DOI: 10.1016/j.jcrc.2023.154259
50. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet.* 1999;354(9184):1071-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11134-0
51. 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
52. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):451-66. DOI: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00011
53. García X, Sabatier C, Ferrer R, Fontanals D, Duarte M, Colomina M, et al. Differential time to positivity of blood cultures: a valid method for diagnosing catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Med Intensiva.* 2012;36(3):169-76. DOI: 10.1016/j.medint.2011.09.010
54. Karampatakis T, Tsergouli K, Karantani E, Diamantopoulou A, Mouloudi E, Roilides E, et al. Comparison of semiquantitative and differential time to positivity methods for the diagnosis of central line-associated bloodstream infections in an intensive care unit. *Access Microbiol.* 2019;1(4):e000029. DOI: 10.1099/acmi.0.000029
55. Krause R, Valentin T, Hönigl M, Zollner-Schwetz I. Differential time to positivity is not predictive for central line-related *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect.* 2014;69(3):293-4. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.05.009
56. Orihuela-Martín J, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Cardozo C, Puerta-Alcalde P, Hernández-Meneses M, et al. Performance of differential time to positivity as a routine diagnostic test for catheter-related bloodstream infections: a single-centre experience. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(3):383.e1-e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.07.001
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. 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

Carmen Piña Delgado¹ 
Margarita Bolaños Rivero¹ 
María Nieves Carmona Tello¹ 
Catalina Jesús Ramírez Estupiñán¹ 
Pilar Michele Hernández Cabrera² 
Isabel de Miguel Martínez¹

Bacteriemias por anaerobios estrictos

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria
²Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Hospital Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria

Article history

Received: 29 June 2024; Revision Requested: 17 September 2024; Revision Received: 29 October 2024;
Accepted: 31 October 2024; Published: 18 November 2024

RESUMEN

Introducción. La bacteriemia por anaerobios representa un 0,5-12% del total de bacteriemias y su mortalidad es alta, oscilando entre un 25- 44%. El objetivo de este trabajo es conocer nuestros datos para compararlos con los existentes y demostrar la importancia de realizar la búsqueda activa de estos microorganismos en las muestras de hemocultivos.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo en el que se revisaron en un periodo de 8 años (2014-2022), las historias clínicas de los pacientes con episodio significativo de bacteriemia por anaerobios.

Resultados. Se procesaron un total de 59.898 hemocultivos, de los cuales 10.451 fueron positivos (17%). En 209 pacientes se identificó un microorganismo anaerobio. La bacteriemia por anaerobios representó un 2,11 % respecto al del total de hemocultivos positivos. La edad media fue 63,55 años (17-96), siendo el 66% hombres. El origen fue comunitario en un 63,64%, de origen nosocomial en un 15,31% y asociado a cuidado sanitarios en un 17,70%. El foco de la infección fue el abdominal (39,23%), seguido del respiratorio (13,88%) y piel y tejidos blandos (13,39%). Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (49,76%), dislipemia (29,67%), neoplasia (26,32%) y diabetes (26,32%). Las principales especies aisladas fueron el grupo *Bacteroides* spp. (44,50%) (n=93) destacando *Bacteroides* grupo fragilis (n=65), seguido de *Clostridium* spp. (20%) (n=42) destacando *Clostridium perfringens* (n=30). La evolución clínica fue buena en un 67,46%. La estancia media fue de 27,8 días y se asoció con un 20% de mortalidad.

Conclusiones. Las bacteriemias por anaerobios representaron un 2,11% respecto al total de bacteriemias verdaderas,

dato significativo por lo que consideramos adecuado la investigación sistemática de estos microorganismos.

Palabras clave: Anaerobios; Bacteriemia; *Clostridium*; *Bacteroides*; Mortalidad

Bacteremia due to strict anaerobes

ABSTRACT

Introduction. Anaerobic bacteremia represents 0.5-12% of all bacteremias and its mortality is high, ranging from 25-44%. The aim was to know our data to compare them with existing data and demonstrate the importance of actively searching for these microorganisms in blood culture samples.

Material and methods. A retrospective descriptive study in which the medical records of patients with significant episodes of anaerobic bacteremia were reviewed over a period of 8 years (2014-2022).

Results. A total of 59,898 blood cultures were processed, of which 10,451 were positive (17%). An anaerobic microorganism was identified in 209 patients. Anaerobic bacteremia accounted for 2.11% of the total number of positive blood cultures. The mean age was 63.55 years (17-96), 66% of whom were men. The origin was community in 63.64%, of nosocomial origin in 15.31% and associated with health care in 17.70%. The focus of infection was the abdominal (39.23%), followed by the respiratory (13.88%) and skin and soft tissues (13.39%). The most frequent comorbidities were: arterial hypertension (49.76%), dyslipidemia (29.67%), neoplasia (26.32%) and diabetes (26.32%). The main species isolated were the group *Bacteroides* spp. (44.50%) (n=93) highlighting *Bacteroides* group fragilis (n=65), followed by *Clostridium* spp. (20%) (n=42) highlighting *Clostridium perfringens* (n=30). The clinical evolution was good in 67.46%. The mean length of stay was 27.8 days and was associated with 20% mortality.

Conclusions. Bacteremias due to anaerobes represented 2.11% of the total number of true bacteremias, so we consider the active search for these microorganisms to be appropriate.

Keywords: Anaerobes; Bacteraemia; *Clostridium*; *Bacteroides*; Bacteroides; Mortality

Correspondencia:
María Nieves Carmona Tello
Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria
Avenida Marítima del Sur, s/n, 35016, Las Palmas de Gran Canaria, España.
E-mail: mnievesct@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las bacterias anaerobias forman parte de la microbiota habitual de la orofaringe, vagina, intestino y piel [1]. La bacteriemia por anaerobios representa un 0,5-12% del total de bacteriemias [2] y su mortalidad es alta, oscilando entre un 25-44% y se incrementa hasta el 60% en casos donde el tratamiento empírico no es adecuado.

Los microorganismos anaerobios aislados con mayor frecuencia en las bacteriemias son bacilos gramnegativos, especialmente el grupo *Bacteroides fragilis* [3,5], seguidos por bacilos grampositivos del grupo *Clostridium*, siendo *Clostridium perfringens* el más frecuente [2,5]. Existen estudios que afirman que las bacteriemias por anaerobios están disminuyendo en los últimos años. Esta reducción podría estar relacionada con un diagnóstico y tratamiento precoz, uso de profilaxis preoperatorias adecuadas en la cirugía intestinal y de antimicrobianos de amplio espectro con actividad frente a anaerobios [6].

El objetivo de este estudio fue documentar retrospectivamente los episodios de bacteriemia por anaerobios estrictos en nuestro hospital en el periodo de 2014 a 2022, describiendo las características clínicas de estos pacientes, etiología, factores de riesgo asociados, foco de la infección, tratamiento, evolución y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Estudio descriptivo retrospectivo en el que se revisaron en un periodo de 8 años (2014-2022), las historias clínicas de los pacientes con episodio significativo de bacteriemia por anaerobios en el Hospital Insular-Materno Infantil de Gran Canaria (España). Se trata de un hospital de tercer nivel con 540 camas que atiende a los pacientes adultos (>16 años) del área sur de la isla de Gran Canaria (España), con una población estimada de 495.069 habitantes.

Consideramos las bacteriemias significativas por anaerobios aquellas en las que se aisló una bacteria anaerobia en al menos un frasco de hemocultivo obtenido por venopunción estéril en pacientes con características clínicas de infección sistémica.

Identificación microbiológica y pruebas de sensibilidad. Las muestras de sangre se extrajeron mediante punción venosa estéril e inocularon en cuatro frascos de hemocultivos, dos anaerobios y dos aerobios (bioMérieux®). A su llegada al laboratorio de Microbiología, se incubaron en el sistema VIRTUO (bioMérieux®)

Cuando el hemocultivo mostró positividad, se realizó una tinción de Gram y los frascos anaerobios se sembraron en placas de agar chocolate incubadas en atmósfera de CO₂ y en agar Brucella con vitamina K1 y hemina en anaerobiosis.

La identificación de los microorganismos se realizó mediante espectrometría de masas [Becton Dickinson™ Bruker MALDI Biotyper CA System) considerando correcta la identificación con un score mayor a 2.0 [7]. El estudio de sensibilidad

antibiótica se realizó mediante el método de difusión en gradiente (E-test bioMérieux®) en medio agar Brucella suplementado con vitamina K1 y hemina de los siguientes antibióticos: amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, meropenem, clindamicina y metronidazol y en casos de grampositivos se añade penicilina y vancomicina. Para interpretar los criterios de sensibilidad se consideran los puntos de corte establecidos por EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility) teniendo en cuenta cada año los puntos de corte actualizados [8].

Datos clínicos. Se recogieron datos de las historias clínicas de los pacientes como edad, sexo y el servicio solicitante. La bacteriemia se clasificó como de adquisición comunitaria cuando el hemocultivo se extrajo en el momento del ingreso o en las primeras 48 horas de éste; de adquisición nosocomial, cuando el episodio se detectó pasadas las 48 horas de hospitalización y bacteriemia asociada a cuidados sanitarios, cuando fue secundaria a un proceso diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria, bacteriemias en pacientes ambulatorios portadores de sondas urinarias y catéteres intravenosos, en pacientes en hemodiálisis crónica y diálisis peritoneal o en pacientes ingresados en residencias y centros de larga estancia [3].

Según el foco de la infección se clasificaron como de origen abdominal, respiratorio, urinario, piel y tejidos blandos, endocardio, sistema nervioso central, orofaríngeo o por catéter central. Los casos en los que no se pudo identificar el origen de la bacteriemia se clasificaron como no identificado o no evidente.

Se recogieron datos de enfermedades de base y/o factores de riesgo de infección por anaerobios como la presencia de diabetes, neoplasia, obesidad, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el tratamiento previo con antibióticos, fármacos inmunosupresores o quimioterápicos, cirugía e ingreso previo. También se tuvo en cuenta la presencia de material extraño (portadores de catéter, sonda urinaria, marcapasos, prótesis o malla abdominal).

Otros parámetros recogidos fueron: fiebre (mayor de 38°C), nivel de leucocitos, proteína C reactiva y procalcitonina.

La bacteriemia se consideró monomicrobiana cuando únicamente se aisló un microorganismo y polimicrobiana cuando se aislaron 2 o más microorganismos.

En los casos de bacteriemias por *Cutibacterium* spp y *Actinomyces* spp, microorganismos de valor clínico relativo, se incluyeron tras valorar su aislamiento según las características clínicas del paciente destacando pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, hematológicos o portador de material extraño (catéter, prótesis osteoarticular, prótesis aortica biológica ...). Existen estudios que demuestran que *Cutibacterium* spp. no siempre debe considerarse contaminación como el de Boman *et al* [15] o un estudio italiano en el cual, *Cutibacterium acnes* es la segunda especie aislada con mayor frecuencia, en un 13,4% [10].

Se recogieron datos sobre la sensibilidad antibiótica de los aislados, evolución clínica de los pacientes, estancia media y mortalidad a los 30 días.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se procesaron un total de 59.989 hemocultivos, de los cuales 10.451 fueron positivos. En 209 pacientes se identificó una bacteriemia por anaerobios, lo que representa un 2,11% respecto al total de pacientes con bacteriemia, lo que supone una incidencia de 5,25/100.000 habitantes/año.

La edad media de los pacientes fue de 63,55 años (17-96 años), siendo el 66% hombres. En el momento de la extracción de los hemocultivos los pacientes estaban ingresados en el servicio de Urgencias (51,50%), Unidad de Medicina Intensiva (11,96%), Medicina Interna (8,81%) y otros (27,73%).

La bacteriemia fue de adquisición comunitaria en el 63,64%, de origen nosocomial en el 15,31% y asociado a cuidado sanitario en el 17,70%. No se pudo establecer donde se adquirió la bacteriemia en un 3,35% de los casos (Tabla 1).

Respecto al foco de la infección encontramos que el mayoritario fue el abdominal (39,23%), seguido del respiratorio (13,88%) y de la piel y tejidos blandos (13,39%). El foco fue urinario en un 7,66%, endocardio en un 3,35% y tanto el foco orofaríngeo, sistema nervioso central y catéter central se asociaron a un 0,48%. No se pudo establecer el origen del foco en un 21,05% debido a la falta de datos en las historias clínicas (Tabla 2).

Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (49,76%), dislipemia (29,67%), neoplasia (26,32%) y diabetes (26,32%). Otras comorbilidades fueron: insuficiencia cardíaca congestiva (12,44%), obesidad (10,53%), enfermedad renal crónica (9%) y EPOC (8,61%) (Tabla 1).

El 18% de los pacientes estaba en tratamiento con corticoides o inmunosupresores y el 17% con antibióticos. El 15% en quimioterapia y 13% había tenido un ingreso o cirugía previa. En cuanto a la presencia de material extraño, la mayoría de los pacientes eran portadores de catéter venoso central (17,22%) y sonda urinaria (11,48%). En un menor porcentaje portaban una prótesis articular (3,34%), marcapasos (2,39%) o malla abdominal (0,48%).

Un 72,25% de los pacientes presentó fiebre, 55,5% leucocitosis, 62,68% niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) (> 0.50 mg/dL) y 53,11% niveles elevados de procalcitonina (> 0.50 ng/mL).

En un 74,64% la infección fue monomicrobiana. En las bacteriemias polimicrobianas destacamos las coinfecciones con Enterobacterales (n=22) (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Morganella morganii*), *Enterococcus* spp. (n=10), estreptococos (n=8), estafilococos (n=6), levaduras (n=3) y *Pseudomonas aeruginosa* (n=2).

Las principales especies aisladas fueron el grupo *Bacteroides* spp. (44,50%) (N=93) destacando *Bacteroides* grupo *fragi-*

Tabla 1		Características clínicas de 209 pacientes con bacteriemia por anaerobios
Características clínicas		Pacientes (%)
Edad	> 60 años	104 (49,7%)
	≤ 60 años	105 (50,2%)
Sexo	Varón	138 (66%)
	Mujer	71 (34%)
Adquisición de la bacteriemia	Comunitario	133 (63,64%)
	Nosocomial	32 (15,31%)
	Asociado a cuidados sanitarios	37 (17,70%)
	No conocido	7 (3,35%)
Tipo	Monomicrobiana	156 (74,64%)
	Polimicrobiana	52 (25,36%)
Comorbilidades	Neoplasia	55 (26,32%)
	Insuficiencia cardíaca congestiva	26 (12,44%)
	Enfermedad renal crónica	19 (9%)
	EPOC	18 (8,61%)
Mortalidad		42 (20%)

Tabla 2		Foco de infección de las bacteriemias por anaerobios
Foco de la infección		Nº de pacientes (%)
Abdominal		82 (39,23%)
Respiratorio		29 (13,88%)
Piel y tejidos blandos		28 (13,39%)
Urinario		16 (7,66%)
Endocardio		7 (3,35%)
Orofaringeo		1 (0,48%)
Sistema nervioso central		1 (0,48%)
Catéter central		1 (0,48%)
No identificado/ no evidente		44 (21,05%)

lis (N=65), seguido de *Clostridium* spp. (20%) (N=42) destacando *Clostridium perfringens* (N=30). Otros aislados frecuentes fueron: *Cutibacterium* spp. (8,6%), *Fusobacterium* spp. (6,22%), *Actinomyces* spp. (4,31%), *Prevotella* spp. (3,83%) y *Eggertella lenta* (3,35%), *Peptoniphilus harei* (0,96%), *Finexgoldia magna* (0,48%), *Peptostreptococcus* spp. (0,48%), entre otros (Tabla 3).

De los 93 casos de bacteriemia por *Bacteroides* spp., 90 pertenecieron al grupo *Bacteroides fragilis*: *Bacteroides fragilis* (n=68), *Bacteroides thetaiotaomicron* (n=8), *Phocaeicola vulgatus* (*Bacteroides vulgatus*) (n=7), *Bacteroides uniformis* (n=5), *Bacteroides ovatus* (n=2) y 3 *Bacteroides* del grupo no

Tabla 3		Especies de anaerobios aislados
BACILOS GRAM NEGATIVOS		Nº de pacientes (%)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	68 (32,54%)
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	8 (3,83%)
	<i>Phocaeicola vulgatus (Bacteroides vulgatus)</i>	7 (3,34%)
	<i>Bacteroides uniformis</i>	5 (2,39%)
	<i>Bacteroides ovatus</i>	2 (0,96%)
Bacteroides del grupo <i>no fragilis</i>	<i>Bacteroides pyogenes</i>	1 (0,48%)
	<i>Bacteroides cellulosilyticus</i>	1 (0,48%)
	<i>Bacteroides salyersiae</i>	1 (0,48%)
<i>Fusobacterium</i> spp.		13 (6,22%)
<i>Prevotella</i> spp.		8 (3,83%)
BACILOS GRAM POSITIVOS		Nº de pacientes (%)
<i>Clostridium</i> spp.	<i>Clostridium perfringens</i>	32 (15,31%)
	<i>Clostridium paraputrificum</i>	6 (2,86%)
	<i>Clostridium cadaveris</i>	2 (0,96%)
	<i>Clostridium clostridioforme</i>	2 (0,96%)
<i>Cutibacterium</i> spp.		18 (8,6%)
<i>Actinomyces</i> spp.		9 (4,31%)
<i>Eggerthella</i> spp.	<i>Eggerthella lenta</i>	7 (3,35%)
COCOS GRAM POSITIVOS		Nº de pacientes (%)
<i>Peptoniphilus harei</i>		2 (0,96%)
<i>Finegoldia magna</i>		1 (0,48%)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		1 (0,48%)

fragilis: *Bacteroides pyogenes* (n=1), *Bacteroides cellulosilyticus* (n=1) y *Bacteroides salyersiae* (n=1) (Tabla 3).

De los 42 casos de bacteriemia por *Clostridium* spp, 32 estaban causados por *C. perfringens*, 6 por *Clostridium paraputrificum*, 2 por *Clostridium cadaveris* y 2 por *Clostridium clostridioforme* (Tabla 3).

El porcentaje de sensibilidad en el grupo *Bacteroides* spp. fue: amoxicilina/ácido clavulánico (91,76%), piperacilina/tazobactam (91%), meropenem (94,87%), clindamicina (73,33%) y metronidazol (100%) (Tabla 4).

El porcentaje de sensibilidad en *C. perfringens* fue: penicilina (100%), vancomicina (100%), clindamicina (61,90%) y metronidazol (100%) (Tabla 4).

La evolución clínica fue buena en un 67,46% de los casos. La estancia media de los pacientes fue de 27,8 días. Nuestra serie se asoció con un 20% de mortalidad.

DISCUSIÓN

Las bacterias anaerobias son un componente fundamental de la microbiota humana que está presente en las mucosas y

predominan en muchos procesos infecciosos. Estos microorganismos suelen causar infecciones como consecuencia de la interrupción de la barrera mucosa y del paso de microbiota habitual a zonas normalmente estériles [9].

En las últimas décadas, se conocen mejor los distintos tipos de infecciones por bacterias anaerobias. Sin embargo, en muchos casos no se confirma la etiología debido a las dificultades para recoger las muestras, cultivarlas e identificar los anaerobios que pueden ser causa de la infección [9].

En el 5% de los casos de bacteriemia se aíslan microorganismos anaerobios (rango, 0,5-12%) [2], siendo *B. fragilis* el causante del 60 al 80% de los casos. Suele ser secundaria a un proceso infeccioso originado por un foco intraabdominal, el sistema respiratorio o de piel y tejidos blandos [9]. En nuestro medio estas bacteriemias representaron un 2,11% del total de bacteriemias verdaderas, lo cual está dentro del rango descrito por otros autores y similar al estudio de Ruiz-Giardin *et al.* [6] donde representó el 4,24% en el primer periodo de estudio (1985-1986) y un 5,08% en el segundo periodo (1996-1997), al estudio de Bassa *et al.* [3] donde el porcentaje de bacteriemias por anaerobios respecto al total de bacteriemias verdaderas fue

Antibiótico	% sensibilidad <i>Bacteroides</i> spp.	% sensibilidad <i>C. perfringens</i>
Penicilina	-	100%
Amoxicilina/clavulánico	91,76%	-
Piperacilina/tazobactam	91%	-
Meropenem	94,87%	-
Clindamicina	73,33%	61,90%
Metronidazol	100%	100%
Vancomicina	-	100%

el 2,9% o un estudio de Di Bella *et al.* realizado en Italia donde esta representó un 1,6% [10].

Están asociadas principalmente a varones mayores de 60 años con antecedentes de tratamiento, ingreso o cirugía previa al igual que en la mayoría de las publicaciones [2-4,6,11] como en la serie de Bassa *et al.* [3] donde la edad media de los pacientes fue de 64 años, siendo el 57,3% varones y en un 63,2% se observó la presencia de algún tipo de comorbilidad, mientras que el 26,4% presentaron 2 o más comorbididades, siendo la enfermedad más frecuente la neoplasia sólida (20,5%). En la serie de Ruiz-Giardin *et al.* [6] en el segundo periodo (1996-1997) el 54,16% fueron hombres, en un 75% mayores de 60 años y con factores predisponentes como antibioterapia previa (25%), cirugía previa (12,5%), tratamiento esteroideo (4,16%) e inmunosupresores (4,16%). En Lopez-Fabal *et al.* [2] la edad media de los pacientes fue 71 años, siendo el 67,8% hombres con comorbididades como cáncer (39,3%), diabetes mellitus (25%) y tratamiento inmunosupresor (21,4%). En la serie de Cobo *et al.* [11] el 55% son varones con una edad media de 65 años, similar al estudio de Di Bella *et al.* [10] donde el 57,6% son varones con una edad media de 68,6% años.

El foco de infección más frecuente fue abdominal en el 39%, cifra similar a lo descrito en la mayoría de los estudios publicados [2-4,6]. En Bassa *et al.* [3] el foco abdominal fue el predominante en un 42,6%. En López-Fabal *et al.* [2] el tubo digestivo representó el 21,4% siendo el foco mayoritario y en Ruiz-Giardin *et al.* [6] durante el primer periodo el origen biliar, hepatobiliar y abdominal representó el 54,54% al igual que en el segundo periodo donde representó el 54,2%, siendo en ambos periodos el foco predominante. Otros focos fueron el respiratorio (13,88%) y piel y tejidos blandos (13,39%). En el estudio de Bassa *et al.* [3] el foco respiratorio y de piel y tejidos blandos representaron ambos el 10,2%. En otra serie de Ruiz-Giardin *et al.* [6] en los años 1996-97 el foco respiratorio y de piel y tejidos blandos representaron cada uno el 12,5%.

En 44 pacientes el foco no fue identificado. Por tanto, si consideramos sólo los pacientes con foco conocido tenemos que el foco abdominal fue predominante en el 49,70%. Seguido del respiratorio (17,59%), piel y tejidos blandos (16,97%), uri-

nario (9,70%), endocardio (4,24%) y tanto el foco orofaríngeo, sistema nervioso central y catéter central se asociaron en un 0,60%.

La neoplasia estuvo presente en un 26% de los pacientes, datos similares a los encontrados en la serie de Lopez-Fabal *et al.* [2] donde la comorbilidad más frecuente fue el cáncer en un 39,2% y en la serie de Bassa *et al.* [3] donde la neoplasia representó el 20,5% de las comorbididades y se asoció a un 28,6% de mortalidad.

La bacteriemia fue de adquisición comunitaria mayoritariamente (63,64%). Estos datos son similares a otros estudios como el de Bassa *et al.* [3] que representó un 44,1% o el de Cobo *et al.* [5] que llega hasta el 85,3%.

En el 44,5% de las bacteriemias por anaerobios se aisló alguna especie de *Bacteroides*, datos similares a otras series [3-6] donde supone más del 50% de los aislamientos [6]. En el estudio de Cobo *et al.* [5] destacó el aislamiento de bacilos gramnegativos en un 55%, de los cuales *Bacteroides* spp. representó el 45,5% de estos (*B. fragilis* 30,8%). En la serie de Bassa *et al.* [3] el microorganismo aislado más frecuentemente fue el grupo *B. fragilis* en un 36,7%.

En el 20% de los casos se aisló alguna especie de *Clostridium*, destacando *C. perfringens*, el cual es el segundo aislado más frecuente en las bacteriemias por anaerobios representando entre el 20 y el 50% de todas ellas [2]. En la serie de Cobo *et al.* [5] se aisló en un 24,2% (*C. perfringens* 16,1%) y en Bassa *et al.* [3] representó un 17,64%.

La presión selectiva que ejercen los antimicrobianos usados en terapéutica y profilaxis también ha derivado en cambios en la sensibilidad de los microorganismos anaerobios. Se están observando resistencias que afectan a múltiples especies e incluso a los antibióticos más activos frente a estas infecciones como son metronidazol o carbapenémicos [12].

Las tasas de resistencia varían mucho entre las diferentes regiones geográficas [13]. En el estudio de Cobo *et al.* [11] se analizó la sensibilidad antibiótica de 141 bacterias anaerobias aisladas de hemocultivos. En el caso de *Bacteroides* spp. se encontró resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico en un 32,2% y a clindamicina en un 45,1%. Sólo el 3,2% fueron resistentes a imipenem y solo dos aislados fueron resistentes a metronidazol. En el grupo de las especies de *Clostridium* spp., se observó resistencia a la penicilina en 8,8%, resistencia al metronidazol en 11,7% y resistencia a clindamicina en 2,5%. Todas las cepas fueron sensibles al imipenem y la mayoría a amoxicilina/ácido clavulánico. Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio donde el porcentaje de sensibilidad de los anaerobios productores de bacteriemias en el grupo *Bacteroides* spp. fue: amoxicilina/ácido clavulánico (91,76%), piperacilina/tazobactam (91%), meropenem (94,87%), clindamicina (73,33%) y metronidazol (100%) y *C. perfringens* fue: penicilina (100%), clindamicina (61,90%) y del 100% para vancomicina y metronidazol. No se documentó la sensibilidad al resto de *Clostridium* debido al escaso número de casos.

El tratamiento antimicrobiano inadecuado aumenta significativamente la mortalidad, por ello, la sospecha clínica de

bacteriemias por anaerobios estrictos es de suma importancia [4,6]. Un estudio obtuvo una tasa de mortalidad del 14% para pacientes con terapia antimicrobiana adecuada en comparación con el 63% para los pacientes con tratamientos inapropiados [5]. En nuestro caso, la mortalidad fue del 20%, datos inferiores a los observados en otros estudios [2,3,11]. Ruiz-Giardin *et al.* [6] tuvieron un 45,45% de mortalidad en el primer periodo de estudio (1985-1986) y del 36,6% en el segundo periodo de estudio (1996-1997). En Bassa *et al.* [3] la mortalidad bruta fue del 23,5%, la cual estuvo directamente relacionada con el episodio de la bacteriemia en el 8,2% de los casos. En la serie de Cobo *et al.* [5] la mortalidad supuso un 25,7%, estando el 82,8% directamente relacionado con la bacteriemia. Al realizar el análisis multivariable las tres variables que se asociaron con un riesgo significativo mayor de muerte fueron: hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos ($p=0.019$), presencia de cualquier tipo de cáncer ($p=0.129$) y presencia de shock séptico ($p=0.034$).

Respecto al tratamiento, en un alto número de pacientes la presentación inicial del cuadro no muestra características diferenciales con otros procesos sépticos por lo que la sospecha clínica y el diagnóstico no se establecen de forma precoz para establecer actuaciones terapéuticas eficaces, terapia hiperbárica, tratamiento antimicrobiano temprano o extirpación del foco de la infección lo que dificulta el pronóstico de la infección [2].

El debate sobre la rentabilidad de los medios de cultivo en anaerobiosis para el diagnóstico de bacteriemias lleva activo muchos años. Algunos autores han puesto en duda la necesidad de realizar hemocultivos para anaerobios de manera sistemática y se han propuesto realizarlos únicamente ante una sospecha clínica en pacientes inmunodeprimidos y cuando la fuente de bacteriemia no puede identificarse después de una correcta evaluación clínica, otros autores, sin embargo, no apoyan esta propuesta [3]. Existen estudios [6] que plantean la supresión de medios de crecimiento por anaerobios basándose en la predictibilidad de dichas bacteriemias. Según los resultados que obtuvieron, se podría plantear la suspensión de los medios de cultivo para anaerobios estrictos en los pacientes con las siguientes características: paciente con edad inferior a 60 años, sin hipotensión, con foco de bacteriemia distinto al abdominal, piel y tejidos blandos o desconocido, y con manipulaciones vasculares en la última semana.

Por el contrario, Lassmann *et al.* [13] estudiaron el número de casos de bacteriemia por anaerobios en un periodo de 12 años (1993-2004). La incidencia media de bacteriemias anaeróbicas aumentó de 53 casos por año durante 1993-1996 a 75 casos por año durante 1997-2000 y 91 casos por año durante 2001-2004, lo que supuso un aumento general del 74%. Por lo que concluyen que este aumento de incidencia, junto con la resistencia emergente a los agentes antimicrobianos y la disminución de la capacidad para predecir de manera confiable las fuentes de infección, justificaría la rutina de uso de frascos anaerobios en centros similares a los que se realizó el estudio.

La principal limitación de nuestro estudio es que, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, no ha sido posible recuperar algunos datos de las historias clínicas de los pacientes.

CONCLUSIONES

Las bacteriemias por anaerobios representaron un 2,11% respecto al total de bacteriemias verdaderas, por lo que consideramos adecuado la búsqueda activa de estos microorganismos, al igual que la realización de pruebas de sensibilidad antimicrobiana debido al aumento de resistencias en estos y por su elevada mortalidad, en nuestro caso de un 20%.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores señalan no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cercenado E. y Cantón R. Procedimientos en Microbiología Clínica 16. Bacterias Anaerobias. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2004
2. M.F. Lopez-Fabal et al. Bacteriemia por *Clostridium perfringens*. Un análisis de 28 casos durante 10 años en un hospital universitario de Madrid. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018; 36(4): 225-8
3. A. Bassa et al. Bacteriemia por anaerobios estrictos: estudio de 68 pacientes. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010; 28(3): 144-9
4. Ruiz-Giardin JM, Noguerado A et al. Modelo clínico predictivo y validación de bacteriemias por anaerobios (incluidas las bacteriemias polimicrobianas). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Aug-Sep;28(7):421-9.
5. Cobo F, Aliaga L, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM. Anaerobic bacteraemia: A score predicting mortality. *Anaerobe*. 2020 Aug;64:102219. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102219.
6. Ruiz-Giardin J.M, Noguerado Asensio A. Bacteriemia por anaerobios: características clínicoepidemiológicas de las bacterias por anaerobios en dos periodos con una diferencia de 10 años. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 425-432
7. Vega-Castaño S, Ferreira L, González-Ávila M, Sánchez-Juanes F, García García MI, García-Sánchez JE, et al. Eficacia de la espectrometría de masas MALDI-TOF en la identificación de bacterias anaerobias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(10):597-601
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>.

9. Infección por anaerobios. Conceptos generales. Ronit Cohen-Podrosu, Dennis L. Kasper. In: Bennett, John E., Raphael Dolin, and Martin J. Blaser, eds. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Elsevier Health Sciences, 2020
10. Di Bella S, Antonello RM, Sanson G, Maraolo AE et al. Anaerobic bloodstream infections in Italy (ITANAEROBY): A 5-year retrospective nationwide survey. *Anaerobe*. 2022 Jun;75:102583. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102583.
11. Cobo F, Borrego J, Gómez E, Casanovas I, Calatrava E, Foronda C, Navarro-Marí JM. Clinical Findings and Antimicrobial Susceptibility of Anaerobic Bacteria Isolated in Bloodstream Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jun 19;9(6):345. doi: 10.3390/antibiotics9060345.
12. García-Sánchez JE, García-Sánchez E, García-García MI. Estudios de sensibilidad en bacterias anaerobias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Feb;32 Suppl 1:23-9.
13. Cobo F. Antimicrobial Susceptibility and Clinical Findings of Anaerobic Bacteria. *Antibiotics* 2022 Mar 7;11(3):351.
14. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt J. Reemergence of Anaerobic Bacteremia. *CID*. 2007;44:895-900.
15. Boman J, Nilson B, Sunnerhagen T, Rasmussen M. True infection or contamination in patients with positive *Cutibacterium* blood cultures—a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Jul;41(7):1029-1037. doi: 10.1007/s10096-022-04458-9.

Octavio José Salmerón Béliz¹ 
Elia Pérez-Fernández² 
Óscar Miró³ 
Sira Aguiló³
Guillermo Burillo-Putze⁴ 
Aitor Alquézar-Arbé⁵ 
Cesáreo Fernández-Alonso⁶ 
Javier Jacob⁷ 
Francisco Javier Montero Pérez⁸ 
Alejandro Melcon Villalibre⁶ 
Sandra Cuerpo Cardeñosa³
Leticia Serrano Lázaro⁹
María Caballero Martínez¹⁰
Esther Muñoz Soler¹¹ 
Inmaculada Bajo Fernández¹²
Ana Isabel Castuera Gil¹³
Rocío Hernando González¹⁴
Albert Carbó-Jordá¹⁵ 
Irene Cabrera Rodrigo¹⁶
Belén Gros Bañeres¹⁷ 
Carlos Romero Carrete⁵
Rafaela Ríos Gallardo¹⁸ 
Alejandro Cortés Soler¹⁹
Emma González Nespereira²⁰ 
Ángel García García²¹
José Ramón Oliva Ramos²² 
Lucía Hinojosa Díaz²³
Juan González del Castillo⁶ 
En nombre de los investigadores
de la red Spanish Investigators
in Emergency Situations TEam
(SIESTA)*

Aspectos epidemiológicos y de manejo clínico relativos a las Infecciones del tracto urinario diagnosticadas en urgencias en pacientes mayores en España: Resultados del estudio EDEN-36

- ¹Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España
²Unidad de Investigación, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España.
³Área de Urgencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España
⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, Tenerife, España
⁵Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España
⁶Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, IDISSC, Universidad Complutense, Madrid, España
⁷Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
⁸Servicio de Urgencias, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España
⁹Servicio de Urgencias. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.
¹⁰Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España
¹¹Servicio de Urgencias. Hospital Regional Universitario de Málaga, España
¹²Servicio de Urgencias. Hospital Reina Sofía, Córdoba, España
¹³Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España
¹⁴Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Burgos, España
¹⁵Servicio de Urgencias. Complejo Asistencial Universitario de León, España
¹⁶Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España
¹⁷Servicio de Urgencias. Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España
¹⁸Servicio de Urgencias. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España
¹⁹Servicio de Urgencias. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España
²⁰Servicio de Urgencias. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.
²¹Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Salamanca, España
²²Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Río Ortega, Valladolid, España.
²³Servicio de Urgencias. Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

Article history

Received: 9 July 2024; Revision Requested: 31 July 2024; Revision Received: 24 October 2024;
Accepted: 28 October 2024; Published: 14 November 2024

RESUMEN

Objetivo. Estimar la incidencia de infecciones del tracto urinario (ITU) en pacientes mayores en los servicios de urgencias (SU) españoles, la necesidad de hospitalización, la confirmación diagnóstica en pacientes hospitalizados, los eventos adversos y la capacidad predictiva de varios biomarcadores.

Método. En este subestudio a posteriori de un estudio genérico de motivos de consulta en urgencias de pacientes de edad avanzada, se incluyeron pacientes de ≥ 65 años atendidos en 52 SU españoles durante 1 semana seleccionándose los diagnosticados de ITU. Como eventos adversos, se recogió mortalidad intrahospitalaria y a 30 días, y evento adverso combinado (muerte u hospitalización) a 30 días posalta. Se calcularon los riesgos relativos (RR). Se investigó la capacidad predictiva de 10 variables, y de 6 biomarcadores.

Resultados. Se incluyeron 25.375 pacientes, 1.058 con ITU (incidencia anual: 24.7 por 1000 habitantes ≥ 65 años y año, IC95%:24,5-24,9). El 36,5% fue hospitalizado, y en el 80% el diagnóstico de ITU constaba al alta. La mortalidad global a 30 días fue del 5,4% y la intrahospitalaria del 3,4%. La dependencia funcional se asoció a ambos eventos (RR:2,91;1,18-7,17 y RR:12,61;1,47-108,11, respectivamente), así como tener una PCR mayor de 100 mg/L (RR:2,24;1,17-4,30 y RR:3,21;1,37-7,51, respectivamente). El evento combinado posalta ocurrió en el 10,6%, y se asoció a la dependencia funcional (RR:2,05;1,04-4,06). La PCR y la hemoglobina presentaban un valor significativo para predecir la mortalidad u hospitalización a 30 días posalta.

Conclusiones. La ITU es un diagnóstico frecuente en pacientes mayores que consultan en SU. La dependencia funcional es el factor que mejor se asocia a eventos adversos. Los biomarcadores analizados no tienen buena capacidad predictiva.

Palabras clave: Infección del tracto urinario, mortalidad, urgencias, ancianidad.

Correspondencia:
Octavio José Salmerón Béliz
Unidad de Urgencias, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, c/Budapest, 1, 28925,
Alcorcón, Madrid, España.
E-mail: octaviojose.salmeron@salud.madrid.org

Epidemiological and clinical management aspects related to urinary tract infections diagnosed in the emergency department in elderly patients in Spain: Results of the EDEN-36 study.

ABSTRACT

Objective. To estimate the incidence of urinary tract infections (UTI) in elderly patients in Spanish emergency departments (ED), the need for hospitalization, diagnostic confirmation in hospitalized patients, adverse events and the predictive capacity of several biomarkers.

Methods. In this a posteriori substudy of a generic study of reasons for ED visits in elderly patients, we included patients aged ≥ 65 years seen in 52 Spanish EDs for 1 week, selecting those diagnosed with UTI. As adverse events, in-hospital and 30-day mortality and combined adverse event (death or hospitalization) at 30 days post-discharge were collected. Relative risks (RR) were calculated. The predictive capacity of 10 variables and 6 biomarkers was investigated.

Results. A total of 25,375 patients were included, 1058 with UTI (annual incidence: 24.7 per 1000 inhabitants aged ≥ 65 years and year, 95%CI: 24.5-24.9). A total of 36.5% were hospitalized, and in 80% the diagnosis of UTI was confirmed at discharge. Overall 30-day mortality was 5.4% and in-hospital mortality was 3.4%. Functional dependence was associated with both events (RR:2.91;1.18-7.17 and RR:12.61;1.47-108.11, respectively), as was having a CRP greater than 100 mg/L (RR:2.24;1.17-4.30 and RR:3.21;1.37-7.51, respectively). The combined post-high event occurred in 10.6%, and was associated with functional dependence (RR:2.05;1.04-4.06). CRP and hemoglobin had significant value in predicting 30-day post-discharge mortality or hospitalization.

Conclusions. UTI is a frequent diagnosis in elderly patients consulting in the ED. Functional dependence is the best factor associated with adverse events. The biomarkers analyzed do not have a good predictive capacity.

Keywords: Urinary tract infection, mortality, ED, elderly.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son unas de las enfermedades infecciosas más comunes en todo el mundo, con una alta incidencia entre la población de mayor edad [1]. En España, donde el envejecimiento demográfico es una tendencia evidente, las ITU diagnosticadas en urgencias en pacientes mayores representan un desafío para el sistema de salud. En 2019, el año previo a la epidemia por COVID-19, la incidencia anual de hospitalización por ITU en España fue de 6 casos por 1000 habitantes [2]. Esta incidencia aumenta según avanza la edad de los pacientes, debido a la mayor frecuencia de hospitalizaciones, relación con los cuidados sanitarios, institucionalización, instrumentación o a la inmunosenescencia, lo que justificaría que el 73% de las hospitalizaciones acontecen en pacientes de 65 o más años, en los que hay 22,6 hospitalizacio-

nes por 1000 habitantes en 2.019 [2,3]. Los datos referentes a los diagnósticos en urgencias o en Atención Primaria son más escasos y, en cualquier caso, no están disponibles en las fuentes oficiales de consulta en España.

Las ITU en pacientes mayores pueden presentar desafíos por la complejidad de su presentación, la presencia frecuente de comorbilidades y posibles complicaciones graves [3,4]. A medida que la población mayor aumenta, es crucial comprender la epidemiología y los enfoques clínicos para estas infecciones. Los datos sobre la incidencia real de las ITU en los pacientes mayores en España son escasos y la mayoría de ellos antiguos [3].

A la vista de la escasez de datos de tipo epidemiológico y de manejo en la práctica clínica real de los pacientes diagnosticados de ITU en el SU, se planteó el presente estudio, cuyos objetivos principales fueron estimar la incidencia del diagnóstico de ITU en pacientes mayores en los SU españoles, la necesidad de hospitalización y los factores asociados, la confirmación diagnóstica del diagnóstico entre los pacientes hospitalizados y los factores asociados, los eventos adversos y los factores asociados, y la capacidad de diversos biomarcadores usados en urgencias para predecir estos eventos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del registro EDEN y de estudio EDEN-36. El registro multipropósito EDEN (Emergency Department and Elder Needs) tiene como objetivo primario ampliar el conocimiento acerca de aspectos sociodemográficos, de situación basal, clínicos y asistenciales de la población con 65 o más años que consulta en los SU españoles. Participaron en la creación del registro EDEN 52 SU españoles de 14 comunidades autónomas, suponiendo el 17% de SU hospitalarios públicos existentes en España y que dan cobertura al 25% de la población española (11.768.548 habitantes). Los SU participantes incluyeron todos los pacientes de este rango etario atendidos entre el 1 y el 7 de abril de 2019, independientemente del motivo de consulta. No existió ningún motivo de exclusión y se incluyeron todos los pacientes atendidos durante el periodo de estudio. Los detalles del registro EDEN han sido descritos con mayor extensión previamente [4-6].

El estudio EDEN-36 se incluyeron a todos los pacientes de la cohorte EDEN con codificación diagnóstica. De ellos, se analizaron aquellos en los que se registró una ITU como uno de los diagnósticos codificados en urgencias. En los informes de urgencias, se codificaron hasta un máximo de tres diagnósticos distintos, y se aceptó el diagnóstico de ITU si figuraba en cualquiera de ellos los siguientes códigos CIE-10: A02.25, A36.84, B37.4, N10, N11, N11.0, N12, N13.6, N15.1, N15.9, N30, N34, N39.0, N41. En este estudio, se descartaron los pacientes con sepsis o shock séptico pues a menudo en los pacientes con estos diagnósticos no se codifica el origen de la infección. Además, se recogieron los diagnósticos registrados al alta de hospitalización para todos los pacientes del estudio que fue-

ron ingresados y se identificaron los que tenían alguno de los mencionados anteriormente.

El estudio EDEN-36 se diseñó para dar respuesta a cuatro objetivos. El primero, conocer la incidencia del diagnóstico de ITU en los SU españoles ajustados a la población de referencia de dichos SU. El segundo fue analizar la frecuencia y los factores asociados con la hospitalización de estos pacientes. El tercero consistió en analizar, entre los pacientes hospitalizados, la frecuencia y factores asociados con la confirmación diagnóstica. Y el cuarto fue explorar los factores asociados a eventos adversos y la capacidad para predecirlos de una serie de biomarcadores.

Variables independientes. Se recogieron 28 variables independientes, que incluyeron 2 factores sociodemográficos (edad, sexo), 9 de comorbilidad (Índice de Comorbilidad de Charlson -ICC- [7], hipertensión arterial, diabetes mellitus, neoplasia activa, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, neumopatía crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica moderada-grave -creatinina ≥ 2 -), 7 de estado basal (Índice de Barthel -IB- [8], número de fármacos crónicos, necesidad de ayuda en la deambulación, caídas los 6 meses previos, diagnóstico previo de depresión, demencia y delirium), 5 acerca de la situación clínica del paciente en urgencias (presión arterial sistólica -PAS-, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación basal de oxígeno, fiebre si la temperatura era $>37,3$ C, disminución de consciencia) y 6 biomarcadores determinados habitualmente en los pacientes atendidos en urgencias a quienes se les solicita analítica. Estos biomarcadores fueron dos de respuesta inflamatoria, como son los leucocitos y la proteína C reactiva; dos de fallo orgánico, como son la creatinina y el lactato; y la glucemia, dado que la hiperglucemia se asocia en los SU con un incremento de la mortalidad, especialmente en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes [9]; y la hemoglobina, dado que la anemia ha mostrado ser un predictor independiente de mortalidad precoz en pacientes con otros síndromes agudos [10]. Otros biomarcadores pronósticos, como la procalcitonina no son solicitados de manera rutinaria en los SU ante un paciente con infección ordinaria, motivo por el cual se decidió no incluirla.

Eventos adversos. Para todos los pacientes diagnosticados de ITU en urgencias, se consignó la mortalidad por cualquier causa a 30 días a partir del evento índice y la mortalidad intrahospitalaria. En los pacientes hospitalizados, se consignó la necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y, para aquellos que fueron dados de alta directamente de urgencias, se investigó la variable combinada de muerte o necesidad de hospitalización por cualquier causa durante los 30 días de seguimiento posalta de urgencias. La adjudicación de eventos adversos la realizó el investigador principal de cada centro, sin revisión externa.

Análisis estadístico. La distribución de las variables cuantitativas se presenta mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC), según la distribución de los datos; y mediante frecuencias absolutas y

relativas en el caso de cualitativas. Se realiza un análisis univariante para comparar las características de los pacientes con ITU que hospitalizaron y las de los que fueron dados de alta desde urgencias, así como las de los hospitalizados con y sin confirmación del diagnóstico: se calcula la prueba no paramétrica U Mann-Whitney para las variables cuantitativas, y el test Ji-cuadrado para las cualitativas. La estimación de la incidencia anual de diagnóstico de ITU en los SU españoles se realizó /1000 habitantes/año (considerando la población de referencia asignada a cada uno de los 52 SU participantes) y se calculó el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%) mediante el método binomial exacto de Clopper-Pearson.

Posteriormente, se realiza un análisis univariante, siguiendo la misma metodología, para evaluar los posibles factores asociados con los eventos adversos. Para este análisis se dicotomizan las variables cuantitativas según los puntos de corte con significado clínico o de uso habitual. Los posibles factores evaluados fueron: edad avanzada (>80 años), sexo, algún grado de dependencia funcional (IB <100 puntos), comorbilidad grave (ICC >4 puntos), polifarmacia grave (número de fármacos >9), taquicardia (>100 lpm), presión arterial sistólica baja (<100 mmHg) e hipoxemia (saturación de oxígeno $<95\%$) a la llegada a urgencias, y leucocitosis o PCR muy elevadas ($>15 \times 10^9/L$ y >100 mg/L, respectivamente). Como medida de asociación, se estiman los riesgos relativos (RR) y su correspondiente IC95% mediante modelos de regresión de Poisson modificada [11]. Por último, se calcula la capacidad predictiva, para cada evento adverso estudiado, que tenían los biomarcadores previamente definidos disponibles en cualquier SU y que se han utilizado con frecuencia para estimar la gravedad de los pacientes. Para ello, se calculó el área bajo la curva ROC, con su IC95%.

Todos los test se consideran bilaterales y como estadísticamente significativo un p-valor inferior a 0,05. Todo el procesamiento estadístico se realizó mediante STATA 17 y SPSS Statistics V20 (IBM, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

Consideraciones éticas. El proyecto EDEN fue aprobado por el Comité Ético en Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (protocolo HCSC/22/005-E). La creación de la cohorte EDEN y los trabajos que emanan de ella siguieron los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

De los 25.375 pacientes incluidos en la cohorte EDEN, los SU diagnosticaron a 1058 de algún tipo de ITU en urgencias (Figura 1). Teniendo en cuenta que el periodo de inclusión fue de 7 días, que los 52 SUH dan cobertura a un total de 11.768.548 habitantes, que en 2019 (año del estudio) el porcentaje de población española de 65 o más años era del 19,3% y que se codificaron el 98,1% de pacientes atendidos en los 52 SU, la incidencia anual estimada de diagnósticos de una ITU en los SU españoles fue de 24,7 por 1000 habitantes de 65 o más años al año (IC95% de 24,5 a 24,9 casos por 1000/año).

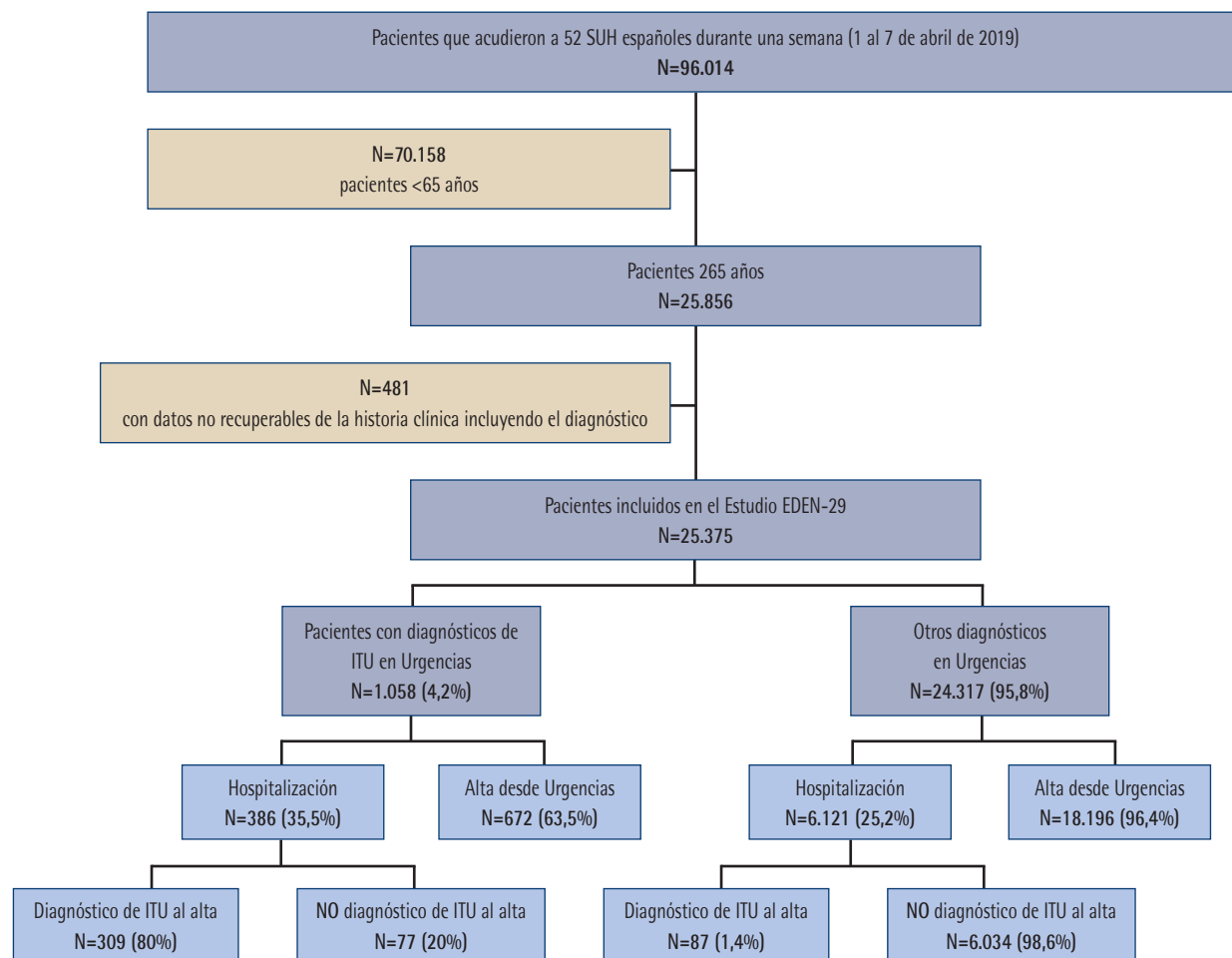


Figura 1 Diagrama de flujo de inclusión de pacientes en el estudio EDEN-36

Los diagnósticos por grandes grupos etiológicos de ITU se recogen en la Tabla 1. El 36,5% de los pacientes con diagnóstico de ITU fueron hospitalizados. Entre los enfermos hospitalizados y no hospitalizados, existen diferencias en la distribución de los diferentes tipos de ITU ($p < 0,001$). La frecuencia de cistitis es mayor entre los enfermos dados de alta desde urgencias y la de pielonefritis es mayor en los enfermos ingresados. Entre los pacientes hospitalizados desde urgencias con el diagnóstico en urgencias de infección del tracto urinario, el diagnóstico de ITU constaba también en el informe de alta tras el ingreso hospitalario en el 80% de los casos (Figura 1) y no hubo diferencias en cuanto a los diferentes tipos consignadas en ambos informes (urgencias y hospitalización) ($p < 0,001$), Tabla 1. En los pacientes hospitalizados en los que el diagnóstico de ITU no constaba explícitamente codificado en el informe de alta hospitalaria (77 pacientes, 19,9% de los casos), los diagnósticos principales más frecuentes fueron otras sepsis (12 casos, 15,6%), neumonía (7 casos, 9,1%), insuficiencia cardíaca (6 ca-

sos, 7,8%) y bronquitis aguda e infección aguda del tracto respiratorio inferior no especificada (6 casos, 7,8%). Finalmente, entre los 4.533 pacientes hospitalizados por otros diagnósticos en urgencias diferentes a ITU, el diagnóstico al alta hospitalaria incluía el diagnóstico de ITU en 87 pacientes (1,4%) (Figura 1).

Los pacientes diagnosticados de ITU en urgencias tenían una mediana de edad de 80,9 años, el 39,9% eran varones, la comorbilidad era frecuente (grave en el 49,1%, con ICC > 4 puntos), con una situación funcional basal que estaba alterada en alguna medida (IB < 100 puntos) en casi la mitad de los casos (49,1%). El resto de las características clínicas se recoge en la Tabla 2. En urgencias, se realizó analítica en el 94% de los 1058 casos, y cultivos en el 57,3%. Cuando comparamos los pacientes hospitalizados con los dados de alta directamente desde urgencias, observamos diferencias estadísticamente significativas en muchas de las variables (edad, procedencia de residencias, ICC, insuficiencia cardíaca crónica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal cró-

Tabla 1 Grupos diagnósticos codificados para los 1058 pacientes diagnosticados de ITU en el servicio de urgencias incluidos en el estudio EDEN-29.

Grupo diagnóstico (ICD-10)	Todos los pacientes N=1.058 n (%)	Pacientes dados de alta N=672 n (%)	Pacientes hospitalizados N=386 n (%)	Pacientes hospitalizados con diagnóstico final de ITU N=309 n (%)	Pacientes hospitalizados sin diagnóstico final de ITU N=77 n (%)
Infección del tracto urinario no especificada (N39)	812 (76,7)	502 (74,7)	310 (80,3)	250 (80,9)	60 (77,9)
Cistitis (N30)	156 (14,7)	126 (18,8)	30 (7,8)	21 (6,8)	9 (11,7)
Pielonefritis, Infecciones renales (A02.23, N10, N11, N12, N13.6, N15.1, N15.9)	53 (5,0)	24 (3,6)	29 (7,5)	22 (7,1)	7 (9,1)
Prostatitis (N41)	32 (3,0)	15 (2,2)	17 (4,4)	16 (5,2)	1 (1,3)
Uretritis (N34)	5 (0,5)	5 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

nica, dependencia funcional, deambulación, diagnóstico previo de demencia o delirium, presión arterial sistólica, frecuencias cardíaca y respiratoria, saturación de oxígeno, leucocitos, hemoglobina, PCR, glucosa y creatinina), en el sentido que los pacientes hospitalizados presentaban una peor situación en casi todas estas características (Tabla 2). Entre los pacientes hospitalizados, la falta de confirmación en el informe hospitalario del diagnóstico de ITU en urgencias no se asoció con las variables demográficas, de comorbilidad ni de estado basal, ni con diferencias en las variables clínicas y analíticas (Tabla 2).

El manejo de los pacientes en urgencias se resume en la Figura 2. Cuando el paciente precisó hospitalización, más de la mitad de los casos ingresaron en medicina interna (197 casos, 51%) y la mediana de tiempo de hospitalización fue de 6 días (RIC:4-10). En el caso de los pacientes dados de alta de urgencias, la mediana de tiempo de permanencia en urgencias fue de 4,20 horas (RIC:2,6-6,5). La Figura 2 recoge también los eventos adversos en estos pacientes. La mortalidad global a 30 días fue del 5,4%, en tanto que la mortalidad intrahospitalaria fue del 3,4%. Entre los factores analizados, se asociaron de forma independiente a una mayor mortalidad a 30 días la dependencia funcional (RR ajustado de 2,91, IC95%:1,18-7,17), tener una proteína C mayor de 100 mg/L (RR:2,24; IC95%:1,17-4,30), y tener una presión arterial sistólica menor de 100 mmHg a la llegada a urgencias (RR:2,07; IC95%:1,02-4,21) (Tabla 3). Estos mismos tres factores también fueron los más relacionados con la mortalidad intrahospitalaria, si bien solo la dependencia funcional (RR:12,61; IC95%:1,47-108,11) y tener una proteína C mayor de 100 mg/L (RR:3,21; IC95%:1,37-7,51) alcanzaron significación estadística. En los pacientes hospitalizados, la estancia en una UCI en algún momento de la hospitalización fue necesaria en dos pacientes (0,5%) y, dado el escaso número de pacientes no se pudieron analizar los factores predisponentes. Finalmente, entre los pacientes dados de alta directamente desde urgencias, sin hospitalización, el evento adverso combinado de muerte u hospitalización durante los 30 días siguientes posalta se observó en el 10,6% de casos (2,2% y 9,4%, respectivamente, para cada uno de estos eventos individualmente considerados). Los eventos combinados se asociaron de

forma independiente con la dependencia funcional (RR:2,05; IC95%:1,04-4,06).

Cuando se investigó la capacidad predictiva que tenían de forma aislada seis biomarcadores de uso habitual en urgencias para predecir estos eventos adversos, la hemoglobina, la proteína C reactiva, el número de leucocitos, la glucemia, la creatinina y el lactato solo observamos que esta capacidad predictiva fue muy baja o nula para todos ellos (Tabla 4). La PCR presentaba un ABC ROC de 0,627 con un valor p de 0,009 y la hemoglobina de 0,58 con p de 0,042 con significación estadística para predecir la mortalidad u hospitalización a 30 días posalta pero con un valor ABC ROC cercano al del azar. El lactato se incluyó a pesar del escaso número de datos recogidos que restan valor a su análisis. El resto de los marcadores no mostraron una capacidad predictiva.

DISCUSIÓN

Según este estudio EDEN 36, la incidencia anual estimada de diagnósticos de una ITU en los pacientes que acuden en España a un servicio de urgencias hospitalario es de 33 por cada 1.000 habitantes con 65 o más años. Esta incidencia es muy similar a la de un estudio multicéntrico realizado en 2013 en España y que recogió las consultas por procesos infecciosos en varios servicios de urgencias hospitalarios españoles. Este estudio detectó una prevalencia de ITU de un 3,2% [3]. Las revisiones y metaanálisis establecen incidencias y prevalencias de la ITU que abarcan desde 0,5 al 14 por 100 personas [12-14]. Un estudio realizado en Atención primaria en el Reino Unido entre 2004 y 2014 en pacientes mayores de 65 años mostró que la incidencia aumentaba de 9-11 casos por 100 personas-año en mujeres de entre 65 y 74 años, a 11,4-14,3 casos y 14,7-19,8 casos por 100 personas-año para las mujeres de entre 75 y 84 y las mayores de 85 años, respectivamente. En los varones la incidencia pasaba de 2,8-3,0 a 5,9-6,1 y 8,1-10,5 casos por 100 personas/año para los mismos rangos de edad [15]. Este y otros estudios muestran como la incidencia de ITU aumenta con la edad [12,16-18].

Tabla 2	Análisis de las características de los pacientes diagnosticados de ITU en urgencias, análisis comparativo en función del destino tras la atención en urgencias (alta/hospitalización) y de la confirmación o no del diagnóstico al alta hospitalaria.						
	Todos	Alta desde urgencias	Hospitalización	p	Sin confirmación diagnóstica durante la hospitalización	Confirmación diagnóstica durante la hospitalización	p
	N=1.058 n (%)	N=672 n (%)	N=386 n (%)		N=77 n (%)	N=309 n (%)	
Sociodemográficas							
Edad (años)(media(DE))	80,9 (8,6)	79,8 (8,3)	82,8 (8,7)	<0,001	82,8 (8,6)	82,8 (8,8)	0,994
Sexo masculino	414 (39,9%)	257 (38,9%)	157 (41,6%)	0,382	30 (39%)	127 (42,3%)	0,592
Provenientes de residencia	153 (14,5%)	75 (11,2%)	78 (20,2%)	<0,001	13 (16,9%)	65 (21%)	0,417
Comorbilidad							
Índice de comorbilidad de Charlson (puntos) (mediana (RIC))	5 (4-7)	5 (4-7)	6 (5-8)	<0,001	6 (5-8)	6 (5-8)	0,254
Hipertensión arterial	762 (72%)	476 (70,8%)	286 (74,1%)	0,255	55 (71,4%)	231 (74,8%)	0,551
Neumopatía crónica	163 (15,4%)	98 (14,6%)	65 (16,8%)	0,328	10 (13%)	55 (17,8%)	0,313
Diabetes mellitus	347 (32,8%)	210 (31,3%)	137 (35,5%)	0,157	20 (26%)	117 (37,9%)	0,051
Insuficiencia cardíaca crónica	169 (16%)	79 (11,8%)	90 (23,3%)	<0,001	16 (20,8%)	74 (23,9%)	0,556
Neoplasia activa	199 (18,8%)	120 (17,9%)	79 (20,5%)	0,296	18 (23,4%)	61 (19,7%)	0,479
Cardiopatía isquémica	182 (17,2%)	102 (15,2%)	80 (20,7%)	0,021	18 (23,4%)	62 (20,1%)	0,521
Enfermedad cerebrovascular	171 (16,2%)	94 (14%)	77 (19,9%)	0,011	14 (18,2%)	63 (20,4%)	0,665
Enfermedad renal crónica (Creatinina≥2mg/dL)	167 (15,8%)	88 (13,1%)	79 (20,5%)	0,002	15 (19,5%)	64 (20,7%)	0,811
Situación basal							
Número de fármacos crónicos (mediana(RIC))	7 (4-9)	6 (4-9)	7 (4-10)	0,060	6 (4-8,5)	7 (5-10)	0,250
Dependencia funcional (Índice Barthel<100 puntos)	520 (49,1%)	277 (41,2%)	243 (63%)	<0,001	50 (64,9%)	193 (62,5%)	0,687
No deambula/Precisa ayuda	473 (44,7%)	257 (38,2%)	216 (56%)	<0,001	45 (58,4%)	171 (55,3%)	0,624
Diagnóstico previo de depresión	155 (14,7%)	96 (14,3%)	59 (15,3%)	0,658	7 (9,1%)	52 (16,8%)	0,091
Diagnóstico previo de demencia	299 (28,3%)	164 (24,4%)	135 (35%)	<0,001	27 (35,1%)	108 (35%)	0,985
Caidas los 6 meses previos	53 (5%)	30 (4,5%)	23 (6%)	0,283	7 (9,1%)	16 (5,2%)	0,188
Diagnóstico previo de delirium	57 (5,4%)	28 (4,2%)	29 (7,5%)	0,020	4 (5,2%)	25 (8,1%)	0,388
Datos del episodio							
Presión arterial sistólica (mmHg) (mediana(RIC))	134 (115-150)	138 (120-153)	125,5 (109-143,8)	<0,001	130,5 (108,5-148)	125 (109-142,8)	0,990
Frecuencia cardíaca (lpm) (mediana(RIC))	84 (73-95)	82 (71,3-93)	87 (75-98)	<0,001	89 (78,5-100,5)	86 (75-97)	0,063
Frecuencia respiratoria (rpm) (mediana (RIC))	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-18)	<0,001	15 (15-23)	15 (15-18)	0,835
Saturación de oxígeno (%) (mediana(RIC))	96 (95-98)	97 (95-98)	96 (93-97)	<0,001	95 (93-97)	96 (94-97)	0,444
Fiebre (Temperatura ≥38° C)	7 (2%)	2 (0,8%)	5 (4,7%)	0,030	1 (4,8%)	4 (4,7%)	1,000
Resultados analíticos							
Leucocitos (x10 ⁹ /L) (mediana (RIC))	9,6 (7,1-13,5)	8,8 (6,7-11,3)	11,7 (8-15,7)	<0,001	10,6 (7,1-16,8)	11,9 (8,4-15,6)	0,208
Hemoglobina (g/L) (mediana (RIC))	12,7 (11,4-13,9)	12,9 (11,6-14)	12,4 (11,1-13,7)	0,004	12,5 (11,1-13,8)	12,4 (11-13,7)	0,821
Proteína-C reactiva (mg/L)(mediana (RIC))	49 (9,2-126,5)	26 (4,6-88,7)	85 (28,5-165)	<0,001	87,5 (23,8-150)	82,2 (29-170,3)	0,767
Glucosa (mg/dL) (mediana (RIC))	124 (103,3-155,8)	118 (102-146)	132 (108-166)	<0,001	130 (105-166)	132,5 (108-166)	0,734
Creatinina (mg/dL) (mediana (RIC))	1 (0,8-1,4)	1 (0,8-1,2)	1,2 (0,9-1,8)	<0,001	1,1 (0,8-1,7)	1,2 (0,9-1,8)	0,661
Lactato	1,6 (1,1-2,2)	1,3 (1,1-2)	1,7 (1,1-2,4)	0,080	1,6 (0,8-2,1)	1,7(1,2-2,5)	0,131

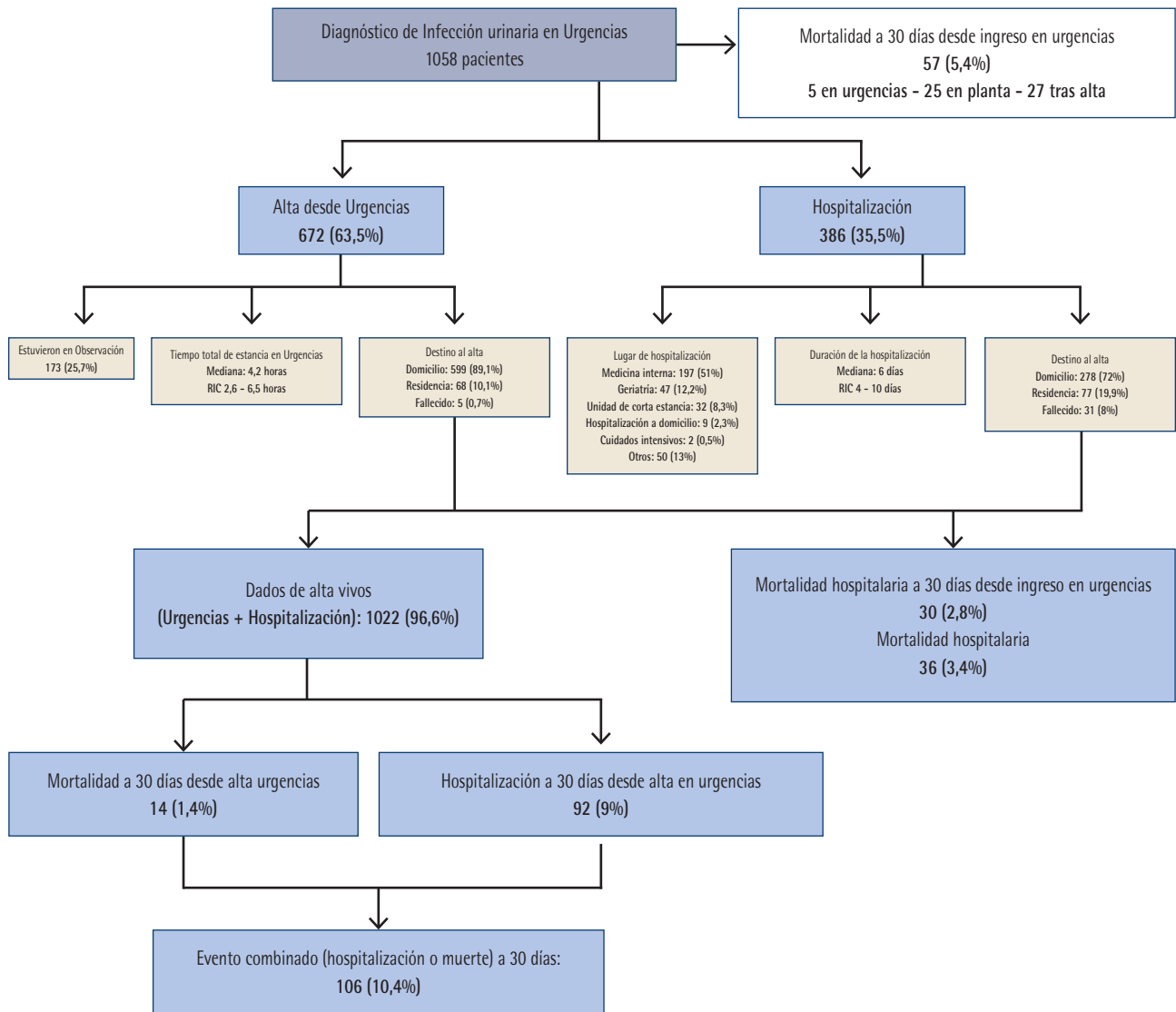


Figura 2 Manejo de los pacientes diagnosticados de ITU en urgencias y frecuencia de los eventos adversos (cajas azules) considerados en el estudio EDEN-36

En la cohorte recogida, el 36,5% de los pacientes mayores de 65 años atendidos en Urgencias con un diagnóstico de ITU ingresaron. Un estudio poblacional retrospectivo japonés encuentra un porcentaje de hospitalizaciones similar, 38,7% [19], mientras que otros estudios presentan datos que son difíciles de comparar por el uso de métodos de recogida muy diferentes [12,18,20,21]. Es de destacar que como era esperable que la tasa de hospitalización de los diferentes tipos de infecciones fuese significativamente diferente de la de los pacientes dados de alta. Los ingresos fueron más frecuentes entre las pielonefritis respecto a las infecciones de las vías urinarias inferiores. Los pacientes ingresados presentaron en general más comorbilidades y peor situación basal como también ocurre

en los estudios mencionados. En general, las ITU fueron correctamente diagnosticadas pues sólo el 1,4% de los pacientes ingresados por otros motivos diferentes fueron diagnosticados al alta de ITU. Cabe destacar que este dato está en línea con la tasa de ITU nosocomial estimada por el Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) que es del 1,8% para 2023 [22]. Por esto, es posible que estas infecciones adicionales correspondan en su mayoría a infecciones adquiridas durante el ingreso aunque también puede reflejar la buena precisión diagnóstica de los profesionales de las Urgencias hospitalarias. Por otro lado, un 20% de los pacientes hospitalizados no presentaban el diagnóstico de ITU entre diagnósticos de alta, esto puede reflejar un sobrediagnóstico

Tabla 3 Análisis multivariado de los factores independientes asociados a eventos adversos en los pacientes diagnosticados de ITU. Los riesgos relativos (RR) se presentan ordenados de forma decreciente.

	RR	p-valor	Límite inferior (IC95%)	Límite superior (IC95%)
MORTALIDAD A 30 DÍAS (todos los pacientes)				
Dependencia funcional (Índice Barthel<100 puntos)	2,91	0,02	1,18	7,17
Edad avanzada (>80 años)	2,26	0,095	0,87	5,87
Proteína C reactiva muy elevada (>100mg/L)	2,24	0,015	1,17	4,30
Presión arterial sistólica baja (<100mmHg)	2,07	0,045	1,02	4,21
Provenientes de residencia (Si)	1,23	0,546	0,62	2,43
Comorbilidad grave (Índice de Comorbilidad Charlson>4 puntos)	1,77	0,347	0,54	5,79
Taquicardia a la llegada a urgencias (>100 lpm)	1,09	0,805	0,54	2,23
Leucocitosis muy elevada (>15 x10 ⁹ /L)	0,89	0,772	0,42	1,90
Polifarmacia grave (10 o más fármacos)	0,79	0,566	0,35	1,78
Sexo masculino	0,63	0,193	0,31	1,27
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA (todos los pacientes)				
Dependencia funcional (Índice Barthel<100 puntos)	12,61	0,021	1,47	108,11
Proteína C reactiva muy elevada (>100mg/L)	3,21	0,007	1,37	7,51
Comorbilidad grave (Índice de Comorbilidad de Charlson >4 puntos)	2,13	0,522	0,21	21,64
Edad avanzada (>80 años)	1,91	0,343	0,50	7,30
Presión arterial sistólica baja (<100mmHg)	1,60	0,365	0,58	4,46
Provenientes de residencia (Si)	1,58	0,294	0,67	3,73
EVENTO COMBINADO A LOS 30 DÍAS POSALTA (pacientes dados de alta)				
Dependencia funcional (Índice de Barthel<100 puntos)	2,31	0,014	1,19	4,49
Presión arterial sistólica baja (<100mmHg)	1,73	0,216	0,73	4,12
Proteína C reactiva muy elevada (>100mg/L)	1,29	0,426	0,69	2,41
Polifarmacia grave (10 o más fármacos)	1,26	0,475	0,67	2,40
Taquicardia a la llegada a urgencias (>100lpm)	1,26	0,486	0,66	2,43
Edad avanzada (>80 años)	1,16	0,628	0,64	2,08
Sexo masculino	1,16	0,628	0,64	2,08
Leucocitosis muy elevada (>15x10 ⁹ /L)	0,89	0,783	0,38	2,06
Comorbilidad grave (Índice de Comorbilidad Charlson>4 puntos)	0,81	0,56	0,40	1,63
Provenientes de residencia (Si)	0,60	0,265	0,24	1,48

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Los valores en negrita denotan significación estadística (p<0,05).

de la infección urinaria en los pacientes. Este no es infrecuente y el porcentaje es similar al de estudios diseñados para estudiar este hecho. Este sobrediagnóstico puede conllevar un aumento de las hospitalizaciones, el retraso del diagnóstico de otros procesos y sobre todo el uso no indicado de antibióticos con las consecuencias que conlleva [23,24].

La mortalidad a 30 días en nuestro estudio fue en conjunto de un 5,4% y la mortalidad hospitalaria de un 3,4%. En otros estudios comparados, la mortalidad hospitalaria también ha sido en torno a 5,4% [18,19,25]. En nuestra cohorte, el factor con mayor valor predictivo de estos efectos adversos o del

reingreso en los 30 días siguientes fue la dependencia funcional. Una mayor dependencia funcional también se asocia con una mayor mortalidad o morbilidad en los estudios referidos anteriormente. En el caso de los pacientes dados de alta directamente desde los servicios de urgencia hospitalaria, el 10,6% fallecieron o tuvieron que reingresar en los 30 días siguientes. Este dato es congruente con los resultados de otros estudios [26].

Si bien la dependencia funcional se asocia con los efectos adversos asociados a la ITU, los biomarcadores analizados no mostraron una buena capacidad de predicción de estos acontecimientos.

Tabla 4		Capacidad predictiva de eventos adversos en pacientes diagnosticados de ITU en urgencias de los cinco biomarcadores de uso más habitual en urgencias.				
		N	Área bajo la curva ROC	p-valor	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
Mortalidad 30 días	Hb	932	0,581	0,042	0,502	0,659
	PCR	630	0,627	0,009	0,544	0,710
	Leucocitos	935	0,522	0,575	0,440	0,605
	Glucosa	916	0,543	0,280	0,457	0,629
	Creatinina	933	0,554	0,174	0,472	0,637
	Lactato	218	0,453	0,617	0,213	0,693
Mortalidad/Hospitalización a 30 días	Hb	553	0,520	0,594	0,445	0,595
	PCR	353	0,577	0,092	0,492	0,662
	Leucocitos	553	0,524	0,517	0,452	0,596
	Glucosa	543	0,545	0,227	0,474	0,617
	Creatinina	554	0,563	0,094	0,490	0,635
	Lactato	91	0,577	0,449	0,376	0,779

tecimientos. Sólo unos niveles de proteína C reactiva superiores a 100 mg/L y la hemoglobina se asocian con la mortalidad, tanto hospitalaria como a 30 días. La cercanía de estos resultados a un ABC ROC de 0,5 hace que su utilidad clínica sea relativa según nuestro estudio. En otros estudios sobre la capacidad de predicción de la proteína C reactiva, se muestra que este marcador predice con fiabilidad la bacteriemia en pacientes con ITU [27,28]. En cambio, en muchos otros estudios no ha mostrado valor como predictor de mortalidad o ingreso [29–32]. En estos mismos estudios y otros similares en pacientes con ITU [33,34], o con procesos infecciosos en general [35–37], otros marcadores como la procalcitonina, la proadrenomedulina o el suPAR muestran un mayor poder predictivo de malos resultados estadísticamente significativo. La estratificación adecuada del riesgo del paciente infectado mayor es clave para adecuar el manejo terapéutico y mejorar su pronóstico [38]. En nuestro estudio, no se ha podido valorar la utilidad de estos marcadores por no disponer de los mismos la mayoría de los centros. Es importante que el uso de marcadores con elevado poder predictivo se generalice estandarizando el manejo de los pacientes con ITU, en especial complicada. Esto redundaría en un manejo más precoz y ajustado de los pacientes y en su mayor seguridad.

Limitaciones. En primer lugar, los 52 SUH que han aportado pacientes al registro EDEN no fueron escogidos al azar, sino que mostraron su disponibilidad a participar. Sin embargo, la amplia representación territorial (14 de las 17 comunidades autónomas estaban representadas) y de tipología (hospitales universitarios, de alta tecnología y comarcales) hace que el sesgo en este sentido probablemente sea escaso. Una segunda limitación es que el análisis no se realizó por grupos etiológicos, sino de forma global. Esto puede suponer que los hallazgos estén condicionados por ciertos procesos específicos, que

no se analizan. Con todo, creemos que con esta aproximación el estudio EDEN-36 aporta una visión global de la práctica clínica habitual en los SU españoles, al incluir a todos los pacientes. En este sentido, el diseño del estudio pretendía específicamente investigar aspectos epidemiológicos y de manejo clínico en práctica clínica real de las infecciones en los SU y, por ello, no se aplicaron los criterios diagnósticos de ITU ampliamente aceptados, ni se recogieron resultados microbiológicos ni de tratamiento antibiótico. En tercer lugar, se trata de un análisis secundario de una cohorte multipropósito que analiza los motivos más frecuentes de consulta por la población de edad avanzada en los servicios de Urgencia tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa, por lo que las asociaciones que se presentan pueden estar influidas por factores no contemplados en el diseño de la cohorte. Por tanto, los hallazgos deben considerarse generadores de hipótesis que deberán confirmarse con estudios específicamente diseñados a tal fin. Por otra parte, los resultados del presente estudio pueden haberse visto afectados por las dinámicas individuales de cada hospital (especialmente por lo que se refiere al ingreso o alta de pacientes) y pueden haber estado influidos también por la época del año en la que se realizó el estudio (primera semana de abril). Las ITU tienen patrón estacional y la época del año analizada en este estudio aún está bajo las condiciones que imponen las pandemias gripales y víricas habituales del invierno e inicio de primavera. Por tanto, podría haber variaciones, especialmente en la incidencia, al analizar otros periodos de año. Otra limitación específica de este estudio es que se recogieron pacientes con diagnósticos relacionados con ITU pero no se incluyeron diagnósticos generales de sepsis o shock pues estos diagnósticos no conllevan una etiología específica no pudiéndose discriminar muchas veces si el origen es urinario. Además, los

pacientes con sepsis o shock séptico tienen criterios de ingreso *per se*, siendo este otro motivo de no incluirlos.

Por último, la inclusión de pacientes en la cohorte EDEN se ha realizado por episodios en vez de por pacientes, por lo que es posible que algún episodio pueda corresponder al mismo paciente. No obstante, dado que el periodo de inclusión fue muy corto (7 días), las posibilidades de repetición de consulta para un paciente concreto cabe considerarlas escasas. Finalmente, aunque en el presente estudio de pacientes mayores se consideraron la dependencia y la comorbilidad, la fragilidad fue solo evaluada de forma tangencial a través de la existencia de caídas los 6 meses previos y es bien conocido que la fragilidad es un elemento con un importante impacto en esta población, que no es suficientemente estimada, especialmente en urgencias [39–41].

CONCLUSIÓN

El estudio EDEN-36 muestra que en los pacientes mayores las ITU son frecuentes en los SU. La situación basal del paciente, especialmente su dependencia funcional y su comorbilidad, parece influir más en el desarrollo de eventos adversos que otros factores más dependientes del proceso infeccioso *per se*. Finalmente, los biomarcadores de uso más habitual y generalizado en los SU no tienen buena capacidad predictiva de eventos adversos. Sólo la PCR y la hemoglobina, entre los biomarcadores analizados, presentan un cierto valor predictivo de la mortalidad y morbilidad.

AGRADECIMIENTOS

***Miembros de la red SIESTA:** Hospital Clínico San Carlos, Madrid: Juan González del Castillo, Cesáreo Fernández Alonso, Jorge García Lamberechts, Paula Queizán García, Andrea B Bravo Perriago, Blanca Andrea Gallardo Sánchez, Alejandro Melcon Villalibre, Sara Vargas Lobé, Laura Fernández García, Beatriz Escudero Blázquez, Estrella Serrano Molina, Julia Barrado Cuchillo, Leire Paramas López, Ana Chacón García. Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla: Ángel Iván Díaz Salado, Beatriz Honrado Galán, Sandra Moreno Ruíz. Hospital Santa Tecla, Tarragona: Enrique Martín Mojarro, Lidia Cuevas Jiménez. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife: Guillermo Burillo Putze, Aarati Vaswani- Bulchand, Patricia Eiroa-Hernández. Hospital Norte Tenerife: Patricia Parra-Esquivel, Montserrat Rodríguez-Cabrera. Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia: Pascual Piñera Salmerón, José Andrés Sánchez Nicolás, Yurena Reverte Pagán, Lorena Bernabé Vera, Juan José López Pérez. Hospital Universitario del Henares, Madrid: Martín Ruiz Grinspan, Cristóbal Rodríguez Leal, Rocío Martínez Avilés, María Luisa Pérez Díaz-Guerra. Hospital Clínic, Barcelona: Óscar Mir, Sònia Jiménez, Sira Aguiló Mir, Francesc Xavier Alemany González, María Florencia Poblete Palacios, Claudia Lorena Amarilla Molinas, Ivet Gina Osorio Quispe, Sandra Cuerpo Cardenosa. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia: Leticia Serrano Lázaro, Javier Millán Soria, Jéscica Mansilla Collado, María Bóveda García. Hospital Universitario Dr Balmis, Alicante: Pere

Llorens Soriano, Adriana Gil Rodrigo, Begoña Espinosa Fernández, Mónica Veguillas Benito, Sergio Guzmán Martínez, Gema Jara Torres, María Caballero Martínez. Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona: Javier Jacob Rodríguez, Ferran Llopis, Elena Fuentes, Lidia Fuentes, Francisco Chamorro, Lara Guillen, Nieves López. Hospital de Axiarquía, Málaga: Coral Suero Méndez, Lucía Zambrano Serrano, Rocío Lorenzo Álvarez. Hospital Regional Universitario de Málaga: Manuel Salido Mota, Valle Toro Gallardo, Antonio Real López, Lucía Ocaña Martínez, Esther Muñoz Soler, Mario Lozano Sánchez. Hospital Santa Barbara, Soria: Fahd Beddar Chaib, Rodrigo Javier Gil Hernández. Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba: Jorge Pedraza García, Paula Pedraza Ramírez. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba: F. Javier Montero-Pérez, Carmen Lucena Aguilera, F. de Borja Quero Espinosa, Ángela Cobos Requena, Esperanza Muñoz Triano, Inmaculada Bajo Fernández, María Calderón Caro, Sierra Bretones Baena. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid: Esther Gargallo Garc, Leonor Andrés Berrián, María Esther Martínez Larrull, Susana Gordo Remartínez, Ana Isabel Castuera Gil, Laura Martín González, Melisa San Julián Romero, Montserrat Jiménez Lucena, María Dolores Pulfer. Hospital Universitario de Burgos: Pilar López Diez, Mónica de Diego Arnaiz, Verónica Castro Jiménez, Lucía González Ferreira, Rocío Hernando González, María Eugenia Rodríguez Palma. Complejo Asistencial Universitario de León: Marta Iglesias Vela, Rudiger Carlos Chávez Flores, Alberto Álvarez Madrigal, Albert Carbó Jordá, Enrique González Revuelta, Héctor Lago Gancedo, Miguel Moreno Martín, M Isabel Fernández González. Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia: Rafael Antonio Pérez-Costa, María Rodríguez Romero, Esperanza Marín Arranz, Sara Barnes Parra. Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia: María José Fortuny Bayarri, Elena Quesada Rodríguez, Lorena Hernández Taboas, Alicia Sara Knabe. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. Madrid: Beatriz Valle Borrego, Julia Martínez-Ibarreta Zorita, Irene Cabrera Rodrigo, Beatriz Mañero Criado, Raquel Torres Gárate, Rebeca González González. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca, Murcia: Eva Quero Motto, Nuria Tomas García, Lilia Amer Al Arud, Miguel Parra Morata. Hospital Universitario Lorenzo Guirao, Cieza, Murcia: Carmen Escudero Sánchez, Belén Morales Franco, José Joaquín Giménez Belló. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona: María Adroher Muñoz, Ester Soy Ferrer, Eduard Anton Poch Ferrer. Hospital de Mendaro, Guipuzkoa: Jeong-Uh Hong Cho. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza: Rafael Marrón, Cristina Martín Durán, Fernando López López, Alberto Guillen Bove, Violeta González Guillén, María Diamanti, Beatriz Casado Ramón, Ana Herrer Castejón. Hospital Comarcal El Escorial, Madrid: Sara Gayoso Martín. Hospital Do Salnes, Villagarcía de Arosa, Pontevedra: María Goretti Sánchez Sindín. Hospital de Barbanza, Ribeira, A Coruña: Azucena Prieto Zapico, María Esther Fernández Álvarez. Hospital del Mar, Barcelona: Isabel Cirera, Bárbara Gómez y Gómez, Carmen Petrus Rivas. Hospital Santa Creu y Sant Pau, Barcelona: Aitor Alquezar Arbé, Miguel Rizzi, Marta Blázquez Andion, Carlos Romero Carret, Sergio Pérez Baena, Laura Lozano Polo, Roser Arenos Sambro, José María Guardiola Tey, Carme Beltrán Vilagrassa. Hospital de Vic, Barcelona: Lluís

Llauger. Hospital Valle del Nalón, Langreo, Asturias: Ana Murcia Olagüenaga, Celia Rodríguez Valles, Verónica Vázquez Rey. Hospital Altagracia, Manzanares, Ciudad Real: Elena Carrasco Fernández, Sara Calle Fernández. Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina, Toledo: Ricardo Juárez González, Mar Sousa, Laura Molina, Mónica Cañete. Hospital Universitario Vinalopó, Elche, Alicante: Esther Ruescas, María Martínez Juan, Pedro Ruiz Asensio, María José Blanco Hoffman. Hospital de Móstoles, Madrid: Fátima Fernández Salgado, Eva de las Nieves Rodríguez, Gema Gómez García, Beatriz Paderne Díaz.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTOS DE INTERÉS:

No existen conflictos de interés por parte de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

- Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172. doi:10.1177/1756287219832172
- Consulta Interactiva del SNS. Accessed February 26, 2024. <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/diagnosticos-hospitalizacion/diagnosticos-hospitalizacion>
- Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013;(25):368-378. <https://revistaemergencias.org/numeros-antteriores/volumen-25/numero-5/estudio-infurg-semes-epidemiologia-de-las-infecciones-atendidas-en-los-servicios-de-urgencias-hospitalarios-y-evolucion-durante-la-ultima-decada/>
- Martín-Sánchez FJ, Bermejo Boixareu C. EDEN: una oportunidad para conocer y mejorar la atención integral de las personas mayores en los servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2022;34(6):409-410.
- Miró Ó, Jacob J, García-Lamberechts EJ, et al. Características socio-demográficas, funcionales y consumo de recursos de la población mayor atendida en los servicios de urgencias españoles: una aproximación desde la cohorte EDEN. *Emergencias*. 2022;34(6):418-427.
- González Del Castillo J, Jacob J, García-Lamberechts EJ, et al. Sociodemografía, comorbilidad y situación funcional basal de los pacientes mayores atendidos en urgencias durante la pandemia de COVID y su relación con la mortalidad: análisis a partir de la cohorte EDEN-Covid. *Emergencias*. 2022;34(6):428-436.
- Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(12):1234-1240. doi:10.1016/j.jclinepi.2008.01.006
- Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. [Disability evaluation: Barthel's index]. *Rev Esp Salud Publica*. 1997;71(2):127-137.
- Farrugia Y, Mangion J, Fava MC, Vella C, Gruppette M. Inpatient hyperglycaemia, and impact on morbidity, mortality and re-hospitalisation rates. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(4):325-331. doi:10.7861/clinmed.2022-0112
- López Menéndez L, Fernández Rodríguez MA, Álvarez Ramos B, Marinero Noval C, Fraile Manzano A, Herrero-Puente P. Evaluación de la anemia como factor pronóstico de mortalidad a corto plazo en pacientes atendidos en servicios de urgencias hospitalarios por insuficiencia cardíaca aguda. *Emergencias*. 2019;31:261-217. <https://revistaemergencias.org/numeros-antteriores/volumen-31/numero-3/evaluacion-de-la-anemia-como-factor-pronostico-de-mortalidad-a-corto-plazo-en-pacientes-atendidos-en-servicios-de-urgencias-hospitalarios-por-insuficiencia-cardiaca-aguda/>
- Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702-706. doi:10.1093/aje/kwh090
- Rodríguez-Mañas L. Urinary tract infections in the elderly: a review of disease characteristics and current treatment options. *Drugs Context*. 2020;9. doi:10.7573/dic.2020-4-13
- Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-79. doi:10.1097/QCO.0000000000000228
- Mengistu DA, Alemu A, Abdulkadir AA, Mohammed Husen A, Ahmed F, Mohammed B. Incidence of Urinary Tract Infection Among Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *INQUIRY*. 2023;60:004695802311687. doi:10.1177/00469580231168746
- Ahmed H, Farewell D, Jones HM, Francis NA, Paranjothy S, Butler CC. Incidence and antibiotic prescribing for clinically diagnosed urinary tract infection in older adults in UK primary care, 2004-2014. *Arez AP, ed. PLoS ONE*. 2018;13(1):e0190521. doi:10.1371/journal.pone.0190521
- Caljouw MA, Den Elzen WP, Cools HJ, Gussekloo J. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. a population-based prospective follow-up study. *BMC Med*. 2011;9(1):57. doi:10.1186/1741-7015-9-57
- Zeng G, Zhu W, Lam W, Bayramgil A. Treatment of urinary tract infections in the old and fragile. *World J Urol*. 2020;38(11):2709-2720. doi:10.1007/s00345-020-03159-2
- Redondo-Sánchez J, Cura-González I del, Díez-Izquierdo L, et al. Trends in urinary tract infection hospitalization in older adults in Spain from 2000-2015. *PLOS ONE*. 2021;16(9):e0257546. doi:10.1371/journal.pone.0257546
- Sako A, Yasunaga H, Matsui H, et al. Hospitalization for urinary tract infections in Japan, 2010-2015: a retrospective study using a national inpatient database. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1048. doi:10.1186/s12879-021-06735-y
- Rodríguez Del Águila MDM, Solórzano-Puerto A, Fernández-Sierra MA, Navarro Mari JM, Gutiérrez Fernández J. Sociodemographic characteristics and risk factors associated to significative bacteriu-

- ria in a Spanish health area. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(4):382-391. doi:10.37201/req/016.2022
21. Lodise TP, Chopra T, Nathanson BH, Sulham K. Hospital admission patterns of adult patients with complicated urinary tract infections who present to the hospital by disease acuity and comorbid conditions: How many admissions are potentially avoidable? *Am J Infect Control.* 2021;49(12):1528-1534. doi:10.1016/j.ajic.2021.05.013
 22. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. ESTUDIO EPINE-EPPS No 33: 2023. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana; 2024. <https://epine.es/api/documento-publico/2023%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2025012024.pdf/reports-esp>
 23. Gupta A, Petty L, Gandhi T, et al. Overdiagnosis of urinary tract infection linked to overdiagnosis of pneumonia: a multihospital cohort study. *BMJ Qual Saf.* 2022;31(5):383-386. doi:10.1136/bmjqs-2021-013565
 24. White AT, Vaughn VM, Petty LA, et al. Development of Patient Safety Measures to Identify Inappropriate Diagnosis of Common Infections. *Clin Infect Dis.* 2024;78(6):1403-1411. doi:10.1093/cid/ciae044
 25. Palacios-Ceña D, Florencio LL, Hernández-Barrera V, et al. Trends in Incidence and Outcomes of Hospitalizations for Urinary Tract Infection among Older People in Spain (2001-2018). *JCM.* 2021;10(11):2332. doi:10.3390/jcm10112332
 26. Alrashid S, Ashoor R, Alruhaimi S, Hamed A, Alzahrani S, Al Sayyari A. Urinary Tract Infection as the Diagnosis for Admission Through the Emergency Department: Its Prevalence, Seasonality, Diagnostic Methods, and Diagnostic Decisions. *Cureus.* 2022;14(8):e27808. doi:10.7759/cureus.27808
 27. Lalueza A, Sanz-Trepiana L, Bermejo N, et al. Risk factors for bacteremia in urinary tract infections attended in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2018;13(1):41-50. doi:10.1007/s11739-016-1576-6
 28. Myoung JY, Hong JY, Lee DH, et al. Factors for return to emergency department and hospitalization in elderly urinary tract infection patients. *Am J Emerg Med.* 2021;50:283-288. doi:10.1016/j.ajem.2021.08.015
 29. Stalenhoef JE, Van Nieuwkoop C, Wilson DC, 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
 30. Stalenhoef JE, Van Nieuwkoop C, Wilson DC, et al. Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection. *J Infect.* 2018;77(1):18-24. doi:10.1016/j.jinf.2018.05.007
 31. Van derStarre WE, Zunder SM, Vollaard AM, 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):1048-1054. doi:10.1111/1469-0691.12645
 32. Takada T, Hoogland J, Yano T, et al. Added value of inflammatory markers to vital signs to predict mortality in patients suspected of severe infection. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1389-1395. doi:10.1016/j.ajem.2019.11.030
 33. Julián-Jiménez A, Gutiérrez-Martín P, Lizcano-Lizcano A, López-Guerrero MA, Barroso-Manso Á, Heredero-Gálvez E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. *Actas Urol Esp (English Edition).* 2015;39(8):502-510. doi:10.1016/j.acuroe.2015.07.011
 34. Julián-Jiménez A, Eduardo García D, Merinos-Sánchez G, García De Guadiana-Romualdo L, González Del Castillo J. Precisión diagnóstica de la procalcitonina para la bacteriemia en el servicio de urgencias: una revisión sistemática [Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteremia in the emergency department: a systematic review]. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37(1):29-42. doi:10.37201/req/099.2023
 35. Clemente C, Fuentes Ferrer ME, Ortega Heredia D, Julián Jiménez A, Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J. Usefulness of combining inflammatory biomarkers and clinical scales in an emergency department to stratify risk in patients with infections. *Emergencias.* 2024;36(1):9-16. doi:10.55633/s3me/04.2023
 36. Herrero-Puente P, Eugen-Olsen J, Ferreras Amezcua JM, et al. Value of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of prognosis in patients attended in hospital emergency departments. *Emergencias.* 2024;36(1):17-24. doi:10.55633/s3me/05.2023
 37. Julián-Jiménez A, García DE, García de Guadiana-Romualdo L, Merinos-Sánchez G, Candel González FJ. Models to predict bacteremia in the emergency department: a systematic review. *Emergencias.* 2024;36(1):48-62. doi:10.55633/s3me/06.2023
 38. Carbó Díez M, Osorio Quispe G, Fresco Quindós L, Miota Hernández N, Perea Gainza M, Ortega Romero MDM. Sepsis 3-hour bundle compliance and prognosis in emergency department patients aged 65 years or older. *Emergencias.* 2024;36(3):179-187. doi:10.55633/s3me/009.2024
 39. García-Pérez D. The importance of holistic evaluation of older patients who fall. *Emergencias.* 2022;34(6):413-414.
 40. Puig-Campmany M, Ris-Romeu J. Frail older patients in the emergency department: main challenges. *Emergencias.* 2022;34(6):415-417.
 41. García-Martínez A, Gil-Rodrigo A, Placer A, et al. Probability of new falls and factors associated with them in aged patients treated in emergency departments after falling: data from the FALL-ER registry. *Emergencias.* 2022;34(6):444-451.

Diego Cecchini¹ 
Martín Brizuela¹ 
María Soledad Seleme¹ 
María Verónica Mingrone¹ 
Gastón Copertari¹ 
Brenda Bacelar¹ 
Romina Mauas¹ 
Edgardo Bottaro¹ 
Isabel Cassetti¹ 

Effectiveness, safety, and patient-reported outcomes of treatment with bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed-dose combination in people living with HIV in Argentina: the BICTARG cohort

¹Helios Salud SA, Buenos Aires, Argentina.

Article history

Received: 1 August 2024; Revision Requested: 17 October 2024; Revision Received: 21 October 2024;
Accepted: 28 October 2024; Published: 20 November 2024

ABSTRACT

Introduction. Real-world data on bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) fixed-dose combination from resource-constrained settings like Latin America are limited.

Material and methods. We conducted an observational retrospective cohort study of treatment-naïve (TN, n= 315) and treatment-experienced (TE, n= 2356) people living with HIV prescribed BIC/FTC/TAF in Argentina from 10/2019 to 12/2021, with 24 and 48-week follow-up data analyzed for virological suppression, persistence, safety, and metabolic parameters. Patient-reported outcomes were assessed via a cross-sectional online survey.

Results. Baseline characteristics: median age 45 years, 72.2% male, 99.6% Hispanic/Latino ethnicity. Treatment persistence at 48 weeks was 99.3% (TN) and 99.5% (TE). Virological suppression rates (<200/<50 copies/mL) at 24 weeks were 97.4/88% (TN) and 99/97% (TE). At 48 weeks were 100/92% (TN) and 99/97% (TE). In the TE group, triglycerides decreased with no other lipid changes. In TN, mild total/LDL/HDL cholesterol increases occurred. eGFR mildly decreased in both groups. The online survey (n=536) showed 91.5% reported no medication concerns. Median quality of life scores were 90 (TN) and 88 (TE). Most reported no self-care, activity, mobility, pain/discomfort, or anxiety/depression issues.

Conclusions. BIC/FTC/TAF demonstrated high persistence, safety, virological efficacy, and favorable metabolic profile over 48 weeks. The cross-sectional survey indicated high treatment satisfaction and good quality of life in this cohort from Argentina.

Keywords: Antiretroviral therapy, HIV, Argentina, Latin America, bicitegravir

Eficacia, seguridad y resultados reportados por pacientes del tratamiento con la combinación de dosis fija de bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en personas que viven con VIH en Argentina: la cohorte BICTARG

RESUMEN

Introducción. Los datos de vida real sobre bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) en entornos con recursos limitados como América Latina son escasos.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo de cohorte en personas con VIH sin tratamiento previo (ST, n=315) y experimentados en tratamiento (ET, n= 2356) a quienes se les prescribió BIC/FTC/TAF en Argentina desde 10/2019 hasta 12/2021, con datos de seguimiento de 24 y 48 semanas analizados para supresión virológica, persistencia, seguridad y parámetros metabólicos. Los resultados reportados por los pacientes se evaluaron mediante una encuesta transversal en línea.

Resultados. Características basales: mediana de edad 45 años, 72,2% hombres, 99,6% etnia hispana/latina. La persistencia del tratamiento a 48 semanas fue del 99,3% (ST) y 99,5% (ET). Las tasas de supresión virológica (<200/<50 copias/mL) a 24 semanas fueron 97,4/88% (ST) y 99/97% (ET). A 48 semanas fueron 100/92% (ST) y 99/97% (ET). En el grupo ET, los triglicéridos disminuyeron sin otros cambios lipídicos. En ST, se produjeron leves aumentos de colesterol total/LDL/HDL. La tasa de filtrado glomerular disminuyó levemente en ambos grupos. La encuesta en línea (n=536) mostró que el 91,5% no reportó preocupaciones sobre la medicación. Las puntuaciones medianas de calidad de vida fueron 90 (ST) y 88 (ET). La mayoría no reportó problemas de autocuidado, actividad, movilidad, dolor/malestar o ansiedad/depresión.

Conclusiones. BIC/FTC/TAF demostró alta persistencia, seguridad, eficacia virológica y un perfil metabólico favorable durante 48 semanas. Los resultados reportados por los pacientes indicaron alta satisfacción con el tratamiento y buena calidad de vida en esta cohorte de Argentina.

Palabras clave: terapia antirretroviral, VIH, Argentina, América Latina, bicitegravir

Correspondence:
Diego Cecchini
Helios Salud SA
Perú 1511/15, Buenos Aires, C1141ACG, Argentina
E-mail: dcecchini@heliossalud.com.ar

INTRODUCTION

Bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) fixed-dose combination (FDC) is an integrase strand inhibitor (InSTI)-based once-daily, single-tablet regimen for first-line and switching antiretroviral therapy (ART) of people living with HIV (PLWH) in clinical guidelines [1]. Supporting evidence comes from randomized controlled trials (RCT's) involving treatment-naïve (TN) and treatment-experienced (TE) PLWH. BIC/FTC/TAF quickly suppressed viral load, effectively maintained virologic suppression over time, was as well tolerated as standard comparator regimens, had a high genetic barrier to resistance, and displayed improved metabolic parameters compared to other regimens [2–4]. While clinical trials demonstrate efficacy under controlled conditions, real-world evidence provides additional insights into effectiveness and safety across broader populations in routine clinical settings [5]. Therefore, real-world data on BIC/FTC/TAF is crucial to complement findings from registration trials and inform evidence-based use in clinical practice.

While current data on BIC/FTC/TAF largely stems from cohort studies in high-income regions like Europe [6–11], there needs to be more evidence from Latin American people. Given potential differences in HIV epidemiology, exposure to ART, adherence challenges, and metabolic profiles across Latin American populations, generating real-world data from regional cohorts would provide valuable information supporting evidence-based use of BIC/FTC/TAF in this region.

Argentina has one of the largest HIV epidemics in Latin America, with over 140,000 PLWH. While ART is provided free of charge in public and private health systems, challenges persist including late diagnosis and treatment initiation, suboptimal retention in care, and viral suppression rates [12]. Therefore, further data on optimal ART regimens to improve the HIV care cascade in the Argentine setting are needed. In this context, this study aimed to characterize the baseline traits of PLWH in Argentina initiating or switching to BIC/FTC/TAF, assess its effectiveness and safety, and ascertain the opinion of the prescribed individuals in a real-world clinical setting.

METHODS

Study design and objectives. The BICTARG is a real-world, single-center observational study evaluating the effectiveness, safety, metabolic parameters, and patient-reported outcomes of the BIC/FTC/TAF regimen among PLWH in routine clinical practice. The objectives were:

- a) To characterize the demographic and clinical profile of PLWH initiating or switching to BIC/FTC/TAF.
- b) To evaluate effectiveness by assessing virologic suppression, defined as HIV-1 RNA <200 and <50 copies/mL at week 24 and 48 after starting BIC/FTC/TAF.
- c) To characterize the tolerability and safety, including adverse events at week 24 and 48.

d) To evaluate the impact of this regimen on renal function and lipid profile at week 24 and 48.

e) To evaluate quality of life and treatment satisfaction using patient-reported outcomes (PRO) surveys among patients on BIC/FTC/TAF.

Study location, data sources and population. The study population comprised HIV-1 infected patients aged ≥ 18 years who initiated BIC/FTC/TAF through routine care prescription between October 2019 and December 2021 in Helios Salud, Argentina. Helios Salud is a private HIV care center located in Buenos Aires city with a network all over the country. It covers 13,000 health-insured PLWH in its ambulatory program providing medical care, routine laboratory assessments and ART.

Both TN and TE subjects were included. Participants met the following eligibility criteria: confirmed HIV-positive status by serologic testing and detectable viral load, aged 18 years and over, and prescribed BIC/FTC/TAF as part of routine clinical care within the Helios Salud network. Subjects participating in clinical trials involving BIC/FTC/TAF, and those initiating it outside the clinic's network were excluded.

For the effectiveness, safety and metabolic part of BICTARG, participants were identified through the institution's electronic medical record system InfHos[®]. Data on demographics, HIV history, comorbidities, ART exposure, laboratory results and clinical events were retrospectively extracted from medical charts by infectious diseases specialists. For laboratory results, we analyzed viral load, CD4 + T-cell count, fasting blood glucose, total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL-c), LDL cholesterol (LDL-c), triglycerides, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at baseline, 24 and 48 weeks follow-up. Effectiveness was evaluated with HIV-RNA threshold of <200 and <50 copies/mL, considering PLWH on treatment (discontinuation/missing = excluded).

To evaluate PRO, we conducted a cross-sectional study from November 2022 to February 2023 among patients on BIC/FTC/TAF using electronic surveys sent by WhatsApp[®]. The following validated Spanish PRO instruments were implemented: 1) The HIV Symptom Distress Module (HIV-SDM) assessed symptom burden; 2) The EuroQoL five-dimension questionnaire (EQ-5D-5L) evaluated health-related quality of life; and 3) The HIV/AIDS-targeted quality of life questionnaire (HAT-QoL short form) measured multidimensional impacts of HIV on quality of life. Participants completed the surveys directly without intervention from the study staff.

Study data were collected and managed using REDCap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) electronic data capture tools hosted at Fundación Helios Salud [13]. PRO and cohort study databases were independent, data was anonymized, and information could not be matched.

Statistical analysis. Statistical analysis utilized descriptive and analytical approaches. Categorical variables were described using absolute and relative frequencies. Continuous variables were described using medians with interquartile

Table 1	Baseline characteristics of PLWH initiating or switching to BIC/FTC/TAF fixed-dose combination in the BICTARG cohort, Argentina.		
	N (%) or median (IQR)	TN n= 315	TE n= 2,356
Male sex		253 (80.3)	1,675 (71.1)
Age, years		37 (30-45)	46 (38-53)
HIV-1 RNA <50 copies/mL		5 (2)	1,799 ^a (89)
CD4 count, cells/ μ L		329 (171-505)	621 (436-843) ^b
Comorbidities ^c		35%	63.8%
Dyslipidemia		17 (10.2)	696 (37.3)
Hypertension		12 (7.2)	320 (17.1)
Obesity		15 (9)	307 (16.5)
Participant reason for initiating or switching to B/F/TAF ^d			
Simplification		NA	1,267 (54.8)
Prevention of toxicity		NA	556 (24.1)
ART toxicity		NA	453 (19.6)
Virological failure		NA	46 (2)

NA: not applicable; IQR: interquartile range; PLWH: people living with HIV; TN: treatment-naïve; TE: treatment-experienced; ART: antiretroviral therapy; ^an= 2022 with available data; ^bn = 1998; ^csample size of 166 for TN and 2265 for TE with available data; ^dsample size of 1895 TE with available data.

ranges (IQRs) and compared by the Mann–Whitney U test for differences between groups. All tests were two-sided, and a p-value less than 0.05 was considered significant. Variables with missing values were excluded from the analysis. Graphical techniques visualized key results. Analysis used Stata version 14. (STATA/MP 14.0 for Windows).

Ethical statement. The study protocol was reviewed and approved by the Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) in Buenos Aires, Argentina. For the retrospective component analyzing existing medical record data, a waiver of informed consent was granted as this involved no direct patient contact. For the PRO measures, electronic informed consent was required and obtained as the first question before participants completed the surveys.

RESULTS

Effectiveness, safety and metabolic impact. The study encompassed 2671 PLWH, with 315 being TN and 2356 TE. The median age at baseline was 37 years for TN individuals and 46 years for TE, with the majority being male and 99.6% of Hispanic/Latino ethnicity, as detailed in Table 1. In the TE group, the primary reasons for switching treatment were simplification and toxicity prevention, with a median (IQR) of prior antiretroviral regimens being 2 (1-3). Prior ARTs predominantly involved as anchor drug boosted protease inhibitors (PI's) (38.2%, mostly ritonavir-boosted darunavir and atazanavir), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs:

34.3%, mostly efavirenz, and nevirapine) and InSTIs (21.9%, mostly raltegravir).

After 24 weeks, 99.9% of TN and 99.6% of TE subjects continued on BIC/FTC/TAF therapy. Similarly, at the 48-week mark, 99.4% of TN and 99.5% of TE individuals remained on this regimen. Adherence levels, immunological status, and virological suppression rates at both time points are outlined in Table 2.

Discontinuations at 24 weeks (absolute numbers) were 1 for TN and 8 for TE, with reasons including intolerance (n = 1), renal toxicity (n = 1), weight gain (n = 1), patient preference (n = 1), and other causes (n = 4). At the 48-week assessment, overall discontinuation rates were 10 (1 for TN and 9 for TE), primarily due to weight gain (n = 2), hepatic toxicity (n = 1), patient preference (n = 1), other causes (n = 3), and unknown reasons (n = 3). The overall prevalence of adverse events at the end of the study was low at 1%. No virological failures were detected throughout the study period.

Baseline metabolic parameters were available for 1542 TE PLWH. No statistically significant differences were observed at 24 and 48 weeks in the median values of blood glucose, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c). A decrease in triglyceride levels was observed (136 mg/dL vs. 123 mg/dL, p <0.001), as illustrated in Figure 1. In contrast, among the TN (n = 87 with available data), slight increases were observed in the median TC, HDL-c, and LDL-c levels at 24 weeks (158 mg/dL vs. 175 mg/dL; 38 mg/dL vs. 42 mg/dL; 95 mg/dL vs. 106 mg/dL, respectively; p <0.05) and in TC and HDL-c at 48 weeks (158

Table 2 Rates of adherence (pharmacy withdrawals), virologic suppression and immunological status at 24 and 48 weeks in PLWH initiating or switching to BIC/FTC/TAF fixed-dose combination in the BICTARG cohort, Argentina.

	TN	TE
	N= 190	N=1,610
24-week follow-up		
Adherence	99.9%	99.6%
Viral load <200 c/mL	97.4%	99%
Viral load <50 c/mL	88%	97%
CD+ T-cell/uL (median, IQR)	468 (288-702)	628 (461-838)
48-week follow-up	N= 131	N= 1,464
Adherence	99.4%	99.5%
Viral load <200 c/mL	100%	99%
Viral load <50 c/mL	92%	97%
CD+ T-cell/uL (median, IQR)	550 (374-797)	642 (470-857)

PLWH: people living with HIV; TN: treatment-naïve; TE: treatment-experienced

mg/dL vs. 169.5 mg/dL; 38 mg/dL vs. 41 mg/dL, respectively, $p < 0.05$), while fasting blood glucose and triglyceride levels remained unchanged (Figure 2). Both groups documented a slight decrease in the estimated glomerular filtration rate at 24 and 48 weeks ($p < 0.001$).

Patient reported outcomes. The survey was administered to 1500 PLWH on therapy with BIC/FTC/TAF. The response rate was 35.7% ($n=536$). Eighty-one respondents (15.1%) received BIC/FTC/TAF as initial treatment, while 455 (84.9%) switched to BIC/FTC/TAF. The majority, 72%, were male, and 53.8% identified as non-heterosexual. The median age was 48 (40-56) years. HIV-1 RNA was suppressed <50 copies/mL in 91.9% of respondents, and 69.5% had a CD4+ T-cell count >350 cells/mm³. Sixty-five percent had been taking BIC/FTC/TAF for at least one year.

Regarding treatment satisfaction, 91.5% reported no concerns with their medication. The median quality of life (QoL) score was 90 (IQR: 77-100) for those initiating and 88 (IQR: 75-98) for those who switched to BIC/FTC/TAF.

The majority reported no difficulties with self-care, activities of daily living, and mobility as shown in Figure 3. Seventy-eight percent expressed overall life satisfaction. Absence of pain or discomfort was reported by 74%, while 56.4% reported no anxiety or depression. Concerning body alterations, 88% described no weight or muscular mass loss concerns, whereas 62% reported no issues with weight gain or fat accumulation. Overall medication worries were low (Figure 4).

DISCUSSION

This study presents a substantial real-world cohort of PLWH from Argentina who receive BIC/FTC/TAF therapy, pro-

viding valuable insights into the tolerability, effectiveness, metabolic impact and patient's perspective. The demographic characteristics of the PLWH here align with the epidemiology of the HIV epidemic in Argentina and Latin America more broadly, with a high proportion of men and young adults represented [14,15].

The majority of PLWH in this study had previous exposure to ART. Similar findings have been reported across different cohorts examining BIC/FTC/TAF as a switch option for TE persons. The frequency of TE in our cohort is comparable to rates between 80-90% noted in other studies [6,9,11,16]. The specific prior regimens taken by PLWH vary across different countries and regional contexts. In our cohort, regimens containing PIs and NNRTIs were most common, whereas others reported higher rates of INSTIs between 60-80%. This is consistent with the trends in ART prescription in Latin America [17].

Documented reasons for switching antiretroviral regimens include simplification, improved tolerance, prevention of adverse events or toxicity, and drug-drug interactions, among others. As prior regimens in BICTARG contained primarily PIs and NNRTIs, known concerns like high pill burden and interactions with co-medications likely motivated many of the switches. These motivations align with those reported across European and other regional cohorts [9,11].

Notably, a substantial proportion of PLWH in our cohort had comorbid conditions at the time of BIC/FTC/TAF initiation, including about 60% of the TE subgroup. The most frequent comorbidities were dyslipidemia, hypertension, and obesity. Similar patterns have been reported in other cohorts, with neuropsychiatric conditions, dyslipidemia, and hypertension being most common [6,9,11]. TE PLWH tend to have a higher frequency of comorbidities compared to treatment-naïve PLWH. Given BIC/FTC/TAF favorable safety profile and limited drug interactions, it remains an appropriate choice for PLWH with one or more comorbid conditions requiring polypharmacy [18].

This study found a high rate of viral suppression at both 6 and 12 months in TN individuals. This rate was even higher among those with previous ART exposure. These real-world effectiveness results align with observations from other cohort studies, which have also shown higher rates of viral suppression in TE patients, with approximately 92-94% suppressed at 6 months and around 96% at 12 months. For TN individuals, the viral suppression rates tend to range from 80-85% at 6 months, and then reach up to >90% by the 12-month time point [4,6,9,11,19].

Our cohort demonstrates a remarkably low rate of treatment discontinuation at 6 and 12 months, highlighting the tolerability of BIC/FTC/TAF. Clinical trials have consistently reported a low prevalence of discontinuation due to adverse events, typically 2% or less. The most commonly observed adverse events were related to gastrointestinal and neuropsychiatric disorders [2,4]. On the other hand, real-world data show a discontinuation prevalence between less than 2% and 3.5%, predominantly due to gastrointestinal and neuropsychiatric

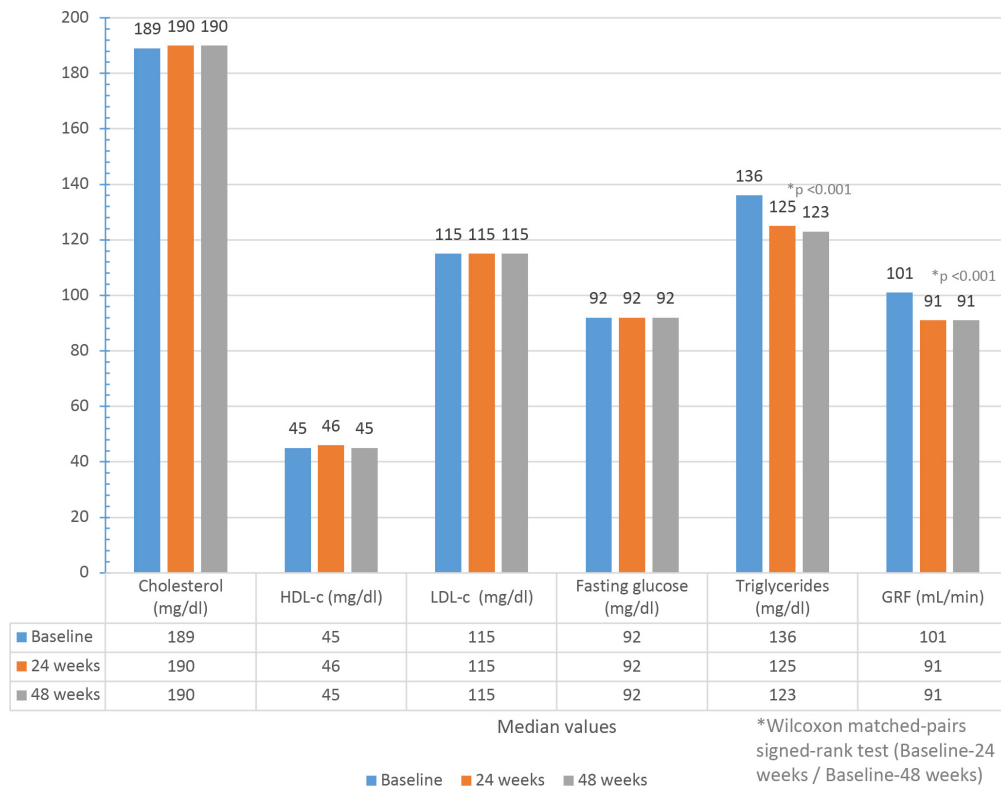


Figure 1 Evolution of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, fasting blood glucose, triglycerides, and estimated glomerular filtration rate (GRF) at baseline vs. 24 and 48 weeks of follow-up in antiretroviral therapy-experienced people living with HIV who switched to BIC/FTC/TAF (n = 1,542).

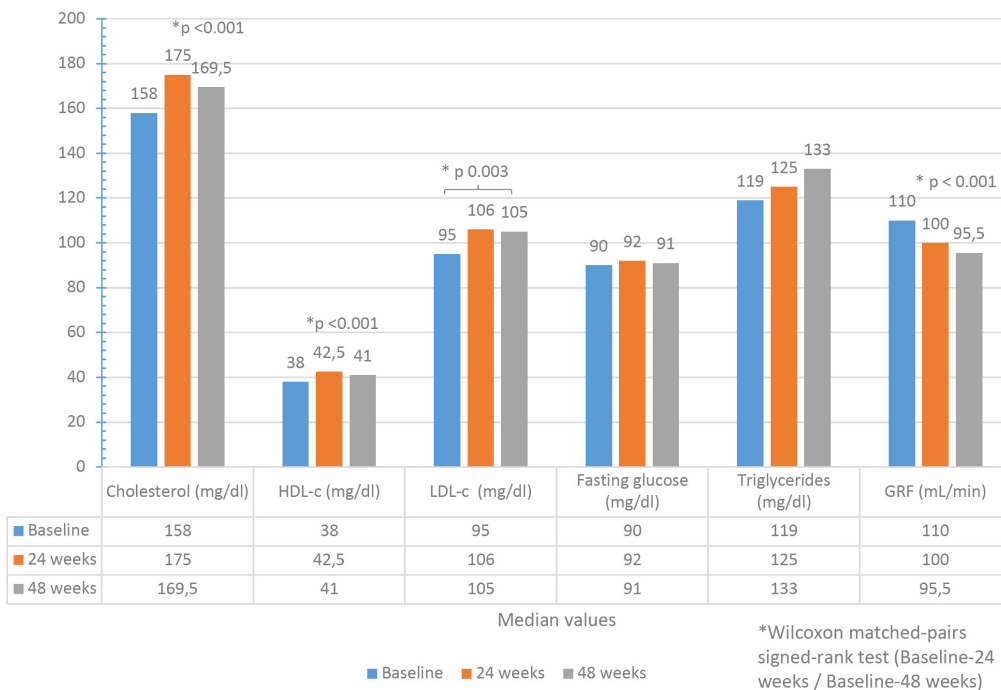


Figure 2 Evolution of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, fasting blood glucose, triglycerides, and estimated glomerular filtration rate (GRF) at baseline vs. 24 and 48 weeks of follow-up in treatment-naïve individuals initiating BIC/FTC/TAF (n = 87).

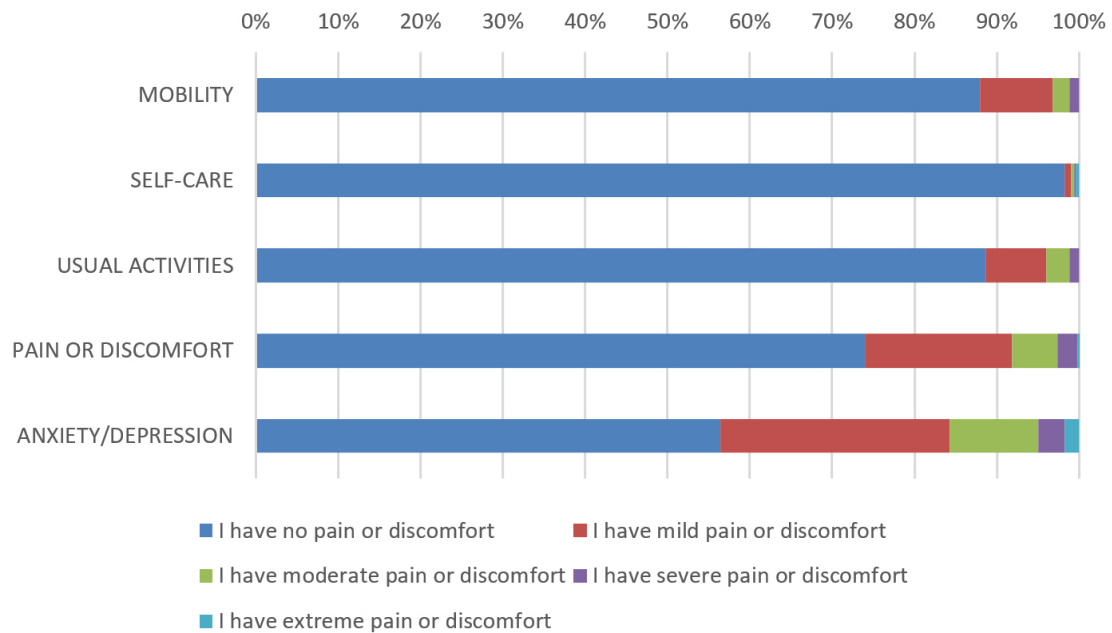


Figure 3 Responses to EuroQol Five-Dimension questionnaire in people living with HIV under BIC/FTC/TAF therapy in Argentina (n = 536).

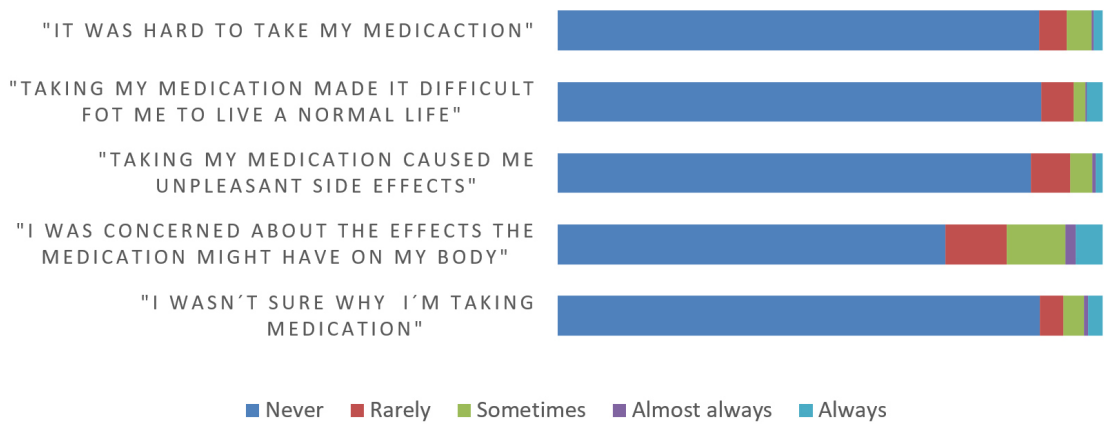


Figure 4 HIV/AIDS medication worries in people living with HIV under BIC/FTC/TAF therapy in Argentina (n = 536).

side effects, weight gain, and renal complications. These findings underscore the overall favorable tolerability profile of BIC/FTC/TAF-based regimens, albeit with varying discontinuation rates across different cohorts, likely influenced by factors such as study design, population characteristics, and regional variations in clinical practice [7,10,11,16].

There are ongoing questions about the metabolic effects, particularly on serum lipids, of the BIC/FTC/TAF. This study found differential lipid changes between the TN and TE patient groups. In the TN patients, we observed increases in chole-

sterol levels at both 6 and 12 months of treatment. This aligns with the clinical trial findings of lipid changes seen in those initiating BIC/FTC/TAF. Real-world evidence also links the initiation of this regimen to rises in total and LDL cholesterol. The lipid changes observed, while statistically significant, may not be of sufficient magnitude to warrant clinical concern or intervention. In contrast, the TE patients showed reductions in triglyceride levels. This is consistent with clinical trials and observational studies, which have resulted in declines in total cholesterol, triglycerides, or both, especially when switching from protease inhibitor-based therapy [7,16,20,21].

As treatment guidelines emphasize achieving the “fourth 90” goal of good health-related quality of life, considering PROs along with standard efficacy endpoints is crucial for selecting optimal HIV treatment strategies [22]. Our study shows that after initiating or switching to BIC/FTC/TAF most real-world PLWH reported high treatment satisfaction and an absence of physical or psychological symptoms or alterations in activities of daily living. Despite lack of a comparator group, the results align with a secondary analysis by Wohl et al. of two phase 3 trials that also demonstrated a lower prevalence symptoms that negatively affect quality of life with BIC/FTC/TAF compared to ABC/DTG/3TC over 48 weeks in both treatment-naive and virologically suppressed PLWH [23]. Our study also supports findings in asiatic population: Chen et al. (2023) examined PROs of virally suppressed PLWH in Taiwan who switched to BIC/FTC/TAF. The investigators found that after 48 weeks of switching to BIC/FTC/TAF, the overall bothersome symptom burden decreased significantly in both prevalence and severity, suggesting potential benefits of switching to BIC/FTC/TAF in virally-suppressed PLWH. The improvement was more pronounced in participants who switched from elvitegravir-based regimens compared to dolutegravir-based regimens [24].

This study has several limitations that must be acknowledged. Firstly, the research was conducted in a private clinic setting, which may limit the generalizability of the findings to PLWH from other healthcare settings or centers. However, it is important to note that in Argentina, the BIC/FTC/TAF regimen is not available in the public health system. Secondly, the retrospective design of the study raises concerns about the completeness and variability of the available data: analyses were done considering participants with available data and on treatment. Thirdly, the lack of a comparator group further limits the interpretability of the results in the context of other therapeutic options. Additionally, the PROs were not linked to the clinical and metabolic data and also lacked a comparator group or a baseline survey in the experienced PLWH, which could have provided valuable insights. Despite these limitations, this study has several strengths. It is one of the largest real-world cohorts of its kind, comprising a homogeneous population of Hispanic-Latino ethnicity. This unique population offers important observations into the baseline characteristics, metabolic profiles, and participant's perspective of this ethnic group, which may differ from other cohorts with diverse backgrounds and heritage. The availability of metabolic data and the analysis of PROs, an aspect often overlooked in other observational studies, further enhances the study's significance.

In conclusion, the findings from this real-world cohort study conducted in Argentina demonstrate that the BIC/FTC/TAF regimen exhibited favorable safety and efficacy profiles with high persistence and overall treatment satisfaction, both in treatment-naive and experienced PLWH.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge the statistical analysis contributions of Sofia Diana Menendez and Gustavo

Castro, as well as the statistical advice provided by Macarena Roel. The authors thank the administrative support teams at Helios Salud for their assistance.

Parts of this study have been presented at the 12th IAS Conference on HIV Science. Brisbane (IAS), Australia, 23–26 July 2023 (EPB0210) and 19th European AIDS Conference, Warsaw, Poland. 18–21 October 2023 (abstracts 428/461).

FUNDING

This study was sponsored by Gilead.






CONFLICT OF INTEREST

DC has received an educational grant and speaker fees from Gilead Sciences. IC has received an educational grant, speaker fees, and an investigational grant from Gilead Sciences. The other authors declare no conflicts of interest

REFERENCES

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Accessed 4th May 2024. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Accessed May 4th 2024
2. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, Lazzarin A, Pozniak A, De Jesus E, et al. Bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *E Clinical Medicine*. 2023;59:101991. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101991>
3. Daar ES, De Jesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5:e347–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30091-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30091-2)
4. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, jactive-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5:e357–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30092-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30092-4)
5. Dang A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharmaceut Med*. 2023;37:25–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40290-022-00456-6>
6. Torralba M, Rodríguez G, González Gasca FJ, Cuadra F, Barberá J, Geijo P, et al. Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a Multicentre Cohort: Real-Life Experience From Spain. *Ann Pharmacother*. 2024;58:140–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/10600280231168852>

7. Squillace N, Ricci E, Maggi P, Taramasso L, Menzaghi B, De Socio GV, et al. Real-life safety of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide/Bictegravir. *PLoS One*. 2023;18:e0289132. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0289132>
8. Rocabert A, Borjabad B, Berrocal L, Blanch J, Inciarte A, Chivite I, et al. Tolerability of bicitegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine versus dolutegravir/lamivudine as maintenance therapy in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78:2961–7. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-pdf/78/12/2961/53850551/dkad338.pdf>
9. Ambrosioni J, Rojas Liévano J, Berrocal L, Inciarte A, de la Mora L, González-Cordón A, et al. Real-life experience with bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:1133–9. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-pdf/77/4/1133/43192415/dkab481.pdf>
10. Nasreddine R, Florence E, Yombi JC, Henrard S, Darcis G, Van Praet J, et al. Efficacy, durability, and tolerability of bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide for the treatment of HIV in a real-world setting in Belgium. *HIV Med*. 2023;24:914–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.13493>
11. Esser S, Brunetta J, Inciarte A, Levy I, D'Arminio Monforte A, Lambert JS, et al. Twelve-month effectiveness and safety of bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in people with HIV: Real-world insights from BICSTaR cohorts. *HIV Med*. 2024;25:440–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.13593>
12. Dirección de respuesta al VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín n° 40. Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Año XXVI. Diciembre 2023. Accessed May 4th 2024. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-40-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina> [in spanish]
13. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
14. Caro-Vega Y, Rebeiro PF, Shepherd BE, Belaunzarán-Zamudio PF, Crabtree-Ramirez B, Cesar C, et al. Clinical effects of durability of immunosuppression in virologically suppressed ART-initiating persons with HIV in Latin America. A retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2022;8:100175 Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2667193X2100171X/abstract>
15. Wolff MJ, Giganti MJ, Cortes CP, Cahn P, Grinsztejn B, Pape JW, et al. A decade of HAART in Latin America: Long term outcomes among the first wave of HIV patients to receive combination therapy. *PLoS One*. 2017;12:e0179769. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0179769&type=printable>
16. Gidari A, Benedetti S, Tordi S, Zoffoli A, Altobelli D, Schiaroli E, et al. Bicitegravir/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine: A Real-Life Experience in People Living with HIV (PLWH). *Infect Dis Rep*. 2023;15:766–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/idr15060069>
17. Zitko P, Hojman M, Sabato S, Parenti P, Cuini R, Calanni L, et al. Antiretroviral therapy use in selected countries in Latin America during 2013–2017: results from the Latin American Workshop in HIV Study Group. *Int J Infect Dis*. 2021;113:288–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.047>
18. Deeks ED. Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2018;78:1817–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-018-1010-7>
19. Troya J, Pousada G, Micán R, Galera C, Sanz J, de los Santos I, et al. Real-life data of immune recovery using bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed people living with HIV. Results at 48–96 weeks of RETROBIC Study. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79:595–607. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-pdf/79/3/595/56796849/dkae011.pdf>
20. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020;7:e389–400. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30099-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30099-0)
21. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6:e364–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30080-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30080-3)
22. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, Costagliola D, Dedes N, del Amo Valero J, et al. Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier. *BMC Med*. 2016;14:1–5. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0640-4>
23. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bicitegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. *The Patient – Patient-Centered Outcomes Research*. 2018;11:561–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40271-018-0322-8>
24. Chen LY, Sun HY, Chuang YC, Huang YS, Liu WD, Lin KY, et al. Patient-reported outcomes among virally suppressed people living with HIV after switching to Co-formulated bicitegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;3:575–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2023.01.015>

José M^a Barbero Allende^{1,3} 
Iván Ureña²
Leticia Cañivano²
Sara García¹
Cristina Paz¹
Álvaro Olmo-Ruiloba¹ 
Koldo Jauregi¹
Sandra Coronado¹
Lucas López Requejo¹ 
Laura Porcel¹
Verónica Perea¹
María Irigoyen¹
Juliana Cano¹
Aurea García¹
Elena León¹
Nerea Fernández-Domingo¹ 
Paloma Lanchares¹
Bryan Lino¹
Marta Ortolá¹
Ana Lizasoain¹
Virginia Sánchez¹
Coral Arévalo-Cañas¹ 
Juan Arévalo-Serrano^{1,3} 

Evaluación del manejo de la infección por *Clostridioides difficile* como factor de riesgo de recidiva. Un estudio observacional retrospectivo

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (España).

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (España).

³Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá (España).

Article history

Received: 31 August 2024; Revision Requested: 17 October 2024; Revision Received: 19 October 2024; Accepted: 28 October 2024; Published: 26 November 2024

RESUMEN

Introducción. Uno de los principales problemas de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es su tendencia a la recidiva. El objetivo del estudio es analizar qué factores del manejo clínico de la ICD favorecen ésta.

Material y métodos. Estudio observacional longitudinal retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias sobre casos de ICD diagnosticados entre enero/2021 y junio/2023. Se registraron variables demográficas, comorbilidades, factores de riesgo de recidiva y tratamientos empleados para la ICD. Se definió como manejo NO óptimo: la no retirada del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) si el paciente lo recibía, la no retirada de tratamientos antibióticos concomitantes si se encontraba con estos, el uso de metronidazol en monoterapia en cualquier circunstancia o de vancomicina en pauta estándar si existían factores de riesgo de recidiva.

Resultados. Se encontraron 327 casos de ICD en 256 pacientes, 69 de los cuales fallecieron en las 8 semanas posteriores al episodio (26,9%). Entre los 258 episodios restantes, hubo 68 recidivas (26,3%). En 63 casos de estas recidivas el manejo no había sido óptimo (93,2%), frente a 112/190 (58,9%) entre los que no hubo recidiva. En el análisis multivariante ajustado por factores de confusión, los pacientes que recibieron un tratamiento óptimo tuvieron un 89% menos de riesgo de sufrir

recidiva frente a aquellos que no lo recibieron (OR 0,11; $p < 0,001$).

Conclusiones. Disminuir el consumo de IBP y antibióticos y priorizar tratamientos más efectivos frente a la ICD podría mejorar las tasas de recidiva de esta infección.

Palabras clave: Infección por *Clostridioides difficile*; recurrencia; fidaxomicina; bezlotoxumab

Evaluation of the management of *Clostridioides difficile* infection as a risk factor for recurrence. A retrospective observational study

ABSTRACT

Introduction. One of the main problems with *Clostridioides difficile* infection (CDI) is its tendency to recur. The objective of the study is to analyze which factors in the clinical management of CDI favor recurrence.

Material and methods. This is a retrospective study conducted at the Hospital Universitario Príncipe de Asturias on cases of CDI between January 2021 and June 2023. Demographic variables, comorbidities, risk factors for recurrence, and treatments used for CDI were recorded. Non-optimal clinical management was defined as: not discontinuing treatment with proton pump inhibitors (PPIs) if the patient was on them, not discontinuing concomitant antibiotic treatments if the patient was on these, the use of metronidazole monotherapy in any case, or the use of standard-dose vancomycin if there were risk factors for recurrence.

Results. A total of 327 cases were found in 256 patients. 69 patients died within 8 weeks after the episode (26.9%). Among the remaining 258 episodes, there were 68 recurren-

Correspondencia:
José M^a Barbero Allende.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (España).
E-mail: j_m_barbero@yahoo.es

ces (26.3%). Of these 68 recurrences, 63 cases received non-optimal treatment (93.2%), compared to 112/190 (58.9%) among those who did not recur. In the multivariate analysis adjusted for confounding factors, patients who received optimal treatment had an 89% lower risk of recurrence compared to those who did not receive it (OR 0.1; $p < 0.001$).

Conclusions. Reducing the use of PPIs and antibiotics and prioritizing more effective treatments against CDI could improve the recurrence rates of this infection.

Keywords: *Clostridioides difficile* infection; recurrence; fidaxomicin; bezlotoxumab

INTRODUCCIÓN

Clostridioides difficile fue identificado como el principal agente que provocaba la diarrea asociada a antibióticos en los años 70 del siglo pasado [1]. Desde entonces se ha convertido en el principal agente causal de diarrea nosocomial [2] y su incidencia ha ido en aumento [3,4], representando una importante carga para los sistemas sanitarios de todo el mundo [5]. Tiene como características su resistencia intrínseca a muchos antibióticos y antisépticos, su fácil transmisibilidad en entornos sanitarios, su potencial toxigenicidad y su elevada tendencia a la recidiva, cifrada en torno a un 25% [6,7].

Numerosos factores se han relacionado con mayor riesgo de sufrir una recidiva, como la edad, la comorbilidad, la ausencia de respuesta inmunitaria específica a la infección, el uso continuado de antibióticos y otros, pero la mayoría de ellos no modificables [7-10].

Para el tratamiento y la prevención de la recidiva de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD), diferentes guías clínicas, actualizadas recientemente, recomiendan minimizar lo máximo posible el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos y promueven el uso de tratamientos frente a *C. difficile* que han demostrado menor tasa de recurrencias, como fidaxomicina o bezlotoxumab frente a vancomicina y metronidazol [11-13].

El objetivo de este estudio es analizar los factores de riesgo de recidiva existentes en pacientes con ICD en nuestro centro, especialmente aquellos relacionados con el manejo clínico de la misma, como el tratamiento antibiótico empleado frente ICD, la suspensión de antibióticos favorecedores y la retirada de IBPs.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional longitudinal de cohortes retrospectivo de casos de pacientes con ICD diagnosticados entre el 1 de enero de 2021 y el 30 de junio de 2023, en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid). Se identificaron los casos a través de los registros de datos del Servicio de Microbiología y del consumo de antibióticos con actividad frente a *C. difficile* del Servicio de Farmacia del hospital.

Se incluyeron como casos de ICD todos aquellos con clínica compatible (diarrea de más de 3 deposiciones diarias, íleo o hallazgo de colitis pseudomembranosa en colonoscopia) con confirmación microbiológica por detección de toxina de *C. difficile* por inmunoensayo o de ADN por técnicas de amplificación (PCR), tanto primeros episodios como recurrencias. Definimos como recidiva la reaparición de la sintomatología, después de su resolución tras tratamiento adecuado, entre 2 y 8 semanas después de la finalización del mismo, según la definición de la IDSA y la ESCMID [11,13].

Se registraron los siguientes datos: edad, género, comorbilidad medida con el índice de Charlson corregido por edad, uso de inmunosupresores, presencia de quimioterapia activa, antecedente de ICD en el año previo, antecedente de trasplante de órgano sólido, uso previo o concomitante o posterior de antibiótico, uso concomitante de IBP, uso concomitante de esteroides, lugar de adquisición de la ICD (comunitario, relacionado con el entorno sanitario o nosocomial), presencia de fiebre al diagnóstico, niveles de leucocitos, polimorfonucleares, creatinina y proteína C reactiva (PCR) al diagnóstico, gravedad, riesgo de recidiva, retirada del antibiótico concomitante en las 48 horas siguientes al diagnóstico de ICD, retirada del IBP concomitante en las 48 horas siguientes al diagnóstico de ICD y tratamiento antibiótico empleado frente a la ICD.

Siguiendo el criterio de la ESCMID, definimos como episodio grave la presencia de 2 o más factores de los siguientes: edad mayor de 70 años, temperatura mayor de 38,5°C, más de 10 deposiciones al día, leucocitosis mayor de 15000 o elevación de creatinina >1,5 veces su basal; también la presencia de 1 de los siguientes: hipotensión, sepsis, necesidad de ingreso en UCI, megacolon, perforación colónica o necesidad de colectomía [13].

Definimos como riesgo de recidiva la presencia de 2 o más factores de los siguientes: edad mayor de 65 años, episodio previo de ICD en los 6 meses previos, enfermedad renal crónica, persistencia de diarrea tras 5 días de tratamiento o uso concomitante de antibiótico que no se puede retirar; también la presencia de 1 de los siguientes: quimioterapia activa, uso de inmunosupresores, antecedente de trasplante de órgano sólido o implicación de ribotipo 027 [9-11,15,16].

Definimos como tratamiento NO óptimo de la ICD el uso de metronidazol en monoterapia en cualquier circunstancia o el uso de vancomicina en monoterapia en pauta estándar si el paciente tenía un alto riesgo de recidiva, según las recomendaciones de las últimas actualizaciones de las guías de práctica clínica sobre el manejo de la ICD de las principales sociedades científicas de enfermedades infecciosas y de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) del Ministerio de Sanidad de España [12-16].

Definimos como manejo NO óptimo de la ICD: la no retirada del tratamiento concomitante con IBP si el paciente los recibía, la no retirada de tratamientos antibióticos concomitantes si se encontraba con estos o el uso de un tratamiento no óptimo para la ICD.

Análisis estadístico. La descripción de las variables cuantitativas la realizamos con la media y su desviación estándar (DE). Se comprobó su distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables categóricas las describimos con frecuencias absolutas y relativas en porcentaje. La comparación de dos variables cuantitativas las analizamos mediante la *t* de Student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney según cumplan o no la normalidad respectivamente. El análisis de las variables categóricas se realizó mediante las pruebas de chi-cuadrado y la magnitud del efecto con el cálculo de la *odds ratio* (OR). El análisis multivariante estimativo se efectuó con un modelo de regresión logística binaria con el procedimiento hacia atrás (backward) utilizando el criterio de significación estadística descendente para establecer el orden de evaluación de las predictoras, y el cambio en el efecto (cambio en la OR del 10% de la variable de interés) para retirar o mantener predictoras. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.00 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Consideraciones éticas. Este estudio ha sido diseñado siguiendo los principios éticos del Informe Belmont (respeto por las personas, justicia, no maleficencia, beneficencia) y la Declaración de Helsinki actualizada en 2013. Este trabajo no ha comportado experimentación sobre animales, pacientes o sujetos humanos. No incluye un ensayo clínico ni ningún modelo experimental. Los datos de los pacientes fueron tratados de forma pseudoanonimizada, únicamente el investigador principal y sus colaboradores conocen la identidad de los participantes al existir una lista cruzada entre el código adjudicado al participante y su identidad. De este modo se garantiza la confidencialidad de los datos. Dado que el estudio es meramente observacional y retrospectivo, se basa en la recogida de datos ya registrados en las historias clínicas, no existiendo un contacto con los pacientes y que la probabilidad de que los pacientes que puedan participar hayan fallecido es elevada no se solicitó la aplicación de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 327 casos en 256 pacientes en el periodo de estudio, 163 mujeres (63,7%). La edad media de los pacientes fue 75,2 años (DE 14,8) y el índice de comorbilidad de Charlson medio de 5,6 (DE 2,1). En 299 casos (91,4%) existía el antecedente registrado de haber recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses previos o estar en con él en el momento del diagnóstico. En 264 casos (80,7%) los pacientes estaban en tratamiento con IBP.

Se excluyeron 69 casos que fallecieron en las 8 semanas posteriores al episodio de infección (26,9%), aunque solo 10 eran atribuibles a la ICD (3,9%). De los restantes 258 episodios, hubo 68 recidivas (26,5%). Entre los 106 casos que se encontraban con tratamiento antibiótico concomitante, sufrieron recidiva 21/56 (37,5%) si no se les retiraba éste, frente a 8/50 (16%) si se hacía (OR 3,1, IC 95% 1,2 a 20,8, $p=0,002$). Entre los 207 casos que se encontraban con IBP, sufrieron recidiva

53/139 (38,1%) si no se les retiraba éste, frente a 7/68 (10,3%) en lo que se sí se hacía (OR 5,3, IC 95% 2,3 a 12,6, $p=0,0001$). Entre los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico frente a *C. difficile* no óptimo recidivaron 42/94 (44,7%), frente a 26/163 (15,9%) que no lo hicieron si el tratamiento sí lo era (OR 4,3, IC 95% 2,4 a 7,6, $p < 0,0001$). Entre 175 casos que no recibieron un manejo óptimo de la ICD, 63 sufrieron una recidiva (36%), frente a 5/83 (6%) de los que sí lo recibieron (OR 8,8, IC 95% 3,4 a 22,8, $p < 0,0001$).

En la tabla 1 se muestra el análisis univariante comparativo entre los casos en los que hubo recidiva frente a los que no. En el análisis multivariante ajustado por factores de confusión (edad, comorbilidad medida por Charlson, riesgo de recidiva alto, antibiótico no suspendido, IBP no suspendido, tratamiento anticlostridioides inadecuado), los pacientes que recibieron un manejo óptimo tuvieron un 89% menos de riesgo de sufrir recidiva frente a aquellos que no lo recibieron (OR 0,11; IC 95% 0,04 a 0,30; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Es bien conocido que uno de los problemas más importantes que genera la ICD es su tendencia a la recidiva, con tasas que oscilan entre el 5 y más del 40% [17]. Estas recidivas suponen una importante carga de morbi-mortalidad para el paciente y coste para el sistema sanitario [5,18,19].

Múltiples factores se han relacionado con este hecho. Si bien es la alteración de la flora colónica precipitada por el uso de antibioterapia la causa principal de la primoinfección por *C. difficile*, es la falta de respuesta inmunológica a la infección del huésped uno de los principales determinantes de la recidiva [20,21]. Este fenómeno explicaría que diferentes situaciones que afectan al sistema inmunológico como la inmunosenescencia asociada a la edad u otras causas de inmunosupresión, como la enfermedad renal crónica, la quimioterapia o el uso de inmunosupresores se hayan asociado a este fenómeno [7,8,22,23]. La mayoría de estos factores no son modificables. También explica la efectividad de un anticuerpo monoclonal antitoxina como bezlotoxumab, no tanto en la curación del episodio de ICD sino en la prevención de la recidiva [24].

En nuestro estudio observamos una tasa de recidiva similar a la de otras series [6,7]. La recidiva fue más frecuente, en el análisis univariante, en pacientes de mayor edad, de mayor comorbilidad, con mayor riesgo de recidiva o que fueron tratados con metronidazol, todo ello ya descrito en otros estudios.

Los antibióticos y los IBP son factores claramente reconocidos de riesgo de desarrollo de ICD. La necesidad de continuar con el tratamiento antibiótico para tratar una infección previa al diagnóstico de ICD es, además, un factor de riesgo conocido de recidiva [6,9,22,25,26], pues perpetúa la disbiosis intestinal [7]. Es por eso que todas las guías clínicas recomiendan suspenderlo, siempre que sea posible [12-14]. Sin embargo, esto no siempre es factible. En esta situación fidaxomicina ha mostrado mayor efectividad que vancomicina para prevenir la reci-

Tabla 1		Diferencias entre pacientes con y sin recidiva después de ICD. Análisis univariante.			
	Recidiva (n=68)	No recidiva (n=190)	Dif/OR (IC 95%)	p	
Género, n (%):					
Mujeres	47 (69,1%)	126 (66,3%)	1,1 (0,6 a 2,1)	ns	
Edad, en años:					
Media (DE)	81,3 (16,1)	72,7 (15,9)	8,6 (4,1 a 13,1)	<0,001	
Índice de comorbilidad Charlson					
Media (DE)	6,5 (2,8)	5,1 (2,7)	1,4 (0,6 a 2,2)	<0,001	
Inmunosupresores, n (%)	10 (14,7%)	21 (11,1%)	1,4 (0,6 a 3,1)	ns	
Quimioterapia activa, n (%)	8 (11,7%)	22 (11,5%)	1 (0,4 a 2,4)	ns	
Trasplante de órgano sólido, n (%)	2 (2,9%)	4 (2,1%)	1,4 (0,3 a 7,9)	ns	
Historia previa de ICD, n (%)	19 (27,9%)	45 (23,6%)	1,2 (0,7 a 2,3)	ns	
Antibiótico concomitante, n (%)	29 (42,6%)	77 (40,5%)	1,1 (0,6 a 1,9)	ns	
IBP concomitante, n (%)	60 (88,2%)	147 (77,4%)	2,2 (0,9 a 4,9)	ns	
Esteroides concomitantes, n (%)	21 (30,9%)	42 (22,1%)	1,6 (0,8 a 2,9)	ns	
Gravedad, n (%)	23 (33,8%)	50 (26,3%)	1,4 (0,8 a 2,6)	ns	
Riesgo de recidiva, n (%)	50 (73,5%)	92 (48,4%)	2,9 (1,6 a 5,4)	<0,001	
Fiebre >37,5°C, n (%)	14 (20,6%)	42 (2,1%)	0,9 (0,5 a 1,6)	ns	
Leucocitos/μl, media (DE)	10.215,8 (7274,9)	10.570,9 (7.445,8)	355,1 (-1.704 a 2.414,8)	ns	
Polimorfonucleares/μl, media (DE)	7.592,1 (12010,9)	8.909,9 (11.909,5)	1.317 (-2.003 a 4.639)	ns	
Proteína C reactiva (mg/l), media (DE)	77,2 (82,4)	77,7 (82,1)	0,5 (-22,4 a 23,4)	ns	
Creatinina (mg/l), media (DE)	2,5 (5,3)	1,2 (8,6)	1,3 (-3,4 a 0,9)	ns	
Antibiótico no suspendido, n (%)	21/29 (72,4%)	35/77 (45,5%)	3,1 (1,2 a 7,9)	0,01	
IBP no suspendido, n (%)	53/60 (88,3%)	87/147 (59,2%)	5,2 (2,2 a 12,3)	0,0001	
Antibiótico posterior, n (%)	28 (41,2%)	79 (41,6%)	0,9 (0,5 a 1,7)	ns	
Metronidazol, n (%)	8 (11,7%)	3 (1,6%)	7,8 (2 a 30,4)	0,003	
Vancomicina, n (%)	46 (67,6%)	136 (71,5%)	0,8 (0,5 a 1,5)	ns	
Fidaxomicina, n (%)	14 (20,6%)	51 (26,8%)	0,7 (0,4 a 1,4)	ns	
Bezlotoxumab, n (%)	2 (2,9%)	7 (3,7%)	0,8 (0,2 a 3,9)	ns	
Antibiótico frente a CD no óptimo, n (%)	42 (60,3%)	53 (27,9%)	4,2 (2,3 a 7,5)	<0,001	
Manejo no óptimo, n (%)	63 (92,6%)	112 (58,9%)	8,8 (3,3 a 22,8)	<0,001	

GMT: títulos medios geométricos; HAI: Inhibición de la hemaglutinación media geométrica.

diva [11], motivo por el que definimos como no óptimo el uso de vancomicina en esta situación. En nuestro estudio, aquellos pacientes a los que no se les retiró el tratamiento antibiótico concomitante tuvieron un exceso de riesgo de 3,1 veces frente a los que sí se hizo. Curiosamente, el inicio de un nuevo tratamiento antibiótico para el tratamiento de otra infección intercurrente durante el tratamiento frente a la ICD o después del mismo, no se relacionó con mayor riesgo de recidiva.

Aunque está plenamente demostrada la correlación entre IBP e ICD, favorecida por la disminución de un mecanismo de defensa frente a diferentes infecciones del tracto gastrointestinal (también respiratorias) como es la secreción de ácido

gástrico [2], menos evidencia existe sobre si el mantener el tratamiento con IBP se asocia con mayor riesgo de recidiva, aunque algún estudio sí ha mostrado relación [6,9]. Tal es así, que muchas guías clínicas no establecen una recomendación específica sobre qué hacer con estos fármacos si el paciente los recibe [12]. La guía ESCMID habla únicamente de "revisar su uso" [14]. En nuestro estudio, los pacientes que estaban en tratamiento con IBP y continuaron con ellos presentaron un exceso de riesgo de 5,3 veces de recidiva frente a los que se les retiró.

En lo que respecta al tratamiento antibiótico específico frente a la ICD ha habido un cambio sustancial en las actua-

lizaciones de varias guías clínicas publicadas recientemente, priorizando el uso de fidaxomicina sobre vancomicina, a pesar de su mayor coste, no tanto por su mayor eficacia para la curación del episodio, sino precisamente por su mayor eficacia en prevenir la recidiva [12,14], particularmente en pacientes de mayor riesgo como por ejemplo aquellos que deben continuar un tratamiento antibiótico concomitante [11].

En nuestro estudio, no observamos diferencias de recidivas entre los pacientes que eran tratados con vancomicina o fidaxomicina y si recibían o no bezlotoxumab. Este fenómeno puede ser debido a que, siendo éste un estudio observacional y no haber aleatorización, probablemente los pacientes que recibieron fidaxomicina y/o bezlotoxumab eran pacientes con mayor riesgo de recidiva. Sin embargo, al analizar si el tratamiento antibiótico frente a la ICD era óptimo o no para el paciente en función de su riesgo de recidiva (uso de metronidazol en cualquier circunstancia o vancomicina en monoterapia en pauta estándar si el paciente era de alto riesgo de recidiva), sí observamos diferencias un exceso de riesgo estadísticamente significativo en el análisis univariante.

Analizamos el manejo óptimo de la ICD incluyendo los 3 aspectos mencionados: retirada o no de IBP si el paciente lo recibía, retirada o no de antibiótico concomitante si el paciente lo recibía y tratamiento óptimo en función del riesgo de recidiva; al ajustar por posibles factores de confusión, en el análisis multivariante observamos una disminución del riesgo, estadísticamente significativa, del 89% entre los pacientes que recibían un manejo óptimo frente a los que no, lo cual está en consonancia con las últimas recomendaciones publicadas mencionadas previamente.

Aunque la mortalidad debida a la ICD fue solo del 3,9%, observamos también una muy elevada mortalidad global en las 8 semanas siguientes tras el episodio de ICD. Este hecho ha sido observado en otras publicaciones y se ha atribuido a la elevada edad y comorbilidad de muchos de los pacientes que sufren ICD, a la prolongación del ingreso hospitalario, la hipovolemia, la inmovilización y la necesidad de reingreso hospitalario [27,28]. Es posible que sufrir una ICD sea un marcador subrogado de fragilidad del paciente que condiciona un elevado de riesgo de mortalidad en el corto y medio plazo.

Dentro de las limitaciones del estudio, su carácter unicéntrico y retrospectivo son las más evidentes. Al ser la ICD una infección preferentemente nosocomial, muy asociada al consumo de antibióticos, puede afectar a pacientes ingresados en prácticamente cualquiera de los servicios de un hospital, por lo que el tratamiento para ésta puede ser prescrito por médicos especialistas que pueden no ser expertos en el manejo de esta infección y no estar al tanto de las nuevas directrices recientemente publicadas. En algunos centros, los casos de ICD son tratados por un especialista en enfermedades infecciosas o supervisados por el referente PROA, lo cual ha demostrado mejorar los resultados tanto en supervivencia como en recidivas [25,29,30]. Realizamos este estudio en nuestro centro en un espacio de tiempo en el que las sucesivas olas de COVID19 obligaron a paralizar el PROA del hospital, lo cual podría ha-

ber afectado a los resultados. Además, como se ha comentado previamente, al ser un estudio retrospectivo y no haber aleatorización, los grupos de tratamiento no son comparables, lo cual explicaría la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con vancomicina o fidaxomicina. Igualmente, por el número no suficiente de casos y por la gran diversidad de tratamientos antibióticos empleados previamente en los pacientes, no pudimos determinar la influencia del tipo de antibiótico previo en el mayor riesgo de recidiva, pues es bien conocido que no todos los antibióticos tienen el mismo riesgo, tanto de causar la ICD como la recidiva, clásicamente se ha relacionado más la clindamicina y, más recientemente, las fluoroquinolonas, la piperacilina-tazobactam y los carbapenémicos [10].

En conclusión, disminuir el consumo de IBP y antibióticos y priorizar tratamientos más eficaces para prevenir la recidiva de la ICD podría conllevar a una menor tasa de ésta. Dado que la ICD afecta a pacientes de todas las especialidades médicas y quirúrgicas, y que no todos los médicos especialistas pueden estar actualizados en el manejo de esta entidad, intervenciones específicas de asesoría por parte de especialistas en enfermedades infecciosas podrían contribuir a conseguir este objetivo.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES


Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Larson HE, Parry JV, Price AB, Davies DR, Dolby J, Tyrrell DA. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1977;1(6071):1246-8. DOI: 10.1136/bmj.1.6071.1246
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346(5):334-9. DOI: 10.1056/NEJMc011603
3. Asensio Á, Vallejo-Plaza A, Parra LM, Orti-Lucas R, Salcedo I, Ramos A, Cantero M; Grupo de trabajo EPINE. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients in Spain: An eight-year review (2012-2019). *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2022;40(3):125-130. DOI: 10.1016/j.eimce.2021.04.008
4. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017;167(3):152-158. DOI: 10.7326/M16-2733
5. McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, Popovich MJ, Tian Y, Ufberg P, Muder RR, Lee BY. The economic burden of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):282-9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03571.x

6. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):456. DOI: 10.1186/s12879-021-06147-y
7. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 6:21-7. DOI: 10.1111/1469-0691.12046
8. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing Incidence of Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017;167(3):152-158. DOI: 10.7326/M16-2733
9. Cobo J, Merino E, Martínez C, Cózar-Llistó A, Shaw E, Marrodán T, et al; Nosocomial Infection Study Group. Prediction of recurrent *Clostridium difficile* infection at the bedside: the GEIH-CDI score. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(3):393-398. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.010
10. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson JE, Nakashima B, Owens A, Echevarria K, Mortensen EM. Clinical predictors and risk factors for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci* 2010;339(4):350-5. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181d3cdaa
11. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53(5):440-7. DOI: 10.1093/cid/cir404
12. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):755-757. DOI: 10.1093/cid/ciab549
13. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2021;116(6):1124-1147. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278
14. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021;27 Suppl 2:S1-S21. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
15. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bezlotoxumab (Zinplava®) en la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* en adultos con alto riesgo de recurrencia. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-bezlotoxumab-Zinplava-inf-Clostridium-difficile.pdf>. [consultado el 20.11.2023].
16. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fidaxomicina (Dificlir®) para el tratamiento de infecciones por *Clostridioides difficile* en adultos y niños de cualquier edad. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_29-2022-Dificlir.pdf. [consultado el 20.11.2023].
17. Zimmerman MJ, Bak A, Sutherland LR. Review article: treatment of *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(6):1003-12. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00269.x
18. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2013;87(1):25-33. DOI: 10.4321/S1135-57272013000100004
19. Olsen M.A, Yan Y, Reske K.A, Zilberberg M, Dubberke E.R. Impact of *Clostridium difficile* recurrence on hospital readmissions. *Am J Infect Control* 2015; 43:318-322. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.12.020
20. Kelly CP, Kyne L. The host immune response to *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 2011;60(Pt 8):1070-9. DOI: 10.1099/jmm.0.030015-0
21. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(6):390-7. DOI: 10.1056/NEJM200002103420604
22. Larrainzar-Coghen T, Rodríguez-Pardo D, Puig-Asensio M, Rodríguez V, Ferrer C, Bartolomé R, et al. First recurrence of *Clostridium difficile* infection: clinical relevance, risk factors, and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(3):371-8. DOI: 10.1007/s10096-015-2549-9
23. Alsubani M, Chow JK, Rodday AM, Kent D, Snyderman DR. Comparative Effectiveness of fidaxomicin vs vancomycin in populations with immunocompromising conditions for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A single-center study. *Open Forum Infect Dis* 2023;11(1):ofad622. DOI: 10.1093/ofid/ofad622
24. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2017;376(4):305-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615
25. Hecker MT, Son AH, Alhmidí H, Wilson BM, Wiest PM, Donskey CJ. Efficacy of a stewardship intervention focused on reducing unnecessary use of non-*Clostridioides difficile* antibiotics in patients with *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41(2):216-218. DOI: 10.1017/ice.2019.346
26. Jacobson SM, Slain D. Evaluation of a bedside scoring system for predicting clinical cure and recurrence of *Clostridium difficile* infections. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72(21):1871-5. DOI: 10.2146/ajhp150076
27. Verheyen E, Dalapathi V, Arora S, Patel K, Mankal PK, Kumar V, et al A. High 30-day readmission rates associated with *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control* 2019;47(8):922-927. DOI: 10.1016/j.ajic.2019.01.007
28. Cózar A, Ramos-Martínez A, Merino E, Martínez-García C, Shaw E, Marrodán T, et al; Study group. High delayed mortality after the first episode of *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2019;57:93-98. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.04.004
29. Suárez C, Viteri A, Fernández J, Ponce M, Rey J, Restrepo M.A, Crosset F, Cobo J. La infección por *C. difficile* en la era de los nuevos tratamientos. *Rev Clin Esp* 2021;222(Espec Congr 2):33.

30. Rodríguez-Fernández M, Herrero R , González-De La Aleja P, Valverde-Fredet MD, Ventero MP, Trigo M, et al. Impacto de la implantación de un programa PROA en infección por *Clostridioides difficile* en el curso clínico, mortalidad precoz y necesidad de reingreso por recurrencia (comunicación en congreso). XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica, Zaragoza 30 de mayo a 2 de junio de 2024. ISBN - 978-84-09-61966-5.

Elena Hidalgo¹
Ana González-Torralba¹
Jimena Ramón²
Juan-Ignacio Alós¹ 

Maintained susceptibility to fosfomycin in extra-hospitalary urinary isolates of *Escherichia coli*. Strong association of fosfomycin resistance with age and ESBL production

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe (Madrid)
²Dirección Asistencial Sur, Madrid

Article history

Received: 9 February 2024; Revision Requested: 1 April 2024; Revision Received: 7 June 2024;
Accepted: 15 June 2024; Published: 20 December 2024

ABSTRACT

Introduction. *Escherichia coli* is isolated in most of uncomplicated community-acquired urinary tract infections (UTI) and fosfomycin is one of the treatments of choice. We analyzed the evolution of fosfomycin resistance in extrahospitalary *E. coli* urinary isolates and whether age and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production were associated to antibiotic resistance.

Methods. A retrospective descriptive study was conducted from January 2017 to December 2022 including *E. coli* isolates from extrahospitalary urine samples.

Results. The susceptibility to fosfomycin remained above 95% during the study period. ESBL production and age above 80 years were significantly associated with increased fosfomycin resistance. We also analyzed the consumption of fosfomycin and it remained stable, although it was higher in the population >65 years.

Conclusions. Greater resistance is observed in ESBL-producing strains and in patients over 65 years of age. A stable consumption of fosfomycin is associated with low resistance percentages maintained over the time.

Keywords: Urinary tract infection, *Escherichia coli*, Fosfomycin, Antibiotic resistance, Antibiotic consumption

Sensibilidad mantenida a fosfomicina en aislados urinarios extrahospitalarios de *Escherichia coli*. Alta asociación de la resistencia a fosfomicina con la edad y la producción de BLEE

RESUMEN

Objetivos. *Escherichia coli* es el patógeno principal en infecciones urinarias comunitarias no complicadas y fosfomicina es uno de los tratamientos de elección. Analizamos la evolución de la resistencia a fosfomicina en aislados urinarios de *E. coli* extrahospitalarios y estudiamos si la edad y la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se asociaban a mayor resistencia.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo desde enero de 2017 hasta diciembre de 2022 que incluyó todos los aislados de *E. coli* de muestras de orina extrahospitalarias.

Resultados. La sensibilidad a fosfomicina fue superior al 95% durante todo el periodo. La producción de BLEE y la edad >80 años se asociaron significativamente con una mayor resistencia. El consumo se mantuvo estable, aunque fue superior en la población >65 años.

Conclusiones. Con un consumo estable de fosfomicina detectamos baja resistencia, siendo mayor en cepas productoras de BLEE y en pacientes > 65 años.

Palabras clave: Infección de tracto urinario, *Escherichia coli*, Fosfomicina, Resistencia antibiótica, Consumo de antibióticos

INTRODUCTION

Escherichia coli remains the most frequent pathogen in urinary tract infections (UTI), isolated in more than 80% of uncomplicated community-acquired infections [1]. These infections are usually treated empirically.

Correspondence:
Juan Ignacio Alós
Hospital Universitario de Getafe
Carr. Madrid - Toledo, Km 12,500, 28905 Getafe, Madrid
E-mail: nachoalós@telefonica.net

Guidelines recommend fosfomycin trometamol as one of the treatments of choice, provided that resistance rates of local uropathogens do not exceed 20% [2,3]. In addition, fosfomycin may be useful in the management of multiresistant *E. coli* infections due to the lack of alternatives and its unique mechanism of action without cross-resistance with other groups of antibiotics.

There are few studies about the evolution of resistance to fosfomycin in *E. coli* strains, most of them old and some of them discrepant [4-6].

In this study, we evaluated the evolution of the prevalence of fosfomycin resistance in urinary *E. coli* isolates from primary care in the area of Getafe, Madrid (Spain), with a population of approximately 200,000 inhabitants. Fosfomycin consumption was analyzed and it was also studied whether the age and/or extended spectrum betalactamase (ESBL) production were associated with increased resistance to this antibiotic.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective descriptive study was performed including all *E. coli* isolates from extrahospitalary urine samples from January 2017 to December 2022. Data were extracted from the laboratory informatics system (Microb Dynamic, Becton Dickinson SA, Madrid, Spain). A recurrence control was applied excluding isolates with the same susceptibility profile from each patient included in the study, in a period of 3 months

For data analysis, the population was stratified by age in four groups; patients between 14 and 40 years, patients between 41 and 65 years, patients between 66 and 80 and over 80 years, and according to the ESBL production.

Species identification was performed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry MALDI-TOF (Bruker Daltonics GmbH, Leipzig, Germany), and the susceptibility study was performed by broth microdilution

using Microscan panels (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Antibiotic susceptibility was interpreted considering susceptible those strains with a fosfomycin MIC \leq 32 mg/L and resistant with a MIC $>$ 32 mg/L.

Microscan panels include cefotaxime/clavulanic acid and ceftazidime/clavulanic acid (both from 0.25/4 to 4/4 mg/L). These data allow interpreting a strain as ESBL positive if \geq 8-fold reduction is observed in the MIC of any of the cephalosporins combined with clavulanic acid compared with the MIC of the cephalosporin alone, otherwise the result is interpreted as negative.

Consumption data were obtained from the prescription data billed by family physicians at the ten Primary Care centers in the area of the Hospital Universitario de Getafe. The data analyzed were the total number of containers and the Defined Daily Dose (DDD) of the active ingredient fosfomycin between 2017 and 2022. Subsequently, they were broken down according to the two established age bands; between 14 and 65 years old, and over 65 years old.

Consumption data were expressed as 100 DDDs per 1000 inhabitants/day (100 x DHD). For the detailed analysis of these data, the Business Intelligence program was used.

To determine whether there was statistical significance, the chi-square test and regression model analysis were applied, with a value of $p < 0.05$ being considered significant.

RESULTS

The overall susceptibility to fosfomycin remained above 95% throughout the study period (Table 1), with no significant variation ($r^2=0.19$; $p=0.37$).

In most of the years studied, the strains with the lowest susceptibility to fosfomycin were isolated in patients older than 80 years ($p < 0.01$), with the exception of 2018, when the

Table 1	Total isolates and percentage of susceptibility to fosfomycin throughout the study period and stratified according to age of the patients.					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Total isolates (N)	2,150	2,212	2,317	1,655	1,883	1,952
Fos-S; n (%S)	2,092 (97.30)	2,148 (97.11)	2,210 (95.38)	1,589 (96.01)	1,820 (96.65)	1,877 (96.16)
14-40 years (N)	420	375	417	284	281	297
Fos-S; n (%S)	416 (99.05)	374 (99.73)	406 (97.36)	281 (98.94)	277 (98.58)	291 (97.98)
41-65 years (N)	640	675	711	455	567	573
Fos-S; n (%S)	634 (99.06)	664 (98.37)	694 (97.61)	440 (96.70)	553 (97.53)	555 (96.86)
66-80 years (N)	729	774	758	537	613	669
Fos-S; n (%S)	705 (96.71)	737 (95.22)	721 (95.12)	521 (97.02)	600 (97.88)	651 (97.31)
>80 years (N)	361	383	429	335	384	381
Fos-S; n (%S)	336 (93.07)	368 (96.08)	387 (90.21)	300 (89.55)	353 (91.93)	349 (91.60)

Fos-S: Fosfomycin-susceptible isolates, %S: percentage of susceptibility to fosfomycin

Table 2 Total ESBL producers isolates stratified according to age, and percentage of susceptibility to fosfomycin throughout the study period stratified according to ESBL production

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
ESBL-S total isolates; n (%S)	131 (79.39)	155 (89.03)	197 (76.14)	120 (78.33)	119 (83.19)	127 (80.31)
Non-ESBL producers total isolates; n (%S)	2,019 (98.46)	2,057 (97.72)	2,120 (97.17)	1,535 (97.39)	1,764 (97.56)	1,825 (97.26)
ESBL-S 14-40 years; n (%S)	12 (91.67)	16 (100.00)	21 (95.24)	4 (100.00)	9 (88.89)	14 (85.71)
ESBL-S 41-65 years; n (%S)	19 (100.00)	23 (91.30)	28 (82.14)	27 (81.48)	21 (85.71)	24 (83.33)
ESBL-S 66-80 years; n (%S)	55 (70.91)	59 (86.44)	75 (78.67)	35 (85.71)	28 (85.71)	48 (87.50)
ESBL-S >80 years; n (%S)	44 (77.27)	57 (87.72)	73 (65.75)	54 (71.70)	60 (80.00)	42 (69.05)

ESBL-S: ESBL producers; %S: percentage of susceptibility to fosfomycin.

most resistant strains were isolated in patients aged 66 to 80 years, although this difference was not statistically significant, $p=0.5$ (Table 1).

Similarly, ESBL-producing strains were, in all years studied, less susceptible to fosfomycin compared to non-ESBL-producing strains ($p<0.00001$) (Table 2).

Consumption of fosfomycin in the study period, expressed in DHD x 100 per year, remained constant over the time (21-22 in the 14-65 years old group, and 71-77 in the more than 65 years old group). A higher consumption was observed in the population over 65 years.

DISCUSSION

Susceptibility to fosfomycin in *E. coli* has been higher than 95% throughout the years [4,9-11,13], except in ESBL-producing isolates [5,8].

There is a trend of increasing resistance to fosfomycin related to different factors such as antibiotic consumption [5,11] or ESBL production [6,14]. There are also studies in which the percentages of resistance to fosfomycin were low and without apparent increase [12] which agrees with our results. In our case, there was no change in the consumption data. Moreover, as in previous studies [5-8], ESBL-producing strains were significantly more resistant than non-producing strains. In our study the age was a condition significantly associated with resistance, a fact little developed in other publications [5].

There are some limitations regarding the susceptibility breakpoints used. We consider susceptible those strains with a fosfomycin MIC ≤ 32 mg/L (EUCAST v.10.0). Since 2020, EUCAST has modified the cut-off point to 8 mg/L, specifying its validity only for oral fosfomycin in the treatment of uncomplicated UTI due to *E. coli*. In our center, the cut-off point of EUCAST v.10.0 has been maintained due to the lack of updating of the commercial panels, which at the moment are not adapted to the new cut-off points.

Another limitation of our study is that it was conducted with data from only one health area.

In conclusion, in our experience when stratifying data, greater resistance is observed in ESBL-producing strains, and in isolated strains from patients over 65 years of age, especially in patients over 80 years old. On the other hand, stable consumption is associated with percentages of resistance maintained over time.

Fosfomycin remains an adequate empiric treatment for UTIs, although continuous surveillance of antibiotic resistance pattern by region is important for the appropriate selection of antibiotics for empiric treatment.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest

REFERENCES

- Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7656-752. <https://doi.org/10.1155/2018/7656752>
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B et al. EAU Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines. ISBN 978-94-92671-19-6. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2021.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
- Tena D, González-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, Sáinz de Baranda C, et al. Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicén-

- trico en Castilla la Mancha. Rev Esp Quimioter. 2010;23:36-42. PMID: 20232022
5. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 2010;65:2459-2463. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq346>
 6. Ríos E, López Díaz MC, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C. Resistance to fosfomycin is increasing and is significantly associated with extended-spectrum β -lactamase-production in urinary isolates of *Escherichia coli*. Med Microbiol Immunol. 2022;211: 269-72. <https://doi.org/10.1007/s00430-022-00749-2>
 7. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. J Antimicrob Chemother 2009;64:712-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp288>
 8. Bi W, Li B, Song J, Hong Y, Zhang X, Liu H, et al. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of fosfomycin resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains from urinary tract infections in Wenzhou, China. Int J Antimicrob Agents 2017;50:29-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.02.010>
 9. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:197-201. <https://doi.org/10.1157/13073144>
 10. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2010;10:43-50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70325-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70325-1)
 11. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature. Int J Antimicrob Agents 2016;47:269-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.001>
 12. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:45-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013>
 13. Tutone M, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Mushtaq S, Livermore DM. Susceptibility and Resistance to Fosfomycin and other antimicrobial agents among pathogens causing lower urinary tract infections: findings of the SURF study. Int J Antimicrob Agents. 2022;59:106574. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106574>
 14. Cai T, Verze P, Arcaniolo D, Pandolfo SD, Smarrazzo F, Manfredi C, et al. Antibiotic Resistance Patterns Among Uropathogens in Female Outpatients Affected by Uncomplicated Cystitis: Focus on Fosfomycin Trometamol. Int J Antimicrob Agents. 2023 Nov;62:106974. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106974>



Alfredo Maldonado-Barrueco¹
Claudia Sanz-González¹
Ana Avellón^{2,3}
Dolores Montero-Vega¹
Cristina Vidales-Míguez¹
Laura Carisimo-Benavente¹
Iker Falces-Romero^{1,4}

Comparison of AmpliSens[®] HCV genotype-FRT-g-1-6 PCR kit with Abbott[®] Real Time HCV genotype II assay for hepatitis C virus genotyping

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

²Hepatitis Unit, National Center of Microbiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain.

³CIBERESP Epidemiology and Public Health, Madrid, Spain.

⁴CIBERINFEC ISCIII, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Article history

Received: 22 June 2024; Revision Requested: 2 September 2024; Revision Received: 2 October 2024;

Accepted: 21 October 2024; Published: 13 November 2024

Sir,

The World Health Organization (WHO) estimates the global seroprevalence of hepatitis C virus (HCV) to be 3% [1]. Although most antiretrovirals are currently HCV pangenotypic, the clinical importance of genetic variability in HCV is due to the fact that certain HCV genotypes are associated with low response to treatment. The HCV genotypes 3b, 4r, and 1l have shown more difficult-to-cure populations [2]. Knowledge of the HCV genotype can be used to inform treatment options, even in the era of pangenotypic direct acting antivirals. According to European recommendations, it may be of clinical interest in special populations at risk of a particular subtype (*i.e.* 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v, between others) shown to be less sensitive to treatment, or in patients for whom re-infection is suspected [3]. There are eight different HCV genotypes identified by sequencing methods. Messina *et al.* conducted a meta-analysis and estimated that HCV genotype 1 was the most prevalent genotype worldwide, with 83.4 million cases (46.2% of all cases), of which one-third are found in East Asia. The HCV genotype 3 was the second most prevalent globally (54.3 million, 30.1%); HCV genotypes 2, 4, and 6 accounted for 22.8% of all cases, and HCV genotype 5 only comprised the remaining <1% cases. While the HCV genotypes 1 and 3 are in the most countries, regardless of economic status, the highest proportions of HCV genotypes 4 and 5 are found in low-income countries [4]. In Spain, a retrospective study from 1997 to 2019 showed that 1.29% of hospital admissions included HCV as a diagnosis with the HCV genotypes detected 1b, 1a, and 3 [5,6].

In a retrospective cohort study, we compared the detection by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) of HCV genotypes with the AmpliSens[®] HCV genotype-FRT-g-1-6 PCR kit (Ecoli Dx, Bušřhrad, Czech Republic), an update of the AmpliSens[®] HCV-1/2/3-FRT kit including 1a, 1b, 2, 3a with 4, 5a,

and 6 HCV genotypes. In our study we used as reference the Abbott[®] Real Time HCV genotype II assay (Abbott, Chicago, USA) including HCV target and 1, 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, and 6 HCV genotypes. AmpliSens[®] assay including Core, 5'-untranslated region (5'-UTR), and NS5b HCV targets. However, the Abbott[®] assay only includes 5'-UTR and NS5b regions [1a (NS5b), 1b (NS5b), 1, 2, 3, 4, 5, 6 (5'-UTR)].

For this purpose, we used the AmpliSens[®] kit for screening 80 positive HCV samples of different patients from 2016 to 2022. Samples were kept properly frozen at -80°C during this period.

For both assays, RNA extraction was performed in 400 μ L of serum with internal control using an EMAGTM extractor instrument (BioMérieux[®], Marcy l'Etoile, France) following the manufacturer's instructions. The HCV genotypes detected with AmpliSens kit were amplified using CFX96TM Touch Real-Time PCR Detection System thermal cycler (Bio-Rad[®], Hercules, California). However, the HCV genotypes using the Abbott[®] assay were amplified using an *m2000rt* Real Time System (Abbott, Chicago, USA).

We tested 80 HCV genotypes, including 26 type-1a, 20 type-1b, 16 type-4, 7 type-3a, 1 type-2, and 10 mixed genotypes classified by the Abbott[®] assay. The correlation for the non-mixed and mixed HCV genotypes detection was 97.2% and 22.2%, respectively between the two assays (Table 1). In our series, the Abbott[®] assay did not detect any HCV-genotype in two samples. These genotypes were classified as HCV genotype 3 as confirmed by Sanger sequencing analysis at the National Centre of Microbiology (Majadahonda, Madrid, Spain). However, the AmpliSens[®] assay detected both HCV genotypes 3a.

In relation to mixed HCV genotypes, two out of nine patients were detected with the same mixed HCV genotypes by both assays: one patient was positive for HCV genotypes 1a + 2, and another patient was positive for HCV genotypes 3a + 4. In the remaining seven patients, the AmpliSens[®] assay detected only one of the two HCV genotypes detected by the

Correspondence:

Alfredo Maldonado-Barrueco

Clinical Microbiology Department, Hospital Universitario La Paz, Paseo de La Castellana 261, 28046 Madrid, Spain.

E-mail: alfredo.maldonado@salud.madrid.org.

Non-mixed HCV-genotype (n=71)	Abbott® RealTime	AmpliSens®
	HCV Genotype II assay	HCV Genotype-FRT-g-1-6
1a	27	26
1b	20	21
2	1	1
3/3a	5	7
4	16	16
Total non-mixed HCV-genotypes	69 (97.2%)^a	71 (100%)
Mixed HCV-genotype (n=9)	1a + 2	1a + 2
	3 + 4	3a + 4
	1a + 4	4
	1a + 1b	1b
	1a + 4	1a
	1b + 4	1b
	1a + 1b	1b
Total mixed HCV-genotypes	9 (100%)	2 (22.2%)^b

^aTwo 3 HCV-genotypes not detected by Abbott® assay: 27 Abbott® vs. 26 AmpliSens® (1a), 20 Abbott® vs. 21 AmpliSens® (1b), 5 Abbott® vs. 7 AmpliSens® (3/3a).

^bSeven mixed HCV-genotypes not detected by AmpliSens® assay.

Abbott® assay. The AmpliSens® kit did not detect four HCV genotypes 1a, and two HCV genotypes 4 in the mixed samples studied (Table 1). Sohn *et al.* reported that Abbott® assay could not detect all strains in mixed HCV genotype 1 and 2 samples [7]. However, in our study, the Abbott® and AmpliSens® assays detected one mixed HCV genotypes 1 + 2.

Mutlu *et al.* reported for Abbott® Real Time HCV genotype II assay some misclassified of HCV genotypes 1a for 1b [8]. However, we found only one discrepancy for HCV genotypes 1a/1b between the Abbott® and AmpliSens® assays. One HCV genotype was classified as HCV genotype 1a by Abbott® assay and as HCV genotype 1b by the AmpliSens® assay. Sequencing analysis was not performed on these samples.

Yang *et al.* demonstrated that the Abbott® assay had limitations for detecting HCV genotype 6 in Southeast Asia [9]. The different HCV genotype targets represent an important limitation of the HCV Abbott® assay for HCV genotype 6 detection. Mohamed *et al.* reported that AmpliSens® kit did not able to discriminate the HCV genotypes 6c and 1, which can be mistyped as HCV genotype 1/1b because of sequence homology [10]. Although in our study we did not detect any HCV genotype 5 or 6 for any assay due to the HCV genotype epidemiology in Spain, neither of the HCV genotypes screened were misclassified as HCV genotype 6 using the AmpliSens® assay.

From an economic perspective, both tests have a similar price per determination. In terms of technical difficulty and

time requirements, the Abbott® assay contains an HCV target that allows the verification of RNA amplification. Moreover, Abbott® assay imply a single-step RT-PCR with autointerpretation, while the AmpliSens® assay requires a first PCR to obtain cDNA, and a second RT-PCR for HCV genotyping, implying a higher risk of contamination, equipment to be used, and turnaround time.

Our limitations were the retrospective analysis, the lack of availability of Sanger sequencing analysis to confirm the discordant results, differences in multiplexing capability, sensitivity of each assay for different genotypes, and degradation of HCV RNA over time.

In conclusion, both RT-PCR assays showed good correlation for detecting non-mixed hepatitis C virus genotypes. Based on our experience, we consider that the most suitable assay for routine clinical microbiology laboratory use would be the Abbott® assay due to the one-step RT-PCR, auto-interpretation of results, and better detection of HCV mixed genotypes. The AmpliSens® assay allowed the detection of the non-detected HCV genotypes 3 by Abbott® assay but showed worse results for the detection of mixed HCV genotypes. In the case of use the Abbott® assay and not obtaining amplification of any HCV genotype, Sanger sequencing is necessary to rule out the detection of genotype 3. Further prospective studies using WGS are necessary to corroborate these results, especially for mixed HCV genotype analysis.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no have conflict of interest.

REFERENCES

1. Oancea CN, Butaru AE, Streba CT, Pirici D, Rogoveanu I, Diculescu MM, Gheonea DI. Global hepatitis C elimination: history, evolution, revolutionary changes and barriers to overcome. *Rom J Morphol Embryol*. 2020 Jul-Sep;61(3):643-653. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.3.02>.
2. Rodrigues JPV, Campos GRF, Bittar C, Martinelli ADLC, Campos MSDA, Pereira LRL, et al. Selection dynamics of HCV genotype 3 resistance-associated substitutions under direct-acting antiviral therapy pressure. *Braz J Infect Dis* 2022;26:102717. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102717>.
3. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the ☆. *J Hepatol* 2020;73:1170-218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
4. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>.
5. Ramos-Rincon J, Pinargote-Celorio H, De Mendoza C, Ramos-Belinchón C, Barreiro P, Gómez-Gallego F, et al. Hepatitis C hospitalizations in Spain and impact of new curative antiviral therapies. *J Viral Hepat* 2022;29:777-84. <https://doi.org/10.1111/jvh.13708>.
6. Manuel Echevarría J, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:20-5. <https://doi.org/10.1157/13083370>.
7. Sohn Y-H, Ko S-Y, Kim MH, Oh H-B. Performance evaluation of the Abbott RealTime HCV Genotype II for hepatitis C virus genotyping. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:469-74. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.093>.
8. Mutlu Sariguzel F. Evaluation of the Abbott RealTime HCV Genotype II assay for Hepatitis C virus genotyping in the Kayseri region, Turkey. *Pak J Med Sci* 2015;31. <https://doi.org/10.12669/pjms.315.7454>.
9. Yang R, Cong X, Du S, Fei R, Rao H, Wei L. Performance Comparison of the Versant HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA) and the Abbott RealTime HCV Genotype II Assay for Detecting Hepatitis C Virus Genotype 6. *J Clin Microbiol* 2014;52:3685-92. <https://doi.org/10.1128/JCM.00882-14>.
10. Mohamed NA, Rashid ZZ, Wong KK. Hepatitis C Virus Genotyping Methods: Evaluation of AmpliSens® HCV-1/2/3-FRT Compared to Sequencing Method: Hepatitis C Virus Genotyping Methods. *J Clin Lab Anal* 2014;28:224-8. <https://doi.org/10.1002/jcla.21670>.

Ignacio Pérez-Catalán¹ 
Celia Roig-Martí¹ 
Bárbara Gomila-Sard²
Teresa Cebolla-Beltrán³
Pilar Ortí-Juan²
Sergio Fabra-Juana¹
Ricardo-Alfredo Córdoba-Rojas⁴
Jorge Usó-Blasco¹ 
Maria-Dolores Bellés-Medall³ 

Infective endocarditis on prosthetic valve due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with VanA/VanB genotype

¹Infectious Diseases Unit (Internal Medicine), General University Hospital of Castellón (Spain).

²Microbiology, General University Hospital of Castellón (Spain).

³Hospital Pharmacy, General University Hospital of Castellón (Spain).

⁴Nephrology, General University Hospital of Castellón (Spain).

Article history

Received: 25 July 2024; Revision Requested: 2 September 2024; Revision Received: 13 September 2024;
Accepted: 2 October 2024; Published: 12 November 2024

Sir,

Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) is one of the 12 bacteria that were part of the first list of priority pathogens developed by the World Health Organization (WHO) in 2017 [1]. In our center we have witnessed an alarming increase in recent years of its isolation in relevant clinical samples, such as blood cultures. In fact, in 2022 vancomycin resistance was reported in 29.2% of the 24 *E. faecium* bacteremias in our hospital, while in 2023 this figure increased to 61.7%.

The genus *Enterococcus* has intrinsic and different levels of resistance to several families of antibiotics such as aminoglycosides, cephalosporins and lincosamides [2]. In addition, it can acquire resistance to other antibiotics such as vancomycin, with the two main vancomycin resistance phenotypes being VanA (high-level resistance to vancomycin and teicoplanin) and VanB (variable resistance to vancomycin) [2].

VREF infection poses a therapeutic challenge, with recommendations currently based on observational studies and case series without solid evidence. For the treatment of VREF bacteremia, high doses of daptomycin (10-12 mg/kg/day) have been shown to decrease mortality in 2 cohort studies compared to lower doses [3, 4]. Furthermore, according to in vitro data, the combination of daptomycin with different beta-lactams would have synergistic and bactericidal activity and would decrease the occurrence of resistance in VREF [5-7].

For all these reasons, we believe it is of interest to share the case of an infective endocarditis on prosthetic valve due to VREF with adequate therapeutic response after the combined administration of daptomycin and ampicillin.

The patient is 73 years old, with a history of arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease and chronic renal disease in a hemodialysis program due to arteriovenous

fistula. He was admitted in October 2022, one month after the implantation by conventional surgery of an aortic biological prosthesis, due to a febrile syndrome of 24 hours of evolution of probable respiratory origin. Blood cultures were taken in the emergency room and after 14 hours of incubation were positive, showing gram-positive cocci in pairs and short chains. It was decided to perform a short incubation subculture (4 hours) and at the same time multiplex PCR (Filmarray Biofire®) which revealed that we were dealing with an infection by *E. faecium* vanA/vanB (this technique is not able to differentiate between both genotypes). Subsequently, from the sod grown on chocolate agar, identification and susceptibility study was performed by VITEK®2 (BioMerieux), with the minimum inhibitory concentration (MIC) of vancomycin >32 mg/L and teicoplanin >12 mg/L. Both MICs were confirmed by E-test being >256 mg/L and 32 mg/L respectively. The susceptibility study was interpreted according to the EUCAST cut-off points version 2021, both being high-level resistances. Daptomycin was also tested by E-test in Mueller-Hinton enriched with 50 mg/L calcium. The MIC was 0.5 mg/L, it was susceptible according to the ECOFF cut-off point (<4 mg/L), since there are no clinical cut-off points according to EUCAST. In addition, resistance to ampicillin was observed with MIC >32 mg/L by microdilution in VITEK®2 broth. It should be taken into account that 90% of *Enterococcus faecium* strains are resistant to ampicillin due to changes in PBP5 that confer low affinity for beta-lactams.

These resistances were confirmed by another molecular biology technique (Eazyplex®VRE, Amplex), so it is a strain of EFRV carrying the *vanA/vanB* genes, the first and only one detected with this genotype in our environment.

Empirical antibiotherapy with ceftriaxone, initiated in the emergency department, was supplemented with linezolid. Blood cultures were repeated after 48 hours and were positive, so on the third day of admission and in view of the suspicion of infective endocarditis on a biological prosthetic valve, antibiotherapy was modified to intravenous daptomycin 8 mg/kg/48 hours post-dialysis + ampicillin 1 g intravenous every 12

Correspondence:

Celia Roig Martí

Infectious Diseases Unit (Internal Medicine), General University Hospital of Castellón (Spain).

E-mail: celia.roig.marti@gmail.com

hours. Pharmacokinetic monitoring was performed, obtaining trough plasma concentrations of 42.98 mg/L. In studies performed using Monte Carlo model simulations in hemodialysis patients and even in vivo, trough levels above 24.3 mg/L have been associated with elevated blood CPK levels [8,9]. Therefore, the dosage was adjusted to 6 mg/kg/48 hours after each hemodialysis session and the new dosing regimen was confirmed with pharmacokinetic monitoring, with a trough plasma concentration of 14.39 mg/L and an $AUC_{24h}/CMI = 1.049$ (>666) indicative of a high probability of therapeutic success.

The third blood culture control, on the fourth day of admission, was still positive but on the sixth day the first blood cultures were negative. Two transthoracic echocardiograms (TTE) and one transesophageal echocardiogram (TEE) were performed, and the cardiac prosthesis was described as well positioned and normal functioning. Finally, a cardiac computed axial tomography (CAT) scan was performed, identifying soft tissue density surrounding the prosthetic ring, compatible with infective endocarditis. The intravenous antibiotic combination was maintained for 6 weeks, the first 4 during hospitalization and the last 2 on an outpatient basis through the Home Hospitalization Unit and the dialysis center.

The patient presented an adequate clinical and analytical evolution, with a control TTE at 2 months and 6 months after discharge, with no findings suggesting persistence or relapse of the infectious process. At the time of writing this document, there has been no relapse of the infection a year and a half after hospital discharge.

We report the successful treatment of infective endocarditis on prosthetic valve due to VREF with 6 weeks of combined intravenous treatment with daptomycin and ampicillin. In fact, the grade I recommendation of the current European guidelines on the treatment of infective endocarditis, for infections caused by VREF, is based on the antibiotic bitherapy used in our patient [10]. However, the recommendation has a level of evidence C, based on expert opinion or retrospective studies. For this reason, we believe it is particularly interesting to share our experience.

FUNDING





None to declare

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no have conflict of interest.

REFERENCES

- Organización Mundial de la Salud. 2017. Comunicado de prensa 27 de febrero de 2017. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accessed 15 May 2024).
- Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis*. 2001 Jul 15;33(2):210-9. doi: 10.1086/321815.
- Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 1;64(5):605-613. doi: 10.1093/cid/ciw815.
- Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chen YC, et al. Effect of Daptomycin Dose on the Outcome of Vancomycin-Resistant, Daptomycin-Susceptible *Enterococcus faecium* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2017 Apr 15;64(8):1026-1034. doi: 10.1093/cid/cix024.
- Geriak M, Haddad F, Rizvi K, Rose W, Kullar R, LaPlante K, et al. Clinical Data on Daptomycin plus Ceftriaxone versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr 25;63(5):e02483-18. doi: 10.1128/AAC.02483-18..
- Smith JR, Barber KE, Raut A, Aboutaleb M, Sakoulas G, Rybak MJ. β -Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1738-43. doi: 10.1093/jac/dkv007.
- Hall Snyder A, Werth BJ, Barber KE, Sakoulas G, Rybak MJ. Evaluation of the novel combination of daptomycin plus ceftriaxone against vancomycin-resistant enterococci in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic simulated endocardial vegetation model. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Aug;69(8):2148-54. doi: 10.1093/jac/dku113. .
- Patel N, Cardone K, Grabe DW, Meola S, Hoy C, Manley H, et al. Use of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles to determine optimal administration of daptomycin in patients receiving standardized thrice-weekly hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Apr;55(4):1677-83. doi: 10.1128/AAC.01224-10.
- Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2010 Jun 15;50(12):1568-74. doi: 10.1086/652767.
- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.

Ander Uribarri¹ 
Marta Lorente-Escudero² 
Cristina Vázquez¹ 
Lucía Lozano-Vicario² 

¿Una simple celulitis tras podar el jardín?: A propósito de un caso

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

²Servicio de Geriátria, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Article history

Received: 5 August 2024; Revision Requested: 2 October 2024; Revision Received: 14 October 2024;

Accepted: 28 October 2024; Published: 25 November 2024

Estimado Editor:

Se presenta el caso de un varón de 80 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que presenta deterioro del estado general, fiebre de 38°C y una lesión en el dorso de la mano izquierda tras pincharse con una rama al podar el jardín de su domicilio. Inicialmente, es valorado por Atención Primaria, quien realizó drenaje de la herida y pautó amoxicilina/clavulánico (875/125mg cada 8 horas). Sin embargo, ante ausencia de mejoría clínica tras 48 horas, se decidió derivar a nuestro hospital para valoración urgente.

A la exploración destacaba taquipnea, crepitantes en ambas bases pulmonares e induración en el dorso de la mano izquierda, muy dolorosa a la palpación, con eritema y aumento de temperatura. La lesión se presentaba abierta al exterior por un orificio que drenaba exudado purulento, del cual se obtienen varias muestras para Microbiología. El paciente ingresó en el Servicio de Geriátria con antibioterapia de amplio espectro (meropenem 1g/8h y linezolid 600mg/12h).

En las diferentes muestras (recogidas en jeringa y bote estéril) crecieron en cultivo puro colonias secas, blanquecinas y de aspecto polvoriento en agar chocolate y agar colistina-ácido nalidixico a las 48-72h. La tinción de Ziehl-Neelsen de colonia reveló cocobacilos ácido-alcohol resistentes, identificados finalmente por espectrometría de masas (MALDI Biotyper® sirius one System, Bruker) como *Nocardia nova*. Esta identificación se confirmó posteriormente por secuenciación masiva. La sensibilidad se determinó mediante técnica de difusión en gradiente utilizando Etest® (bioMérieux). El patrón de sensibilidad antimicrobiana coincidió con el característico del complejo (antiguamente correspondiente a *N. asteroides* tipo III) [1] (Tabla 1). La característica resistencia a amoxicili-

na/clavulánico (CMI>32 mg/L) explica la mala evolución inicial del paciente.

Tras la identificación de *N. nova*, se modificó el tratamiento antibiótico endovenoso a trimetoprim/sulfametoxazol (15mg/kg/24h) y amikacina (7,5mg/kg/12h) ajustados a peso según antibiograma. Aunque la condición del paciente no permitió la obtención de muestra respiratoria, una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax mostró opacidades en ambos campos pulmonares sugestivas de patología inflamatoria/infecciosa compatibles con nocardiosis pulmonar y derrame pleural (Figura 1), si bien no pudieron ser confirmadas microbiológicamente. Otras entidades, tales como hongos, micobacterias u otras bacterias (*P. aeruginosa* o *K. pneumoniae*) que también podrían haber sido agentes causales de patología pulmonar en inmunocomprometidos, parecían ser menos probables en este caso por la distribución radiológica y el curso clínico. Adicionalmente, y ante la ausencia de confirmación de patología pulmonar por *N. nova*, se descartaron por TAC craneal lesiones del sistema nervioso central.

Tras el drenaje cutáneo, curas locales diarias y antibioterapia dirigida, la evolución a nivel infeccioso fue favorable. No obstante, el paciente presentó un empeoramiento clínico progresivo con numerosas complicaciones intercurrentes (agudización de EPOC, descompensación de insuficiencia cardíaca y candidiasis orofaríngea) que condujeron finalmente a un fracaso multiorgánico y posterior fallecimiento 10 días después.

Nocardia spp. es un género de bacterias ubicuas, saprófitas, aerobias, filamentosas, grampositivas y parcialmente ácido-alcohol resistentes, que pueden encontrarse en agua, tierra y materia orgánica en descomposición. La nocardiosis es una infección oportunista que se adquiere mayormente por inhalación o en menor medida por inoculación directa. Afecta a pacientes inmunocomprometidos, incluidos trasplantados de órganos, diabéticos, VIH/SIDA e individuos con neoplasias hematológicas o enfermedades autoinmunes [2,3]. Hasta dos tercios de los pacientes con nocardiosis presentan afectación pulmonar nor-

Correspondencia:

Ander Uribarri

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona
Calle Irunlarrea 3, 31008 Pamplona, Navarra, España

E-mail: ander.uribarri.garcia@navarra.es

Tabla 1		Sensibilidad (CMI, mg/L) e interpretación de la cepa de <i>N. nova</i> , con patrón de sensibilidad característico del antiguo complejo <i>N. asteroides</i> tipo III [1].			
Antimicrobiano	CMI (mg/L)	Sensibilidad esperada del complejo <i>N. nova</i> [III]	Punto de corte CLSI (mg/L)		
			S	I	R
Amoxicilina/clavulánico	>256	R	≤8/4	16/8	≥32/16
Ceftriaxona	0,064	S	≤8	16-32	≥32
Imipenem	0,5	S	≤4	8	≥16
Ciprofloxacino	>32	R	≤1	2	≥4
Linezolid	1	S	≤8	-	-
Gentamicina	0,064	NE	NE	NE	NE
Tobramicina	32	NE	≤4	8	≥16
Amikacina	1,5	S	≤8	-	≥16
Trimetoprim/sulfametoxazol	0,38	S	≤2/38	-	≥4/76
Claritromicina	0,19	S	≤2	4	≥8

CMI: Concentración mínima inhibitoria / NE: No existe evidencia suficiente.

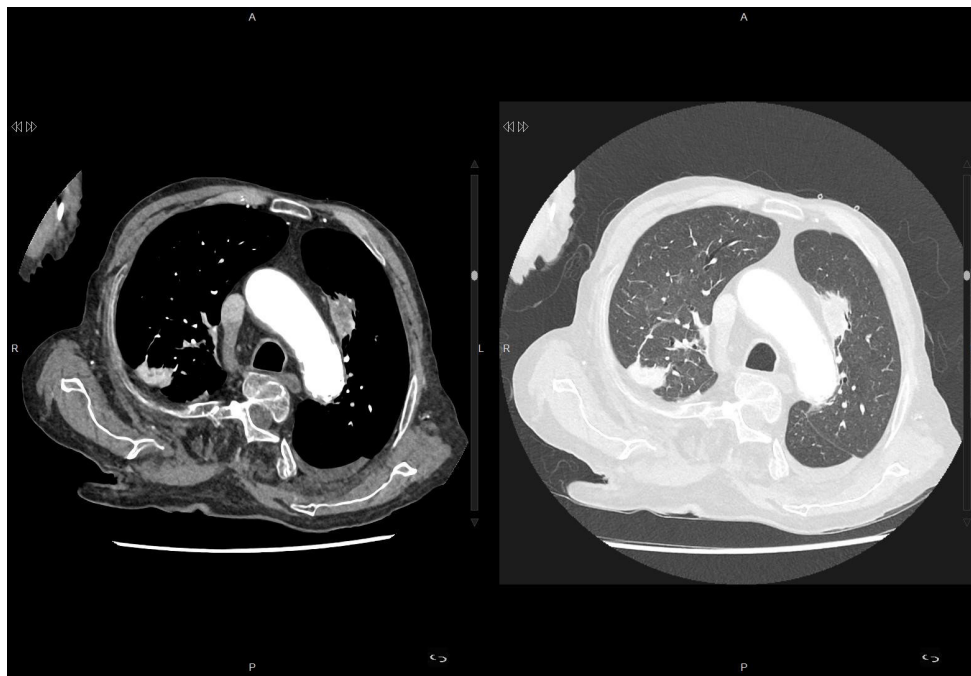


Figura 1 TAC de tórax compatible con nocardiosis pulmonar. Se objetivan condensaciones nodulares pulmonares redondeadas en ambos lóbulos superiores, constituyendo la del lóbulo superior izquierdo un centro hipodenso de probable etiología necrótica.

malmente acompañada de empiema o derrame pleural, lo que supone la manifestación clínica más frecuente [4].

La nocardiosis extrapulmonar se caracteriza por la formación de abscesos tras una diseminación hematogena o por contigüidad, siendo el sistema nervioso central la localización

más frecuente [5,6]. La afectación cutánea es una manifestación menos frecuente (5-8% de los casos) y se puede presentar en forma infección superficial, linfocutánea (esporotricoides), micetoma o enfermedad diseminada con afectación cutánea. La nocardiosis cutánea está mayoritariamente causada por *N.*

brasiliensis (80%), que a menudo evoluciona a enfermedad linfocutánea; seguida de *N. asteroides*, que suele ser autolimitada [7].

Clásicamente se definieron 6 patrones de susceptibilidad antibiótica que permitieron la clasificación de los complejos de *Nocardia* [8]. Aunque hoy en día las técnicas de secuenciación nos permiten definir la especie y complejo, estudiar el patrón de sensibilidad antibiótica es una técnica complementaria rápida que permite la identificación sugestiva y preliminar del complejo. El tratamiento inicial recomendado para la nocardiosis diseminada es una terapia combinada compuesta por trimetoprim/sulfametoxazol en combinación con un carbapenem, ceftriaxona o amikacina [8,9].

La nocardiosis cutánea presenta un reto diagnóstico debido a su baja incidencia y su presentación poco específica que recuerda a otras infecciones cutáneas bacterianas o fúngicas. Presentamos el caso de un paciente inmunocomprometido por diabetes y EPOC tratada con corticoterapia prolongada (prednisona 30mg/24h), siendo ambos factores de riesgo para la infección por *Nocardia* y constituyendo el primer caso publicado en la literatura de nocardiosis cutánea por *N. nova* en un paciente de estas características. En nuestro caso, creemos que la poda del jardín pudo haber sido el origen más probable de la infección. Dada la creciente incidencia de enfermedades crónicas y pacientes inmunosuprimidos en nuestro medio creemos que el presente caso puede ayudar a otros centros a la temprana identificación de esta entidad clínica poco frecuente pero grave, favoreciendo una detección precoz y una antibioterapia dirigida correcta.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Helena Gómez Herrero por su aporte en la selección e interpretación de las imágenes radiológicas y a el Dr. Miguel Fernández Huerta por la ayuda prestada en la secuenciación e interpretación de los resultados.

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

1. CLSI. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard—Second Edition. CLSI document M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2011.
2. Duggal SD, Chugh TD. Nocardiosis: a neglected disease. Medical Principles And Practice. 2020;29(6):514-23. <https://doi.org/10.1159/000508717>
3. Wilson JW. Nocardiosis: Updates and Clinical Overview. Mayo Clinic Proceedings. 2012;87(4):403-7. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.016>
4. Takiguchi Y, Ishizaki S, Kobayashi T, Sato S et al. Pulmonary Nocardiosis: A Clinical Analysis of 30 Cases. Intern Med. 2017;56(12):1485-1490. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8163>
5. Doyle C, Costa Blasco M, MacEaney O, Ryan C et al. Disseminated cutaneous nocardia. Int J Dermatol. 2023 Jan;62(1):e29-e31. <https://doi.org/10.1111/ijd.16402>
6. Iotti LR, de Frutos M, Lorenzo-Vidal B, Eiros JM. Disseminated nocardiosis. Rev Esp Quimioter. 2024;37(2):180-2. <http://doi.org/10.37201/req/119.2023>
7. Ramos-E-Silva M, Lopes RS, Trope BM. Cutaneous nocardiosis: A great imitator. Clin Dermatol. 2020 Mar-Apr;38(2):152-159. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.10.009>
8. Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, Medina-Pascual MJ, et al. Epidemiology and susceptibility to antimicrobial agents of the main *Nocardia* species in Spain. J Antimicrob Chemother. 2017 Mar 1;72(3):754-761. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw489>
9. Lenskaya V, DeChavez V, Kaufman B, Caplivski D. Primary cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia nova* with possible Apremilast contribution. IDCases. 2021;24:e01078. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01078>

Fátima Vioque 
Daniel Tena

Absceso esplénico por *Coprobacillus cateniformis*. A propósito de un caso

Sección de Microbiología, Hospital Universitario de Guadalajara, España

Article history

Received: 14 August 2024; Revision Requested: 2 October 2024; Revision Received: 31 October 2024;
Accepted: 19 November 2024; Published: 4 December 2024

Estimado Editor:

Coprobacillus cateniformis se describió por primera vez en el año 2000 por Kegeyama y Benno como un miembro del género *Clostridium* con características similares a *C. ramosum* y *C. spiroforme*. Debe su nombre a la muestra de la que se aisló inicialmente, heces humanas, y a su morfología, formador de cadenas [1]. Es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto, no esporulado, que forma parte de la microbiota intestinal [2]. Constituye una causa excepcional de infección en humanos, habiéndose descrito solamente un caso de bacteriemia [3]. Presentamos un absceso esplénico por *C. cateniformis*, que constituye a día de hoy el segundo caso de infección descrito en la literatura.

Se trataba de un varón de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia, que acudió a urgencias por aumento progresivo de disnea de una semana de evolución y cuadro constitucional de 3 meses de evolución de pérdida de peso y apetito. En la exploración física se observó presión arterial 140/90 mmHg, temperatura de 35.6°C y saturación de oxígeno del 92%. En la analítica destacó: 12.500 leucocitos/mm³ con neutrofilia, PCR 139.3 mg/L y LDH 475 UI/L. Se solicitó una radiografía de tórax en la que se observó un derrame pleural izquierdo. Se realizó una TAC toraco-abdominal que mostró esplenomegalia de 17 cm con lesión ocupante de espacio sugestivo de un absceso y un conglomerado adenopático a nivel de la cadena ilíaca interna derecha. Ingresó por sospecha de síndrome linfoproliferativo asociado a un absceso esplénico. El estudio histológico posterior confirmó que se trataba de un linfoma B difuso de células grandes. Se realizó intervención quirúrgica que consistió en la retirada de adherencias al peritoneo parietal, esplenectomía y apertura del absceso esplénico. Se obtuvo material purulento que se remitió al laboratorio de

microbiología para cultivo en medios convencionales y de micobacterias. En la tinción de Gram de la muestra se observaron abundantes células inflamatorias y bacilos grampositivos. A las 96 horas de incubación, crecieron colonias grises, brillantes, puntiformes y no hemolíticas en las placas de agar feniletanol (PEA) y agar Schaedler incubadas en anaerobiosis (Figura 1). El cultivo en medios aerobios fue estéril. En la tinción de Gram de las colonias se observaron bacilos grampositivos finos y alargados (Figura 2). El aislado se identificó como *C. cateniformis* mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Bruker Daltonik, GmbH, Alemania). El estudio de sensibilidad antimicrobiana se hizo mediante tiras de E-TEST (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Francia) en agar Brucella, obteniendo las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias: penicilina 0,5 mg/L, amoxicilina/ácido clavulánico 0,125 mg/L, cefotaxima 1 mg/L, piperacilina/tazobactam 0,5 mg/L, ertapenem 0,19 mg/L, imipenem 0,064 mg/L, meropenem 0,38 mg/L, clindamicina >256 mg/L, metronidazol 0,125 mg/L, vancomicina 2 mg/L y moxifloxacino 1 mg/L. En el hemocultivo creció un estafilococo coagulasa negativo que se consideró como contaminante. El cultivo de micobacterias tras 6 semanas de incubación fue estéril. Se pautó tratamiento antibiótico con meropenem (1 g/8h i.v.) 3 días antes de la intervención. Tras el resultado del cultivo, se decidió cambiar meropenem por amoxicilina-clavulánico (2 g/8h i.v.). La evolución clínica del absceso fue satisfactoria sin presentar complicaciones abdominales. El paciente fue dado de alta manteniendo amoxicilina-clavulánico durante 7 días más, completando una duración total de 10 días.

Los abscesos esplénicos son un hallazgo poco común y difícil de diagnosticar, cuya evolución puede complicarse con derrames pleurales, abscesos en otros órganos y peritonitis por su ruptura [4]. Los agentes causales más frecuentes son *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, y en menor medida *Mycobacterium tuberculosis* [5,6]. La presencia de bacterias anaerobias es poco común. En nuestro caso, resultó muy llamativo el aislamiento en cultivo puro de una bacteria anaerobia que hasta la fecha

Correspondencia:

Fátima Vioque

Sección de Microbiología, Hospital Universitario de Guadalajara.

C/ Donante de sangre s/n 19002 Guadalajara, España

E-mail: fvioque@sescam.jccm.es

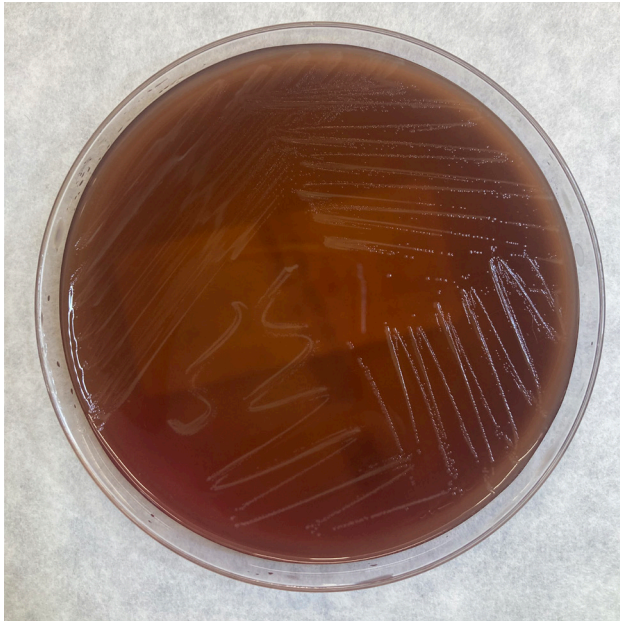


Figura 1 Crecimiento de *Coprobacillus catenaformis* en agar Schaedler.

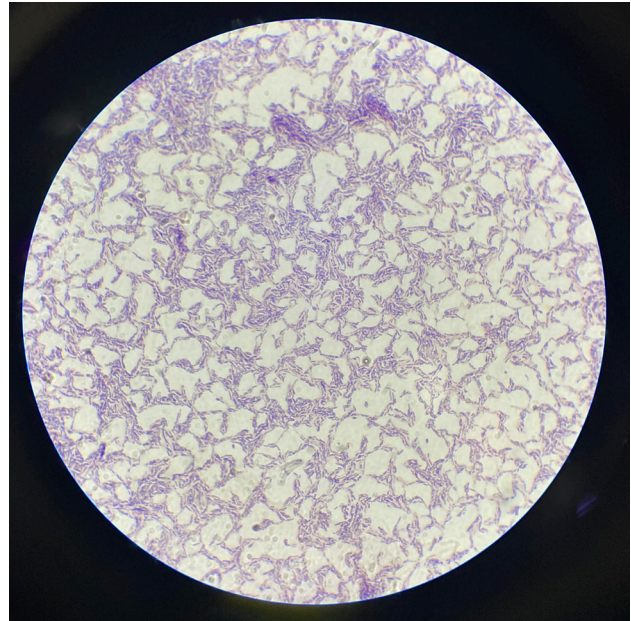


Figura 2 Tinción de Gram de *Coprobacillus catenaformis*.

solo se había descrito como agente causal de infección en humanos en un solo paciente. Se trató de un enfermo inmunodeprimido con cáncer de pulmón que desarrolló una bacteriemia [3]. Cabe destacar que nuestro paciente también era inmunodeprimido. La vía más común de formación de un absceso esplénico es la diseminación hematogena [4]. En nuestro caso, se obtuvo un hemocultivo en el que solamente se aisló un contaminante tras 7 días de incubación. No podemos asegurar el origen de la infección, pero es probable que pudiera estar relacionado con una bacteriemia transitoria que no se detectó.

Nuestra cepa creció al cabo de 4 días. Por este motivo, *C. catenaformis* puede no aislarse si los cultivos no se incuban de forma prolongada. La secuenciación del 16S rDNA ha demostrado ser un procedimiento seguro para su identificación [1,3]. Nuestra cepa fue identificada mediante MALDI-TOF, que podría ser una alternativa útil y rápida. Dada la rareza de esta bacteria, existe poca información sobre su perfil de sensibilidad. Los siguientes antibióticos mostraron actividad in vitro en el aislado que presentamos: penicilina, amoxicilina/clavulánico, cefotaxima, piperacilina/tazobactam, ertapenem, imipenem y metronidazol. La evolución clínica de nuestro paciente fue satisfactoria con amoxicilina-clavulánico. De la misma manera, la bacteriemia descrita previamente evolucionó favorablemente tras tratamiento con piperacilina/tazobactam [3]. Esto puede indicar que los betalactámicos pueden ser una buena opción terapéutica. Sin embargo, es importante obtener más información en futuros casos para determinar las mejores posibilidades de tratamiento.

En resumen, *C. catenaformis* debería considerarse como agente causal de infección en humanos, especialmente en pa-

cientes inmunodeprimidos. Al ser una bacteria anaerobia y de crecimiento lento, es posible que esté infradiagnosticada si el tiempo de incubación de los cultivos no se prolonga.

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

1. Kegeyama, A., Et Benno, Y. *Coprobacillus catenaformis* gen. nov., sp. nov., a new genus and species isolated from human feces. *Microbiol Immunol.* 2000; 44(1), 23-28. doi: 10.1111/j.1348-0421.2000.tb01242.x.
2. El-Salhy, M. Intestinal bacteria associated with irritable bowel syndrome and chronic fatigue. *Neurogastroenterol Motil.* 2023; 35(9), e14621. doi: 10.1111/nmo.14621.
3. Heo, W. Y., Lee, J. K., Chung, Y. N., Yoo, I.Y., Kang, O. K., Sung, D. H. et al. First case of bacteriemia caused by *Coprobacillus catenaformis*. *Ann Lab Med.* 2020; 40(5), 421. doi: 10.3343/alm.2020.40.5.421_
4. Chun CH, Raff MJ, Contreras L, Varghese R, Waterman N, Daffner R, Melo JC. Splenic abscess. *Medicine (Baltimore).* 1980; 59(1), 50-65. doi: 10.1097/00005792-198001000-00003.

5. Llenas-García, J., Fernández-Ruiz, M., Caurcel, L., Enguita-Valls, A., Vila-Santos, J., Et Guerra-Vales, J. M. Splenic abscess: a review of 22 cases in a single institution. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20(5), 537-539. doi: 10.1016/j.ejim.2009.04.009.
6. Lee, W. S., Choi, S. T., Et Kim, K. K. Splenic abscess: a single institution study and review of the literature. *Yonsei Med J.* 2011; 52(2), 288-292. doi: 10.3349/ymj.2011.52.2.288

María José Muñoz-Davila^{1,2} 
Carmen Candel-Perez¹ 
Eva García Villalba³ 
María Angeles Muñoz Pérez³

Prevalence of anal infection by human papillomavirus in men who have sex with men and its associated clinical and epidemiological factors

¹Microbiology Laboratory. General University Hospital Reina Sofia. Murcian Health Service, Spain.
²Department of Genetics and Microbiology. University of Murcia, Spain.
³Infectious Disease Unit. General University Hospital Reina Sofia. Murcian Health Service, Spain.

Article history

Received: 20 August 2024; Revision Requested: 2 October 2024; Revision Received: 3 October 2024;
Accepted: 21 October 2024; Published: 25 November 2024

Sir,

We are writing to address findings from a recent study investigating the prevalence and incidence of multiple genotype anal Human Papillomavirus (HPV) infections among men who have sex with men (MSM) in our healthcare area concerning clinical and sociodemographic factors. HPV plays a crucial role in the etiopathogenesis of most anogenital neoplastic processes [1], making understanding its epidemiological variations essential. MSM have a significantly increased risk of developing anal cancer, particularly when HIV infection is also present [2].

Our retrospective descriptive study analyzed data from the initial HPV screening conducted between March and December 2023, focusing on rectal swabs from MSM patients attending our hospital's Infectious Diseases Unit. The method employed for HPV detection was the Anyplex™ II HPV 28 detection assay (Seegene, Republic of Korea). The electronic medical records were evaluated, and data on age, nationality, toxic habits, antibody detection, Mantoux test, anal cytology, and the detection of other sexually transmitted diseases (STDs) (Allplex™ STI Essential Assay, Seegene, Republic of Korea) in pharyngeal and rectal swabs and urine were recorded. The data were analyzed using Power BI (Microsoft) and SPSS. Chi-square values with $p < 0.05$ were considered significant.

Among the 214 MSM participants (average age: 40 ± 10.4 years), 63.1% were HIV positive (only 3% exhibited a viral load > 1000 copies/mL. In contrast, 76.3% had an undetectable viral load, while 20.7% showed a suppressed viral load), while the remainder were receiving pre-exposure prophylaxis (PrEP). A total of 43% had antibodies against *Treponema pallidum*, and 31.8% had a positive tuberculin skin test. The detection rates for other STDs via multiplex PCR in pharyngeal and rectal swabs and urine were 6.1%, 29.6% and 14%, respectively. No-

tably, only 11.3% of patients exhibited abnormal anal intraepithelial cytology (AIC).

A total of 169 (79%) tested positive for HPV. Among these, 45 (26.6%) had an infection with a single HPV genotype. The prevalence rates for High-Risk HPV (HR-HPV), High and Low-Risk HPV (HLR-HPV), and Low-Risk HPV (LR-HPV) were 31.3%, 56.2%, and 12.4%, respectively. The most common genotypes identified were types 53 (23%), 68 (21.3%), 42 (18.9%), 6 (18.3%), and 44 (18.3%). A total of 124 (73.4%) patients were co-infected with two or more different HPV genotypes. In this group, 45 (26.6%) patients had the presence of five or more genotypes, as shown in Table 1. Statistical analysis revealed that the probability of having an HPV infection was significantly higher in patients with antibodies against *Treponema pallidum* and hepatitis C virus. Additionally, the probability of infection with certain HPV genotypes was higher in those with coinfections with other STIs and in patients with abnormal AIC. *Treponema pallidum* antibodies and abnormal AIC were also found to be risk factors for oropharyngeal HPV infection in people living with HIV in our country [3].

This study's findings underscore the high prevalence (79%) of HPV infections and the substantial occurrence (73.3%) of multiple HPV genotypes, with a high prevalence of HLR-HPV genotypes detected. When comparing our results with various studies conducted in our country [4,5], two facts should be highlighted. Firstly, genotype 16 was notably absent from the top five genotypes identified in our cohort of MSM. Secondly, there was a higher proportion of HLR-HPV genotypes. When investigating these two findings, we realized that the most prevalent genotypes detected in our study were not included in the nonavalent vaccine. In our cohort, all patients aged 26 years or younger (7%) were vaccinated against HPV with the nonavalent vaccine, as they met the criteria established by the Murcian Health System for vaccine funding. Older patients (83%) were strongly encouraged to receive the vaccine; however, they had to purchase it independently. We do not have

Correspondence:
María José Muñoz-Davila
General University Hospital Reina Sofia. Murcian Health Service. University of Murcia.
Avenida Intendente Jorge Palacios, 1, 30003 Murcia, Spain
E-mail: mariajose.munoz5@um.es

Number of genotypes detected	N	%
1	45	26.6
2	32	18.9
3	32	18.9
4	45	8.9
5	16	9.5
6	12	7.1
7	6	3.6
8	3	1.8
9	4	2.4
10	3	1.8
11	1	0.6
Total	169	100

records of how many of these older patients were not vaccinated, but based on our results, this number is likely low [6].

Our study has several limitations. The molecular detection methods employed in other studies have demonstrated varying sensitivities and targeted different genotypes [7]. The affordability of the nonavalent vaccine could influence the genotype distribution, as demonstrated [6]. Finally, geographical and regional variations may influence the results of unicentric studies.

In conclusion, our study contributes valuable insights into the local epidemiology of anal HPV among MSM, supporting the optimization of clinical management strategies and the development of targeted prevention interventions to reduce the burden of HPV-related complications in this vulnerable population.

The authors state that this article is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. This study was approved by the Ethical Committee of our institution.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to all the technical staff who collaborated in the assays performed.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no have conflict of interest.

REFERENCES

- de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664–70.
- Rossotti R, Nava A, Baiguera C, Calzavara D, D'Amico F, Fanti D, et al. High prevalence of anal papillomavirus infection in men who have sex with men PrEP users. *Sex Transm Infect.* 2022 Jul 26;sextrans-2022-055447. doi: 10.1136/sextrans-2022-055447.
- Hidalgo-Tenorio C, Calle-Gómez I, Moya-Megías R, Rodríguez-Granges J, Omar M, López Hidalgo J, García-Martínez C. HPV Infection of the Oropharyngeal, Genital and Anal Mucosa and Associated Dysplasia in People Living with HIV. *Viruses.* 2023 May 15;15(5):1170. doi: 10.3390/v15051170.
- Rodríguez-Álvarez MI, Gómez-Urquiza JL, Husein-El Ahmed H, Al-bendín-García L, Gómez-Salgado J, Cañadas-De la Fuente GA. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Oct 10;15(10):2210. doi: 10.3390/ijerph15102210.
- Torres M, González C, del Romero J, Viciano P, Ocampo A, Rodríguez-Fortúnez P, et al. Anal human papillomavirus genotype distribution in HIV-infected men who have sex with men by geographical origin, age, and cytological status in a Spanish cohort. *J Clin Microbiol.* 2013 Nov;51(11):3512-20. doi: 10.1128/JCM.01405-13.
- Díez-Domingo J, Sánchez-Alonso V, Villanueva RJ, Acedo L, Tuells J. Impact of a Gender-Neutral HPV Vaccination Program in Men Who Have Sex with Men (MSM). *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 22;18(3):963. doi: 10.3390/ijerph18030963.
- Torres M, Silva-Klug A, Ferrer E, Saumoy M, Trenti L, Tous S, et al. Detecting anal human papillomavirus infection in men who have sex with men living with HIV: implications of assay variability. *Sex Transm Infect.* 2023 May;99(3):187-190. doi: 10.1136/sextrans-2021-055303.

Laura Rita Iotti¹ 
Mónica de Frutos¹ 
Irene Bermúdez-Castellanos² 
Verónica Rodríguez López¹
José M. Eiros¹ 

Visión microbiológica de la cavidad anoftálmica

¹Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

²Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Río Hortega, C. Dulzaina, 2, 47012, Valladolid, España.

Article history

Received: 8 September 2024; Revision Requested: 2 October 2024; Revision Received: 3 October 2024;
Accepted: 21 October 2024; Published: 21 November 2024

Estimado Editor:

La primera descripción de la microbiota de la superficie ocular surge del cultivo microbiano documentado por primera vez en 1930 [1]. Es sabido que las lágrimas y párpados constituyen una barrera entre el ojo y su entorno, determinando una superficie ocular paucibacteriana conformada, en condiciones de integridad anatómica, por bacterias residentes como los estafilococos coagulasa negativos, principalmente, y en menor medida *Propionibacterium* spp., *Streptococcus* spp. y *Corynebacterium* spp. [2]. Ahora bien, el estudio de la composición del microbioma ocular a través de la secuenciación amplía el conocimiento de los microorganismos presentes y se extiende más allá de las bacterias cultivables.

Los estudios han demostrado diversidad de factores que pueden influir en la variabilidad microbiana tales como el uso de lentillas, alteraciones locales como ojo seco, disfunción de glándulas de Meibomio, enfermedades sistémicas como la diabetes [2] y el impacto de las prótesis oculares, que es el objeto de esta aportación.

Se define cavidad anoftálmica como la cavidad orbitaria en ausencia de globo ocular [3]. Los pacientes anoftálmicos están distribuidos a nivel mundial, y la incidencia se estima en 2,8 personas por cada 100.000 habitantes [4]. La necesidad de enucleación/evisceración ocular puede ser por traumatismo, tumor o malformación congénita.

La pérdida del globo ocular supone un impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen y, el uso de prótesis oculares (PO), que representa en gran medida una recuperación estética y preserva el tono muscular palpebral, supone un factor de riesgo de inflamación local. Esta respuesta inflamatoria se presenta clínicamente con aumento de volumen y viscosidad de las secreciones, si se compara con el ojo

contralateral sano [5]. El incremento crónico de esta secreción conjuntival provoca incomodidad, irritación y otras molestias oculares en el paciente.

El uso de PO en una celda ocular vacía comporta un cambio en la microbiota y la colonización de la cavidad anoftálmica por microorganismos incluso potencialmente patógenos no es infrecuente. Influyen diversos factores: estimulación de la prótesis ocular al saco conjuntival, secreción conjuntival acumulada entre la superficie posterior de la prótesis y la cavidad anoftálmica, disfunción de las glándulas de Meibomio [6] y transporte de microorganismos por el acto de manipulación (colocación y retirada de prótesis). La rugosidad superficial de las PO puede influir en la formación de biopelículas [7] y la estructura microporosa de los materiales de elaboración pueden ser el nicho adecuado para bacterias oportunistas. En la actualidad el material más utilizado para la fabricación de las PO es el plástico de polimetilmetacrilato, más conocido como PMMA por sus siglas, aunque en algunos países como Alemania se continúa con la fabricación de prótesis de vidrio [8].

Los microorganismos identificados en cultivos bacterianos de portadores de PO no sólo incluyen las bacterias grampositivas usualmente presentes, sino también bacterias gramnegativas de los géneros *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp. [9], condicionando disbiosis ocular. Los estudios han demostrado que la microbiota ocular dominante de los sujetos sanos es más estable que la de los usuarios de PO, lo que indica que se produce un cambio inevitable del entorno metabólico asociado a esta condición [9]. Además, se ha demostrado que las cavidades anoftálmicas presentan una mayor densidad de microorganismos.

Con el objetivo de conocer la microbiota de la cavidad anoftálmica de pacientes sin signos clínicos de infección y que asisten a revisión oftalmológica en nuestro hospital, entre octubre y diciembre 2023 se analizaron 70 muestras de 70 pacientes, recogidas en hisopo flocado en medio de Amies líquido, procedentes del alvéolo anoftálmico. Se sembraron en

Correspondencia:

Laura Rita Iotti
Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Río Hortega, C. Dulzaina, 2,
47012, Valladolid, España.
E-mail: lriotti@saludcastillayleon.es

Tabla 1		
Microorganismos aislados en cultivo		
Microorganismo	n	%
Estafilococos coagulasa-negativos	19	25,68%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	
Estafilococo coagulasa positivo	7	9,46%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	
<i>Corynebacterium</i> spp.	15	20,27%
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	3	
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	2	
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	
<i>Corynebacterium accolens</i>	1	
<i>Cutibacterium</i> spp.	8	10,81%
<i>Cutibacterium acnes</i>	7	
<i>Cutibacterium avidum</i>	1	
<i>Streptococcus</i> spp.	6	8,10%
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	
Otros géneros	19	25,68%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	2	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	
<i>Rothia dentocariosa</i>	1	
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	1	
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	
<i>Dolosigranulum pigrum</i>	1	
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	1	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	
Total	74	100,00%

medios de cultivo agar sangre, agar chocolate, agar brucella y caldo tioglicolato con resazurina, posteriormente res sembrado. Se incubaron en condiciones de aerobiosis y anaerobiosis y se examinaron diariamente las placas durante 5 días. Se procedió

a la visualización de colonias e identificación de microorganismos por espectrometría de masas (MALDI-TOF Vitek MSR).

De las 70 muestras 51 (72,9%) resultaron positivas, con el aislamiento de algún microorganismo. 19 (27,1%) muestras resultaron negativas. En 16 muestras (22,9%) se aisló más de un microorganismo.

Se aislaron 74 microorganismos: 26 (35,1%) del género *Staphylococcus*, 15 (20,3%) del género *Corynebacterium*, 8 (10,8%) del género *Cutibacterium*, 6 (8,1%) del género *Streptococcus*. Entre las bacterias gramnegativas destaca principalmente en nuestra serie *Pseudomonas aeruginosa* con 4 aislados (5,4%). En la Tabla 1 se expone la totalidad de los microorganismos aislados en cultivo.

El cultivo reveló la riqueza y diversidad de microorganismos en las cavidades anoftálmicas; que sugiere un vínculo potencial entre la microbiota, la salud y la enfermedad ocular. En nuestro estudio encontramos *S. epidermidis* y *S. aureus* como los microorganismos más frecuentemente aislados, similar a los resultados de Altin Ekin *et al.* [6]. Los estafilococos se consideran también los patógenos más importante en las infecciones protésicas. *S. epidermidis* tiene reconocida capacidad de adherirse y proliferar en la rugosidad y microporosidad de la superficie protésica, secretando matriz extracelular viscosa que lo protege de los antibióticos, así como de los mecanismos de defensa del huésped; comportándose como patógeno oportunista.

Los pacientes de nuestro estudio se encontraban sin signos de infección clínica al momento de la recogida de muestra; sin embargo, en más del 70% de las muestras recogidas se aislaron microorganismos, algunos de ellos clásicamente considerados como patógenos, aunque en estos pacientes no se documentó clínica franca.

Estos hallazgos parecen desdibujar la, hasta ahora, clara separación entre microbiota saprofita y patógena, aunque la presencia de disconfort en estos pacientes podría asociarse a disbiosis presente en ese alvéolo anoftálmico y que, a mayor secreción, mayor densidad microbiana y peor confort ocular [10], quizá como antesala a la presencia de clínica clara. Por otro lado, es un hecho que la ausencia de segregación se asocia con una mayor sensación de bienestar para el usuario de PO [10].

Se puede concluir afirmando la compleja relación entre la celda vacía y la prótesis, así como los cambios fisiopatológicos que ocurren (disfunción de las glándulas de Meibomio, estrés inflamatorio, secreción/sequedad, efectos adversos de la microbiota ocular dominante) representan un desafío en la búsqueda del confort ocular de estos pacientes y en la prevención de complicaciones infecciosas que condicionan la eventual retirada del dispositivo.

Una limitación de nuestros resultados pudiera ser la ausencia de cultivo de las muestras en medios específicos para crecimiento fúngico.

La presente contribución constituye una aproximación a la exploración de esta peculiar cavidad.

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

1. McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears. *Exp Eye Res.* 2013; Dec; 117:53-61. doi: 10.1016/j.exer.2013.07.014
2. Gomes JAP, Frizon L, Demeda VF. Ocular Surface Microbiome in Health and Disease. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020 Dec;9(6):505-511. doi: 10.1097/APO.0000000000000330
3. Borrelli M, Geerling G, Spaniol K, Witt, J. Eye Socket Regeneration and Reconstruction. *Curr Eye Res* 2020; 45: 253-264. doi: 10.1080/02713683.2020.1712423
4. Padilla-García EG, Ardito R, Valenzuela-Arellano A, Medina A, Vera-Torres AM, Graue-Moreno G. Consenso de la Sociedad Iberoamericana de Oculoplástica para la selección del implante ideal en la cavidad anoftálmica. *Rev. mex. oftalmol* vol.94 no.1 Ciudad de México ene./feb. 2020 Epub 25-Jun-2021. doi: 10.24875/RMO.M20000093
5. Pine KR, Sloan B, Stewart J, Jacobs RJ. The response of the anophthalmic socket to prosthetic eye wear. *Clin Exp Optom.* 2013 Jul;96(4):388-93. doi: 10.1111/cxo.12004
6. Altin Ekin M, Karadeniz Ugurlu S, Kahraman HG. Meibomian Gland Dysfunction and Its association with Ocular Discomfort in Patients with Ocular Prosthesis. *Eye Contact Lens.* 2020 Sep;46(5):285-290. doi: 10.1097/ICL.0000000000000646
7. Guiotti AM, da Silva EVF, Catanoze IA, de Carvalho KHT, Malavazi EM, Goiato MC, dos Santos DM, de Almeida MTG. Microbiological analysis of conjunctival secretion in anophthalmic cavity, contralateral eye and ocular prosthesis of patients with maxillofacial abnormalities. *Letters in Applied Microbiology*, Volume 66, Issue 2, 1 February 2018, Pages 104-109. doi: <https://doi.org/10.1111/lam.12830>
8. Fernández Hermida R, Berasategui Fernández B. Cavidad anoftálmica y prótesis oculares. *Sociedad Española de Cirugía Plástica Ocular y Orbitaria.* 1st ed. Bilbao: MaLine S.L.; 2016.
9. Zhao H, Chen Y, Zheng Y, Xu J, Zhang C, Fu M, Xiong K. Conjunctival sac microbiome in anophthalmic patients: Flora diversity and the impact of ocular prosthesis materials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Mar 7; 13:1117673. doi: 10.3389/fcimb.2023.1117673
10. Toribio A, Marrodán T, Fernández-Natal I, Martínez-Blanco H, Rodríguez-Aparicio L, Ferrero MÁ. Study of conjunctival flora in anophthalmic patients: influence on the comfort of the socket. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Aug;255(8):1669-1679. doi: 10.1007/s00417-017-3708-8