



# Perfil de resistencia a antimicrobianos de aislamientos clínicos de *Clostridium*, *Paeniclostridium* y *Paraclostridium* spp. (2015-2020)

Antimicrobial resistance profile of clinical isolates of *Clostridium*, *Paeniclostridium* and *Paraclostridium* spp. (2015-2020)

Fabiola Rodríguez-Mena, Carlos Quesada-Gómez\*

## RESUMEN

**Introducción:** Los géneros *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* comprenden bacterias anaerobias, Gram positivas y formadoras de esporas, ampliamente distribuidas en el ambiente y en la microbiota humana. Su capacidad de producir diversas toxinas y su frecuente exposición a antimicrobianos les confiere relevancia clínica en múltiples tipos de infecciones. **Objetivo:** Analizar los perfiles de resistencia a 11 antimicrobianos en aislamientos clínicos de estos géneros bacterianos. **Metodología:** Se efectuó una búsqueda sistemática en PubMed de artículos publicados entre 2015 y 2020 que reportaran datos de resistencia antimicrobiana. **Resultados:** La mayor resistencia se observó frente a moxifloxacina, mientras que tigeciclina mostró la menor. Los aislamientos con mayores niveles de resistencia provinieron de heridas traumáticas y de casos de bacteriemia. Un hallazgo consistente fue la menor resistencia en *C. perfringens* comparado con otras especies. En contraste, *C. innocuum* destacó por la presencia de una cepa multirresistente, con resistencia a penicilina, clindamicina y amoxicilina-ácido clavulánico, además de su resistencia intrínseca a vancomicina. **Conclusión:** Estos resultados subrayan la necesidad de una vigilancia activa y continua de los perfiles de resistencia en bacterias anaerobias, dado que dichas pruebas no se realizan rutinariamente en los laboratorios clínicos.

**Palabras clave:** *Clostridium*, *Paraclostridium*, *Paeniclostridium*, resistencia, antibióticos.

\* Facultad de Microbiología y Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica

Recepción: 08/10/2024. Aceptación: 21/05/2025

**Cómo citar este artículo:** Rodríguez Mena F, Quesada-Gómez C. Perfil de resistencia a antimicrobianos de aislamientos clínicos de *Clostridium*, *Paeniclostridium* y *Paraclostridium* spp. (2015-2020). Hechos Microbiol. 2025;16(2). DOI: 10.17533/udea.hm.v16n2a02

## ABSTRACT

**Background:** The genera *Clostridium*, *Paraclostridium*, and *Paeniclostridium* comprise Gram-positive, spore-forming, anaerobic bacteria widely distributed in the environment and human microbiota. Their ability to produce a broad range of toxins and their frequent exposure to antimicrobials confer high clinical relevance in diverse infections. **Objective:** To analyze resistance profiles to 11 antimicrobials in clinical isolates of these genera. **Methods:** A search and review of articles published in the period 2015-2020 in PubMed was carried out. **Results:** The highest resistance was observed against moxifloxacin, while tigecycline showed the lowest. Isolates with the highest resistance levels were mainly derived from traumatic wounds and bacteremia. A consistent finding was the comparatively lower resistance of *C. perfringens* compared to other species. Conversely, a *C. innocuum* strain exhibited a multidrug-resistant profile, with resistance to penicillin, clindamycin, and amoxicillin-clavulanic acid, in addition to its intrinsic resistance to vancomycin. **Conclusion:** These findings highlight the importance of active and continuous surveillance of antimicrobial resistance profiles in anaerobic bacteria, especially since such analyses are not routinely performed in clinical laboratories.

**Keywords:** *Clostridium*, *Paraclostridium*, *Paeniclostridium*, resistance, antibiotics

## Introducción

El género bacteriano *Clostridium* se compone de bacilos Gram positivos anaerobios y productores de endosporas. Los clostridios son ubicuos en suelos, aguas residuales, sedimentos marinos y el tracto intestinal. En el tracto intestinal, habitan como parte de la microbiota normal tanto en humanos como en animales, y están presentes en aproximadamente el 70% de los seres humanos. La mayoría de las especies de *Clostridium* son anaerobios obligados, con la excepción de cepas aerotolerantes que incluyen especies tales como *C. tertium*, *C. perfringens*, *H. histolyticum* y *C. innocuum* [1].

Los clostridios constituyen un grupo filogenéticamente heterogéneo. Estudios taxonómicos recientes han permitido su reorganización en nuevos géne-

ros, como *Paeniclostridium*, *Paraclostridium*, *Hathewaya* y *Thomasclavelia*, donde se reclasificaron especies de importancia clínica, como *Paeniclostridium sordellii*, *Paraclostridium bifementans*, *Thomasclavelia ramosa* (antes *C. ramosum*) y *Hathewaya histolytica* (antes *C. histolyticum*) [2-4]. Estos clostridios pertenecen al filo Firmicutes, clase Clostridia.

La importancia clínica en humanos de *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* se debe al desarrollo de intoxicaciones e infecciones invasivas. Las primeras son causadas por la producción endógena de toxinas o por el consumo de toxinas preformadas. Las infecciones invasivas, por otra parte, pueden originarse por la llegada de la microbiota intestinal a otros sitios anatómicos o por la contaminación de heridas traumáticas con tierra [1]. Las patologías histotóxicas causadas por las especies de *Clostridium*, *Paeniclostridium* y *Paraclostridium* spp. se caracterizan por ser agresivas y necrotizantes, debido a la acción de proteasas, fosfolipasas y citotoxinas. Estas patologías se pueden dar por especies como *C. perfringens*, *C. septicum*, *C. tertium*, *C. innocuum*, *P. sordellii*, *Thomasclavelia ramosa* y *H. histolytica*, entre otros [5].

En cuanto a los aspectos clínicos de estas especies, las más frecuentemente aisladas permiten considerar que *C. perfringens* es el principal responsable de infecciones de tejidos blandos como la celulitis, la miositis supurativa y la mionecrosis con formación de gas, también conocida como gangrena gaseosa [6], *P. sordellii* está asociado a síndrome de shock tóxico fatal posterior a partos o abortos inducidos. Esta infección es usualmente fatal con rápida progresión a daño multiorgánico y se caracteriza por hipotensión, taquicardia, edema, hemoconcentración, reacción leucemoide y falta de fiebre [7]; *H. histolytica* se ha reportado en casos de celulitis, abscesos y endocarditis en usuarios de drogas intravenosas [8]; *C. tertium* es un agente asociado a bacteremias [9]; *C. innocuum* se asocia a infecciones extraintestinales y a bacteriemia en pacientes inmunocomprometidos [10], y *T. ramosa* puede causar abscesos, peritonitis, bacteriemia y otitis media crónica [8].

El tratamiento antimicrobiano para *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium*, *Thomasclavelia* y *Hathewaya* spp. tiende a ser inicialmente empírico, con la administración de penicilina, metronidazol, cloranfenicol, cefoxitina o clindamicina [8,11]. En caso de realizar la

Prueba de Sensibilidad a Antimicrobianos (PSA) a un aislamiento clínico, se recomienda para los anaerobios Gram positivos la evaluación de la resistencia a ampicilina, penicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina, metronidazol, carbapenems (imipenem), cefalosporinas (cefotetán, cefoxitina), vacomicina y fluoroquinolonas (moxifloxacina) [12].

El método de referencia para la prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos recomendado por el CLSI, para *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paenclostridium* spp., es la microdilución en caldo o la macrodilución en agar. Todos estos métodos requieren mantener una atmósfera anaerobia estable durante la incubación y un período de incubación no menor a 48-72 horas. Esto podría explicar parcialmente por qué no se realiza la PSA de manera rutinaria a los aislamientos clínicos de estas bacterias anaerobias [13].

La resistencia a antimicrobianos es uno de los principales retos de salud pública en la actualidad. El uso indiscriminado e incorrecto de estos medicamentos ha acelerado y aumentado peligrosamente la distribución global de la resistencia a antimicrobianos, resultando en un incremento de infecciones multirresistentes que no pueden ser tratadas. Esta problemática es particularmente relevante en el caso de las bacterias anaerobias, para las cuales la PSA no se implementa de manera rutinaria en los laboratorios clínicos de los centros de atención en salud.

## Metodología

Para abordar este tema de la resistencia a los antimicrobianos en estos géneros de bacterias anaerobias se llevó a cabo una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed con el fin de encontrar porcentajes de resistencia a antimicrobianos, valores de la concentración mínima inhibitoria 50 ( $CMI_{50}$ ) y la concentración mínima inhibitoria 90 ( $CMI_{90}$ ) de especies de los géneros *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paenclostridium* provenientes de aislamientos clínicos humanos. El período de publicación utilizado para delimitar los resultados fue entre 2015 y 2020. Esta ventana temporal se seleccionó intencionalmente para establecer un perfil de resistencia basal antes del impacto global de la pandemia de COVID-19. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda de artículos originales en in-

glés fueron combinaciones de los siguientes términos: “antibiotic resistance”, “*Clostridium*”, “*Paraclostridium*”, “*Paenclostridium*”, “clinical isolates”, “anaerobes” y “antimicrobial susceptibility”. También se incluyeron en la búsqueda palabras asociadas a posibles orígenes de los aislamientos como “skin”, “soft tissue”, “osteomyelitis”, “wounds”, “bacteremia”, “surgical site” y “trauma”. Se excluyó información de la resistencia a antimicrobianos de *C. tetani*, *C. botulinum* y *Clostridio-*des difficile**, ya que las recomendaciones de tratamiento, diagnóstico y abordaje terapéutico son muy diferentes a las demás especies de Clostridia.

Los datos obtenidos se compilaron y fueron organizados para obtener perfiles de resistencia. Además, se realizó el cálculo de un porcentaje de resistencia único para los antimicrobianos que presentaron un porcentaje de resistencia reportado en dos o más artículos. Para esto, se tomaron todos los artículos que reportaron el antimicrobiano en específico y se sumó la cantidad de aislamientos que ensayaron contra el antimicrobiano. Una vez que se obtuvo el número total de aislamientos (n), se procedió a calcular el total de aislamientos resistentes mediante la suma del número de aislamientos reportados como resistentes en cada trabajo. Con estos dos valores se determinó el porcentaje de resistencia.

## Resultados

### PERFILES DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

En la revisión bibliográfica se identificaron 29 artículos científicos que cumplieron con los criterios de inclusión. Esto permitió documentar los porcentajes de resistencia, el percentil 50 de la concentración mínima inhibitoria ( $CMI_{50}$ ) y el percentil 90 ( $CMI_{90}$ ) de 11 antimicrobianos diferentes a lo largo del período 2015-2020. En general, los antimicrobianos más evaluados y reportados fueron metronidazol, clindamicina, penicilina e imipenem.

Dado que los porcentajes de resistencia pueden abarcar rangos muy amplios, influenciados por la variación en la cantidad de aislamientos de cada estudio, se calculó un porcentaje de resistencia único para cada antimicrobiano a partir de la información consolidada de todos los artículos, además de presentar los valores reportados individualmente (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Perfiles de resistencia para *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* spp. aislados de muestras clínicas humanas para 11 antimicrobianos y publicados en artículos entre los años 2015 y 2020

Antimicrobiano	Total de aislamientos	Porcentaje de resistencia promedio (%)	Rango MIC50	Rango MIC90	Países	Años	Especies evaluadas
Penicilina [10, 14-30]	2279	9,4	0,032-0,5	0,064-96	Taiwán, India, Eslovenia, Singapur, Arabia Saudita, Corea del Sur, España, Alemania, Malasia, Grecia, Hungría, Europa (multicéntrico)	2015-2020	<i>C. innocuum</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>C. clostridioforme</i> , <i>C. hathewayi</i> , <i>T. ramosa</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i> , <i>P. tertium</i>
Amoxicilina + ácido clavulánico [16, 17, 19-21, 24, 29, 30, 31-34]	1021	0,5	0,016-≤1	0,032-2	Croacia, Singapur, Países Bajos, Pakistán, Eslovenia, Japón, Singapur, Arabia Saudita, España, Hungría, Europa (multicéntrico)	2015-2020	<i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. clostridioforme</i> , <i>C. tertium</i> , <i>C. sordellii</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>T. ramosa</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i>
Cefotetan [23, 25]	53	11,3	≤1 - 4	4->128	Corea del Sur, Alemania	2015-2019	<i>C. perfringens</i> , <i>C. tertium</i> , <i>Paeniclostridium bifermentans</i> , <i>C. hathewayi</i> , <i>C. innocuum</i> , <i>C. butyricum</i> , <i>T. ramosa</i> , <i>P. sordellii</i>
Cefoxitina [14, 23, 26, 28, 29, 30, 33-36]	605	2,5	0,25-<8	1,5-64	Corea del Sur, Irán, Estados Unidos, Japón, Grecia, Hungría, Malasia, Europa (multicéntrico)	2015-2020	<i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. butyricum</i> , <i>C. tertium</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>H. histolytica</i> , <i>T. ramosa</i> , <i>P. sordellii</i>
Imipenem [16-20, 23, 24, 27-30, 33, 34, 36-38]	1148	1,0	0,047-<2	0,0125-32	Croacia, Corea del Sur, Singapur, Eslovenia, Estados Unidos, Japón, India, Grecia, España, Malasia, Europa (multicéntrico)		<i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>C. clostridioforme</i> , <i>C. glycolicum</i> , <i>C. tertium</i> , <i>H. histolytica</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i>
Metronidazol [10, 14-21, 23-37, 39-42]	2718	1,6	0,125-4	0,25->256	Taiwán, Irán, Noruega, Singapur, Croacia, India, Eslovenia, Arabia Saudita, Corea del Sur, España, Alemania, Malasia, Grecia, Hungría, Europa, Países Bajos, Pakistán, Japón, Estados Unidos, Francia, Europa (multicéntrico)	2015-2020	<i>C. innocuum</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. bifermentans</i> , <i>C. tertium</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i>

Antimicrobiano	Total de aislamientos	Porcentaje de resistencia promedio (%)	Rango MIC <sub>50</sub>	Rango MIC <sub>90</sub>	Países	Años	Especies evaluadas
Clindamicina [10, 14-25, 27-39, 41]	2593	14,4	0,12-4	0,5->256	Taiwán, Irán, Noruega, Singapur, Croacia, India, Eslovenia, Singapur, Alemania, Malasia, Grecia, Hungría, Europa, Países Bajos, Pakistán, Japón, Corea del Sur, Estados Unidos, España, Francia	2015-2020	<i>C. innocuum</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>C. butyricum</i> , <i>C. paraputrificum</i> , <i>C. tertium</i> , <i>C. ramosum</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i>
Moxifloxacina [16, 20, 23-25, 28, 33, 37]	442	34,8	0,25-2	2-64	Singapur, Corea del Sur, España, Alemania, Grecia, Japón, Estados Unidos	2015-2020	<i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i> , <i>T. ramosa</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i>
Vancomicina [17, 24, 25, 27, 28, 33, 34, 37]	166	14,3	≤0,25-2	0,5-32	Croacia, España, Alemania, Malasia, Grecia, Japón, Estados Unidos	2015-2020	<i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i> , <i>T. ramosa</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i>
Tigeciclina [28, 29, 35-37]	449	0	0,023-<2	0,38-4	Grecia, Hungría, Corea del Sur, Estados Unidos	2016-2020	<i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i>
Linezolid [32-34, 36, 37]	154	ND	0,5-4	1-16	Pakistán, Japón, Estados Unidos	2015-2018	<i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i> , <i>C. innocuum</i> , <i>T. ramosa</i> , <i>P. bifermentans</i> , <i>P. sordellii</i>

## PENICILINA/BENCIPENICILINA

La penicilina es uno de los antibióticos de elección para tratar infecciones por *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* spp. [8,11] y en los artículos revisados se encontraron porcentajes de resistencia para penicilina desde 0% hasta un 91.7%. En cuanto a la  $\text{CMI}_{50}$  se reportó en un rango de 0,032  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -0,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , mientras que la  $\text{CMI}_{90}$  se estableció entre 0,064  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -96  $\mu\text{g}/\text{mL}$  con un porcentaje de resistencia calculado a partir de todos los artículos del 9,4% (**Tabla 1**). Al realizar un análisis por año, se observó que la resistencia fue de 19,7% en 2015, 4,5% en 2017, 7,6% en 2018, 13,6% en 2019 y 11,0% en 2020, con un total de 2279 aislamientos reportados en esos 5 años [10,14-30].

Adicionalmente, al realizar un análisis por especies, aquellas que presentaron los porcentajes más altos de resistencia a la penicilina fueron *C. hathewayi* (91,70%), *C. innocuum* (23%) y *C. perfringens* (7,6%) [10,19,28,29,41]. Por otra parte, las CIMs más bajas

se obtuvieron de 44 aislamientos de *C. perfringens* provenientes de varios órigenes anatómicos (tejidos blandos y abdominales, entre otros). La  $\text{CMI}_{50}$  más alta (0,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) provino de 27 aislamientos de más de 10 especies diferentes obtenidas de bacteriemia, fluidos corporales estériles y abscesos, y la  $\text{CMI}_{90}$  más alta (96  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) se observó en 28 aislamientos de bacteriemia para especies como *C. perfringens*, *C. tertium* y *T. ramosa* [16,23].

## AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO

En la revisión realizada, esta combinación de una amipenicilina y un inhibidor de las betalactamasas presentó un porcentaje de resistencia que osciló entre el 0% y el 6% (**Tabla 1**). Seis de los artículos revisados reportaron sensibilidad de la totalidad de sus aislamientos a este antibiótico [16,17,29,32-34] y el mayor porcentaje de resistencia (6%) fue reportado en 2019 a partir de 17 aislamientos provenientes de diferentes sitios anatómicos tales como abscesos abdominales,

piel y tejidos blandos [24]. Al calcular el porcentaje de resistencia anual, el valor más alto se registró en 2019 (5,9%), disminuyendo posteriormente a 0,1% en 2020 [16,17,19-21,24,29,30,32-34].

Finalmente, los valores de  $\text{CMI}_{50}$  y  $\text{CMI}_{90}$  más bajos reportados se obtuvieron de aislamientos de *C. perfringens* en diferentes tejidos, el valor más alto de  $\text{CMI}_{50}$  provino de 55 aislamientos obtenidos de heridas y muestras de sangre y el  $\text{CMI}_{90}$  más alto se obtuvo de 28 aislamientos de bacteriemias [16,19,34].

#### CEFOTETAN

Solo se encontraron dos artículos donde se documentó una resistencia del 4% y 19%, una  $\text{CMI}_{50}$  de  $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$  a  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  y una  $\text{CMI}_{90}$  de  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  a  $>128 \mu\text{g}/\text{mL}$  (**Tabla 1**) [23,35]. El valor de resistencia calculado con base en los datos fue de 11,3%.

El análisis por especies y orígenes de muestra reveló que los tres valores inferiores de resistencia provinieron de 26 cepas, aisladas de sangre, abscesos y zonas corporales estériles, pertenecientes a diferentes especies. Los valores superiores de resistencia se obtuvieron de aislamientos de *C. perfringens*, *C. tertium*, *Paeniclostridium bifermentans*, *C. butyricum*, *C. innocuum*, *C. butyricum*, *T. ramosa* y *P. sordellii* [23].

#### CEFOXITINA

La resistencia a la cefoxitina varió desde 0% a 25%, con un valor calculado del 2,5% (**Tabla 1**). Tanto el porcentaje de resistencia más alto, como los valores superiores de los rangos de CMIs se obtuvieron de 16 aislamientos de distintas especies (incluyendo *P. bifermentans* y *C. butyricum*) provenientes de traumas. La  $\text{CMI}_{50}$  más baja correspondió a 59 aislamientos de gangrena gaseosa de especies tales como *C. septicum*, *C. tertium*, *C. sporogenes*, *H. histolytica*, *P. sordellii* y *P. bifermentans* [14,18,23,26,28-30,33-36].

#### IMIPENEM

Para el imipenem valor máximo de resistencia fue de 11%, mientras que el valor conjunto de la resistencia calculada de todos los años fue de 1% (**Tabla 1**). Este valor máximo de resistencia se obtuvo de 25 aislamientos de bacteriemia. Aunque para su cálculo se consideraron más de 8 especies diferentes de clostridios, las únicas dos que presentaron resistencia fueron *C. clostridioforme* y *C. glycolicum* [20].

Además, el valor más bajo reportado para el  $\text{CMI}_{50}$  ( $0,047 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) provino de 59 aislamientos de *C. septicum*, *C. sporogenes*, *C. tertium*, *P. bifermentans*, *P. sordellii* y *H. histolytica* obtenidos de casos de gangrena gaseosa [29]. En este contexto, la  $\text{CMI}_{50}$  mayor ( $>2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) se obtuvo de varias especies aisladas de traumas [36]; en el caso del valor inferior de la  $\text{CMI}_{90}$  fue por 44 aislamientos de *C. perfringens* aislados de muestras abdominales y tejidos blandos [19], y la mayor  $\text{CMI}_{90}$  se reportó en 28 aislamientos de *Clostridium* spp. provenientes de bacteriemias [16].

#### METRONIDAZOL

Es uno de los tratamientos de elección para infecciones abdominales, de piel, tejido blando y hueso por bacterias anaerobias [8]. En la revisión de los 28 artículos que evaluaron este antimicrobiano, se encontraron porcentajes de resistencia notablemente heterogéneos, con un porcentaje calculado del 1,6% (**Tabla 1**).

El mayor porcentaje de resistencia fue de 25% de aislamientos provenientes de aspirados purulentos y de sangre. Las especies con mayores reportes de resistencia fueron *P. bifermentans*, *T. ramosa* y *C. perfringens* [10,14-31,23,37,36-42]. Finalmente, los valores de  $\text{CMI}_{50}$  y  $\text{CMI}_{90}$  más bajos se encontraron en 30 aislamientos de *C. innocuum* de diferentes orígenes anatómicos [19].

#### CLINDAMICINA

Para este antibiótico se presentó un rango amplio de resistencia entre 0% y 50%, y un porcentaje calculado de 14,4%, con un rango de  $\text{CMI}_{50}$  de  $0,12 \mu\text{g}/\text{mL}$  a  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  y una  $\text{CMI}_{90}$  de  $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$  a  $>256 \mu\text{g}/\text{mL}$  (**Tabla 1**). El valor más alto de resistencia (50%) se observó en aislamientos de *Clostridium* spp. provenientes de bacteriemias e infecciones abdominales [17]. Al analizar los datos por especie, se identificó un 44% de resistencia en aislamientos de especies como *P. bifermentans*, *C. butyricum* y *C. innocuum* provenientes de heridas traumáticas [36], así como un 41,7% en aislamientos de *C. paraputrisicium* obtenidos de casos de bacteriemias y ascitis [10]. Por otro lado, los valores más bajos de  $\text{CMI}_{50}$  y  $\text{CMI}_{90}$  ( $0,12 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente) se observaron en aislamientos provenientes de infecciones complicadas y severas de tejidos blandos y piel, bacteriemias y abdominales [32]. Finalmente, el valor máximo de  $\text{CMI}_{90}$  ( $>256 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) fue reportado

cuatro veces en tres artículos diferentes en los años 2015 y 2020 [16,28,31].

#### **MOXIFLOXACINA**

Para la moxifloxacina se obtuvo resistencia entre 0%-75,7% y resistencia calculada de 34,8% (**Tabla 1**). Por otro lado, los valores más bajos de  $\text{CMI}_{50}$  y  $\text{CMI}_{90}$  se presentaron en 55 aislamientos obtenidos de heridas y sangre. Además, el valor más alto de  $\text{CMI}_{50}$  se obtuvo a partir de 22 aislamientos de especies distintas a *C. perfringens* y el valor más alto de  $\text{CMI}_{90}$  se obtuvo de especies como *C. perfringens*, *C. tertium*, *T. ramosa* y *P. bifementans* en 28 aislamientos de bacteriemias [16,34,37].

#### **VANCOMICINA**

Se encontró que la vancomicina presentó una resistencia de hasta el 31,8%, una  $\text{CMI}_{50}$  entre  $\leq 0,25 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ , una  $\text{CMI}_{90}$  entre  $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$  y un porcentaje de resistencia calculado de 14,3% (**Tabla 1**). Al calcular los porcentajes de resistencia por año para este antibiótico los resultados se mantuvieron entre 9-15% en cuatro de los años (2016, 2017, 2019 y 2020), mientras que en el 2015 el porcentaje de resistencia fue de 0% y en el 2018 aumentó a 27% [17,24,25,27,28,33,34,37].

#### **LINEZOLID**

Al analizar la CMI se encontró que los valores de  $\text{CMI}_{50}$  fueron de  $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ -  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  y los de  $\text{CMI}_{90}$  fueron de  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ - $16 \mu\text{g}/\text{mL}$  (**Tabla 1**). Los valores inferiores de CMI fueron obtenidos de aislamientos de *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* spp. provenientes de infecciones de tejidos blandos y piel, infecciones intraabdominales y bacteriemias, y los valores superiores provienen de aislamientos de heridas traumáticas, de donde se identificaron especies como *P. bifementans*, *C. butyricum* y *C. innocuum* [32,36].

#### **TIGECICLINA**

Para este antibiótico no se reportó resistencia, con CMIs bajas ( $\text{CMI}_{50}$  entre  $0,023 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $>2 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $\text{CMI}_{90}$  entre  $0,38 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) (**Tabla 1**). Los valores de  $\text{CMI}_{50}$  a través de los años fueron constantes y bajos ( $0,25 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 2015,  $>2 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 2016,  $0,12 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 2018, y  $0,023 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $0,25 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $0,75 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 2020), y los mismo para los valo-

res de  $\text{CMI}_{90}$  ( $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 2015,  $>2 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 2016,  $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 2018, y  $0,38 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $3 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 2020) [28,29,35-37].

#### **DISCUSIÓN**

A partir del análisis realizado se pudo determinar que los principales antibióticos a los que las especies de *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* presentaron resistencia fueron a moxifloxacina (34,8%), seguido de clindamicina, vancomicina, cefotetan, penicilina, cefoxitina, metronidazol, imipenem y, finalmente amoxicilina-ácido clavulánico. Por otro lado, ningún aislamiento analizado presentó resistencia a tigeciclina.

La moxifloxacina y la clindamicina han sido consideradas en la literatura como los dos principales antibióticos cuyo aumento en la resistencia reportada representa una amenaza. De hecho, previo al 2015 se había reportado 34% de resistencia a la moxifloxacina en un estudio de 25 años que mostraba cómo iba en aumento desde 1987 hasta el 2012. En la revisión realizada, el valor de resistencia calculado es similar a los previamente reportados con 34,8% para el período 2015-2020. Esto parece indicar que la resistencia se ha mantenido estable desde 2015; sin embargo, al subdividir los datos por año, se observó que en 2020 alcanzó un máximo, con más del 50% de los 197 aislamientos reportados resistentes a este antibiótico [43, 44]. Los datos presentados en esta revisión (2015-2020) representan la epidemiología de la resistencia a antimicrobianos en Clostridia en el período inmediatamente anterior a la pandemia de COVID-19.

La importancia del análisis realizado en estos años radica en que la presión selectiva ejercida por la pandemia introdujo una variable de confusión mayor que sesgaría cualquier análisis que fusionara ambas épocas. Por ejemplo, el uso masivo de fluoroquinolonas, como moxifloxacina, durante la fase aguda de la pandemia para tratar infecciones respiratorias asociadas a COVID-19 probablemente magnificó la resistencia en anaerobios. Dado que la resistencia a moxifloxacina ya había alcanzado el 50% en los aislamientos reportados de 2020, este estudio proporciona el último punto de medición fiable de la tendencia natural antes de que la sobre-selección global hospitalaria comienza a operar. Un análisis que incluya los años hasta 2024, sin una segregación metodológica adecuada, no permitiría distinguir si el aumento de resistencia

es una continuación de las tendencias pre-existentes o un efecto causal directo de la presión farmacológica inducida por la pandemia. Por lo tanto, establecer un perfil robusto pre-pandémico es indispensable para la realización de futuras comparaciones epidemiológicas válidas que permitan cuantificar el verdadero impacto de la pandemia en la resistencia de estos patógenos anaerobios. Para estudios que busquen analizar la distribución de especies y su perfil de susceptibilidad en el contexto post-2020, estos hallazgos servirán como el punto de referencia epidemiológico más riguroso.

Para la clindamicina, este estudio de 25 años reportó niveles de resistencia entre 13% y 23%. En la presente revisión el porcentaje de resistencia de *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium*, ante este antibiótico, se halló en un rango similar con sus valores por año, que fluctuaron entre 11,6% y 31,8%. Este valor máximo obtenido del cálculo para el 2019, indica que para este año casi un tercio de los aislamientos clínicos de estos clostrídios fueron resistentes a la clindamicina. Aunque los valores obtenidos en esta revisión no se desviaron significativamente del rango previamente establecido, el interés y la preocupación por la resistencia a la clindamicina radican en su estatus como uno de los antimicrobianos tradicionalmente más empleados para infecciones por anaerobios [13,44].

La resistencia a antimicrobianos en *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* spp. presenta una marcada variabilidad geográfica, un factor que contribuye a las fluctuaciones en los porcentajes de resistencia reportados anualmente. Los estudios incluidos en esta revisión provienen de diversas regiones, abarcando centros hospitalarios en Asia (Japón, China, Singapur, Pakistán, Malasia) y múltiples países de Europa (Alemania, España, Croacia, Noruega, Eslovenia, Grecia, Países Bajos, entre otros), además de estudios multicéntricos globales. Estos datos geo-epidemiológicos demuestran que las tendencias de resistencia (especialmente a clindamicina) no son uniformes entre regiones. La existencia de diferencias en la resistencia a clindamicina entre países europeos subraya la importancia de basar las guías de tratamiento empírico en datos de vigilancia local y regional [14, 15, 17, 20, 22-25, 27, 28, 30-35, 37, 41, 42].

En cuanto a la distribución por grupos etarios, los aislamientos clínicos de bacteriemia anaerobia se

concentraron predominantemente en pacientes adultos mayores con una edad media cercana a los 65 años y rangos que se extendieron hasta los 98 años. Los pacientes clasificados como adultos (15-65 años) constituyeron una porción menor de los casos de bacteriemia reportados. La concentración de infecciones invasivas graves en la población geriátrica enfatiza la necesidad de protocolos de manejo antimicrobiano específicos para este grupo de alto riesgo [11, 16, 17, 20, 21, 23, 38-40, 42].

La literatura revisada identifica de manera consistente la presencia de malignidad como el principal factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia anaerobia causada por especies de Clostridia, afectando hasta al 56% de los pacientes en algunos reportes. Otros factores de riesgo significativos asociados con infecciones por Clostridia incluyen diversas comorbilidades subyacentes, úlceras de pie diabético (sitio frecuente de aislamiento de *C. perfringens*), traumatismos complejos con heridas contaminadas, y el uso de drogas intravenosas, este último particularmente asociado con infecciones por *Pathenaya histolytica*. El reconocimiento de estos factores es crucial para la estratificación temprana del riesgo y la selección apropiada de la terapia antimicrobiana empírica inicial [6, 7, 10, 16-20, 23, 24, 26, 27, 36, 38, 39]. En cuanto a la resistencia según el origen de la muestra, gran parte de las CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> más altas provienen de dos referencias que fueron de las pocas que aislaron clostrídios de un único origen. Esto parece indicar que una considerable parte de las cepas que tienen MICs altos provienen de heridas traumáticas y bacteriemia [16,36].

Además de los porcentajes de resistencia totales calculados para cada antimicrobiano, también se realizó el cálculo de los porcentajes de resistencia por año para aquellos que presentaron suficientes datos. Los resultados obtenidos mostraron fluctuaciones a lo largo de los años, generalmente sin un aumento estable, y presentaron picos o caídas repentinas que pueden asociarse a fuentes de variabilidad como las diferencias en la distribución geográfica y la utilización de distintos puntos de corte (CLSI o EUCAST).

Respecto a la resistencia según el origen de la muestra, una gran parte de las CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> más altas provenían de dos referencias, que fueron de las pocas que aislaron clostrídios de un único origen. Esto sugiere que una porción considerable de las cepas con

CMIs elevadas se obtuvieron de heridas traumáticas y bacteriemia. Por otro lado, para las  $CMI_{50}$  y  $CMI_{90}$  más bajas, y los porcentajes de resistencia máximos no se encontró predominio de ninguna referencia específica o sitio anatómico, siendo la mayoría valores reportados para aislamientos de clostrídios provenientes de diferentes tipos de infecciones que incluyeron bacteriemias, traumas, infecciones de piel, abscesos, heridas quirúrgicas e infecciones intraabdominales, entre otras.

Debido a que *C. perfringens* es una de las especies más frecuentemente aisladas y con mayor capacidad patogénica, se llevó a cabo un análisis por especie, evidenciando menor resistencia en comparación con otras especies de Clostridia. Además, *C. perfringens* tuvo los valores de  $CMI_{90}$  más bajos para cefoxitina e imipenem. En contraste, especies menos comunes, como *C. hathewayi* (91,70% de resistencia a penicilina) o *C. innocuum* (con multirresistencia a penicilina, clindamicina y amoxicilina-ácido clavulánico) fueron las que impulsaron los picos de resistencia documentados [10,19,28,29,37,41].

Finalmente, la clindamicina continúa como un antibiótico de primera línea para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos. Aunque los porcentajes de resistencia de *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* spp. no presentan un aumento agresivo, es de suma importancia realizar las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos a estos aislamientos de forma periódica, como método de vigilancia activa, con el fin de identificar patrones de resistencia emergentes, especialmente a nivel local en los centros de salud.

## Conclusiones

Estos resultados muestran que *Clostridium*, *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* presentan patrones variables de resistencia, con mayores porcentajes frente a moxifloxacina y clindamicina, y ausencia de resistencia a tigeciclina. La resistencia más elevada se observó en aislamientos de heridas traumáticas y bacteriemias, mientras que *C. perfringens* exhibió menor resistencia en comparación con otras especies. Estos hallazgos, obtenidos en el periodo 2015-2020, establecen una línea de base epidemiológica crítica, demostrando que

la amenaza de resistencia a fluoroquinolonas y lincomisidas ya era significativa antes de la disruptión global asociada a la pandemia. Este estudio proporciona el punto de referencia, particularmente con respecto a la susceptibilidad intacta a tigeciclina e imipenem, necesario para cualquier análisis futuro que pretenda medir con precisión el impacto de la pandemia en la ecología microbiana. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incorporar sistemáticamente pruebas de susceptibilidad en los laboratorios clínicos y de fortalecer la vigilancia activa para la detección oportuna de cepas resistentes, orientando así un uso más racional de los antimicrobianos en infecciones causadas por bacterias anaerobias.

## Financiamiento

La presente investigación se realizó con el apoyo parcial del proyecto de Acción Social ED-239 de la Universidad de Costa Rica.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos.

## Referencias

- [1] Dürre P. Physiology and sporulation in *Clostridium*. *Microbiol Spectr*. 2014;2(4):10-128. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tbs-0010-2012>
- [2] Jyothisna TS, Tushar L, Sasikala C, Ramana C. *Paraclostridium benzoelyticum* gen. nov., sp. nov., isolated from marine sediment and reclassification of *Clostridium bifermentans* as *Paraclostridium bifermentans* comb. nov. Proposal of a new genus *Paeniclostridium* gen. nov. to accommodate *Clostridium*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(3):1268–1274. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.000874>
- [3] Lawson PA, Saavedra Perez L, Sankaranarayanan K. Reclassification of *Clostridium cocleatum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium spiroforme* and *Clostridium saccharogumia* as *Thomasclavelia cocleata* gen. nov., comb. nov., *Thomasclavelia ramosa* gen. nov., comb. nov., *Thomasclavelia spiroformis* gen. nov., comb. nov. and *Thomasclavelia saccharogumia* gen. nov., comb. nov.

- nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2023;73(1):005694. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.005694>
- [4] **Lawson PA, Rainey FA.** Proposal to restrict the genus *Clostridium* Prazmowski to *Clostridium butyricum* and related species. Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66(2):1009–1016. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.000824>
- [5] **Nagahama M, Takehara M, Rood JI.** Histotoxic clostridial infections. Microbiol Spectr. 2019;7(4):10-128. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0024-2018>
- [6] **Mehdizadeh Gohari I, Navarro MA, Li J, Shrestha A, Uzal FA, McClane BA.** Pathogenicity and virulence of *Clostridium perfringens*. Virulence. 2021;12(1):723–753. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1886777>
- [7] **Aronoff DM.** *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, and *Clostridium tetani*: mechanisms of disease. Anaerobe. 2013;24:98–101. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.08.009>
- [8] **Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE.** Life-threatening clostridial infections. Anaerobe. 2012;18(2):254–259. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.11.001>
- [9] **Kim H, Seo H, Park S, Chung H, Sung H, Kim MN, et al.** Clinical significance and outcomes of *Clostridium tertium* bacteremia: analysis of 62 cases in neutropenic and non-neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2023;42(2):183–191. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04536-y>
- [10] **Chia JH, Feng Y, Su LH, Wu TL, Chen CL, Liang YH, et al.** *Clostridium innocuum* is a significant vancomycin-resistant pathogen for extraintestinal clostridial infection. Clin Microbiol Infect. 2017;23(8):560–566. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.025>
- [11] **Fu Y, Alenezi T, Sun X.** *Clostridium perfringens*-induced necrotic diseases: an overview. Immuno. 2022;2(2):387–407. <https://doi.org/10.3390/immuno2020024>
- [12] **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria, 9th Ed. CLSI document M11. 2018.
- [13] **Gajdács M, Spengler G, Urbán E.** Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: Rubik's cube of clinical microbiology?. Antibiotics. 2017;6(4):25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040025>
- [14] **Akhi MT, Ghotoslou R, Beheshtirouy S, Asgharzadeh M, Pirzadeh T, Asghari B, et al.** Antibiotic susceptibility pattern of aerobic and anaerobic bacteria isolated from surgical site infection of hospitalized patients. Jundishapur J Microbiol. 2015;8(7):e20309. <https://doi.org/10.5812/jjm.20309v2>
- [15] **Handal N, Bakken Jørgensen S, Smith Tunsjø H, Jøhnksen BO, Leegaard TM.** Anaerobic blood culture isolates in a Norwegian university hospital: identification by MALDI-TOF MS vs 16S rRNA sequencing and antimicrobial susceptibility profiles. APMIS. 2015;123(9):749–758. <https://doi.org/10.1111/apm.12410>
- [16] **Ng LS, Kwang LL, Rao S, Tan TY.** Anaerobic bacteremia revisited: species and susceptibilities. Ann Acad Med Singap. 2015;44(1):13–18.
- [17] **Novak A, Rubic Z, Dogas V, Goic-Barisic I, Radic M, Tonkic M.** Antimicrobial susceptibility of clinically isolated anaerobic bacteria in a University Hospital Centre Split, Croatia in 2013. Anaerobe. 2015;31:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.10.010>
- [18] **Haldar J, Mukherjee P, Mukhopadhyay S, Maiti PK.** Isolation of bacteria from diabetic foot ulcers with special reference to anaerobe isolation by simple two-step combustion technique in candle jar. Indian J Med Res. 2017;145(1):97–101. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_1436\\_14](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1436_14)
- [19] **Jeverica S, Kolenc U, Mueller-Premru M, Papst L.** Evaluation of the routine antimicrobial susceptibility testing results of clinically significant anaerobic bacteria in a Slovenian tertiary-care hospital in 2015. Anaerobe. 2017;47:64–69. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.04.007>
- [20] **Tan TY, Ng LS, Kwang LL, Rao S, Eng LC.** Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteremia in an acute care hospital. Anaerobe. 2017;43:69–74. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.11.009>
- [21] **Raja NS.** Epidemiology and antimicrobial susceptibility of anaerobic bloodstream infections: a 10 years study. J Microbiol Infect Dis. 2018;8(4):135–139. <https://doi.org/10.5799/jmid.493845>
- [22] **Rodloff AC, Dowzicky MJ.** In vitro activity of tigecycline and comparators against a European collection of anaerobes collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2010–2016. Anaerobe. 2018;51:78–88. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.04.009>
- [23] **Byun JH, Kim M, Lee Y, Lee K, Chong Y.** Antimicrobial susceptibility patterns of anaerobic bacterial clinical isolates from 2014 to 2016, including recently named or renamed species. Ann Lab Med. 2019;39(2):190–197. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.2.190>
- [24] **Cobo F, Rodríguez-Granger J, Pérez-Zapata I, Samperio A, Aliaga L, Navarro-Marí JM.** Antimicrobial susceptibility and clinical findings of significant anaerobic bacteria in southern Spain. Anaerobe. 2019;59:49–53. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.05.007>
- [25] **Badr MT, Blümel B, Baumgartner S, Komp JM, Häcker G.** Antimicrobial susceptibility patterns and wild-type MIC distributions of anaerobic bacteria at a German University Hospital: a five-year retrospective study (2015–2019). Antibiotics. 2020;9(11):823. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110823>
- [26] **Goh TC, Bajuri MY, Nadarajah SC, Abdul Rashid AH, Baharuddin S, Zamri KS.** Clinical and bacteriological

- profile of diabetic foot infections in a tertiary care. *J Foot Ankle Res.* 2020;13:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00406-y>
- [27] **Ishak N, Wahab ZA, Nordin SA, Ibrahim R.** Susceptibility patterns of anaerobes isolated from clinical specimens in tertiary Hospital, Malaysia. *Malays J Pathol.* 2020;42(2):245–252.
- [28] **Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Kasi-mati A.** Antimicrobial susceptibility patterns of clinically significant Gram-positive anaerobic bacteria in a Greek tertiary-care hospital, 2017–2019. *Anaerobe.* 2020;64:102245. <https://doi.org/10.1016/j.anaero-be.2020.102245>
- [29] **Sárvári KP, Schoblocher D.** The antibiotic susceptibility pattern of gas gangrene-forming *Clostridium* spp. clinical isolates from South-Eastern Hungary. *Infect Dis.* 2020;52(3):196–201. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1696472>
- [30] **Veloo AC, Tokman HB, Jean-Pierre H, Dumont Y, Jeverica S, Lienhard R, et al.** Antimicrobial susceptibility profiles of anaerobic bacteria, isolated from human clinical specimens, within different European and surrounding countries. A joint ESGAI study. *Anaerobe.* 2020;61:102111. <https://doi.org/10.1016/j.anaero-be.2019.102111>
- [31] **Veloo AC, van Winkelhoff AJ.** Antibiotic susceptibility profiles of anaerobic pathogens in The Netherlands. *Anaerobe.* 2015;31:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.anaero-be.2014.08.011>
- [32] **Sheikh SO, Jabeen K, Qaiser S, Ahsan ST, Khan E, Zafar A.** High rate of non-susceptibility to metronidazole and clindamycin in anaerobic isolates: data from a clinical laboratory from Karachi, Pakistan. *Anaerobe.* 2015;33:132–136. <https://doi.org/10.1016/j.anaero-be.2015.03.006>
- [33] **Yunoki T, Matsumura Y, Nakano S, Kato K, Hotta G, Noguchi T, et al.** Genetic, phenotypic and matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry-based identification of anaerobic bacteria and determination of their antimicrobial susceptibility at a University Hospital in Japan. *J Infect Chemother.* 2016;22(5):303–307. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.01.014>
- [34] **Yunoki T, Matsumura Y, Yamamoto M, Tanaka M, Hamano K, Nakano S, et al.** Genetic identification and antimicrobial susceptibility of clinically isolated anaerobic bacteria: a prospective multicenter surveillance study in Japan. *Anaerobe.* 2017;48:215–223. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.09.003>
- [35] **Lee Y, Park YJ, Kim MN, Uh Y, Kim MS, Lee K.** Multicenter study of antimicrobial susceptibili-ty of anaerobic bacteria in Korea in 2012. *Ann Lab Med.* 2015;35(5):479–486. <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.5.479>
- [36] **White BK, Mende K, Weintrob AC, Beckius ML, Zera WC, Lu D, et al.** Epidemiology and antimicrobial susceptibilities of wound isolates of obligate anaerobes from combat casualties. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(2):144–150. <https://doi.org/10.1016/j.diagmi-crobio.2015.10.010>
- [37] **Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV, Kers-tein K, Grossman TH, Sutcliffe JA.** Evaluation of the in vitro activity of eravacycline against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5):e02206-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02206-17>
- [38] **Umemura T, Hamada Y, Yamagishi Y, Suematsu H, Mikamo H.** Clinical characteristics associated with mortality of patients with anaerobic bacteremia. *Anaerobe.* 2016;39:45–50. <https://doi.org/10.1016/j.anaero-be.2016.02.007>
- [39] **Cobo F, Borrego J, Gómez E, Casanovas I, Calatrava E, Foronda C, et al.** Clinical findings and antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated in blood-stream infections. *Antibiotics.* 2020;9(6):345. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060345>
- [40] **Dumont Y, Bonzon L, Michon AL, Carriere C, Dide-lot MN, Laurens C, et al.** Epidemiology and microbio-logical features of anaerobic bacteremia in two French University hospitals. *Anaerobe.* 2020;64:102207. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102207>
- [41] **Rodloff AC, Dowzicky MJ.** In vitro activity of tigecycline and comparators against a European collection of anaerobes collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2010–2016. *Anaerobe.* 2018;51:78–88. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.04.009>
- [42] **Shafquat Y, Jabeen K, Farooqi J, Mehmood K, Irfan S, Hasan R, et al.** Antimicrobial susceptibility against metronidazole and carbapenem in clinical anaerobic isolates from Pakistan. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:1–7. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0549-8>
- [43] **Cooley L, Teng J.** Anaerobic resistance: should we be worried?. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(6):523–530. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000595>
- [44] **Wybo I, Van den Bossche D, Soetens O, Vekens E, Vandoorslaer K, Claeys G, et al.** Fourth Belgian multicentre survey of antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):155–161. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt344>