



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



Reportes de caso

Sinusitis por comamonas testosteroni, un patógeno inusual: reporte de un caso.

Sinusitis caused by comamonas testosteroni, an unusual pathogen: a case report.

Adriana Isaza-Marín*, Aristóbulo Márquez-Chejne**, Alejandra Mendoza-Gallego***, Paola Herrera-Noreña****.

* Fellow de otología, universidad Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2769-6135>

** Otorrinolaringólogo, Clínica CES. Docente, departamento de Otorrinolaringología, Universidad de Antioquia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7228-3404>

*** Otorrinolaringólogo, Clínica Medellín. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2798-7987>

**** Otorrinolaringólogo, Clínica Medellín. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6898-1480>

Forma de citar: Isaza-Marín A, Márquez-Chejne A, Mendoza-Gallego A, Herrera-Noreña P. Sinusitis por Comamonas testosteroni, un patógeno inusual: reporte de un caso. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2025;53(2):180-185. Doi: 10.37076/acorl.v53i2.680

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 12 de julio de 2024

Evaluado: 04 de junio de 2025

Aceptado: 02 de julio de 2025

Palabras clave (DeCS):

Sinusitis, comamonas testosteroni, senos paranasales, huésped inmunocomprometido.

RESUMEN

Introducción: *Comamonas testosteroni* es un bacilo gramnegativo que, si bien está ampliamente distribuido en el ambiente, se aísla de manera poco frecuente en la práctica clínica y tiene bajo potencial de virulencia, con pocos casos reportados de infecciones como endocarditis, peritonitis y meningitis. **Reporte de caso:** mujer de 79 años con seis meses de dolor en la hemicara derecha. Inicialmente, la resonancia magnética cerebral mostró una lesión en el seno esfenoidal derecho, sugestiva de infección fúngica y, luego del manejo quirúrgico, el análisis microbiológico e histopatológico identificó *C. testosteroni*, por lo que se inició el tratamiento antibiótico dirigido con una buena evolución clínica. **Discusión:** este caso representa el primer reporte de sinusitis crónica por *C. testosteroni*; el cuadro clínico simula una infección fúngica invasiva, y la infección en pacientes inmunocomprometidos, aunque infrecuente, debe motivar estudios microbiológicos completos. **Conclusiones:** *C. testosteroni* debe considerarse en el diagnóstico diferencial de sinusitis crónica en pacientes con factores de riesgo. Su detección precisa es clave para un tratamiento dirigido y efectivo.

Correspondencia:

Dra. Alejandra Mendoza-Gallego

Email: aleja.mendoza27@gmail.com

Dirección: calle 75 sur # 54 A-150. Medellín, Colombia.

Teléfono celular: 3003410549

ABSTRACT

Key words (MeSH):

Sinusitis, comamonas, paranasal sinuses, immunocompromised host.

Introduction: Comamonas Testosteroni is a gram-negative bacillus isolated infrequently in clinical practice, even though it is widely distributed in nature in soils, water, and plants. According to previous data, it has a low virulence potential, with few reports of isolation in cases of endocarditis, peritonitis, meningitis, bacteremia, among others. This case report presents a 79-year-old woman, with a clinical course of 6 months of right hemifacial pain that was initially approached as a fungal infection compromising the right sphenoid sinus, based on simple brain MRI findings; but then *C. Testosteroni* was isolated by microbiological and histopathological studies after surgical management. The objective of this report is to highlight the association of these unusual pathogens in persistent sinus infections. To the best of our knowledge, this is the first case report of rhinosinusitis associated with this pathogen. *Introduction: Comamonas testosteroni* is a Gram-negative bacillus widely distributed in the environment but rarely isolated in clinical practice. It has low virulence potential, with few reported cases of infections such as endocarditis, peritonitis, and meningitis. *Case report:* A 79-year-old woman presented with six months of right hemifacial pain. Initial brain MRI showed a lesion in the right sphenoid sinus, suggestive of fungal infection. After surgical management, microbiological and histopathological analysis identified *C. testosteroni*, and targeted antibiotic treatment was initiated with good clinical evolution. *Discussion:* This case represents the first report of chronic sinusitis caused by *C. testosteroni*. The clinical presentation mimicked invasive fungal infection. Although rare, such infections in immunocompromised patients should prompt comprehensive microbiological studies. *Conclusions:* *C. testosteroni* should be considered in the differential diagnosis of chronic sinusitis in at-risk patients. Accurate identification is key to ensuring appropriate and effective treatment.

Introducción

La sinusitis bacteriana es una afección común a nivel mundial, con una prevalencia estimada que varía entre el 6 % y 15 % de los casos de sinusitis, lo que representa una causa frecuente de consulta médica y tratamiento antibiótico (1). En Colombia, la sinusitis bacteriana es una causa importante de morbilidad, especialmente en poblaciones con factores de riesgo como inmunosupresión, diabetes y exposición ambiental, lo que resalta la relevancia del diagnóstico oportuno y manejo adecuado. Dentro de los agentes etiológicos comunes se encuentran *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, mientras que la presencia de patógenos inusuales es poco frecuente (2).

La bacteria *Comamonas testosteroni* es un bacilo gram-negativo, estrictamente aerobio, oxidasa positivo, altamente móvil, no formador de esporas y no fermentador de glucosa (3-7). Pertenece a las especies de β -proteobacterias, y originalmente fue denominada *Pseudomonas testosteroni*. En 1987, esta especie fue reclasificada y nombrada *Comamonas testosteroni*, con base en un análisis filogenético (7, 8). La bacteria recibe este nombre debido a que requiere la utilización de testosterona como única fuente de carbono para su crecimiento (7).

Este microorganismo es bastante ubicuo en el medio ambiente y se ha aislado en el suelo, el lodo, el agua y las

plantas, aunque también en varias muestras de clínicas y dispositivos médicos (9, 10). A pesar de esto, no se ha reconocido como componente de la microflora endógena humana (10). *C. testosteroni* tiene un bajo potencial de virulencia y rara vez se implica como causa de infecciones en humanos, aunque se han reportado casos de infecciones por este microorganismo, tales como bacteriemia, peritonitis, infección urinaria, endocarditis, meningitis, neumonía, infecciones asociadas a catéter, entre otras (6, 9, 11). A continuación, se reporta el primer caso de sinusitis crónica causada por *C. testosteroni*.

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 79 años, mestiza, ama de casa, con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica en estadio V en manejo con diálisis peritoneal y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que requiere de insulina. Consultó en un hospital de cuarto nivel por un cuadro clínico de seis meses de evolución consistente en dolor hemifacial derecho, constante, que inició después de un trauma craneoencefálico leve. Inicialmente, fue valorada de manera ambulatoria por neurología, que solicitó una resonancia magnética (RM) cerebral simple, en la que se evidenció un engrosamiento mucoso con nivel hidroaéreo en el seno maxilar derecho y el seno esfenoidal izquierdo, además de la presencia de material hipointenso en la secuencia T2 en

el seno esfenoidal derecho con una aparente dehiscencia del piso de la silla turca y desplazamiento en sentido superior de la hipófisis con compresión secundaria del quiasma óptico, hallazgos sugestivos de infección fúngica (**Figura 1**).

El servicio de neurología ofreció manejo intrahospitalario; sin embargo, la paciente rechazó la hospitalización e ingresó a los pocos días al servicio de urgencias por el empeoramiento del dolor hemifacial. En la primera valoración por el servicio de otorrinolaringología, adicionalmente, refirió síntomas nasales, caracterizados por obstrucción nasal, sequedad de la mucosa nasal y dolor moderado en la región maxilar derecha, sin rinorrea, escurrimiento posterior, o cambios visuales.

En el examen físico se encontró a la paciente en aceptables condiciones generales, alerta, orientada, sin alteraciones del lenguaje, con pupilas de 4 mm, reactivas y simétricas, movimientos extraoculares conservados, movilidad y simetría facial conservada; presentaba disestesias y alodinia en territorio de V1-V2 derechos, sin alteración de los pares craneales bajos, y tampoco presentaba signos meníngeos. En la rinoscopia se observaba el tabique funcional, cornetes eutróficos y mucosa seca, sin escurrimiento meatal.

Los exámenes de laboratorio al ingreso reportaron: glucosa: 128,9 mg/dL, nitrógeno ureico: 47,55 mg/dL, creatinina: 9,92 mg/dL, sodio: 138,8 mmol/L, potasio: 4,14 mmol/L, cloro: 103 mmol/L, proteína C-reactiva (PCR): 0,9 mg/dL,

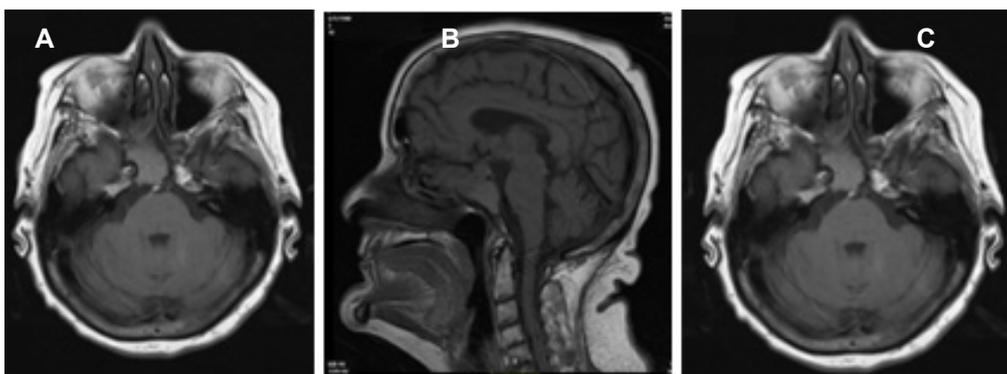


Figura 1. Resonancia magnética cerebral simple del caso. A. Corte axial en secuencia T1. B. Corte sagital en secuencia T1. C. Corte axial en secuencia T2. Imágenes propiedad de los autores tomadas de la paciente.

leucocitos: 6160, linfocitos: 1390, neutrófilos: 3940, hemoglobina: 10,2 g/dL, hematocrito: 30,9 %, plaquetas: 250.000 μ L, velocidad de sedimentación globular (VSG): 40 mm/h, hemoglobina glicosilada (HbA1c): 6,39 %. Adicionalmente, se solicitó una tomografía de senos paranasales en la que se observó una ocupación por densidad de tejidos blandos, heterogéneo, con presencia de hiperostosis y calcificaciones al interior del seno maxilar y esfenoidal derechos (**Figura 2**).

Fue valorada por infectología, quienes, ante la alta sospecha imagenológica y clínica de infección fúngica, iniciaron manejo con voriconazol 200 mg vía oral cada 12 horas. Siete días después del ingreso a la institución, la paciente fue llevada a cirugía endoscópica de senos paranasales, donde se evidenció un pólipo en la fosa nasal derecha dependiente del

meato medio, además de presencia de material mucopurulento y arcilloso, de coloración oscura que ocupa y compromete el seno maxilar, etmoidal y esfenoidal derechos, con erosión y exposición de la duramadre en la pared posterior del esfenoides, sin fistula de líquido cefalorraquídeo. Se realizó una antrostomía, etmoidectomía anterior y posterior y esfenoidotomía del lado derecho, además del cierre del defecto en la pared posterior del esfenoides con un colgajo pediculado nasoseptal y sellante de fibrina. Se enviaron muestras para el estudio histopatológico y microbiológico. En el posoperatorio inmediato, la paciente se trasladó a cuidados especiales para vigilancia posoperatoria, donde evolucionó satisfactoriamente, sin déficit neurológico, sin epistaxis, sin rinoliquia y con estabilidad de sus comorbilidades.



Figura 2. TAC simple de senos paranasales. A. Corte axial. B. Corte coronal. C. Corte sagital. Imágenes propiedad de los autores tomadas de la paciente.

Los resultados de estudios microbiológicos reportaron coloración gramnegativa, prueba de hidróxido de potasio (KOH) negativa y cultivo aerobio con crecimiento de *C. testosteroni* resistente a amikacina y gentamicina. Por lo anterior, se inició piperacilina-tazobactam 2,25 g intravenoso (IV) cada 8 horas y se continuó el manejo con voriconazol por recomendación de infectología. El cultivo para micosis fue negativo y el estudio histopatológico reportó cambios sugestivos de inflamación aguda y crónica, sin evidencia de estructuras micóticas en las coloraciones de rutina ni en las especiales. La paciente continuó con buena evolución clínica y con resolución completa de los síntomas iniciales. Completó siete días de manejo con piperacilina-tazobactam y fue dada de alta con ciprofloxacina oral 500 mg cada 24 horas hasta completar cuatro semanas.

Discusión

C. testosteroni es un bacilo gramnegativo aerobio ampliamente distribuido en la naturaleza, también identificado en dispositivos médicos como catéteres intravenosos, reservorios de agua de humidificadores, soluciones empleadas en hemodiálisis, orina, moco, tejido prostático, heces y secreciones respiratorias de pacientes con fibrosis quística (9, 12, 13). Originalmente, el género *Comamonas* incluía únicamente las especies *C. terrigena*, *C. testosteroni*, *C. denitrificans*, *C. nitrativorans* y *C. kerstersii*, pero en la actualidad, se incluyen 17 especies dentro de este género, de las cuales la más frecuentemente aislada es *C. testosteroni* (12). Tradicionalmente, esta bacteria se ha considerado de un bajo potencial de virulencia; no obstante, su gran diversidad genética y su capacidad para sobrevivir en diferentes ambientes las convierten en candidatas apropiadas para generar biofilms e infecciones leves, pero persistentes (13).

Hasta febrero de 2022, se han reportado 52 casos de infecciones asociadas a *C. testosteroni* en humanos, la mayor parte de ellas corresponde a infecciones intraabdominales, en especial apendicitis perforada, o bacteriemia. Adicionalmente, se han reportado casos de infección urinaria, meningitis, endocarditis, infecciones asociadas a catéter, traqueítis, neumonía, endoftalmitis, neumonía, celulitis, infecciones en la médula ósea y en un paciente quemado. No hay reportes hasta la fecha de infecciones nasosinusales ligadas a este microorganismo (9, 14).

Casi todas las infecciones reportadas se han adquirido en la comunidad y no de manera nosocomial (12, 15), y la mayoría de los pacientes informados presenta algún grado de inmunosupresión debido a malignidad, enfermedad hepática crónica y enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis. En menor proporción, se han notificado algunos casos en pacientes jóvenes e inmunocompetentes. Siete de los casos reportados en la literatura fueron fatales, por lo general asociados con infecciones polimicrobianas o enfermedades subyacentes; por lo anterior, se requiere ampliar la investigación sobre este patógeno para demostrar la aparente

correlación entre la infección por *C. testosteroni* y el estado inmunológico del huésped (9).

Por una parte, esta paciente presentó factores de riesgo para esta infección, tales como diabetes y enfermedad renal en estadio terminal; adicionalmente, presentó un cuadro larvado de cefalea como síntoma principal, obstrucción y resequead nasal. Lo anterior pone en evidencia la importancia de los antecedentes personales para considerar enfermedades poco comunes en la práctica clínica. Por otra parte, en las imágenes de resonancia magnética se identificó la ocupación del seno esfenoidal y maxilar derechos, con dehiscencia del piso de la silla turca, desplazamiento de la hipófisis y compresión secundaria del quiasma óptico, sin repercusiones clínicas de la visión. En la tomografía se observó ocupación por densidad de tejidos blandos, heterogéneo, con presencia de hiperostosis y calcificaciones al interior del seno maxilar y esfenoidal derechos, además de erosión ósea de la pared posterior del seno esfenoidal. Basados en estos hallazgos previamente descritos, sumado a las características del cuadro clínico, inicialmente el diagnóstico sugeriría una infección fúngica; sin embargo, los estudios microbiológicos y de patología descartan dicha entidad, e identifican la presencia de *C. testosteroni*. Por lo anterior, es importante una atención multidisciplinaria que permita abordar casos poco frecuentes y ampliar las opciones diagnósticas de estos casos.

En la búsqueda diagnóstica de estos casos es importante resaltar que las bacterias más comúnmente detectadas en pacientes con rinosinusitis crónica sin enfermedades de base son *P. aeruginosa* y *S. aureus*; sin embargo, en pacientes diabéticos es común hallar otras cepas de gramnegativos junto con *Pseudomonas* (16). Así mismo, los pacientes diabéticos son más propensos a desarrollar infecciones fúngicas, ya que estos microorganismos tienen un sistema de reductas activo que les permite sobrevivir en medios ácidos e hiperglicémicos; además, la acidez causa disociación del hierro a partir de la transferrina, que lo hace disponible para la replicación del hongo (16). Sin embargo, como se señaló previamente, en esta paciente se descartó la presencia de hongos.

Con respecto a las sinusitis esfenoidales aisladas, hallazgo encontrado en este caso, suelen manifestarse con síntomas inespecíficos, y la cefalea es el síntoma más común. Por tanto, se requiere de un alto índice de sospecha para evitar la progresión de enfermedades en esta localización, teniendo presente que un diagnóstico tardío implica mayor riesgo de compromiso de estructuras cruciales adyacentes (17, 18). Como previamente se describió, el proceso infeccioso de esta paciente ya había comprometido las paredes esfenoidales, sin repercusiones clínicas de la visión ni de otras funciones.

En cuanto al tratamiento médico, *C. testosteroni* ha mostrado susceptibilidad a tetraciclinas, trimetoprima-sulfametoxazol, piperacilina-tazobactam, carbapenémicos y cefalosporinas, con patrones de susceptibilidad variable a

ampicilina, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, con un reporte de resistencia múltiple únicamente sensible a colistina (3, 5, 7, 9, 11). Por lo anterior, es de gran importancia guiar el manejo con base en pruebas microbiológicas de susceptibilidad para asegurar un tratamiento óptimo. En esta paciente se detectó resistencia a aminoglucósidos, por lo cual se instauró un tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam intravenoso (IV) y posteriormente ciprofloxacina oral por cuatro semanas, con una adecuada evolución.

En relación con las complicaciones asociadas a infecciones por este patógeno, por lo general se presentan en el contexto de infecciones polimicrobianas o pacientes con enfermedades de base, como previamente se ha planteado. En esta paciente es posible considerar una infección fúngica no reconocida en estudios microbiológicos, concomitante a la infección por *C. testosteroni*, ya que presentaba una sospecha clínica y radiológica, además del tratamiento antimicótico instaurado previo a la toma de cultivos.

Conclusión

A pesar de su amplia distribución, *C. testosteroni* se aísla rara vez en infecciones humanas; sin embargo, no está claro si este hecho se debe a una baja incidencia real o a un diagnóstico microbiológico deficiente. Este caso se suma a los crecientes reportes que ubican a *C. testosteroni* como un patógeno de importancia y amplía la necesidad de una búsqueda microbiológica sistemática de agentes infecciosos atípicos en pacientes con factores de posible susceptibilidad o cursos clínicos atípicos.

Agradecimientos

A nuestro grupo de trabajo de la Universidad de Antioquia.

Fuente de financiación

Los autores declaran que este informe no recibió apoyo financiero.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de cada uno de los autores

Concepto: Adriana Isaza y Aristóbulo Márquez. Diseño: Alejandra Mendoza y Paola Herrera. Supervisión: Adriana Isaza y Aristóbulo Márquez. Recurso: Alejandra Mendoza y Paola Herrera, Adriana Isaza y Aristóbulo Márquez. Materiales: Alejandra Mendoza y Paola Herrera, Adriana Isaza y Aristóbulo Márquez. Recolección de datos o procesamiento: Alejandra Mendoza y Paola Herrera. Análisis o interpretación: Alejandra Mendoza y Paola Herrera, Adriana Isaza y Aristóbulo Márquez. Búsqueda de literatura: Alejandra Mendoza y Paola Herrera. Redacción: Alejandra Mendoza

y Paola Herrera. Comentarios críticos: Adriana Isaza y Aristóbulo Márquez.

Consideraciones éticas

El presente artículo se acoge a la declaración de Helsinki, adoptada por la decimoctava Asamblea Médica Mundial de Finlandia (1964), y la resolución número 8430 del Ministerio de Salud de Colombia.

REFERENCIAS

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600
2. Silva-Rueda R, Ospina JA, Bedoya JD, Mora-Díaz C, Castro CA, Sánchez-Vanegas G, et al. Diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica en adultos. Consenso de expertos: Asociación Colombiana de Otorrinolaringología-2021. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2022;50(1):28-35. <https://doi.org/10.37076/acorl.v50i1.653>
3. Abraham JM, Simon GL. Comamonas testosteroni Bacteremia. *Infectious Diseases In Clinical Practice*. 2007;15(4):272-3. doi: 10.1097/ipc.0b013e31802ce475
4. Steinberg JP, Burd EM. Other Gram-Negative and Gram-Variable Bacilli. En: Mandell D (editor). *Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Inc.; 2015. p. 2667-83.
5. Le Moal G, Paccalin M, Breux JP, Roblot F, Roblot P, Becq-Giraudon B. Central venous catheter-related infection due to *Comamonas testosteroni* in a woman with breast cancer. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(8):627-8. doi: 10.1080/00365540110026827
6. Miloudi M, El Kamouni Y, Oulhadj H, Arsalane L, Zouhair S. *Comamonas testosteroni* appendicitis: About a case and review of the literature. *Infect Dis Now*. 2021;51(4):395-397. doi: 10.1016/j.medmal.2020.09.023
7. Reddy AK, Murthy SI, Jalali S, Gopinathan U. Post-operative endophthalmitis due to an unusual pathogen, *Comamonas testosteroni*. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 3):374-375. doi: 10.1099/jmm.0.006072-0
8. Liu L, Zhu W, Cao Z, Xu B, Wang G, Luo M. High correlation between genotypes and phenotypes of environmental bacteria *Comamonas testosteroni* strains. *BMC Genomics*. 2015;16(1):110. doi: 10.1186/s12864-015-1314-x
9. Sammoni A, Abdalah A, Al-Aissami M. *Comamonas testosteroni* bacteremia: A rare unusual pathogen detected in a burned patient: Case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;75:103371. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103371
10. Tsui TL, Tsao SM, Liu KS, Chen TY, Wang YL, Teng YH, et al. *Comamonas testosteroni* infection in Taiwan: Reported two cases and literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(1):67-71. doi: 10.1016/j.jmii.2011.01.013
11. Bayhan GI, Tanır G, Karaman I, Ozkan S. *Comamonas testosteroni*: An Unusual Bacteria Associated with Acute Appendicitis. *Balkan Med J*. 2013;30(4):447-8. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.9135
12. Tiwari S, Nanda M. Bacteremia caused by *Comamonas testosteroni* an unusual pathogen. *J Lab Physicians*. 2019;11(1):87-90. doi: 10.4103/JLP.JLP_116_18
13. Wu Y, Arumugam K, Tay MQ, Seshan H, Mohanty A, Cao B. Comparative genome analysis reveals genetic adaptation

- to versatile environmental conditions and importance of biofilm lifestyle in *Comamonas testosteroni*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(8):3519-32. doi: 10.1007/s00253-015-6519-z
14. Orsini J, Tam E, Hauser N, Rajayer S. Polymicrobial Bacteremia Involving *Comamonas testosteroni*. *Case Rep Med.* 2014;2014:578127. doi: 10.1155/2014/578127
 15. Arda B, Aydemir S, Yamazhan T, Hassan A, Tünger A, Serter D. *Comamonas testosteroni* meningitis in a patient with recurrent cholesteatoma. *APMIS.* 2003;111(4):474-6. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110404.x
 16. Cohen Atsmoni S, Brener A, Roth Y. Diabetes in the practice of otolaryngology. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1141-1150. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.006
 17. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2017;38(2):237-243. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.01.014
 18. Moss WJ, Finegersh A, Jafari A, Panuganti B, Coffey CS, DeConde A, et al. Isolated sphenoid sinus opacifications: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(12):1201-1206. doi: 10.1002/alr.22023