



# AVANCES *en* ENFERMEDADES INFECCIOSAS

**Boletín** de publicaciones y comentarios independientes  
sobre avances en enfermedades infecciosas

BOLETÍN



## CONTENIDO

### LA ELECCIÓN DEL EDITOR

**FALLO DEL CRIBADO MEDIANTE ECOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.**

COMENTARIO: Dr. Antonio Rivero-Juárez

👉 **Pág 3**

### EL COLABORADOR INVITADO

**¿ES POSIBLE TRATAR INFECCIONES DE UNA MANERA EFECTIVA Y SEGURA MEDIANTE TADE A PACIENTES QUE ESTÁN ALEJADOS ENTRE 200 Y 700 KM DE SU HOSPITAL DE REFERENCIA?**

COMENTARIO: Dr. Abel Mujal

👉 **Pág 3**

**¿ES POSIBLE QUE FINALMENTE ESTEMOS ANTE EL PRIMER PASO PARA TRATAR LAS ENDOCARDITIS CON ANTIBIOTERAPIA ORAL?**

COMENTARIO: Dra. Zaira Palacios Baena

👉 **Pág 4**

**¿CAMBIA LA PROCALCITONINA NUESTRA FORMA DE PRESCRIBIR ANTIBIÓTICOS?**

COMENTARIO: Dr. Alberto Romero Palacios

👉 **Pág 5**

**SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS EN PACIENTES CON SÍFILIS, ¿PREDICEN NEUROSÍFILIS?**

COMENTARIO: Dra. Isabel Antequera

👉 **Pág 6**

**¿EXISTE EVIDENCIA TANGIBLE DE LA ASOCIACIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA Y LA MICROCE-FALIA?**

COMENTARIO: Dr. Marcos Guzman

👉 **Pág 7**

**ENSEÑANDO A GRAN ESCALA A MANEJAR MEJOR LOS ANTIBIÓTICOS. OTRA BUENA INICIATIVA.**

COMENTARIO: Dr. Manuel Torres Tortosa

👉 **Pág 7**

**¿CUÁL ES EL MEJOR TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE SEGÚN EL METAANÁLISIS MÁS EXTENSO REALIZADO EN RED?**

COMENTARIO: Dr. Jesús Canueto

👉 **Pág 8**

**NOTICIAS**

👉 **Pág 9**

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

👉 **Pág 10**

CONTENIDO

## LA ELECCIÓN DEL EDITOR

### **FALLO DEL CRIBADO MEDIANTE ECOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.**

**Referencia Original:** Merchante N, Merino E, Rodriguez-Arondo F, et al. Low performance of ultrasound surveillance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. AIDS 2018. En prensa.

El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad diagnóstica para hepatocarcinoma (HCC) del cribado con ecografía en pacientes infectados por el VIH. Para ello se empleó un estudio longitudinal retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron pacientes infectados por el VIH diagnosticados de HCC en 32 hospitales españoles entre los años 1996 y 2017. Se incluyeron todos los casos de HCC diagnosticados mediante un programa de cribado de realización de ecografía semestral. Como grupo control se incluyeron pacientes mono infectados por el VHC diagnosticados de HCC en el periodo 2000-2017. Las variables desenlace del estudio fueron fallo de detección mediante ecografía, definido como caso de HCC diagnosticado en los 3 primeros meses tras realización de ecografía sin daños sugestivos de HCC, y fallo del programa de cribado, definido como diagnóstico de HCC clasificado en estadio B, C o D según criterios BCLC en un primer momento. Se incluyeron en el estudio 346 pacientes diagnosticados de HCC, con una edad mediana fue de 49 años (IQR = 46-53), siendo el 90% hombres (n = 313). El 87% de los pacientes estaba en tratamiento antiretroviral en el momento del diagnóstico (n = 299), estando el 74% de ellos (n = 255) con carga viral indetectable. El 54% de ellos (n = 186) tenía una ecografía previa al diagnóstico de HCC. La etiología del HCC fue Hepatitis C en 223 pacientes (64,5%), Hepatitis B en 29 (8,4%), coinfección por hepatitis C y hepatitis B en 22 (6,4%), hepatitis C y alcohol en 67 (19,4%), alcohol en 4 (1,2%), y por otra causa en 1 caso (0,3%). La proporción de pacientes diagnosticados de HCC después de realización de programa de cribado mediante ecografía fue del 8,6% en pacientes infectados por el VIH (16 de 186 pacientes) y del 8,6% en pacientes no infectados por el VIH (5 de 58 pacientes). El único factor asociado con diagnóstico de HCC tras fallo de detección en programa de cribado fue el estadio de Child-PT, de forma que de los 16 pacientes diagnosticados de HCC tras fallo de sistema de cribado 5 (31%) fueron estadio A, 6 (38%) estadio B, y 5 (31%) en estadio C, mientras que en los pacientes sin fallo de detección mediante programa de cribado la distribución fue 101 (60%) en estadio A, 45 (27%) en estadio B, y 22 (13%) en estadio C (p = 0,01). La proporción de pacientes diagnosticados como B-D según criterio BCLC (considerado fallo), fue del 57% en los pacientes infectados por el VIH (107 de 186 pacientes) comparado con el 29% en pacientes no infectados por el VIH (18 de 62 pacientes) (p < 0,001). Los factores asociados con fallo teniendo en cuenta los criterios B-D de BCLC fueron genotipo 3 del VHC (20% vs 34%; p = 0,02), y carga viral indetectable del VIH (78% vs 92%; p = 0,02). Este fallo en el cribado en los pacientes infectados por el VIH comparado con los pacientes no infectados se tradujo en una mayor mortalidad a los 24 meses (40% vs. 65%; p = 0,038).

**COMENTARIO:** Dr. Antonio Rivero-Juárez  
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Este estudio muestra una alta tasa de fallo del programa de cribado de HCC consistente en realización de ecografía semestral en pacientes infectados por el VIH. Además, esta tasa de fallo fue superior a pacientes infectados por el VIH que en pacientes no infectados por el VIH, encontrando como un factor asociado a fallo el tener carga viral detectable del VIH. La solución a este problema no es sencilla, debido a que no hay consenso al respecto: i) disminuir el tiempo entre ecografías de 6 a 3 meses, y ii) sustituir ecografía por TAC como herramienta del programa de cribado. Lo que si queda claro con este estudio es que el programa de cribado actual tiene una importante tasa de fallos, que se traduce en una mayor mortalidad de los pacientes. Son necesarios estudios que evalúen alternativas en el programa de cribado en el paciente cirrótico.

## EL COLABORADOR INVITADO

### **¿ES POSIBLE TRATAR INFECCIONES DE UNA MANERA EFECTIVA Y SEGURA MEDIANTE TADE A PACIENTES QUE ESTÁN ALEJADOS ENTRE 200 Y 700 KM DE SU HOSPITAL DE REFERENCIA?**

**Referencia Original:** Tan SJ, Ingram PR, Rothnie AJ, et al. Successful outpatient parenteral antibiotic therapy delivery via telemedicine. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72:2898-2901.

Se trata de un estudio australiano observacional retrospectivo de 88 casos, correspondientes a 83 pacientes (61 de ellos varones) recogidos entre 2011 y 2015 en el Royal Perth Hospital. Todos los antibióticos se administraron una vez al día por los servicios locales de enfermería, mediante administración intravenosa directa lenta o en infusión continua durante 24 horas en bomba elastomérica. Se utilizaron en todos los casos catéteres centrales de inserción periférica. A todos los pa-

cientes se les realizó una analítica semanal y tuvieron una videoconferencia también semanal con un facultativo especialista en enfermedades infecciosas. La edad media fue de 56 años (RIQ 43-66), siendo un 37% de los pacientes diabéticos y con un índice de Charlson de 2 (RIQ 1-4). La distancia media desde el domicilio de los pacientes al hospital fue de 288 Km (RIQ 201-715) por lo que la distancia media ahorrada del viaje (ida y vuelta) mediante el sistema de telemedicina fue de 576 Km (RIQ 402-1430). La duración media del ingreso hospitalario antes del inicio del TADE fue de 9 días (RIQ 6-16) mientras que la duración media del TADE fue de 26 días (RIQ 14-34). Se realizaron 238 visitas médicas mediante telemedicina con una media de 2 por episodio. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones osteoarticulares (75% de casos), seguidas de las de piel y partes blandas (10%) y las infecciones endovasculares (9%). Cinco infecciones fueron por SAMR; No hubo casos por ERV o enterobacterias tipo BLEE. El antibiótico más utilizado fue piperacilina-tazobactam (31%), seguido de flucloxacilina (27%), ertapenem (9%), cefazolina (8%), benzilpenicilina y vancomicina (7%), ceftriaxona y daptomicina (6%). La tasa de mejoría/curación fue del 87% y los reingresos inesperados fueron 7 (8%), de los cuales cuatro fueron por progresión de la infección requiriendo tratamiento quirúrgico, dos por efectos adversos relacionados con los antibióticos y uno por oclusión del catéter.

**COMENTARIO:** Dr. Abel Mujal

**Unidad de Hospitalización a Domicilio. Servicio de Medicina Interna. Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell (Barcelona)**

Este es el estudio más completo hasta la fecha que evalúa el tratamiento de infecciones agudas mediante la combinación de TADE y telemedicina. Australia occidental abarca 2.645.615 Km<sup>2</sup>, lo que es 4 veces el tamaño de Francia y 1/3 de los australianos viven fuera de las grandes urbes, lo que es un desafío para los programas TADE. El artículo muestra que las infecciones más frecuentemente tratadas fueron las osteoarticulares seguidas de las de piel y partes blandas, lo cual es muy común en los artículos sobre TADE del mundo anglo-sajón, diferenciándose así de las series publicadas en España donde las infecciones más frecuentes son las respiratorias y las del tracto urinario. Aun así, llama la atención que hubo 8 casos (9%) de endocarditis infecciosas, procesos complejos que suelen requerir un control estrecho por parte del equipo asistencial en el domicilio pero que en la serie que nos ocupa evolucionaron clínicamente bien. De esta manera, los resultados descritos por los autores son muy favorables y comparables a los de otras publicaciones sobre TADE no relacionados con la telemedicina, con unas muy bajas tasas de efectos adversos y de reingresos inesperados. Este estudio viene a demostrar que la combinación de TADE y telemedicina en el manejo de una amplia cohorte de pacientes con una enfermedad infecciosa en una ubicación geográficamente muy extensa es segura y efectiva. Esto sería aplicable a zonas rurales y alejadas de las grandes ciudades de nuestro país, donde a veces el acceso del equipo asistencial de las unidades de Hospitalización a domicilio es muy dificultoso por la orografía del terreno o por la falta de vías de comunicación adecuadas. La telemedicina ya está aquí y ha llegado para quedarse. Dependerá de nosotros y de nuestras gerencias su implementación por todo el territorio nacional, pero seguro que va a facilitar nuestro trabajo asistencial por sus múltiples ventajas.

## **¿ES POSIBLE QUE FINALMENTE ESTEMOS ANTE EL PRIMER PASO PARA TRATAR LAS ENDOCARDITIS CON ANTIBIOTERAPIA ORAL?**

**Referencia Original:** Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. *P artial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. N Engl J Med 2018. En prensa.*

Ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, no ciego, multicéntrico realizado en Dinamarca. Se incluyeron pacientes adultos, en condiciones de estabilidad clínica (respuesta clínica adecuada, tratamiento antibiótico adecuado iv al menos 10 días, y para los que se habían intervenido quirúrgicamente tratamiento antibiótico al menos 7 días iv), con endocarditis izquierda (nativa o protésica) y con hemocultivo positivo para *Streptococcus* sp. (49%), *E. faecalis* (24%), *Staphylococcus aureus* SM (22%) y *Staphylococcus coagulasa* negativos (6%). Los pacientes se aleatorizaban a recibir el tratamiento oral elegido en función del microorganismo causante o a continuar con el iv (para SAMS y SCN ambos sensibles a penicilinas las opciones eran amoxicilina y ácido fusídico, amoxicilina y rifampicina, linezolid y ácido fusídico, o linezolid y rifampicina; para SASM y SCN resistentes a penicilina dicloxacilina y ácido fusídico, dicloxacilina y rifampicina, linezolid y ácido fusídico, o linezolid y rifampicina; para SCN resistentes a meticilina: linezolid y ácido fusídico o linezolid y rifampicina; para *E. faecalis*: amoxicilina y rifampicina, amoxicilina y moxifloxacino, linezolid y rifampicina, o linezolid y moxifloxacino; para *Streptococcus* sp. con CMI a penicilina <1 mg/L: amoxicilina y rifampicina, linezolid y rifampicina, o linezolid y moxifloxacino; para *Streptococcus* con CMI a penicilina ≥1mg/L: linezolid y rifampicina, moxifloxacino y rifampicina, o moxifloxacino y clindamicina). La variable resultado primaria era compuesta e incluía mortalidad por todas las causas, cirugía cardíaca no planeada, presencia de embolismos sépticos, o recurrencia de la bacteriemia con el mismo microorganismo original, hasta los 6 meses de finalizado el tratamiento. El margen de no inferioridad se estableció en un 10%. Se trataron 199 pacientes iv y 201 oral. El evento primario ocurrió en 24 pacientes (12,1%) en el grupo de tratamiento iv y en 18 (9%) del grupo de tratamiento oral [diferencia entre grupos de 3,1% (-3,4-9,6, p=0,40). Cuatro pacientes pasaron del grupo de tratamiento iv a oral, siendo incluidos es-

tos pacientes en un análisis de sensibilidad donde la no inferioridad se mantuvo. Además, se hizo el análisis en subgrupos específicos de pacientes (edad, sexo, diabetes, enfermedad renal, tipo de microorganismo, tratamiento quirúrgico o no, válvula afectada, protésica o nativa) y en todos ellos el resultado fue consistente con el principal aunque el estudio no estaba diseñado para alcanzar a potencia necesaria en estos subgrupos. En 7 pacientes del grupo de tratamiento oral los niveles de uno de los 2 antibióticos empleados no alcanzaron concentraciones terapéuticas, sin embargo los niveles del otro antibiótico con el que estaban coadministrados fueron apropiados. En ninguno de estos pacientes ocurrió el evento primario.

**COMENTARIO:** Dra. Zaira Palacios Baena

Facultativa Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva". HU Virgen Macarena, Sevilla.

Los autores se han atrevido a poner en marcha este estudio que puede ser la respuesta a las incógnitas que nos planteamos a diario en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. ¿Por qué para unas infecciones el tratamiento secuencial oral es posible mientras que en el tratamiento de la endocarditis no?. La metodología y el análisis estadístico empleados fueron adecuados. El estudio muestra una mortalidad muy baja en ambos grupos respecto a la mayoría de las series publicadas. Esto significa que o la población diana era diferente y/o el manejo clínico y la detección de complicaciones fue excelente. Igualmente, la edad media fue más baja que otras series europeas y a pesar de que se recogen múltiples enfermedades concomitantes no se incluyeron datos acerca de ningún índice de comorbilidad global. Otros aspectos a destacar es que en el artículo no se hace referencia a complicaciones mayores como lesiones en SNC o insuficiencia renal. La frecuencia con la que se llevó a cabo la cirugía fue relativamente baja (38%), lo cual es otro signo de "benignidad" respecto a los pacientes incluidos. Es destacable que no se incluyeron casos de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina, causantes del 25-30% de los casos de las series publicadas, por lo que los resultados no son aplicables a esta población. Por otra parte, las pautas utilizadas, siempre con dos fármacos, son cuando menos curiosas. Existen serias dudas sobre la adecuación de los tratamientos usados como oral (ver material suplementario), entre ellos el de linezolid y rifampicina (por cierto, administrada a dosis de 600mg/12 h) dado que existe evidencia de su potencial interacción tras una semana de su coadministración. En un intento de evitar esta posible interacción se midieron niveles de todos los antibióticos administrados por vía oral en el día 1 tras el inicio y el día 5 para hacer posteriormente ajustes de dosis. En 7 pacientes los niveles de antibióticos fueron infraterapéuticos (rifampicina en 3 casos, moxifloxacino en 2, linezolid en 1 y dicloxacilina en otro. Bajo mi punto de vista, aunque la evidencia que ofrece este estudio es fuerte en comparación respecto a lo previamente publicado, debemos ser cautos respecto a la aplicación de esta estrategia terapéutica en la práctica clínica diaria.

## ¿CAMBIA LA PROCALCITONINA NUESTRA FORMA DE PRESCRIBIR ANTIBIÓTICOS?

**Referencia Original:** Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al; ProACT Investigators. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med.* 2018; 379(3):236-249.

Ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico llevado a cabo en 14 hospitales estadounidenses en el que se incluyen a pacientes mayores de 18 años atendidos en Urgencias por clínica de infección respiratoria aguda (<28 días) de vías bajas en los que su médico responsable no tenía claro el origen del cuadro y por tanto la necesidad o no de prescripción de antibióticos. Estos pacientes se randomizaron (1:1) en dos brazos: a) Grupo procalcitonina (GPC); y b) Grupo de manejo habitual (GMH), donde los médicos no disponían de el valor de procalcitonina a la hora de establecer un juicio clínico y pautar un tratamiento. Previo al inicio del ensayo, se llevó a cabo en todos los centros participantes una importante labor de difusión sobre la correcta interpretación de los valores de la procalcitonina. En cualquiera de los dos brazos, el médico responsable era plenamente autónomo para decidir qué tratamiento prescribir para el cuadro respiratorio. El objetivo primario del estudio fue el uso total de antibióticos en ambos grupos, medido como el número total de días de uso de antibiótico en los 30 días después de la inclusión. Incluyeron además un objetivo primario de seguridad para cuantificar los efectos secundarios relacionados con el uso de antibióticos a los 30 días de la inclusión en el estudio. Entre noviembre de 2014 y mayo del 2017 se randomizaron un total de 1664 pacientes (826 en GPC y 830 en GMH). En el análisis por intención de tratar no se encontraron diferencias en el número de días de consumo de antibióticos entre ambos grupos (media 4,2 en GPC y 4,3 en GMH; diferencia, -0,05 días; CI95% -0,6 a 0,5; p=0,87). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la presencia de efectos adversos relacionados con el consumo de antibióticos en ambos grupos a los 30 días (11,7% en GPC y 13,1% en GMH). En el análisis de los objetivos secundarios, no hubo diferencias entre los grupos GPC y GMH en cuanto a porcentaje de pacientes que recibió antibióticos en los 30 días tras la randomización (57% y 61,8%, respectivamente; diferencia de riesgo, -4,8 puntos de %; IC99,86% -12,7 a 3,0), el porcentaje de pacientes que recibió antibiótico en el área de Urgencias (34,1% y 38,7%; diferencia de riesgo, -4,6 puntos de %; IC99,86% -12,2 a 3,0), o la media de días de antibiótico entre los pacientes hospitalizados (2,6 y 2,7 días; diferencia de riesgo -0,1; CI99,86% -0,8 a 0,6).



**COMENTARIO:** Dr. Alberto Romero Palacios

Interesante artículo que enfoca desde otro punto de vista la utilidad de la procalcitonina a la hora de decidir la prescripción de antibióticos. La literatura acumulada sobre la utilidad de la procalcitonina como marcador diagnóstico (y pronóstico) de infecciones bacterianas es sólida y abundante en número. Valga como muestra el reciente metanálisis publicado por la Cochrane (*Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD007498). Sin embargo, en este artículo no se discute el valor en sí de este marcador analítico, sino la influencia que puede llegar a tener en el médico a la hora de prescribir antibióticos. En concreto, la pregunta que pretenden responder los autores con este ensayo es: ¿se prescriben menos antibióticos en Urgencias cuando disponemos de la procalcitonina en pacientes con clínica de infección respiratoria aguda de vías bajas? Y la respuesta, sorprendentemente, es NO. Partiendo de que la metodología del ensayo es bastante sólida y los resultados se mantienen a pesar de los múltiples subanálisis, hay un dato que quizás limite la extrapolación de los resultados a nuestra realidad. En artículo se refleja que los hospitales seleccionados para participar en el estudio cuentan con un elevado nivel de adherencia a las recomendaciones de manejo de las infecciones respiratorias según la *Joint Commission pneumonia core measures*, que limitan bastante la prescripción de antibióticos. Esto hace que el margen de mejora en la prescripción de antibióticos en esos hospitales sea escaso, independientemente del uso de la procalcitonina. Este dato contrasta con lo que encontramos en la mayoría de las Urgencias de los hospitales españoles, donde existe una importante carga asistencial sobre los residentes (de cualquier especialidad y mayoritariamente en los primeros años de residencia), en los que los conocimientos sobre la prescripción de antibióticos son, cuanto menos, mejorables. En este ámbito, bajo mi punto de vista, cualquier herramienta que permita dirimir si una infección respiratoria puede ser de origen vírico o bacteriano, siempre será bienvenida. Dicho esto, considero que su uso debe ser regulado, para evitar que sea considerado un test analítico más dentro de la batería de pruebas analíticas habituales en el área de Urgencias.

**SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS EN PACIENTES CON SÍFILIS, ¿PREDICEN NEUROSÍFILIS?**

**Referencia Original:** Davis AP, Stern J, Tantaló L, et al. How Well Do Neurologic Symptoms Identify Individuals With Neurosyphilis? *Clin Infect Dis* 2018; 66:363-367.

Estudio unicéntrico observacional de una cohorte prospectiva realizado en un hospital de Seattle (EEUU) entre los años 1996 y 2014 en el que se incluyeron pacientes infectados y no infectados por el VIH con diagnóstico serológico de sífilis y con riesgo de afectación del sistema nervioso central, bien por presentar síntomas o signos neurológicos o tener un RPR mayor o igual a 1/32 o un recuento de linfocitos CD4 menor de 350 cel/ $\mu$ L (en el caso de pacientes VIH). Ninguno de ellos tenía antecedentes de sífilis ni tratamiento previo para dicha infección. A todos los participantes se le realizó punción lumbar y una determinación de VDRL en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El objetivo del estudio fue analizar si algún síntoma específico se asociaba con neurosífilis, definida ésta como un VDRL positivo en LCR. Se incluyeron 466 pacientes, 385 con infección VIH (99,5% varones) con una edad media de edad de 39 años. En los pacientes con infección por el VIH fue más frecuente la sífilis precoz (69 vs 42%,  $p < 0,001$ ) con valores medios de RPR similares en ambos grupos (1/64). El VDRL fue positivo en LCR en el 24,7% de los pacientes sin infección VIH y en el 17% de aquellos con infección VIH, aunque sin diferencias significativas. Casi todos los pacientes presentaban algún síntoma neurológico como hipoestesia (8,8 vs 3,7%) o la pérdida de la audición (30,3 vs 17,2%), con mayor expresividad clínica en los sujetos seronegativos. En pacientes sin infección VIH no había una mayor asociación entre neurosífilis y síntomas neurológicos. Si había diferencia en el título de RPR en suero con un mayor título en los pacientes con neurosífilis (1/128 vs 1/16,  $p < 0,001$ ). En pacientes con infección por el VIH algunos síntomas neurológicos sí se asociaban a neurosífilis como la fotofobia [OR 2,0 (1,1-3,8)], pérdida de la agudeza visual [OR 2,3 (1,3-4,1)] e incoordinación en la marcha [OR 2,4 (1,3-4,4)]. Al igual que la población no VIH el RPR plasmático fue mayor en los pacientes etiquetados de neurosífilis (1/256 vs 1/64,  $p < 0,001$ ). No se encontró relación entre las manifestaciones clínicas neurológicas y el recuento de CD4 o la carga viral.

**COMENTARIO:** Dra. Isabel Antequera

FEA Medicina Interna. Hospital San Agustín de Linares.

Este estudio deja más preguntas que respuestas. Es un estudio que aunque tiene una metodología prospectiva, se ha realizado durante muchos años (casi 20) e incluye dos poblaciones diferentes (sujetos con infección por el VIH y sujetos no infectados), con criterios de inclusión poco claros y que previsiblemente han variado a lo largo del tiempo. La población VIH también ha cambiado en las últimas dos décadas, con porcentajes dispares en cuanto a uso de tratamiento ARV y supresión virológica. Además para el diagnóstico de neurosífilis se usó exclusivamente el VDRL en LCR, test muy específico pero con una sensibilidad muy baja (menos del 50%). ¿Qué aporta el estudio? La presencia de algunos síntomas neurológicos en pacientes VIH predice tener un VDRL positivo en LCR, lo cual no ocurre en la población no VIH. Además, la ausencia de síntomas neurológicos no predice un VDRL negativo en LCR y esto ocurre tanto en población VIH como no VIH. En resu-

men, debemos pues mantener el criterio de realizar una punción lumbar a los pacientes con sífilis que presenten síntomas neurológicos. El diagnóstico de neurosífilis puede ser sencillo si el VDRL es positivo (las menos veces) pero si no, a falta de un test de mayor sensibilidad y especificidad, las características licuorales del LCR nos ayudaran a tomar la decisión de realizar o no tratamiento.

## **¿EXISTE EVIDENCIA TANGIBLE DE LA ASOCIACIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA Y LA MICROCE- FALIA?**

**Referencia Original:** de Araújo TVB Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Souza WV et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2018 (3) 18: 328 – 336.

Estudio retrospectivo realizado en un hospital terciario en St Louis, Missouri. Desde el 1-1-2006 al 1-10-2015 se analizaron todos los pacientes infectados por gérmenes multirresistentes (GMR, aislamiento del microorganismo en muestra estéril o de líquido de lavado broncoalveolar o cepillado bronquial). Se evaluó la mortalidad y la frecuencia de readmisiones tras el alta tanto a los 30 días como al año de la fecha del cultivo índice y la asociación de estas variables con el hecho de si el paciente fue asistido tras una consulta a especialistas de Enfermedades Infecciosas (CEI) o no. Se incluyeron 4214 pacientes afectados de infecciones producidas por GMR durante el periodo de estudio. La CEI se asoció significativamente con una disminución de la mortalidad a los 30 días en pacientes con infecciones producidas por *S aureus* resistente a meticilina (SARM) (HR 0,48; IC95% 0,36-0,63; y HR 0,73, IC 95% 0,61-0,86 respectivamente) y enterobacterias (ETB) multirresistentes (HR 0,41, IC 95% 0,27-0,64; y HR 0,74; IC 95% 0,59-0,94). La CEI también se asoció con disminución de la mortalidad a los 30 días en infecciones polimicrobianas (HR 0,51, IC 95% 0,31-0,86) y con reducción de las readmisiones a los 30 días en infecciones producidas por ETB multirresistentes.

**COMENTARIO:** Dr. Marcos Guzman

El vínculo causal entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia, como parte del síndrome congénito del virus del Zika, está bien establecido en la actualidad; sin embargo, no existía ningún estudio confirmatorio de casos y controles. En este estudio, se confirma la asociación entre la microcefalia y la infección congénita por el virus del Zika siendo el mayor realizado hasta el momento, aunque presenta algunos matices a valorar. Se proporciona la evidencia según sus autores de la ausencia de un efecto de otros factores potenciales, como la exposición a piriproxifeno o vacunas (tétanos, difteria y tos ferina acelular, sarampión y rubéola, o sarampión, paperas y rubéola) durante el embarazo. En una vista preliminar, se objetiva que existen bastantes limitaciones, destacándose el momento de infección por parte de la madre al presentarse diferencias entre la utilización de serología y PCR para Zika para la confirmación del contacto de la madre; al igual que la sensibilidad de las pruebas de imagen para definición de enfermedad estructural. Estas limitaciones principalmente son factores relacionados con la falta de protocolización universalizada de actuación ante este fenómeno emergente. También se objetivan factores confusores, siendo el más importante el hábito tabáquico seguido de factores socioeconómicos. Finalmente y a pesar de estos factores, este estudio aporta una evidencia clara con respecto a la fortaleza de la asociación con el virus del Zika y, por primera vez, investiga otros posibles factores de riesgo, siendo la realidad del inicio de un problema emergente.

## **ENSEÑANDO A GRAN ESCALA A MANEJAR MEJOR LOS ANTIBIÓTICOS. OTRA BUENA INICIATIVA.**

**Referencia Original:** Pérez-Moreno MA, Peñalva-Moreno G, Praena J, et al. Evaluation of the impact of a nationwide massive online open course on the appropriate use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(8):2231-2235.

Este estudio muestra los resultados de la evaluación de un curso online diseñado para mejorar el conocimiento sobre el uso apropiado de los antimicrobianos (AMC) utilizados en los principales síndromes de enfermedades infecciosas. Se realizó a nivel nacional en España, tuvo una duración de 4 meses, iba dirigido a médicos y farmacéuticos hospitalarios y fue de acceso libre. Se diseñó un cuestionario de 30 preguntas con respuestas cuantificables para ser cumplimentado antes y después de realizado el curso. También se realizó una evaluación cualitativa de la actividad. Se inscribieron 2.148 profesionales. El cuestionario fue completado antes y después del curso por 606 participantes, 81,2 % médicos y 15,4 % farmacéuticos. En conjunto la media de puntuación antes y después de la prueba fue de 6,2 + 1,38 y 7,9 + 0,88 respectivamente (incremento de 1,8 + 1,21, P<0,001). La evaluación cualitativa de la actividad fue muy positiva. Áreas concretas con mejora notable de su conocimiento fueron los criterios para medir los niveles plasmáticos de vancomicina, el tratamiento antifúngico de la neutropenia febril postquimioterapia, el tratamiento de la neutropenia febril en el paciente con cáncer de pulmón, el tratamiento de la candidemia y de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro

extendido y la aplicación de los criterios para tratamiento empírico de la neumonía asociada al ventilador.

**COMENTARIO:** Dr. Manuel Torres Tortosa

Es un hecho que cualquier especialista clínico puede prescribir AMC a sus pacientes y esto no parece que vaya a cambiar en el futuro. Por otro lado, el uso de AMC aparte de la acción terapéutica en un paciente concreto tiene un gran impacto ecológico, especialmente en el hospital donde muchos enfermos reciben AMC y se crea un ambiente con pacientes, profesionales y material sanitario en íntimo contacto. Por todo ello iniciativas como la aquí comentada son importantes en cuanto a la expansión del uso adecuado de los AMC, especialmente en situaciones clínicas de gravedad que inducen una elevada mortalidad. Ello no está reñido en la implicación directa del infectólogo en el manejo directo de estos pacientes en estrecha colaboración con el resto de los profesionales que proceda.

### **¿CUÁL ES EL MEJOR TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE SEGÚN EL METAANÁLISIS MÁS EXTENSO REALIZADO EN RED?**

**Referencia Original:** Tumas Beinortas, Nicholas E Burr, Mark H Wilcox, et al. *Comparative efficacy of treatments for Clostridium difficile infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Infect Dis 2018;18:1035–44.*

La infección por *Clostridium difficile* constituye un problema creciente para cuyo arsenal terapéutico se ha incrementado con nuevos medicamentos. El estudio comentado, un metaanálisis en red comparativo sobre la eficacia de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles contra la infección por *C. difficile* nos ayudará a entender mejor el estado actual del tratamiento de esta patología. No se han incluido terapias basadas en anticuerpos monoclonales. Los autores realizan un extenso metaanálisis en red que tras una rigurosa selección incluyó 24 ensayos clínicos, con un total de 5.361 pacientes y 13 tratamientos diferentes. El *end-point* principal fue la curación sintomática mantenida, es decir, la resolución de la diarrea descartando las recurrencias y los fallecimientos. El resumen de los resultados con sus odds ratios fue el siguiente: (1) Fidaxomicina 0,67 y teicoplanina 0,37 obtuvieron significativamente mejores resultados que vancomicina; (2) Teicoplanina 0,27, ridinilazol 0,41, fidaxomicina 0,49, surotomicina 0,66 y vancomicina 0,73 resultaron mejores que metronidazol; (3) Bacitracina fue inferior a teicoplanina 0,22 y fidaxomicina 0,40; (4) Tolevamer fue inferior a todos excepto a LFF571 0,50 y bacitracina 0,67. Metronidazol ha sido ampliamente recomendado como tratamiento de primera línea en infecciones iniciales, leves y moderadas. En 2018 se modificaron las recomendaciones de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, pasando a ser vancomicina oral o fidaxomicina los fármacos de elección, quedando metronidazol relegado para el tratamiento de infecciones leves/moderadas en aquellos casos en que el acceso a la vancomicina o a fidaxomicina era limitado. Tras este metaanálisis se da un paso más. Los autores consideran fidaxomicina el fármaco de elección. Sin embargo, en los casos más graves, la recomendación sigue siendo vancomicina debido a que nos movemos en el riguroso ámbito del metaanálisis en que el número de estudios existentes que apoyen cierta recomendación importa. Los autores desautorizan el uso del metronidazol tanto en su forma oral como parenteral. Respecto a teicoplanina oral resulta un fármaco eficaz probablemente el segundo, tras fidaxomicina, pero el reducido número de estudios en los que se apoya impide una recomendación más amplia.

**COMENTARIO:** Dr. Jesús Canueto

A este excelente y riguroso metaanálisis le acompaña un editorial que confirma que fidaxomicina y probablemente teicoplanina oral serían las mejores alternativas para el tratamiento de la infección por *C. difficile* salvo en los casos críticos en los que el peso de la experiencia con vancomicina oral y su mayor respaldo bibliográfico le permiten seguir siendo el fármaco recomendado. El editorial deja sin embargo hueco para la utilización de metronidazol intravenoso y vancomicina intracolónica en aquellos casos graves en los que el uso de la vía oral no está disponible. Los metaanálisis no están exentos de algunas objeciones como pudiera ser el peso del número de estudios analizados que penaliza a algunos medicamentos como teicoplanina, un fármaco barato, cuyos resultados superan a vancomicina (sobre todo respecto a la reducción en el número de recidivas). Otro tanto le ocurre al ridinilazol (fármaco específico para *C. difficile*) que consigue la tasa más baja de recidivas de todos pero que igual que el anterior cuenta con escasa experiencia.





## NOTICIAS

- Coincidiendo con el 10º aniversario de la fundación del grupo GAMES, los días **16 y 17 de Noviembre** se celebrará en Sevilla el **Congreso Nacional de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (SEICAV)**. Para más información: <http://www.seicav2018.com>
- Los días **23 y 24 de noviembre** se celebran en el Hotel Alcora de San Juan de Aznalfarache (Sevilla) las **Jornadas de Debate en Controversias Sobre Hepatitis**. Como en años anteriores, se ponen a disposición de SAEI (como Patrocinador) 50 plazas gratuitas incluyendo cena y alojamiento (si se precisa). Las inscripciones se deben realizar en la propia web de la reunión ([www.debatesenvih.es](http://www.debatesenvih.es))
- AEI está abierta a todo el que disfrute y tenga interés por las enfermedades infecciosas. Para realizar colaboraciones con la revista escribir a Eduardo López Cortés ([luislopezcortes@gmail.com](mailto:luislopezcortes@gmail.com)).
- Recordamos que la sección "Imágenes Clínicas" está abierta a todos los lectores. Para su publicación en la web de SAEI y en AEI, enviar un mail a la atención del Dr. Domínguez ([adomin60@gmail.com](mailto:adomin60@gmail.com)) acompañado de un breve resumen clínico.

## COMITÉ DE REDACCIÓN

**EDITOR:** Dr. Luis Eduardo López Cortés ([luiselopezcortes@gmail.com](mailto:luiselopezcortes@gmail.com)). Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

**EDITOR EMÉRITO:** Dr. Manuel Torres Tortosa ([mtorrestortosa@gmail.com](mailto:mtorrestortosa@gmail.com)). Ex Jefe de Sección de Enfermedades infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

### AGRADECIMIENTOS A:

- Dra. Rocío Álvarez Marín ([rocioalma@gmail.com](mailto:rocioalma@gmail.com)). Facultativa Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- Dr. Jesús Canueto Quintero ([j.canueto@gmail.com](mailto:j.canueto@gmail.com)). Facultativo Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Punta de Europa. Algeciras. Área de Gestión Sanitaria del Campo de Gibraltar.
- Dr. Juan Corzo Delgado ([juanecorzo@telefonica.net](mailto:juanecorzo@telefonica.net)). Facultativo Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital de Valme. Sevilla.
- Dr. Juan Gálvez Acebal ([jga3156@yahoo.es](mailto:jga3156@yahoo.es)). Facultativo Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
- Dr. Marcos Guzmán García ([mguzman00@hotmail.es](mailto:mguzman00@hotmail.es)). Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Interna de Hospital de San Juan de la Cruz (Úbeda).
- Dr. José Manuel Lomas Cabezas ([jlomascabezas@yahoo.es](mailto:jlomascabezas@yahoo.es)). Infectious Diseases Consultant. Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust.
- Dra. Rosario Palacios Muñoz ([rosariopalaci@gmail.com](mailto:rosariopalaci@gmail.com)). Facultativa Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospitales Carlos Haya y Virgen de la Victoria. Málaga.
- Dr. Salvador Pérez Cortés ([tito.pc@telefonica.net](mailto:tito.pc@telefonica.net)). Jefe de Servicio. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Hospital de Jerez de la Frontera.
- Dra. Julia Praena Segovia ([juliapraena@gmail.com](mailto:juliapraena@gmail.com)). Facultativa Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- Dr. José María Reguera Iglesias ([jmreguera99@yahoo.com](mailto:jmreguera99@yahoo.com)). Facultativo Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospitales Carlos Haya y Virgen de la Victoria. Málaga
- Dra. Pilar Retamar Gentil ([pilaretamar@hotmail.com](mailto:pilaretamar@hotmail.com)). Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
- Dr. Alberto Romero Palacios ([alberpalacios@hotmail.com](mailto:alberpalacios@hotmail.com)). Facultativo Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Servicio Andaluz de Salud de Puerto Real. Cádiz.
- Dr. Jesús Santos González ([med000854@gmail.com](mailto:med000854@gmail.com)). Facultativo Especialista de Área. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospitales Carlos Haya y Virgen de la Victoria. Málaga.
- Dr. Salvador Vergara López ([vergara\\_lopez@hotmail.com](mailto:vergara_lopez@hotmail.com)). Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Tomillar. Área de Gestión Sanitaria de Valme. Sevilla.

\*Avances en Enfermedades Infecciosas es un boletín de comentarios independientes sobre avances notables y de difusión reciente en Enfermedades Infecciosas, publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Pretende facilitar el conocimiento de lo publicado en la literatura científica, pero el tratamiento de los pacientes o la metodología de los procedimientos diagnósticos no pueden estar basados exclusivamente en estos comentarios. Tampoco lo divulgado en Avances en Enfermedades Infecciosas pretende sustituir el contenido de la publicación original, sino por el contrario, estimular su lectura. Los comentarios pueden reflejar opiniones personales.

Socios Protectores: Laboratorios Abbvie, Gilead, Janssen-Cilag - Socios Patrocinadores: MSD

Agradecimiento especial a laboratorios ANGELINI

**Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.** Avda. de la Aeronáutica 10, edificio Helios, 2ª planta, módulo 8.

Teléfono 954389553. Correo electrónico: [secretariatecnica@saei.org](mailto:secretariatecnica@saei.org)

Diseño y Maquetación del Boletín por José María Hidalgo Garrido - [jmhidalgogarrido@gmail.com](mailto:jmhidalgogarrido@gmail.com) - Tlf. 653 87 76 52