

# SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

Charo Pérez Simón

20-10-2023

# Contenido

- Herpes zoster and long-term vascular risk: a retrospective cohort study
- Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine
- Impact of Enterococcus faecalis Endocarditis Treatment on Risk of Relapse
- Clinical and Ecological Impact of an Educational Program to Optimize Antibiotic Treatments in Nursing Homes (PROA-SENIOR): A Cluster, Randomized, Controlled Trial and Interrupted Time-Series Analysis



Clinical  
Infectious  
Diseases



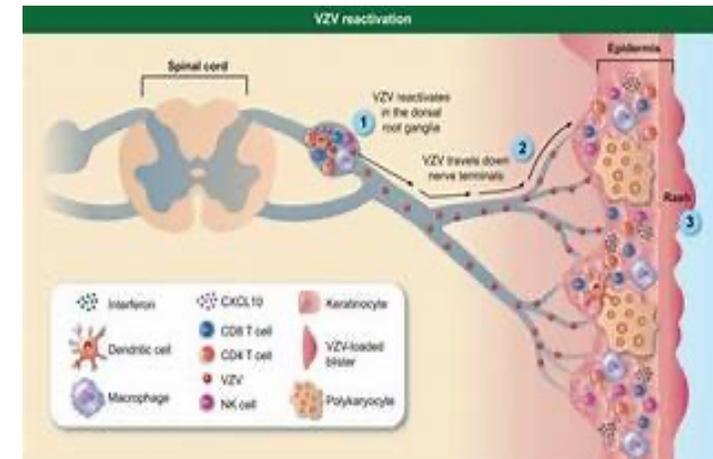


# Herpes zoster and long-term vascular risk: a retrospective cohort study

Amir Horev <sup>1,2,5</sup>✉, Anat Horev<sup>2,3,5</sup>, Adi Gordon-Irshai<sup>2,4</sup>, Michal Gordon<sup>4</sup>, Nicolas Andre<sup>2</sup> & Gal Ifergane<sup>2,3</sup>

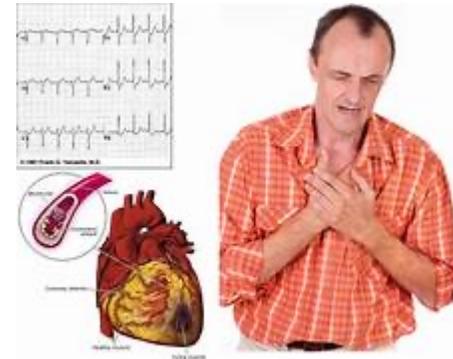
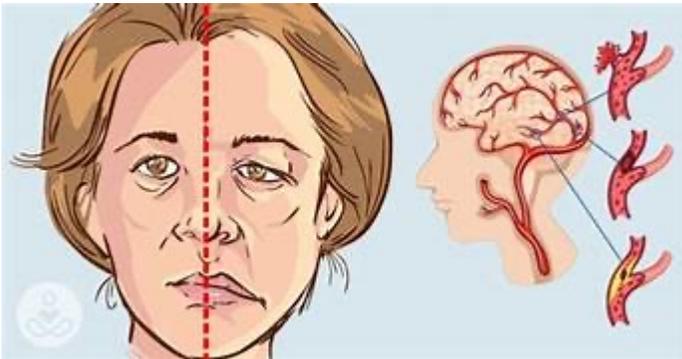
[www.nature.com/scientificreports/](https://www.nature.com/scientificreports/) (2023) 13:2364 |

# Introducción



# Introducción

- Riesgo global : 10-30%
- Complicaciones:
  - Neuralgia postherpética : 13-25%.
  - Encefalitis → vasculitis cerebral → ICTUS.



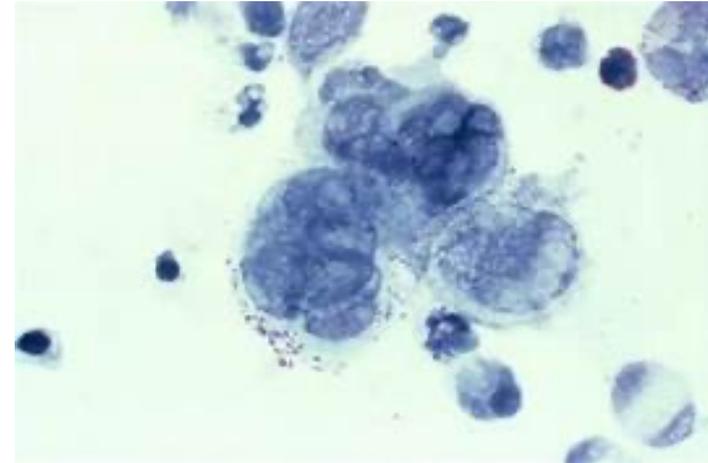
# Métodos

- Estudio de cohorte retrospectivo :  
1 enero 2001 - 31 diciembre 2018.
- Centro Médico Universitario de Soroka (SUMC)  
1200 camas.
- Área metropolitana de Beersheba y sur de Israel.
- > 1 millón de habitantes.



# Métodos

- Diagnóstico:
  - PCR
  - Serología
  - Biopsia
  - Prueba de Tzanck



- 25209 diagnósticos, se excluyeron 4.244 por falta de emparejamiento compatible.

# Criterios de valoración

- **Resultado primario**: incidencia de eventos cardiovasculares ( ACV, AIT, IAM, coronariografías percutáneas, By-pass coronarios) y muertes por todas las causas.
- **Resultado secundario** : incidencia de ACV e IAM.

# Resultados

- Sujetos incluidos: 41.930

Table 1

Clinical and demographic characteristics of study population grouped according to Zoster exposure status.

Subject's characteristic	Non-HZ group N = 20,965	HZ group N = 20,965	P-value
Males, % (n/N)	33.8 (7081/20,965)	33.8 (7081/20,965)	
Age at zoster, years			0.847
Mean $\pm$ SD (n)	45.7 $\pm$ 18.0 (n = 20,965)	45.7 $\pm$ 18.1 (n = 20,965)	
Median	43.0	43.0	
Min; max	18; 88	18; 88	
Diabetes mellitus, % (n/N)	18.5% (3883/20,965)	18.5% (3883/20,965)	
Hypertension, % (n/N)	29.9 (6270/20,965)	29.9 (6270/20,965)	
Dyslipidemia, % (n/N)	7.7 (1612/20,965)	8.7 (1829/20,965)	< 0.001
Prior stroke, % (n/N)	0.4 (77/20,965)	0.3 (70/20,965)	0.563
Prior MI, % (n/N)	2.3 (474/20,965)	2.9 (617/20,965)	< 0.001
Smoking, % (n/N)	21.7 (2223/20,965)	21.5 (2069/20,965)	0.637

# Resultados

- Tasa de supervivencia acumulada

Table 2

Post zoster vascular event survival, throughout the entire study period.

Parameter	Non-Zoster	Zoster	P-value
MACCE, survival %* $\pm$ SD (n)	74.2% $\pm$ 0.02 (1774)	54.4% $\pm$ 0.13 (1970)	< 0.001
Stroke, survival %* $\pm$ SD (n)	94.0% $\pm$ 0.02 (318)	88.7% $\pm$ 0.03 (364)	0.062
Acute MI, survival %* $\pm$ SD (n)	90.0% $\pm$ 0.02 (823)	68.7% $\pm$ 0.16 (988)	< 0.001
Stroke or MI, survival %* $\pm$ SD (n)	84.3% $\pm$ 0.03 (1033)	62.4% $\pm$ 0.14 (1213)	< 0.001

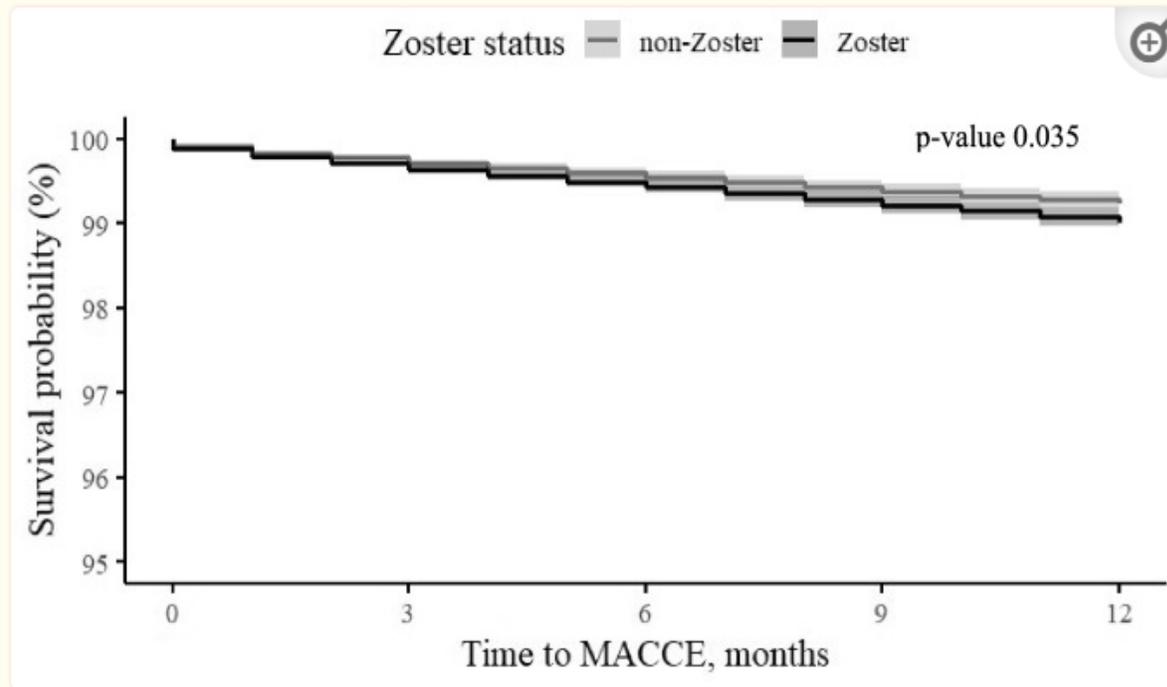
# Resultados

## Indice de riesgo asociado con Herpes zóster

**Table 3**

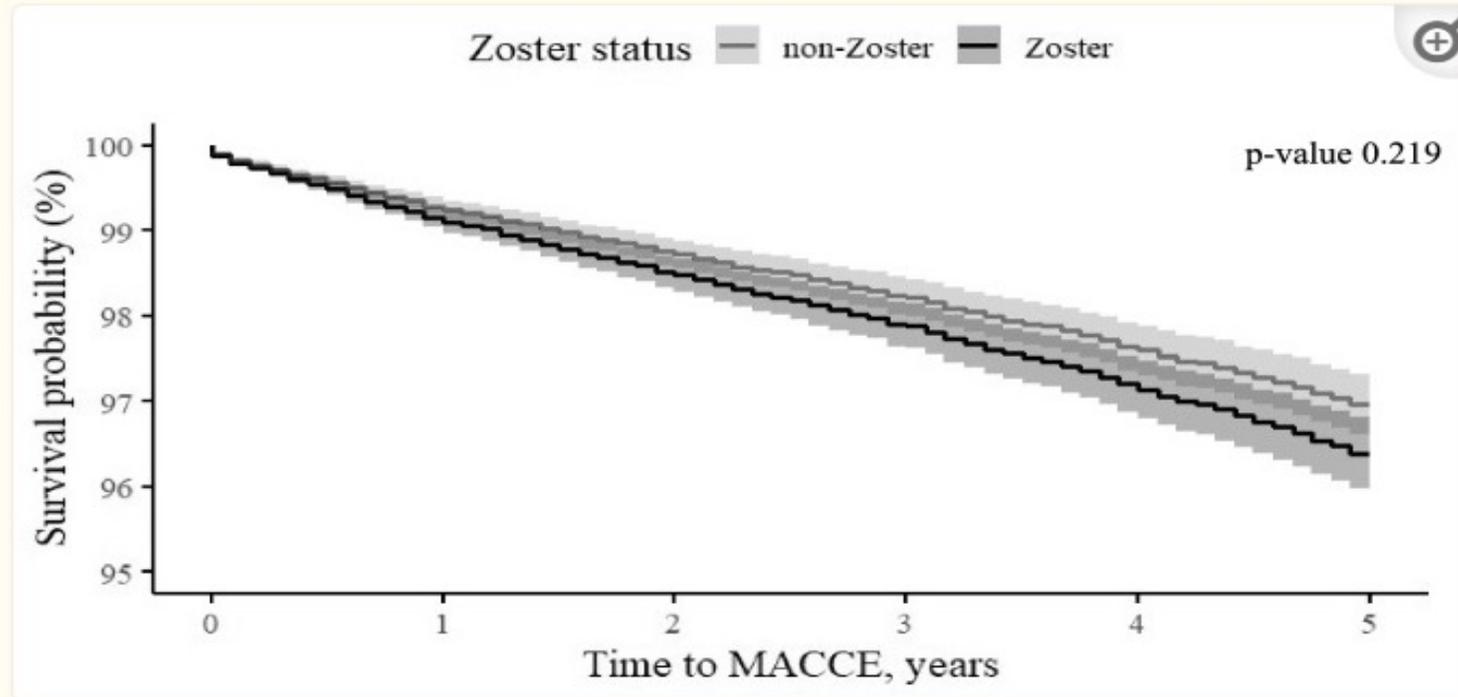
Multivariable Cox regression for HZ exposure on the study outcomes.

	Years from exposure to zoster		
	1	5	15
<b>MACCE</b>			
Hazard ratio (95% CI)	1.19 (1.01; 1.39)	1.07 (0.96; 1.18)	1.03 (0.95; 1.13)
P value	0.035	0.219	0.451
<b>Stroke</b>			
Hazard ratio (95% CI)	0.78 (0.50; 1.21)	1.04 (0.83; 1.31)	1.13 (0.93; 1.37)
P value	0.271	0.748	0.208
<b>AMI</b>			
Hazard ratio (95% CI)	1.30 (0.95; 1.78)	1.07 (0.87; 1.33)	1.02 (0.85; 1.22)
P value	0.098	0.486	0.867



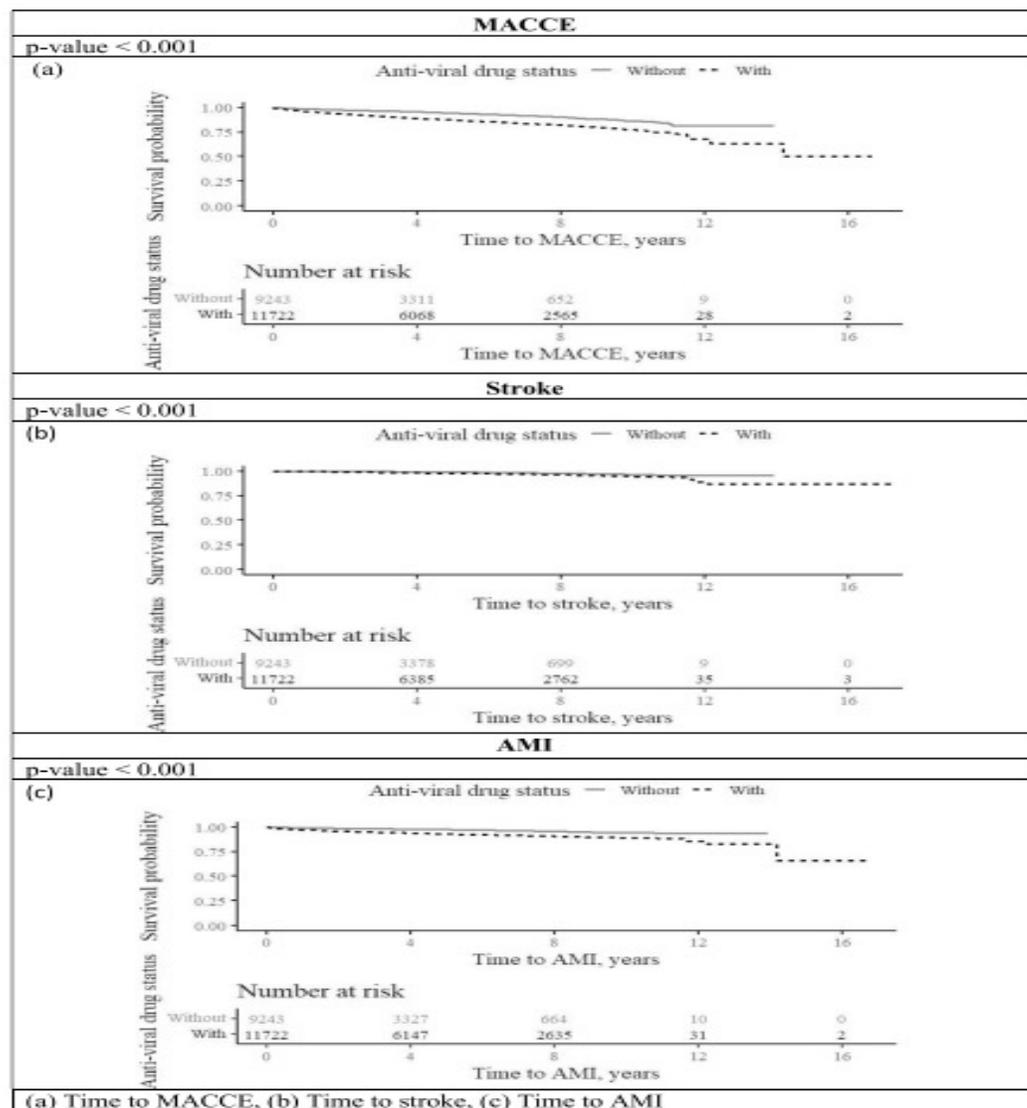
[Figure 1](#)

Adjusted\* MACCE-free survival time at the first year after exposure to zoster, by zoster status (95% CI). \*Adjusted to gender, age, socioeconomic status, diabetes mellitus, hypertension, socioeconomic status, dyslipidemia and prior AMI.



[Figure 2](#)

Adjusted\* MACCE-free survival time 5-years after exposure to zoster, by zoster status (95% CI). \*Adjusted to gender, age, socioeconomic status, diabetes mellitus, hypertension, socioeconomic status, dyslipidemia and prior AMI.



**Figure 3.** Event-free survival in zoster subjects, by use of antiviral drug one month after exposure to zoster.

# Conclusiones

- La infección por HZ se asocia aun mayor riesgo cardiovascular a largo plazo, aunque sin alcanzar significación estadística a partir del 5º año.
- El riesgo fue del 19% mayor que sin HZ el primer año y se mantuvo alto hasta los 4,4 años.
- Sin repercusión positiva por el uso de antivirales (población con más comorbilidades?).

# Limitaciones

1. Estudio retrospectivo, basado en el registro de datos , pudiendo estar infradiagnosticados.
2. No se incluyó el estado de vacunación.

# Fortalezas

1. Estudio con un seguimiento a largo plazo. Mínimo de 15 años.
2. Cohorte muy grande y centralizada en un único hospital terciario.
3. Considerar la infección por el virus Herpes zóster como un factor de riesgo cardiovascular a largo plazo.
4. Valorar su introducción en las calculadoras de riesgo CV.
5. Evaluar el impacto de las vacunas sobre dicho riesgo.



Clinical  
Infectious  
Diseases



# Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine

Ganapathi Iyer Parameswaran, Bethany A. Wattengel, Hubert C. Chua, Jessica Swiderek, Tom Fuchs, Michael T. Carter, Laura Goode, Kathleen Doyle, and Kari A. Mergenhagen

CID 2023:76 (1 February)

# Introducción

- Riesgo de ACV en las 2 semanas tras HZ : 126%.
- Hasta 30% en el primer año.
- Vacuna de virus vivos ( **Zostavax** FDA 2006). Redujo riesgo HZ 51% y NPH 67%.Contraindicada en inmunodeprimidos.
- Vacuna recombinante ( **Shingrix** FDA 2017). 90%. Hasta 85% a los 4 años.



# Métodos

- Estudio retrospectivo de casos y controles : enero 2010-enero 2020.
- Evaluar el riesgo de padecer un ICTUS a los 30 días de HZ y evaluar el impacto de las vacunas.
- 2.093.594 pacientes adultos.
- 71911 pacientes con antecedentes de HZ.

# Resultados

**Table 1. Baseline Characteristics**

Variable	PCP (2 093 594)	Zoster (71 911)	P Value
Age, mean $\pm$ SD	68.8 $\pm$ 13.2	71.1 $\pm$ 12.4	<.0001
Male sex	1 929 083 (92.14)	65 645 (91.29)	<.0001
Recombinant zoster vaccine	126 111 (6.02)	1592 (2.21)	<.0001
Live zoster vaccine	190 378 (9.09)	6839 (9.51)	.0001
COPD	175 533 (8.38)	5156 (7.17)	<.0001
CVA (history of)	81 822 (3.91)	2255 (3.14)	<.0001
Dementia	37 323 (1.78)	1049 (1.46)	<.0001
Diabetes without complications	329 458 (15.74)	8000 (11.12)	<.0001
Diabetes with complications	124 641 (5.95)	3154 (4.39)	<.0001
Heart failure	93 194 (4.45)	2654 (3.69)	<.0001
HIV	4920 (0.24)	253 (0.35)	<.0001
Liver disease (mild)	68 042 (3.25)	1459 (2.03)	<.0001
Liver disease (severe)	4354 (0.21)	111 (0.15)	.0018
Metastatic cancer	18 201 (0.87)	505 (0.70)	<.0001
MI	14 572 (0.70)	413 (0.57)	.0001
PVD	89 163 (4.26)	2371 (3.3)	<.0001
Paralysis	7475 (0.36)	186 (0.26)	<.0001
Renal disease	132 973 (6.35)	3783 (5.26)	<.0001
Rheumatoid arthritis	16 607 (0.79)	703 (0.98)	<.0001
Solid tumor	139 680 (6.67)	4073 (5.66)	<.0001

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVA, cerebrovascular accident; HIV, human immunodeficiency virus; MI, myocardial infarction; PCP, primary care provider visit; PVD, peripheral vascular disease; SD, standard deviation.

# Resultados

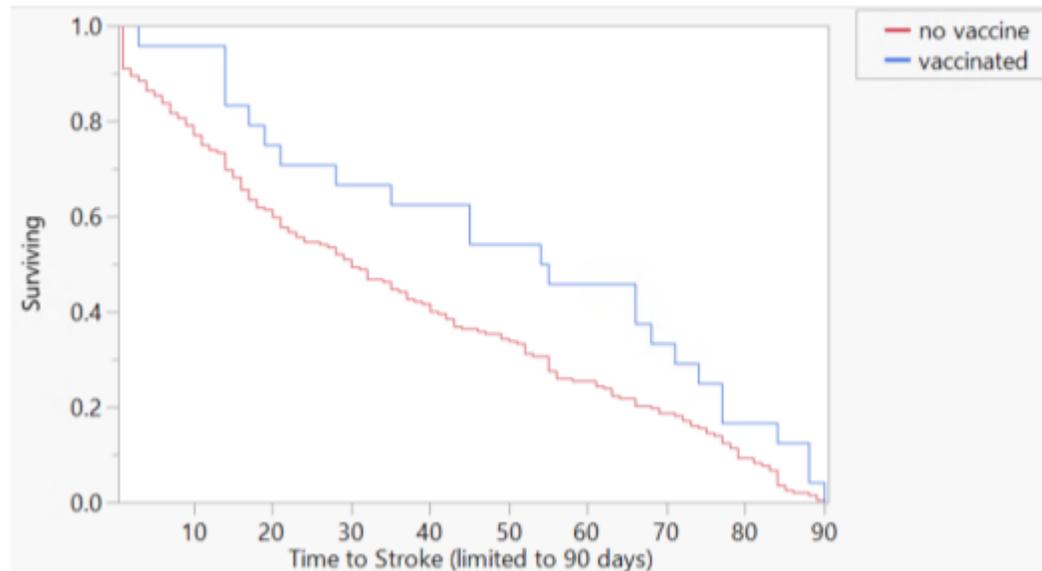
**Table 2. Multivariable Analysis for Odds of Stroke 30 Days Postevent**

Variable	OR	(95% CI)	P Value
Age	1.008	(1.004–1.01)	.0001
Male sex	1.34	(1.05–1.7)	.0165
Recombinant zoster vaccine	0.57	(.46–.72)	<.0001
Live zoster vaccine	0.77	(.65–.91)	.0020
PVD	0.79	(.66–.94)	.0092
CVA	35.3	(32.0–38.9)	<.0001
Dementia	1.29	(1.05–1.59)	.0148
Solid tumor	0.81	(.68–.98)	.0313
Zoster	1.93	(1.57–2.4)	<.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; CVA, cerebrovascular accident; OR, odds ratio; PVD, peripheral vascular disease.

# Resultados

Supplemental Figure 1: Kaplan Meier Curve for Time to Stroke in the Subgroup of Patients who had Zoster Comparing Vaccinated vs. Unvaccinated patients



192 pacientes no vacunados (30 días).

24 pacientes vacunados (54,4 días).

# Conclusiones

- Este estudio sugiere que la vacuna frente HZ no solo reduce el riesgo de HZ y NPH sino también de padecer un ICTUS.



- Recomendaciones de vacunación frente a Herpes zóster
- 25 marzo 2021

(Revisado apartado de Recomendaciones y priorización en abril 2023)



# Impact of Enterococcus faecalis Endocarditis Treatment on Risk of Relapse

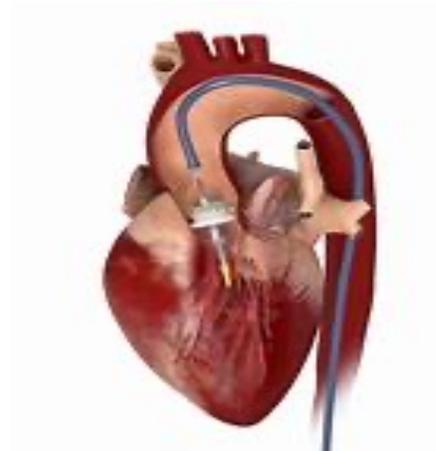
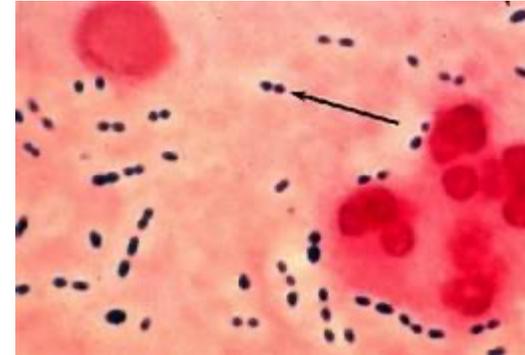
Pierre Danneels,1,2, Jean-François Hamel,3 Léa Picard,4,2 Schéhérazade Rezig,5,2 Pauline Martinet,5,2 Aurélien Lorleac'h,6,2 Jean-Philippe Talarmin,7,2 Rodolphe Buzelé,8,2 Thomas Guimard,9,2 Gwenaél Le Moal,10,2 Julia Brochard-Libois,11,2 Aurélie Beaudron,12,2 Julien Letheulle,13,2 Cyrielle Codde,14,2 Rachel Chenouard,15,2 David Boutoille,16,2, Adrien Lemaiguen,17,2 Louis Bernard,17,2 Vincent Cattoir,18,19,20, and Vincent Dubée,1,2,21, the EFEMER study group

CID 2023:76 (15 January)



# Introducción

- Incidencia 13-18%.
- 90% causada por *Enterococcus faecalis*
- Mayor incidencia con TAVI
- Tasa de recaída del 7%



# Introducción

- **Objetivos:** Describir las tasas y características clínicas de las recaídas en una cohorte retrospectiva e investigar si la elección del antibiótico influye en las mismas.

# Métodos

- Estudio retrospectivo multicéntrico en 14 hospitales con atención a >10 millones de personas.
- Recaída: Nuevo HC + ó cultivo de la válvula positivo tras finalizar el tratamiento antibiótico en el primer año.
- Demostración de cepas isogénicas(< 20 alelos diferentes).
- Duración del tratamiento completo >ó igual 41 días.



# Métodos

- Criterio primario: Recaída durante el primer año tras finalizar el tratamiento antibiótico.
- Criterios secundarios: Recaída independientemente del momento y mortalidad por todas las causas.

# Resultados

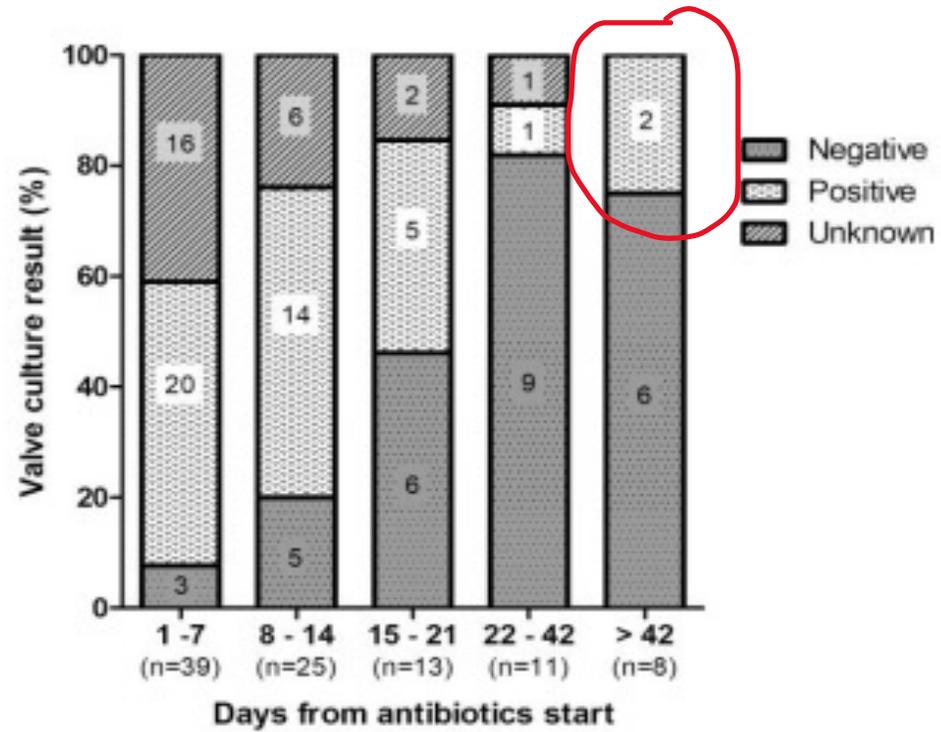
Variable	Total (n = 279)	A-G Combination (n = 83)	A-C Combination (n = 114)	A-G/A-C Combinations (n = 63)	Amoxicillin (n = 9)	Other Treatment (n = 10)
<b>Demographic features and underlying conditions</b>						
Age, y	74 [66–83]	71 [61–79]	78 [67–86]	73 [67–79]	71 [67–81]	81.5 [74–85]
Gender, male	221 (79.2)	70 (84.3)	86 (75.4)	51 (81.0)	5 (55.6)	9 (90.0)
Initial admission in hospital with cardiac surgery department	182 (65.2)	51 (61.4)	77 (67.5)	43 (68.3)	4 (44.4)	7 (70.0)
<b>Comorbidities</b>						
Diabetes mellitus	74 (26.5)	19 (22.9)	34 (29.8)	15 (23.8)	2 (22.2)	4 (40.0)
Chronic lung disease	37 (13.3)	15 (18.1)	12 (10.5)	7 (11.1)	1 (11.1)	2 (20.0)
Congestive heart failure	97 (34.8)	21 (25.3)	46 (40.4)	21 (33.3)	2 (22.2)	7 (70.0)
Moderate/severe chronic renal failure	47 (16.8)	8 (9.6)	27 (23.7)	9 (14.3)	0 (0.0)	3 (30.0)
Immunodeficiency	26 (9.3)	10 (12.0)	10 (8.8)	4 (6.3)	1 (11.1)	1 (10.0)
Neoplasm	50 (17.9)	15 (18.1)	20 (17.5)	11 (17.5)	0 (0.0)	4 (40.0)
Charlson comorbidity index	5 [3–7]	4 [3–6]	6 [4–7]	5 [2–6]	4 [4–5]	7.5 [5–9]
<b>Type of IE and underlying cardiac condition</b>						
Native valve IE	162 (58.1)	52 (62.7)	67 (58.8)	31 (49.2)	6 (66.7)	6 (60.0)
Prosthetic valve IE	117 (41.9)	31 (37.3)	47 (41.2)	32 (50.8)	3 (33.3)	4 (40.0)
TAVI	35 (12.5)	5 (6.0)	22 (19.3)	5 (7.9)	1 (11.1)	2 (20.0)
ICD	55 (19.7)	12 (14.5)	24 (21.1)	16 (25.4)	0 (0.0)	3 (30.0)
Previous endocarditis	23 (8.2)	6 (7.2)	9 (7.9)	7 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
IV drug use	9 (3.2)	6 (7.2)	1 (0.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>Clinical features</b>						
<b>Acquisition</b>						
Community	190 (68.1)	58 (69.9)	71 (62.3)	48 (76.2)	7 (77.8)	6 (60.0)
Health care-associated	89 (31.9)	25 (30.1)	43 (37.7)	15 (23.8)	2 (22.2)	4 (40.0)
< 1 y after prosthesis implantation	38 (13.6)	8 (9.6)	22 (19.3)	7 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)
Duration of symptoms before diagnosis, d	10 [2–30]	9 [1–30]	14 [3–33]	12 [7–30]	3 [1–8]	14.5 [7–30]
<b>Clinical complication</b>						
Acute heart failure	216 (77.4)	60 (72.3)	90 (78.9)	53 (84.1)	5 (55.6)	8 (80.0)
Heart conduction disturbance	21 (7.5)	8 (9.6)	7 (6.1)	6 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	83 (29.7)	15 (18.1)	35 (30.7)	27 (42.9)	1 (11.1)	5 (50.0)
Systemic embolic event	140 (50.2)	41 (49.4)	56 (49.1)	34 (54.0)	3 (33.3)	6 (60.0)
Vertebral osteomyelitis	36 (12.9)	7 (8.4)	20 (17.5)	5 (7.9)	1 (11.1)	3 (30.0)
CNS embolism	63 (22.6)	24 (28.9)	20 (17.5)	18 (28.6)	0 (0.0)	1 (10.0)
Bleeding	30 (10.8)	7 (8.4)	8 (7.0)	11 (17.5)	0 (0.0)	4 (40.0)

Variable	Total (n = 279)	Combinación A-G (n = 83)	Combinación A-C (n = 114)	Combinaciones A-G/A- C (n = 63)	Amoxicilina (n = 9)	Otro tratamiento (n = 10)
<b>Cirugía</b>						
Cirugía valvular						
Indicado	142 (50.9)	41 (49.4)	58 (50.9)	39 (61.9)	2 (22.2)	2 (20.0)
Indicado pero no realizado	42 (15.1)	9 (10.8)	21 (18.4)	9 (14.3)	1 (11.1)	2 (20.0)
Realizado	99 (35.5)	31 (37.3)	37 (32.5)	30 (47.6)	1 (11.1)	0 (0.0)
Realizado durante el tratamiento antibiótico	90 (32.3)	28 (33.7)	35 (30.7)	27 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervalo entre el inicio de los antibióticos y la cirugía	10 [5-18]	11 [5-16]	11 [3-18]	9 [4-17]	...	...

Tasa de cirugía : 46,4% .

Se intervino menos sobre las válvulas protésicas que sobre las nativas (19,7% versus 46,9% p<0,0001).

Variable	Total (n = 279)	A-G Combinación (n = 83)	A-C Combinación (n = 114)	A-G/A-C Combinaciones (n = 63)	Amoxicilina (n = 9)	Otro tratamiento (n = 10)
<b>Características microbiológicas</b>						
Hemocultivo inicial polimicrobiano	11 (3.9)	6 (7.2)	2 (1.8)	2 (3.2)	1 (11.1)	0 (0.0)
Duración de la bacteriemia, d <sup>a</sup>	2 [0.7-5]	1 [0.3-2]	2 [0.8-13]	2 [0.7-3]	9 [2-49]	4 [2-10]
Hemocultivo de control tras el inicio de antibióticos	204/256 (79.7)	50/75 (66.7)	90/108 (83.3)	50/58 (86.2)	6/6 (100.0)	8/9 (88.9)
Tiempo hasta el primer hemocultivo negativo tras el inicio de los antibióticos, d	1 [1-3]	1 [0-3]	1 [1-3]	1 [1-3]	5 [3-9]	4 [4-7]
<b>Bacteriemia persistente</b>						
≥3 d	19/256 (7.4)	3/75 (4.0)	7/108 (6.5)	4/58 (6.9)	1/6 (16.7)	4/9 (44.4)
≥7 d	4/256 (1.6)	0/75 (0.0)	1/108 (0.9)	0/58 (0.0)	1/6 (16.7)	2/9 (22.2)



# Tratamiento antibiótico

Tabla 2. Manejo de 279 casos de endocarditis por *E. faecalis* según el tratamiento recibido

Variable	Total (n = 279)	Combinación A-G (n = 83)	Combinación A-C (n = 114)	Combinaciones A-G/A- C (n = 63)	Amoxicilina (n = 9)	Otro tratamiento (n = 10)
<b>Duración de los antibióticos</b>						
Duración total, d	42 [38-45]	42 [32-44]	42 [41-45]	43 [42-47]	42 [26-42]	42.5 [42-46]
Duración de la amoxicilina, d	42 [31-44]	42 [29-43]	42 [31-43]	42 [41-47]	41 [5-42]	...
Duración de la ceftriaxona, d	40 [21-42]	...	41 [26-43]	32 [17-42]	...	...
Duración de la gentamicina, d	14 [3-15]	14 [14-19]	...	4 [2-12]	...	12 [1-19]
Tratamiento completo	193 (69.2)	49 (59.0)	85 (74.6)	52 (82.5)	6 (66.7)	1 (10.0)
<b>Dosis de antibióticos</b>						
Amoxicilina, g por d	12 [10-12]	12 [12-12]	12 [10-12]	12 [10-12]	12 [8-12]	...
Amoxicilina, mg/kg/d	156 [128-187]	156 [129-180.5]	153 [126-187]	171 [130-190]	155 [106-203]	...
Ceftriaxona, g/d	4 [4-4]	...	4 [4-4]	4 [3-4]	...	...
Gentamicina, mg/kg/d	3 [2.9-3.4]	3 [2.9-3.3]	...	3 [2.9-3.6]	...	3.1 [3.1-3.3]
Otros tratamientos	50 (17.9)	10 (12.0)	17 (14.9)	9 (14.3)	4 (44.4)	10 (100.0)
Glucopéptido	29 (10.4)	6 (7.2)	9 (7.9)	4 (6.3)	2 (22.2)	8 (80.0)
Otros tratamientos orales	22 (7.9)	6 (7.2)	9 (7.9)	3 (4.8)	2 (22.2)	2 (20.0)
Otra duración del tratamiento, d	23 [6-35]	22 [0-31]	15 [0-29]	19 [6-32]	18 [8-31]	42 [28-45]
Tratamiento antibacteriano supresivo	12 (4.3)	0 (0.0)	10 (8.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (10.0)
Terapia antibiótica ambulatoria	89 (31.9)	28 (33.7)	36 (31.6)	18 (28.6)	3 (33.3)	4 (40.0)
Duración, d	18 [12-25]	15 [12-25]	21 [15-27]	15 [10-23]	17 [8-22]	21.5 [14-25]

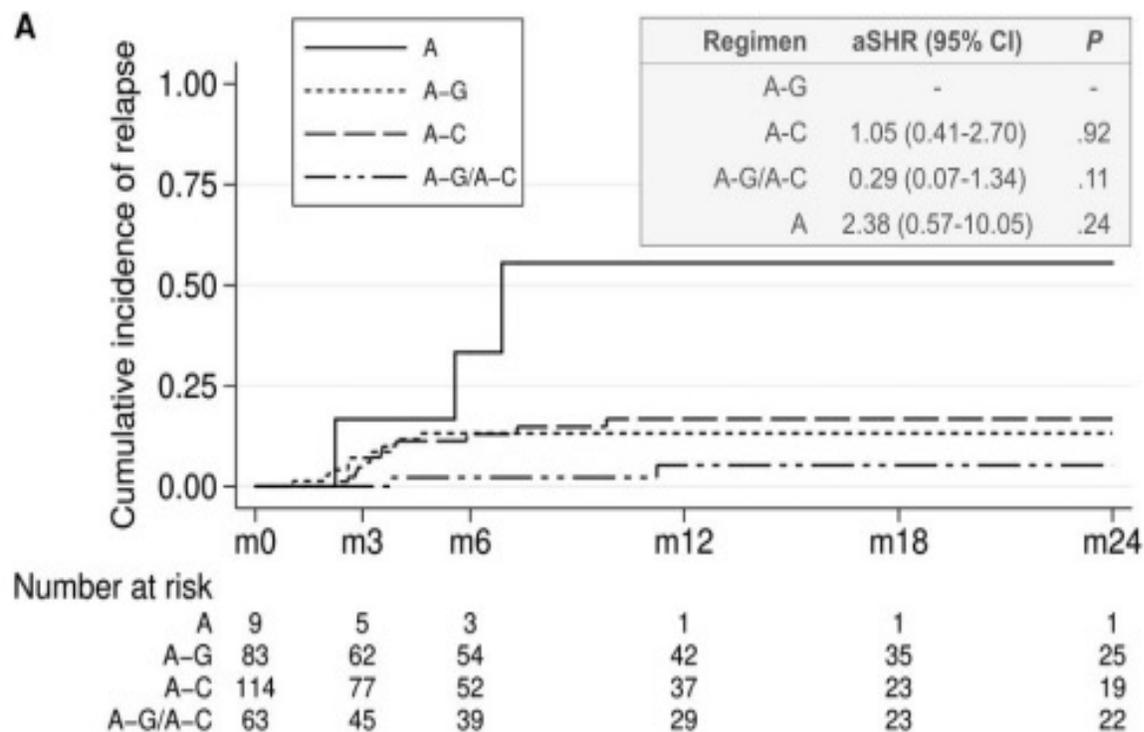
# Características clínicas

Tabla 2. Manejo de 279 casos de endocarditis por *E. faecalis* según el tratamiento recibido

Variable	Total (n = 279)	Combinación A-G (n = 83)	Combinación A-C (n = 114)	Combinaciones A-G/A- C (n = 63)	Amoxicilina (n = 9)	Otro tratamiento (n = 10)
<b>Características clínicas</b>						
<b>Adquisición</b>						
Comunidad	190 (68.1)	58 (69.9)	71 (62.3)	48 (76.2)	7 (77.8)	6 (60.0)
Asociados a la atención sanitaria	89 (31.9)	25 (30.1)	43 (37.7)	15 (23.8)	2 (22.2)	4 (40.0)
< 1 año tras la implantación de la prótesis	38 (13.6)	8 (9.6)	22 (19.3)	7 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)
Duración de los síntomas antes del diagnóstico, d	10 [2-30]	9 [1-30]	14 [3-33]	12 [7-30]	3 [1-8]	14.5 [7-30]
<b>Complicación clínica</b>						
Insuficiencia cardiaca aguda	116 (41.6)	24 (28.9)	54 (47.4)	31 (49.2)	3 (33.3)	4 (40.0)
Alteración de la conducción cardiaca	21 (7.5)	8 (9.6)	7 (6.1)	6 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lesión renal aguda	83 (29.7)	15 (18.1)	35 (30.7)	27 (42.9)	1 (11.1)	5 (50.0)
Evento embólico sistémico	140 (50.2)	41 (49.4)	56 (49.1)	34 (54.0)	3 (33.3)	6 (60.0)
Osteomielitis vertebral	36 (12.9)	7 (8.4)	20 (17.5)	5 (7.9)	1 (11.1)	3 (30.0)
Embolia del SNC	63 (22.6)	24 (28.9)	20 (17.5)	18 (28.6)	0 (0.0)	1 (10.0)
Sangrado	30 (10.8)	7 (8.4)	8 (7.0)	11 (17.5)	0 (0.0)	4 (40.0)

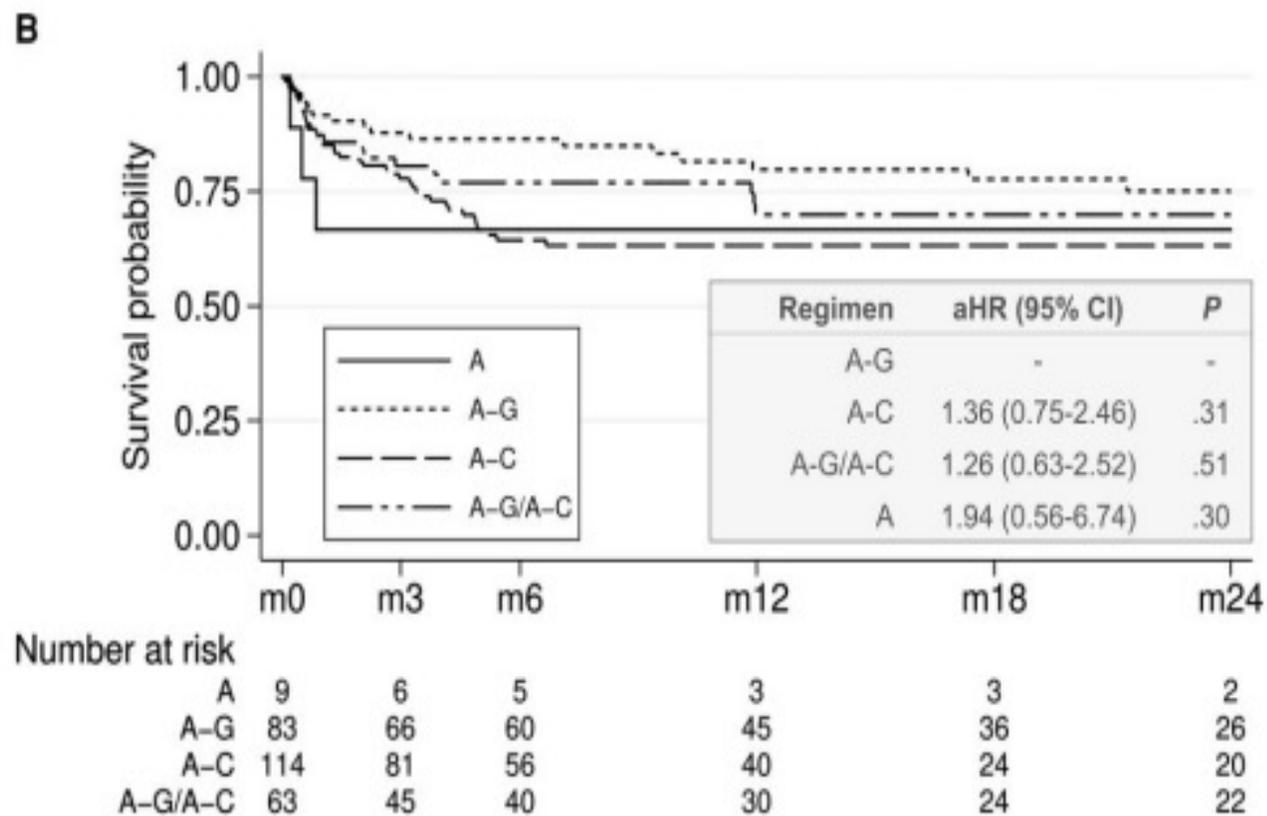
Resultado	Total (n = 279)	Combinación A-G (n = 83)	Combinación A-C (n = 114)	Combinaciones A-G/A- C (n = 63)	Amoxicilina (n = 9)	Otro tratamiento (n = 10)
<b>Todos los pacientes</b>						
Mortalidad						
Al final del tratamiento	41 (14.7)	8 (9.6)	19 (16.7)	9 (14.3)	3 (33.3)	2 (20.0)
A 6 m	65 (23.3)	11 (13.3)	36 (31.6)	13 (20.6)	3 (33.3)	2 (20.0)
A 1 año	74 (26.5)	15 (18.1)	37 (32.5)	16 (25.4)	3 (33.3)	3 (30.0)
Recaída						
A 6 m	22 (7.9)	9 (10.8)	10 (8.8)	1 (1.6)	2 (22.2)	0 (0.0)
A 1 año	26 (9.3)	9 (10.8)	12 (10.5)	2 (3.2)	3 (33.3)	0 (0.0)
Todas las recaídas	28 (10.0)	9 (10.8)	13 (11.4)	2 (3.2)	3 (33.3)	1 (10.0)

# Incidencia acumulada de recaída al año



- **A 46,2%**
- A-G 13,4%
- A-C 14,7%
- A-G/A-C **4,3%**

# Probabilidad de supervivencia según tratamiento



# Conclusiones

- La endocarditis enterocócica muestra una alta tasa de recaídas (10%).
- La elección del tratamiento puede influir en el riesgo de aparición.
- No emplear monoterapia con ampicilina o amoxicilina.
- La presencia de una válvula protésica no está directamente relacionada con recidiva.
- La intervención quirúrgica reduce drásticamente las recidivas.

# Conclusiones

- Hasta el momento no hay datos que sugieran una mejor respuesta con el tratamiento secuencial A-G/A-C.
- Las recaídas son frecuentes incluso en asintomáticos y >1 año.
- Vigilancia con HC sistemáticos , máxime si no se ha intervenido.

# Conclusiones

- **Puntos fuertes:**

- Carácter multicéntrico y exhaustivo.

- **Puntos débiles:**

- Estudio retrospectivo, pérdida de datos en el seguimiento.

- El número bajo de pacientes en monoterapia con amoxicilina.

- Ausencia de niveles plasmáticos de los antibióticos para comprender mejor los mecanismos de recaídas.

# Clinical and Ecological Impact of an Educational Program to Optimize Antibiotic Treatments in Nursing Homes (PROA-SENIOR): A Cluster, Randomized, Controlled Trial and Interrupted Time-Series Analysis

Germán Peñalva,<sup>1,a</sup> Juan Carlos Crespo-Rivas,<sup>1,a</sup> Ana Belén Guisado-Gil,<sup>1,2,3</sup> Ángel Rodríguez-Villodres,<sup>1</sup> María Eugenia Pachón-Ibáñez,<sup>1,3</sup> Bárbara Cachero-Alba,<sup>4</sup> Blas Rivas-Romero,<sup>5</sup> Josefa Gil-Moreno,<sup>6</sup> María Isabel Galvá-Borras,<sup>7</sup> Mercedes García-Moreno,<sup>8</sup> María Dolores Salamanca-Bautista,<sup>9</sup> Manuel Bautista Martínez-Rascón,<sup>10</sup> María Rosa Cantudo-Cuenca,<sup>11</sup> Ruth Concepción Ninahuan-Poma,<sup>12</sup> María de los Ángeles Enrique-Mirón,<sup>13</sup> Aurora Pérez-Barroso,<sup>14</sup> Inmaculada Marín-Ariza,<sup>15</sup> Miguel González-Florida,<sup>16</sup> María del Rosario Mora-Santiago,<sup>17</sup> Susana Belda-Rustarazo,<sup>18</sup> José Antonio Expósito-Tirado,<sup>19</sup> Clara María Rosso-Fernández,<sup>20</sup> María Victoria Gil-Navarro,<sup>2,3</sup> José Antonio Lepe-Jiménez,<sup>1,3</sup> and José Miguel Cisneros,<sup>1,3</sup> the PROA-SENIOR Study Group<sup>b</sup>

CID 2023:76 (1 March)



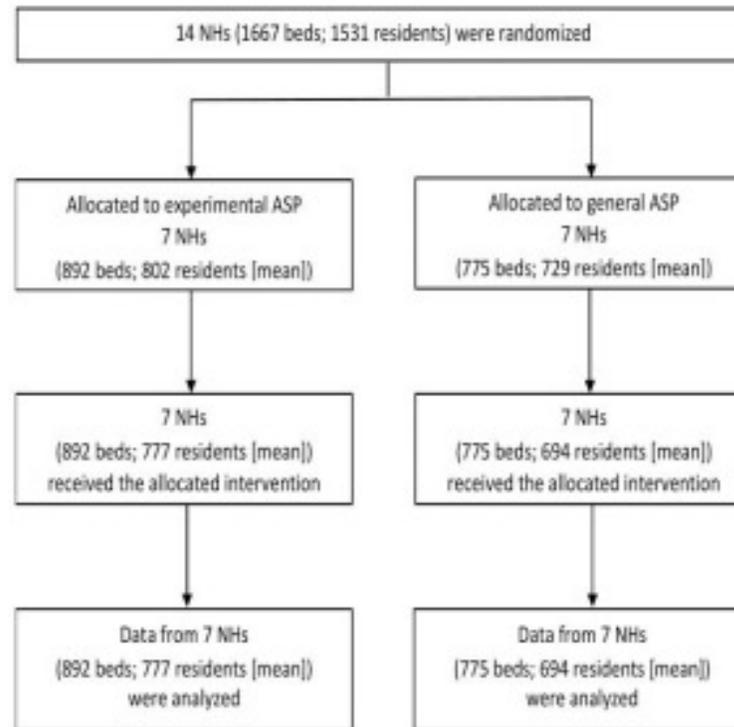
# Introducción

- En Europa > 63000 residencias de la 3ª edad.
- > 3 millones de residentes.
- Estudiar los beneficios clínicos y ecológicos de una intervención PROA.
- Ya demostrada por estos autores en el ámbito hospitalario (CID 2020:26:358-65).

# Métodos

- PROA-SENIOR: Ensayo clínico aleatorizado por conglomerados y un estudio antes-después con series temporales interrumpidas entre 01/07/2018 y 31/12/2020.
- 14 residencias públicas de Andalucía.
- 1667 camas y 27 médicos.
- Estratificados por tamaño y grado de dependencia 1:1
- Fase de preintervención 01/07/2018 durante 8 meses.

# Métodos



# Métodos

- **Intervención general: medidas educativas:**
  - Creación de un grupo por centro: médico, enfermeras y farmacéutico.
  - Presentación de la intervención por parte de los equipos.
  - Selección de una guía de dg y tratamiento como referencia.
  - Entrega de material educativo de apoyo:  
justificación, objetivos, metodología del ensayo y recomendaciones de manejo de los principales síndromes clínicos.
  - Retroalimentación: reuniones trimestrales con resultados, informes...

# Métodos

- **Intervención experimental:** Intervención general + entrevista educativa telefónica entre iguales basada en un cuestionario estructurado y dirigida:
  - Modificar la prescripción inadecuada.
  - Reforzar las actuaciones correctas.
  - Cuestionario de satisfacción sobre la utilidad de la actividad.

# Resultados

- **Resultado primario:** Consumo global de antimicrobianos definida como cálculo mensual DDD/1000 días de residentes.
- **Resultados secundarios:**
  - Prescripción de diferentes antimicrobianos en concreto.
  - Prevalencia de MR mediante frotis rectal.
  - Efectos adversos graves: nº ingresos hospitalarios/1000 días residentes.
  - Ingresos hospitalarios por infecciones: nº ingresos/1000 días residentes.
  - Entrevistas educativas: nº encuestas de satisfacción +/- nº total de respuestas.

# Resultados

**Tabla 1. Características iniciales de los hogares de ancianos**

Característica	Total	Grupo ASP General	Grupo experimental ASP	Valor P
Residencias de ancianos, no.	14 (100%)	7 (50%)	7 (50%)	.99
Tamaño de las instalaciones, nº de camas	110 (86-140)	114 (70-157)	110 (91-134)	.90
Ocupación, nº de residentes	99 (82-123)	100 (65-136)	99 (85-115)	.90
Residentes dependientes, %.				
<85	7 (50)	4 (57)	3 (43)	.59
≥85	7 (50)	3 (43)	4 (57)	.59
Nº de médicos	2.0 (1-4)	2.0 (1-3)	2.0 (1-4)	.62
Uso total de antimicrobianos, DRD	49.04 (26.00-79.43)	45.93 (27.82-81.72)	52.15 (26.23-56.96)	.95
Amoxicilina-clavulanato, DRD	12.92 (7.87-16.24)	8.81 (7.10-14.43)	16.14 (4.95-24.86)	.26
Quinolonas, DRD	9.80 (6.64-25.12)	9.36 (8.01-27.14)	10.23 (6.57-14.14)	.38
Fosfomicina-trometamol, DRD	1.05 (0.30-2.06)	1.40 (1.03-3.04)	0.30 (0.21-1.56)	.17
Amoxicilina, DRD	1.87 (1.19-2.50)	2.09 (0.99-2.62)	1.85 (1.48-1.93)	.95
Cefalosporinas, DRD	6.36 (3.17-9.89)	9.02 (3.64-16.14)	4.42 (3.58-8.07)	.32
Cloxacilina, DRD	0.22 (0.03-1.15)	0.19 (0.05-0.43)	1.15 (0.06-1.97)	.28
Claritromicina, DRD	0.14 (0.00-0.74)	0.00 (0.00-1.49)	0.27 (0.00-0.67)	.95
Azitromicina, DRD	4.96 (1.07-10.01)	6.70 (4.96-9.58)	1.97 (0.95-6.24)	.38
Cotrimoxazol, DRD	0.49 (0.00-1.49)	0.69 (0.14-1.22)	0.00 (0.00-2.61)	.95
Otros antimicrobianos, DRD	1.14 (0.58-2.30)	0.70 (0.48-1.30)	1.31 (0.82-3.72)	.32
Prevalencia de bacterias resistentes, <sup>a</sup> (%)	114/462 (24.7)	73/282 (25.9)	41/180 (22.8)	.51
Ingresos hospitalarios por infecciones, <sup>b</sup> densidad de incidencia	0.255 (0.210-0.320)	0.260 (0.200-0.365)	0.250 (0.225-0.300)	.71

Los datos son n (%) o mediana (intervalo intercuartílico).

Abreviaturas: ASP, programa de administración de antimicrobianos; DRD, dosis diarias definidas por 1000 días residentes.

<sup>a</sup>Porcentaje de aislados de *Escherichia coli* resistente a las quinolonas, o *E. coli* productora de β-lactamasa de espectro extendido, o Enterobacterales productores de carbapenemasas, o resistentes a la meticilina.

*Staphylococcus aureus*.

<sup>b</sup>Residentes ingresados en un hospital debido a una enfermedad infecciosa por cada 1000 días de residente.

# Resultados

Tabla 2. Efecto de la intervención en el uso de antimicrobianos totales, ácido amoxicilina-clavulánico, quinolonas y trometamol fosfomicina.

Grupo de residencias de ancianos	Periodo de referencia julio 2018-febrero 2019, Media (IC 95%)	Periodo de intervención julio 2019-diciembre 2020, Media (IC 95%)	Diferencia media* (IC 95%)	P Valor*	Diferencia de medias entre grupos <sup>b</sup> (IC 95%)	P Valor <sup>b</sup>
<b>Total antimicrobianos</b>						
Todos los NH	53,52 (33,89 a 73,14)	36,79 (23,45 a 50,14)	-16,72 (-27,04 a -9,66)	.045	---	
Grupo experimental ASP	50,78 (34,09 a 67,47)	29,36 (16,54 a 42,17)	-21,42 (-34,99 a -7,87)	.002	-14,62 (-40,76 a 11,52)	.25
Grupo ASP general	56,40 (22,01 a 90,79)	43,98 (17,71 a 70,26)	-12,42 (-40,28 a 15,44)	.38		
<b>Amoxicilina-ácido clavulánico</b>						
Todos los NH	13,59 (9,30 a 17,87)	7,82 (5,71 a 9,92)	-5,77 (-9,91 a -1,63)	.006	---	
Grupo experimental ASP	17,16 (10,87 a 23,46)	7,65 (4,06 a 11,24)	-9,51 (-15,57 a -3,46)	.002	-0,19 (-4,60 a 4,22)	.93
Grupo ASP general	10,55 (4,60 a 16,49)	7,84 (4,53 a 11,16)	-2,71 (-8,36 a 2,95)	.35		
<b>Quinolonas</b>						
Todos los NH	14,87 (9,58 a 20,15)	7,11 (3,63 a 10,58)	-7,76 (-12,22 a -3,30)	.001	---	
Grupo experimental ASP	11,46 (6,92 a 16,01)	4,35 (2,22 a 6,48)	-7,11 (-11,57 a -2,66)	.002	-5,48 (-12,24 a 1,28)	.10
Grupo ASP general	18,16 (9,23 a 27,10)	9,83 (3,20 a 16,46)	-8,33 (-15,74 a -,93)	.028		
<b>Fosfomicina trometamol</b>						
Todos los NH	1,68 (,10 a 3,27)	2,35 (1,21 a 3,49)	0,67 (-,58 a 1,91)	.29	---	
Grupo experimental ASP	,89 (-,38 a 2,16)	1,59 (,63 a 2,56)	0,70 (-,31 a 1,71)	.17	-1,51 (-3,70 a 0,68)	.16
Grupo ASP general	2,44 (-,45 a 5,33)	3,10 (,86 a 5,35)	0,66 (-1,62 a 2,94)	.57		

Los datos se expresan en dosis diarias definidas por 1000 residentes-día.

Abreviaturas: ASP, programa de administración de antimicrobianos; IC, intervalo de confianza; NH, residencia de ancianos.

\*Diferencia media entre periodos.

<sup>b</sup>Diferencia de medias entre grupos en el periodo de intervención.

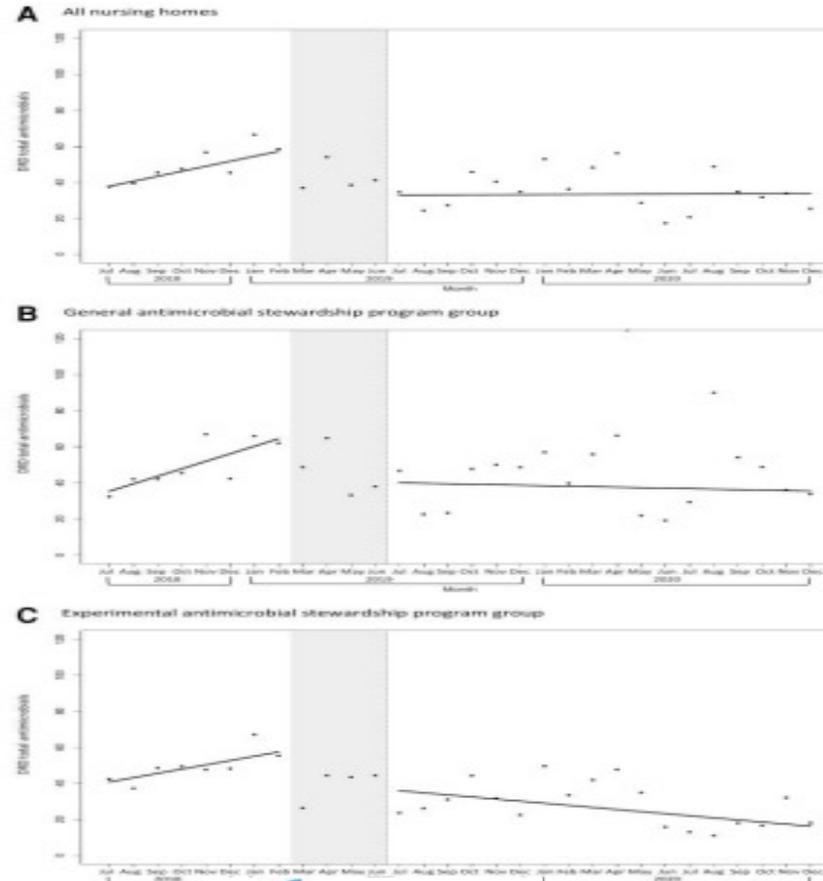
- Reducción:

Total 31,2%

Amox/clav 42,55%

Quinolonas 52,2%

# Resultados



# Resultados

Prevalencia de MR: muestras al 30% de residentes en junio 2019 y 4º trimestre de 2020.

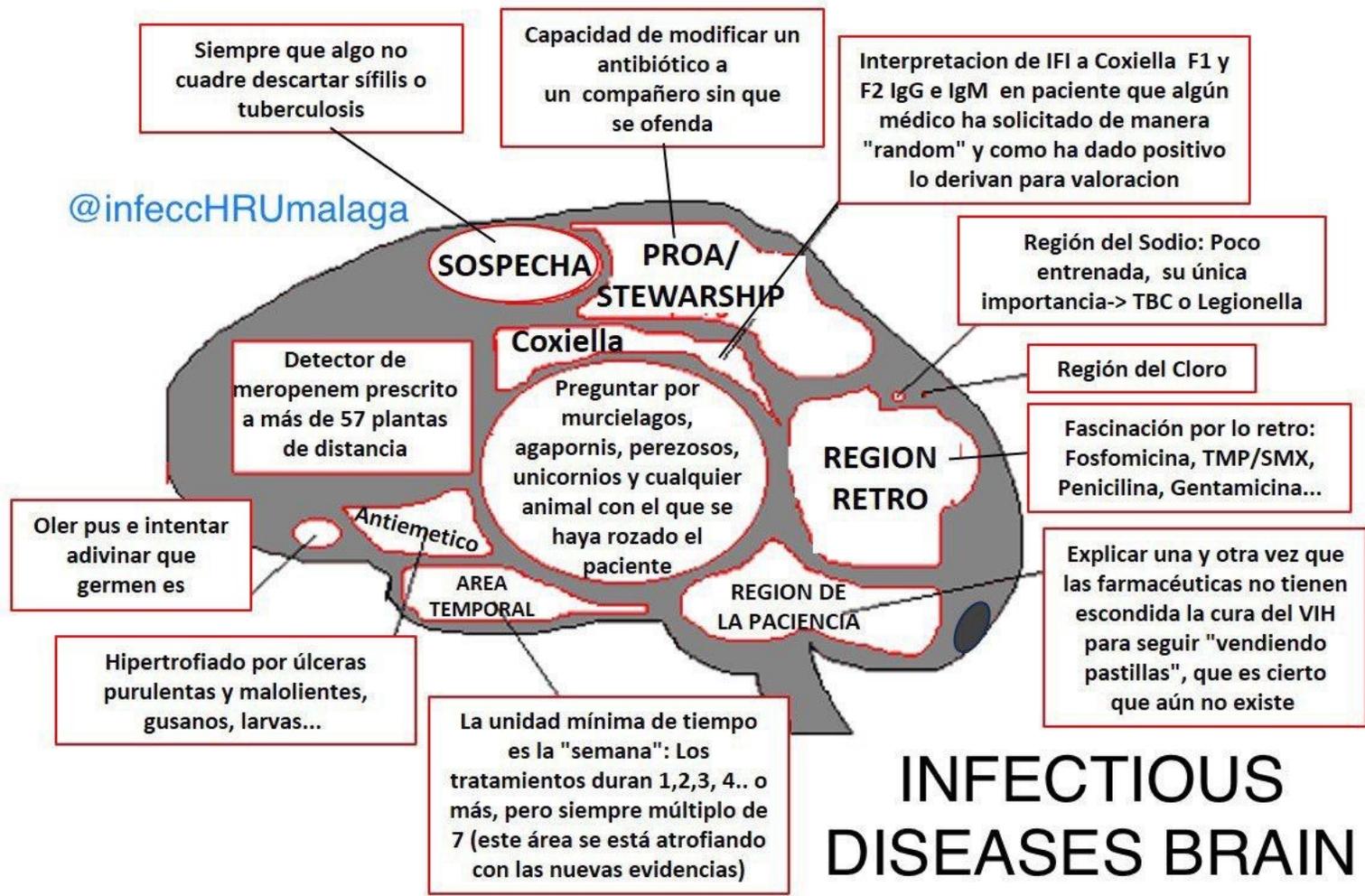
Tabla 3. Efecto de la intervención en la prevalencia de bacterias resistentes

Grupo de residencias de ancianos	Período de referencia	Período de intervención	Diferencia* (IC 95%)	Valor P*	Diferencia entre grupos <sup>b</sup> (IC 95%)	Valor P <sup>b</sup>
<b>Total de bacterias MDR</b>						
Todos los NH	24.7% (114/462)	17.4% (67/385)	-7,3% (-12,7 a -1,7)	.012	---	
Grupo experimental ASP	22.8% (41/180)	18.5% (32/173)	-4,3% (-12,7 a 4,2)	.38	2,0% (-5,6 a 9,8)	.71
Grupo ASP general	25.9% (73/282)	16.5% (35/212)	-9,4% (-16,4 a -2,0)	.01		
<b>Bacilos MDR negativos</b>						
Todos los NH	16.2% (75/462)	9.1% (35/385)	-7,1% (-11,6 a -2,5)	.002	---	
Grupo experimental ASP	10.6% (19/180)	8.7% (15/173)	-1,9% (-8,2 a 4,5)	.67	-8,8% (-16,5 a -1,1)	.92
Grupo ASP general	19.9% (56/282)	9.4% (20/212)	-10,5% (-16,4 a -4,6)	.002		
<b>ESBL <i>Escherichia coli</i></b>						
Todos los NH	14.3% (56/462)	7.3% (28/385)	-7,0% (-11,1 a -2,8)	.001	---	
Grupo experimental ASP	8.9% (16/180)	8.1% (14/173)	-8,8% (-16,5 a -1,1)	.92	1,5% (-7,2 a 3,8)	.72
Grupo ASP general	17.7% (50/282)	6.6% (14/212)	-11,1% (-16,7 a -5,3)	<.0001		
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE</b>						
Todos los NH	0.6% (3/462)	1.8% (7/385)	1,2% (-4 a 3,1)	.19	---	
Grupo experimental ASP	0.6% (1/180)	0.6% (1/173)	.0% (-2,6 a 2,7)	1.0	-2,2% (-5,5 a 0,8)	.14
Grupo ASP general	0.7% (2/282)	2.8% (6/212)	2,1% (-3 a 5,4)	.07		
<b>Enterobacterias resistentes a los carbapenemes</b>						
Todos los NH	0.0% (0/462)	0.0% (0/385)	.0% (-9 a .8)	1.0	---	
Grupo experimental ASP	0.0% (0/180)	0.0% (0/173)	.0% (-2,2 a 2,1)	1.0	.0% (-1,7 a 2,2)	1.0
Grupo ASP general	0.0% (0/282)	0.0% (0/212)	.0% (-1,7 a 1,3)	1.0		
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR</b>						
Todos los NH	1.1% (5/462)	0.0% (0/385)	-1,1% (-2,5 a -.1)	.06	---	
Grupo experimental ASP	0.6% (1/180)	0.0% (0/173)	-.6% (-3,1 a -1,7)	0.99	.0% (-2,2 a 2,2)	1.0
Grupo ASP general	1.4% (4/282)	0.0% (0/212)	-1,4% (-3,6 a -.6)	.06		
<b><i>Acinetobacter baumannii</i> MDR</b>						
Todos los NH	0.2% (1/462)	0.0% (0/385)	-.2% (-1,2 a 0,8)	0.99	---	
Grupo experimental ASP	0.6% (1/180)	0.0% (0/173)	-.6% (-3,1 a 1,7)	0.99	.0% (-1,8 a 2,2)	0.99
Grupo ASP general	0.0% (0/282)	0.0% (0/212)	.0% (-1,8 a 1,3)	1.0		
<b><i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina</b>						
Todos los NH	8.5% (39/458)	8.6% (33/384)	.1% (-3,7 a 4,0)	.92	---	
Grupo experimental ASP	12.3% (22/179)	9.8% (17/174)	-2,5% (-9,2 a 4,2)	.55	2,2% (-3,5 a 8,2)	.57
Grupo ASP general	6.1% (17/279)	7.6% (16/210)	1,5% (-3,0 a 6,5)	.89		

# Resultados

- Ingresos hospitalarios por infecciones y por efectos adversos de los antimicrobianos fueron similares en los dos períodos.
- Entrevistas educativas:
  - 163 (12,5 entrevistas/médico).
  - 47,3% tratamientos inadecuados: duración excesiva 26% y selección incorrecta 20%.
  - 66% respondieron a la encuesta y todos la calificaron como útil.

- **Limitaciones:** Coincidencia con la aparición de la pandemia COVID-19, que podría haber minimizado el efecto de las intervenciones, disminuido el nº de ingresos, uso de dexametasona, cambios en las medidas de contacto.
- **Fortalezas:** Estudio prospectivo, longitudinal que durante la pandemia COVID-19 prosiguió a pesar de las circunstancias adversas.



@infecchRUmalaga