

como hipervirulento<sup>4</sup>. Se trata de un aislado del grupo clonal 380, serotipo K2, hipermucoviscoso en pruebas fenotípicas (*string-test*).

Mediante las herramientas VFDB, Kleborate y BLAST, se examinó en busca de genes de virulencia. Se detectaron como factores de virulencia los genes de yersiniabactina (*ybt*), colibactina (*clb*), salmoquelina (*iro*), regulador del fenotipo mucoide A (*rmpA*) y aerobactina (*iuc*). Destaca la detección de la carbapenemasa OXA-48-like en el resistoma mediante rgi-CARD<sup>5</sup>, sin beta-lactamasa de espectro-extendido asociada. Utilizando la base de datos PlasmidFinder<sup>6</sup> se encontraron los plásmidos IncL, IncFIB(K) y IncFIA(HI1). Los plásmidos IncL e IncFIB(K), junto con otros tipos de replicones, se han identificado como portadores de genes de resistencia a carbapenémicos<sup>7</sup> y concretamente el IncL/M está involucrado en la propagación mundial de *bla*<sub>OXA-48</sub><sup>8</sup>. Por último, se depositaron las secuencias en BIGSDBPasteur que le asignan un nuevo secuencierto: ST6423 y están disponibles en NCBI GenBank® (GCA\_037150565.1, ID BioProject: PRJNA1078582).

La presencia de HvKp con su distintiva hipermucoviscosidad, especialmente en el contexto de infecciones relacionadas con dispositivos biomédicos, plantea un desafío debido a su capacidad para formar *biofilm*. Este fenómeno, asociado a la carbapenemasa OXA-48-like, dificultó el manejo y el tratamiento del paciente.

La detección de casos de HvKp justifica una vigilancia genómica exhaustiva, ya que su caracterización es crucial para comprender tanto su deriva genética como los mecanismos de resistencia que pueda adquirir. En última instancia, el estudio completo de HvKp ofrece una oportunidad para enfrentar los desafíos clínicos y epidemiológicos asociados con estos microorganismos.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Agradecimientos

Agradecemos a los equipos del Institut Pasteur por la conservación y el mantenimiento de las bases de datos BIGSdb-Pasteur en <https://bigsdb.pasteur.fr/>.

## Enfermedad de Chagas y coinfección por el VIH



### HIV and Chagas disease coinfection

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas está producida por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), protozoo flagelado que se transmite mediante la inoculación de restos fecales de triatominos. También puede transmitirse mediante hemoderivados, trasplante de órganos, por vía oral o por vía transplacentaria. Si la forma aguda no se trata, el parásito permanece de forma latente pudiendo dar lugar a complicaciones viscerales hasta en un 30–40% de las personas a lo largo de su vida. En el caso de los individuos inmunodeprimidos, especialmente en inmunosupresión celular, existe un riesgo de reactivación que puede causar complicaciones graves con alta mortalidad<sup>1,2</sup>.

Describimos un caso de coinfección por *T. cruzi*-VIH en un paciente con inmunosupresión grave, tratamiento subóptimo con benznidazol y abandono del tratamiento antirretroviral de forma temporal con positivización posterior de la PCR de *T. cruzi*. Se trata de un varón en la séptima década de su vida, natural de Bolivia, diagnosticado en septiembre de 2009 de infección por VIH estadio C3 (CD4+ 59 células/mm<sup>3</sup>, 1,6%) que comenzó con neumonía

## Bibliografía

1. Liu Y, Jian Z, Wang Z, Yang A, Liu P, Tang B, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology of ST23 *Klebsiella pneumoniae* in China. Infect Drug Resist. 2023;16:7597–611, <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S428067>.
2. European Centre for Disease Prevention, Control. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update. ECDC. 2024, <http://dx.doi.org/10.2900/993023>.
3. Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. Wellcome Open Res. 2018;3:124, <http://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1>.
4. Hentzien M, Rosman J, Decré D, Brenkle K, Mendes-Martins L, Mateu P. Seven hypervirulent ST380 *Klebsiella pneumoniae* septic localizations. Med Mal Infect. 2017;47:171–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.10.002>.
5. Alcock BP, Huynh W, Chalil R, Smith KW, Raphenya AR, Włodarski MA, et al. CARD 2023 expanded curation, support for machine learning, and resistome prediction at the Comprehensive Antibiotic Resistance Database. Nucleic Acids Res. 2023;51(D1):D690–9, <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkac920>.
6. Carattoli A, Zankari E, García-Fernández A, Voldby Larsen M, Lund O, Villa L, et al. In silico detection and typing of plasmids using PlasmidFinder and plasmid multilocus sequence typing. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:3895–903, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.024124>.
7. El Khoury M, Salloum T, Al Kodsi I, Jisr T, El Chaar M, Tokajian S, et al. Whole-genome sequence analysis of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* recovered from hospitalized patients. J Glob Antimicrob Resist. 2023;34:150–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2023.07.004>.
8. Getino M, López-Díaz M, Ellaby N, Clark J, Ellington MJ, La Ragione RM. A broad-host-range plasmid outbreak: Dynamics of IncL/M plasmids transferring carbapenemase genes. Antibiotics (Basel). 2022;11:1641, <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11111641>.

Carmen Palacios Clar\*, Diego García Martínez de Artola y Julia Alcoba Flórez

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmenpalacios86@gmail.com](mailto:carmenpalacios86@gmail.com) (C. Palacios Clar).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2024.08.014>

0213-005X/ © 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

por *Pneumocystis jirovecii* y diarrea por *Cystoisospora belli* que fueron tratadas con éxito durante tres semanas. Además, durante el ingreso fue diagnosticado de enfermedad de Chagas crónica en fase indeterminada (serología por ELISA y hematoaglutinación positivas; PCR *T. cruzi* positiva). Las pruebas cardiológicas habituales (electrocardiograma y ecocardiograma) del cribado inicial resultaron normales.

Se inició tratamiento antirretroviral (TAR) con efavirenz/emtricitabina/tenofovir dixoproxilo (Atripla®), con recuperación inmunológica progresiva, alcanzando cifras de linfocitos CD4+ superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> al mes de tratamiento consiguiendo un porcentaje de linfocitos CD4+ en torno al 10% (fig. 1). En noviembre de 2010, tras un año de TAR y una cifra de CD4+ de 161 células/mm<sup>3</sup> (9,5%), se decidió iniciar tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol a dosis de 5 mg/kg/día. A los 15 días de tratamiento tuvo que ser suspendido por toxicidad cutánea. La PCR para *T. cruzi* fue negativa a los dos meses de finalizar el tratamiento. En el seguimiento se solicitó electrocardiograma anual, ecocardiograma bianual y una cardiorresonancia sin evidencia de afectación visceral. El paciente tampoco expresó clínica digestiva en este tiempo. Tras una recuperación inmunológica

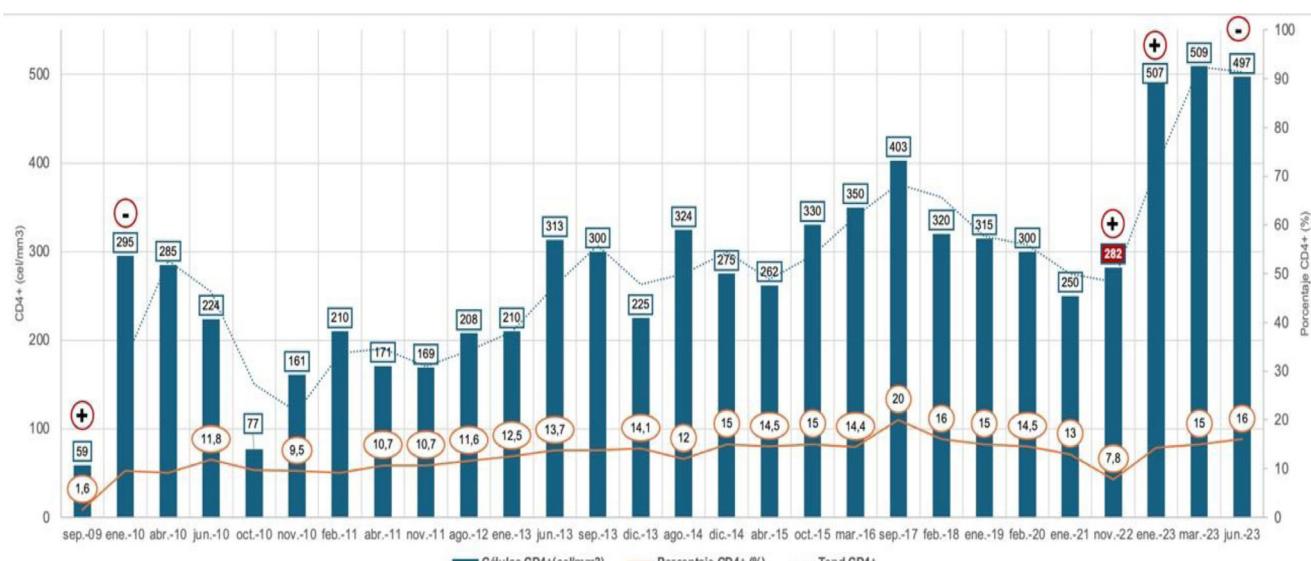


Figura 1. Evolución inmunológica del paciente. Nótese la PCR (O) positiva para *T. cruzi* en el momento del diagnóstico y tras deterioro inmunológico.

progresiva CD4<sup>+</sup> 403 células/mm<sup>3</sup> (20%), en noviembre de 2022 el paciente abandonó el TAR durante 2 meses experimentando un repunte viral de hasta 4,39 log y un descenso de linfocitos CD4<sup>+</sup> de 282 células/mm<sup>3</sup> (7,8%). En ese momento se realizó una nueva determinación de PCR para *T. cruzi* que resultó positiva. Se reanudó el TAR con la pauta que estaba tomando en ese momento, dolutegravir/lamivudina (Dovato<sup>®</sup>), consiguiendo resuspensión viral y reconstitución inmunológica CD4<sup>+</sup> 497 células/mm<sup>3</sup> (16%) hasta su último control en septiembre de 2023. Pese a esta mejoría inmunoviroológica, se objetivaron otras dos determinaciones seriadas positivas (desde septiembre a enero de 2024) de PCR para *T. cruzi*. Se amplió el examen microbiológico con estudio en sangre mediante tinción de Giemsa y prueba de concentración de Strout con resultado negativo. En ningún momento presentó clínica sugerente de reactivación. En este momento se planteó nuevo tratamiento para la enfermedad de Chagas con nifurtimox (8 mg/kg/día) que completó aunque con varias interrupciones en el segundo mes que alargaron 15 días la pauta terapéutica. La PCR de control tras el tratamiento fue negativa manteniéndose así hasta la fecha. Su situación inmunoviroológica se mantuvo estable con carga viral indetectable y cifras de linfocitos CD4<sup>+</sup> de 416 células/mm<sup>3</sup> (20%).

La enfermedad de Chagas es endémica en países latinoamericanos continentales; sin embargo, como consecuencia de las migraciones se ha extendido por el mundo, especialmente en Europa, donde España es el país con mayor prevalencia; en áreas endémicas se estima una tasa de confección por *T. cruzi*-VIH entre el 1,3% y el 7,12%<sup>3</sup>. La reactivación de la enfermedad de Chagas crónica se produce principalmente en personas con inmunosupresión celular y se presentan en forma de meningoencefalitis o miocarditis, con una elevada morbimortalidad<sup>4,5</sup>. En los pacientes con enfermedad de Chagas coinfectados con el VIH, la reactivación suele producirse cuando el recuento de CD4<sup>+</sup> desciende a menos de 200 células/mm<sup>3</sup>. El riesgo de reactivación sin TAR es del 15–35%<sup>4,6</sup>. No obstante, un resultado positivo de PCR en sangre no se considera un criterio definitivo de reactivación, ya que esto ocurre comúnmente durante la fase crónica indeterminada en hasta un 30–70% de los pacientes en seguimiento<sup>4,5</sup>. Para el diagnóstico de una reactivación en personas con VIH es necesaria la visualización directa de triponastigotes en sangre periférica o en LCR, detección de PCR positiva para *T. cruzi* en LCR o hallazgos histológicos con presencia de focos inflamatorios y de amastigotes, que habi-

tualmente se acompañan de manifestaciones clínicas como fiebre, meningoencefalitis, miocarditis o lesiones cutáneas<sup>3,5</sup>.

Para reducir la morbimortalidad se recomienda iniciar tratamiento antiparasitario precozmente siendo de elección benznidazol 5 mg/kg/día o, alternativamente, nifurtimox 8–10 mg/kg/día durante 60 días. En casos de meningoencefalitis grave, las dosis de benznidazol podrían incrementarse hasta 10 mg/kg/día. No se han reportado casos de síndrome de restauración inmune con el inicio precoz del TAR, por lo que no habría que esperar a finalizar el tratamiento antiparasitario para su administración<sup>3,7</sup>. El principal problema del tratamiento con benznidazol es la alta proporción de efectos adversos en adultos, hasta un 52%, e interrupciones del tratamiento, hasta un 14%<sup>8</sup>. Se han realizado ensayos clínicos con pautas más cortas, de hasta dos semanas, con el objetivo de reducir la toxicidad y facilitar el tratamiento<sup>9,10</sup>. La principal limitación de estos estudios es que se utiliza la negatividad mantenida de la PCR de *T. cruzi* como desenlace. Si bien esta estrategia permite la realización de ensayos clínicos con muestras y períodos de seguimiento abarcables, las técnicas de PCR no han demostrado ser marcadores sub-

rogados de curación, al menos en enfermedad de Chagas moderada-avanzada<sup>11</sup>.

La enfermedad de Chagas debe cribarse en personas inmunodeprimidas procedentes de área endémica debido al riesgo de progresión de la enfermedad y la posibilidad de reactivación. En el caso de detectar esta parasitosis es muy recomendable el tratamiento, preferentemente con benznidazol. La duración del tratamiento en la enfermedad de Chagas crónica es un tema de debate en la actualidad. Sin embargo, hasta que no se disponga de más información sobre la eficacia clínica de pautas de tratamiento inferiores a dos meses conviene ser prudente en su implantación, especialmente en pacientes con inmunosupresión o en riesgo de inmunodeprimirse.

## Autoría

Todos los autores han contribuido sustancialmente en cada uno de los siguientes aspectos: 1) la adquisición de datos, 2) la revisión crítica del contenido intelectual, 3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

## Financiación

No se ha recibido financiación.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82–94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4).
- WHO Expert Committee, Control of Chagas disease, World Health Organ Tech Rep Ser 905 (2002) i–vi, 1–109, back cover.
- Pérez-Molina JA. Management of *Trypanosoma cruzi* coinfection in HIV-positive individuals outside endemic areas. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:9–15. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000023>.
- Pérez-Molina JA, Perez AM, Norman FF, Monge-Maillo B, López-Vélez R. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1347–56. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00243-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00243-1).
- Clark EH, Messenger LA, Whitman JD, Bern C. Chagas disease in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00099-23>, e0009923.
- Shikanai-Yasuda MA, Mediano MFF, Novaes CTG, de Sousa AS, Sartori AMC, Santana RC, et al. Clinical profile and mortality in patients with *T. cruzi*/HIV co-infection from the multicenter data base of the “Network for healthcare and study of *Trypanosoma cruzi*/HIV co-infection and other immunosuppression conditions”. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009809>, e0009809.
- Chagas disease: adult and adolescent Ols | NIH. 2023. [consultado 25 Jun 2024]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/chagas-disease>.
- Crespillo-Andújar C, Venanzi-Rullo E, López-Vélez R, Monge-Maillo B, Norman F, López-Polín A, et al. Safety profile of benznidazole in the treatment of chronic Chagas disease: experience of a referral centre and systematic literature review with meta-analysis. *Drug Saf*. 2018;41:1035–48. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-018-0696-5>.
- Torrico F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1129–40. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30844-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30844-6).
- Bosch-Nicolau P, Fernández ML, Sulleiro E, Villar JC, Pérez-Molina JA, Correa-Oliveira R, et al. Efficacy of three benznidazole dosing strategies for adults living with chronic Chagas disease (MULTIBENZ): an international, randomised, double-blind, phase 2 b trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:386–94. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00629-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00629-1).
- Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:1295–306. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa150754>.

Jesús Fernández Plaza <sup>a,b,\*</sup>, Javier Guzmán <sup>c</sup>, Sandra Chamorro-Tojeiro <sup>d</sup> y José A. Pérez-Molina <sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Infectious Diseases Research Group, Clinical Unit of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine, Institute of Biomedicine of Seville (IBiS), University of Seville/CSIC/University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>c</sup> Unidad de Medicina Interna, Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, Alicante, España

<sup>d</sup> Centro de Referencia Nacional de Enfermedades Tropicales Importadas, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, España

<sup>e</sup> CIBER de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesusfernandezplaza@gmail.com](mailto:jesusfernandezplaza@gmail.com)  
(J. Fernández Plaza).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2024.09.008>

0213-005X/ © 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## Análisis del diagnóstico serológico de la sífilis: una propuesta de mejora



### Analysis of the serological diagnosis of syphilis: a proposal for improvement

Las técnicas serológicas constituyen el patrón oro para el diagnóstico de la sífilis, siendo el algoritmo reverso el más ampliamente utilizado. Este consta de una prueba treponémica de cribado automatizada, seguido de una segunda prueba treponémica confirmatoria y una tercera prueba no treponémica. Sin embargo, desde su publicación a inicios de la década de los 2000, este algoritmo ha sufrido escasas modificaciones<sup>1,2</sup>. Actualmente, son numerosos los estudios que señalan la utilidad del índice proporcionado por las plataformas de cribado, de cara a predecir pacientes infectados que no requieren pruebas confirmatorias adicionales, así como posibles falsos positivos<sup>3</sup>. No obstante, este índice debe ser validado para cada una de las plataformas diagnósticas de cribado, de cara a su aplicación en la práctica clínica diaria.

Por todo lo expuesto, nos propusimos evaluar la relación entre el valor del índice, expresado como señal/cut off (S/CO), de muestras reactivas para el ensayo SyphilisTP Alinity (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) fundamentado en enzimoinmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA), con el resultado de una segunda prueba treponémica confirmatoria. En nuestro conocimiento, esta es la primera evaluación de estas características realizada con el ensayo SyphilisTP Alinity.

Para ello, estudiamos muestras positivas de suero para el ensayo SyphilisTP procesadas en dos hospitales de tercer nivel, correspondientes a las dos áreas sanitarias de Valladolid, durante un período de dos años (enero 2022–enero 2024). Se consideró positiva una muestra con un valor índice  $\geq 1$  S/CO. En función del centro de procesamiento, las técnicas treponémicas confirmatorias disponibles durante el período de estudio fueron INNO-LIA-Syphilis Score (Fujirebio, Gent, Bélgica) o TPHA (Master Labor SL, Madrid, España). Consideramos un verdadero positivo (VP) a pacientes con SyphilisTP positivo y prueba confirmatoria positiva, y un falso positivo (FP) pacientes con un SyphilisTP positivo y prueba confirmatoria negativa o indeterminada, confirmado con un segundo suero. Excluimos aquellos pacientes con SyphilisTP positivo y prueba confirmatoria negativa, en las que no se analizó un segundo suero. Las variables cuantitativas continuas se describieron con la mediana y el rango intercuartílico (RIC). La relación entre el valor S/CO del ensayo SyphilisTP y el resultado de las pruebas confirmatorias de cribado se evaluó mediante curvas ROC. Las diferencias estadísticas se evaluaron mediante el test U Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

Se incluyeron 1676 muestras positivas para el ensayo SyphilisTP, correspondientes a 832 pacientes. La mediana de edad fue de 43 años (RIC:33–56) y el 76% fueron varones. Las técnicas confirmatorias empleadas fueron INNO-LIA-Syphilis Score en un 42,9% de las ocasiones, y TPHA en un 57,1%. Se diagnosticaron un total de 776 (93,3%) pacientes como VP y 56 (6,7%) como FP. La mediana del índice para los VP fue de 17 S/CO (RIC:11–20,6) mientras que para