



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (<http://www.saei.org/>)

Depósito Legal SE-99-2000. ISSN 1576-3129. Todos los derechos reservados

CONTENIDO ■ Volumen 10, número 6 ■ Noviembre - Diciembre 2009

Vacuna combinada frente al VIH: ¿ave Fénix o flor de un día?	41
Relación entre consumo de antimicrobianos hospitalarios y resistencia bacteriana, efectos directos y daños colaterales	41
Carga viral basal y tratamiento antirretroviral de inicio: datos del ACTG 5202	42
Estudio MONET: la monoterapia con DRV/r una posibilidad a tener muy en cuenta	43
TMC278, rilpivirina: el nuevo no análogo con posibilidades de hacer sombra a efavirenz	43
La cantidad sí importa: concentraciones plasmáticas bajas de interferon se asocian con ausencia de respuesta en mono infectados por VHC genotipos 2/3	44
Factores de riesgo de infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido en orina: sin novedad en el frente	44
Anticuerpos monoclonales: un tratamiento nuevo de la enfermedad asociada al <i>Clostridium difficile</i>	45
A veces el éxito terapéutico es cuestión de matices. Optimización de la dosificación de meropenem	45
Cuando el fin es la seguridad de los pacientes, ¿está justificado cualquier medio?	46
¿Por qué fallamos en el tratamiento de las infecciones ortopédicas por SARM?	46
Clorhexidina es más eficaz que povidona yodada para prevenir la infección quirúrgica en cirugía limpia - contaminada	47
Portadores nasales de <i>Staphylococcus aureus</i> , la importancia de detectarlos precozmente y erradicarlos	47

Vacuna combinada frente al VIH: ¿ave Fénix o flor de un día?

Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia de la vacunación combinada con ALVAC-HIV (en las semanas 0, 4, 12 y 24) y AIDSVAX B/E (en las semanas 12 y 24) en la prevención de la infección por VIH-1 y su efecto en la carga viral del VIH tras la infección, realizado en Tailandia. Se siguieron los pacientes incluidos hasta 3 años. Las conductas de riesgo se evaluaron mediante un cuestionario (la mayoría heterosexuales). Se incluyeron 16.395 sujetos (población modificada por intención de tratar, PmPIT); 12.542 no habían adquirido la infección al completar la vacunación (población por protocolo, PPP). No hubo diferencias en eventos adversos entre los pacientes vacunados y los que recibieron placebo. Se diagnosticó infección VIH durante el segui-

miento en 51 pacientes del grupo vacunado y 74 en el placebo; la eficacia de la vacuna fue del 26,5% (IC 95%: -13,3 a 51,9) en la PPP y del 31,2% (1,1 a 51,9%) en la PmPIT. El análisis de subgrupos mostró resultados homogéneos. Entre los que adquirieron la infección no se encontró diferencias en la carga viral o en los CD4. La vacuna indujo una respuesta específica frente al VIH medida por la producción de interferón- γ en el 19,7%. Los autores concluyen que la vacunación combinada puede reducir el riesgo de infección VIH.

Comentario: Este ensayo evalúa la administración conjunta de dos vacunas gp120 que no habían mostrado inmunogenicidad administradas individualmente. Estos resultados llegan en un momento en el que la impresión general sobre las vacunas basadas en antígenos de superficie era de desánimo absoluto. Aunque los beneficios observados son muy modestos y existen

muchas dudas sobre su reproducibilidad dada la baja inmunogenicidad producida, el nulo efecto sobre la carga viral en los infectados, etc., estos resultados, al menos, animan a continuar investigando en este tipo de vacunas. Yo, que no soy experto, comparto la opinión de algunos que sí lo son y que creen que estas vacunas no son el camino, pero ojalá nos equivoquemos. **Jesús Rodríguez Baño.**

Rerks-Ngarm S, Pitisuttihum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. N Engl J Med 2009; 361: 2209-2220.

Relación entre consumo de antimicrobianos hospitalarios y resistencia bacteriana, efectos directos y daños colaterales

Estudio realizado en un hospital

DIRECTOR

Dr. Manuel Torres Tortosa

Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Dr. Jesús Canueto Quintero

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

Dr. Juan Corzo Delgado

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.

Dr. Ángel Domínguez Castellano

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Dr. Juan Gálvez Acebal

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Dr. José Ángel García García

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Valme. Sevilla.

Dr. José Antonio Girón González

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

Dr. Jesús María Gómez Mateos

Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.

Dr. José Manuel Lomas Cabezas

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Dr. Rafael Luque Márquez

Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Dr. Manuel Márquez Solero

Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Dra. Rosario Palacios Muñoz

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Dr. Salvador Pérez Cortés

Jefe de Servicio. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.

Dr. José María Reguera Iglesias

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Dr. Jesús Rodríguez Baño

Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Dr. Jesús Santos González.

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

nacional para analizar la relación entre el consumo de antimicrobianos y la evolución de resistencias a lo largo de 13 años en microorganismos centinela intrahospitalarios (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* y *Bacteroides fragilis*). El consumo se midió por dosis diaria definida por 100 estancias/día, utilizándose dos modelos de análisis de regresión complementarios para poder distri-

buir en el tiempo el efecto del consumo sobre la sensibilidad. Se consideraron tanto las relaciones simples (relación entre consumo de un antibiótico y sensibilidad al mismo) como las múltiples (relación entre el consumo de un antibiótico y sensibilidad a otros antibióticos). Se detectó un incremento global del consumo de antibióticos del 51%, con un incremento medio anual del 4%. Los betalactámicos fueron el grupo con mayor consumo global y las quinolonas (en servicios médico quirúrgicos) y piperacilina tazobactam (en medicina intensiva) los de mayor incremento medio anual (18,5% y 17,6%, respectivamente).

Comentario: Los programas de monitorización del uso de antimicrobianos y de las resistencias en microorganismos centinelas son estrategias útiles para conocer la evolución de resistencias bacterianas y poder implantar medidas correctoras sobre el consumo. En el estudio se detectó un aumento considerable del consumo de diversos grupos de antibióticos (quinolonas, betalactámicos - inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, cloxacilina y glucopéptidos), relacionándose de forma directa dicho incremento con una disminución de sensibilidad a cada fármaco. Además, dicho incremento de uso de algunos antimicrobianos repercutió de forma negativa sobre la sensibilidad a otros fármacos de forma inmediata (imipenem, cefalosporinas de tercera y piperacilina tazobactam), mientras que la repercusión sobre otros es más lenta y conlleva demoras de un año (para ciprofloxacino, amoxicilina clavulánico y aminoglucósidos) o incluso de 2 años (macrólidos con lincosaminas sobre la sensibilidad a cloxacilina en *S. aureus*). Como se comenta en un editorial que acompaña al original (1), la relación entre el consumo de antimicrobianos y la evolución de sensibilidades (aparición de resistencias) es difícil de medir y compleja de interpretar, no obstante cada vez se dispone de más información acerca de que el uso de antibióticos

se une de forma inexcusable al desarrollo de resistencias al propio fármaco y, de forma colateral, puede influir también negativamente sobre otros grupos de antimicrobianos. **Juan E. Corzo Delgado.** *Maortua H, Canut A, Ibáñez B, et al. Relación entre resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un periodo de 13 años. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27: 441-448. (1) Cantón R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27: 437-440.*

Carga viral basal y tratamiento antirretroviral de inicio: datos del ACTG 5202

Ensayo clínico randomizado, parcialmente ciego, que compara cuatro pautas de tratamiento antirretroviral (TAR) de inicio en 1.858 pacientes naïve: tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC) mas efavirenz (EFV), TDF-FTC mas atazanavir / ritonavir (ATV/r), abacavir (ABC) mas lamivudina (3TC) mas EFV y ABC-3TC mas ATV/r. La randomización se estratificó por carga viral (CV) basal (≥ 100.000 copias/ml vs. < 100.000 cop/ml) y el objetivo principal de eficacia fue el tiempo hasta el fracaso virológico, definido como CV = 1.000 cop/ml en semanas 16-24 o CV = 200 cop/ml a partir de la semana 24. Tras una mediana de 60 semanas de seguimiento, en los 797 pacientes con CV basal elevada, el tiempo al fracaso virológico fue inferior en la rama de ABC que en la de TDF (OR 2,33, IC 95 % 1,46-3,72; $p < 0,001$) con 14 % de fracasos virológicos en el primer grupo frente a 7 % en el segundo. El TAR con TDF se asoció a una menor tasa de fracaso virológico en varones ($p = 0,05$), pacientes con genotipo basal disponible ($p = 0,03$) y bajo recuento de CD4 ($p = 0,01$). El tiempo hasta la aparición de un efecto adverso fue también más corto en la

rama de ABC ($p < 0,001$). No hubo diferencias en la evolución inmunológica a la semana 48.

Comentario: En un análisis preliminar del ACTG 5202 se observaron diferencias significativas en la respuesta virológica en función de los análogos de nucleósidos en pacientes con CV basal = 100.000 cop/ml, lo que llevó a que se abriera el ciego y se realizara un análisis de estos pacientes. Dicho análisis pone de manifiesto una peor respuesta virológica y mayor toxicidad de ABC respecto a TDF en pacientes naïve con CV elevada. El porqué de estos inesperados resultados está aún por dilucidar. Una posibilidad es que, cuando se analiza con los endpoint de este estudio, TDF-FTC sea más potente que ABC-3TC; previamente se había demostrado similar eficacia de ambos análogos, si bien, siempre asociados a un inhibidor de la proteasa potenciado. Otra posible explicación estaría en el fármaco acompañante. Próximamente tendremos más datos de este estudio. En cualquier caso, estos resultados preliminares han sido lo suficientemente importantes como para que las guías lo hayan reflejado en sus recientes actualizaciones. **Rosario Palacios Muñoz.**

Sax P, Tierney C, Collier AC, et al, for the AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir lamivudine versus tenofovir emtricitabine for initial HIV-1 therapy. N Engl J Med 2009; 361: 2230 - 2240.

Estudio MONET: la monoterapia con DRV/r una posibilidad a tener muy en cuenta

Ensayo clínico en fase IIIb, randomizado a 144 semanas, controlado y abierto que evalúa a 257 pacientes con un tratamiento antirretroviral estable que se aleatorizan a cambiar a darunavir / ritonavir (DRV/r) 800 / 100 mg en monoterapia o DRV/r con dos análogos. La eficacia, carga viral (CV) < 50 copias / ml, a las 48 semanas por intención de tratar fue similar en la rama de

triple terapia que en la de monoterapia (85,3 vs 84,3%) cumpliéndose así la no inferioridad de la monoterapia respecto de la terapia triple. Presentaron elevaciones confirmadas de la CV 11 pacientes en el brazo de la monoterapia y 7 en el de la triple. En estos pacientes el estudio genotípico mostró la aparición de una nueva mutación a la proteasa en cada brazo. Nueve pacientes por brazo discontinuaron el tratamiento por diversas razones.

Comentario: Este es el primer estudio que demuestra la no inferioridad en las primeras 48 semanas cuando se comparan pacientes con triple terapia frente a monoterapia entendiéndolo como que la reintroducción de los análogos es un fracaso [algo que no ocurría en el estudio OK04 (1)]. Las ventajas de esta estrategia son claras, evitar toxicidades de otros fármacos y un menor coste, con un inhibidor de proteasa en QD, al contrario que LPV/r, y con sólo 100 mg de ritonavir. Además, tenemos la evidencia que la reintroducción de los análogos en aquellos pacientes que presenta rebrote virológico vuelven a suprimir la CV y que no comparte la aparición de nuevas mutaciones. Los "peros" de esta estrategia sería la necesidad de una adherencia exquisita, la posibilidad de un mayor número de pacientes con blips y otra quizás, más teórica, el menor control de la infección de los santuarios (SNC, tejido linfático...) (2). Todo ello hará que esta estrategia sea muy atractiva sobre todo en pacientes con alguna toxicidad a los análogos. **Jesús Santos González.**

Arribas JR, Horban A, Gertoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA AIDS 2010; 24: 223-230.

(1) *Pulido F, Arribas J, Delgado R, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir - ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. AIDS 2008; 22: F1-F9.*

(2) *Bierman W, van Agtmael M, Nijhuis M, et al. HIV monotherapy with ritonavir - boosted protease*

inhibitors: a systematic review. AIDS 2009; 22:1-13.

TMC278, rilpivirina: el nuevo no análogo con posibilidades de hacer sombra a efavirenz

Ensayo clínico en fase IIb, a 96 semanas, en pacientes naïve, para evaluar tres dosis (ciegas) de un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINAN) la rilpivirina (TMC278). Se utilizó una rama control con efavirenz (EFV). La pareja de ITIAN acompañantes fueron tenofovir - emtricitabina y zidovudina - lamivudina. Se incluyeron 368 pacientes (89 en el grupo de EFV y 279 con TMC278 (93 con 25 mg, 95 con 75mg y 91 con 150 mg/día). Las tres dosis demostraron la misma eficacia virológica además de ser comparable a la de EFV (carga viral con <50 copias/ml a las 96 semanas: 70,8% con EFV y 76, 71,6 y 71,4% en las diferentes dosis de TMC278). Los síntomas neuro - psiquiátricos y el rash fueron menos frecuentes en los brazos de TMC278. Tampoco se observaron diferencias significativas en alteraciones de laboratorio entre el brazo de TMC278 y el de EFV.

Comentario: EFV ya ha cumplido 10 años en primera línea de tratamiento antirretroviral y ahí sigue... ahora le ha salido un competidor en su propia familia de la mano de la factoría Tibotec (aunque esta vez no lo comercializará Janssen-Cylac). El TMC278 promete la misma eficacia que EFV y quizás menos efectos adversos y mejor perfil de resistencias. Ya hay en marcha dos ensayos clínicos en fase III que enfrentará a TMC278 (25 mg, la dosis salida del estudio aquí comentado) y EFV. Ensayos doble ciego, en un caso con tenofovir - emtricitabina como pareja de análogos (NCT00540449) y en otro con los 2 análogos que quiera el investigador (NCT00543725). Habrá resultados en un año. El declive del reinado de EFV quizás ahora esté un poco más cerca. **Jesús Santos González.**

Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E, et al. *Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. AIDS 2010; 24: 55-65.*

La cantidad sí importa: concentraciones plasmáticas bajas de interferon se asocian con ausencia de respuesta en mono infectados por VHC genotipos 2/3

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, diseñado originalmente para comparar la eficacia de 12 frente a 24 semanas de tratamiento con interferón pegilado (peg-IFN) alfa-2a (180 µg por semana) más ribavirina (800 mg. al día) en pacientes mono infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipos 2/3. El presente estudio es un subanálisis para valorar las características de los pacientes no respondedores. En el análisis por protocolo (recibieron al menos 80% de la medicación) se incluyeron 303 pacientes de los que 12 resultaron no respondedores (nunca se objetivó en ellos carga viral indetectable). La dosis inicial de interferón fue administrada por los propios investigadores y el cumplimiento terapéutico se controló con registros de los pacientes. No se registró ningún fallo terapéutico en los no respondedores. Se midieron las concentraciones plasmáticas de peg-IFN los días 3, 7 y 29 tras la primera dosis y se compararon entre respondedores y no respondedores. En ningún paciente se detectaron anticuerpos anti-IFN. Asimismo se compararon otros parámetros entre ambas poblaciones: carga viral de VHC basal, edad, sexo, genotipo, índice de masa corporal (IMC), peso, consumo de alcohol, etc. Los no respondedores tenían más edad (P=0,02), mayor carga viral VHC basal (P=0,02) y tendencia no estadísticamente significativa a mayor grado de fibrosis hepática pretratamiento. Las concentraciones plasmáticas de

IFN los días 7 y 29 eran significativamente inferiores en los no respondedores (P=0,014 y P=0,002, respectivamente). No se pudo realizar un análisis de regresión por el bajo número de no respondedores. Se encontró fuerte asociación entre concentraciones bajas de IFN los días 3, 7 y 29 y un IMC > 30. Los autores comentan que es el primer estudio en objetivar relación entre bajas concentraciones de IFN y ausencia de respuesta viral en pacientes mono infectados por VHC con genotipo 2/3. Sugieren que las bajas concentraciones de IFN podrían deberse a depósito del fármaco en el tejido adiposo y que habrá que valorar el uso de dosis más altas de IFN en pacientes con más edad, mayor carga viral basal del VHC e IMC>30.

Comentario: Este estudio, con evidentes limitaciones por el escaso número de no respondedores, llama la atención sobre la relación entre la dosis de peg-IFN y la efectividad del tratamiento en individuos infectados por genotipos 2/3. En particular, define una subpoblación de pacientes (más viejos, con mayor carga viral basal y con IMC>30) en la que es más probable el fracaso. Si bien la tolerancia a dosis elevadas de peg-IFN es limitada y mientras no dispongamos de mejores drogas anti-VHC, parece estar justificado, a la luz de estos datos, medir los niveles plasmáticos de IFN (probablemente los días 7 y/o 29) tras el inicio del tratamiento como medida predictora de respuesta terapéutica y como criterio para ajustar la dosificación de forma individual. Por datos de estudios previos, este planteamiento sería extrapolable a pacientes infectados por genotipo 1. **Jesús Gómez Mateos.**

Alsio A, Christensen PB, Färkkilä M et al. Nonresponder Patients with Hepatitis C Virus Genotype 2/3 Infection: A Question of Low Systemic Interferon Concentrations?. Clin Infect Dis 2010; 50: e22 - e25.

Factores de riesgo de infecciones producidas

por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido en orina: sin novedad en el frente

Estudio prospectivo que analiza los factores de riesgo para desarrollar infección de orina por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) adquiridas en la comunidad. Asimismo, se completó el estudio con las familias de BLEE causantes de la infección. Se incluyeron a sujetos entre 18 y 65 años diagnosticados de infección de orina durante el año 2007 en cuatro hospitales de Turquía. Se excluyeron a aquellos pacientes que hubiesen ingresado durante el mes previo al cultivo. Se recogieron 510 pacientes con infección de orina secundaria a microorganismos Gram negativos pero centraron el estudio en los 464 aislamientos de *E. coli*. BLEE fue detectado en 17 (6%) y 34 (17%) de las infecciones de orina no complicadas y complicadas, respectivamente (p<0.001). Los factores independientemente asociados con la aparición de BLEE fueron las infecciones de orina de repetición (p<0.001), el uso de antibióticos (betalactámicos) en los últimos tres meses (p<0.001) y la presencia de enfermedad prostática (p=0.004). La familia más frecuente de los BLEE aislados fue el CTX-M15 (90.2%).

Comentario: Artículo que viene a plasmar la experiencia de varios hospitales turcos sobre la presencia de BLEE en las infecciones de orina. Sin embargo, hay varios aspectos que no quedan bien recogidos. No se aclara el momento ni el lugar de la extracción del cultivo y toma de los datos de los pacientes. Tampoco se recogen variables importantes asociadas en estudios previos como el estar diagnosticado de diabetes o el residir en centros de larga estancia. Finalmente, los hallazgos encontrados por los autores son algo sorprendentes. Mientras que las aminopenicilinas se

asocian a la presencia de BLEE en orina como otros estudios previos habían puesto de manifiesto, variables clásicamente asociadas como el uso de quinolonas y la presencia de sonda vesical no se relacionaron con el desarrollo de BLEE en orina. En definitiva, pocos datos relevantes nos aporta este estudio después de los recientes trabajos publicados por autores de nuestro país en este campo. **José Ángel García García.** *Risk factors for extended - spectrum betalactamase positivity in uropathogenic Escherichia coli isolated from community acquired urinary tract infections.* Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, et al. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 147-151.

Anticuerpos monoclonales: un tratamiento nuevo de la enfermedad asociada al *Clostridium difficile*

Ensayo clínico en fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y multicéntrico, para evaluar la eficacia de dos anticuerpos monoclonales de origen humano dirigidos respectivamente contra la toxina A (CDA1) y la toxina B (CDB1) del *Clostridium difficile*. El punto final primario fue la recurrencia de la infección en los 84 días siguientes a la intervención. También se analizaron la seguridad y el efecto sobre la duración y gravedad del episodio inicial y sobre la duración de la hospitalización. El estudio se realizó entre 2006 y 2008 en 30 centros de Estados Unidos y Canadá. Se incluyeron 200 pacientes (101 tratados con anticuerpos y 99 con placebo) con diarrea y detección de toxina positiva en heces. Todos fueron tratados con metronidazol o vancomicina, según criterio de su médico y los del grupo de anticuerpos recibieron una única administración intravenosa de 10 mg/Kg de peso de CDA1 más una dosis similar de CDB1, perfundidos en 120 minutos. No hubo diferencias significativas clínicas, demográficas o de tratamiento antibiótico entre ambos brazos. En el análisis

por intención de tratar se produjo recurrencia con toxina positiva en heces en el 7% del brazo de anticuerpos frente al 25% del grupo placebo (95% IC 7-29, $P < 0,001$). Al incluir las recurrencias de diarrea sin exigir toxina positiva, las cifras fueron 28% frente a 50% ($P = 0,002$). El riesgo relativo de recurrencia en los 84 días post-intervención fue inferior en el grupo tratado con anticuerpos (RR 0,23). En el subgrupo de pacientes con más de un episodio previo las tasas de recurrencia fueron 7% frente a 38% ($P = 0,006$). No hubo diferencias de gravedad, duración de la diarrea ni tiempo de hospitalización del primer episodio. Tampoco entre los tratados con metronidazol frente a los tratados con vancomicina ni entre los infectados por la cepa hipervirulenta B1 / NAP1 / 027 frente a cepas no epidémicas. Reingresaron tras la resolución del primer episodio 9% del grupo de anticuerpos frente a 20% del placebo ($P = 0,03$). No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre ambos grupos.

Comentario: La enfermedad asociada al *Clostridium difficile* (EACD) es una enfermedad emergente, especialmente en algunas zonas de Estados Unidos, Canadá y Europa. La nueva cepa hipervirulenta B1 / NAP1 / 027 representa una amenaza real. Además, la población susceptible es cada vez más numerosa (ancianos pluripatólogicos sometidos a presión antibiótica) y sabemos que la tasa de recidiva de la EACD es del 15 - 30%. Aunque los tratamientos convencionales (metronidazol y vancomicina) siguen siendo efectivos, el problema de las recidivas y su prevención no está resuelto. Según los espectaculares datos de este estudio, los anticuerpos monoclonales muestran una reducción relativa de las recurrencias del 72%. De confirmarse estos hallazgos, esta opción terapéutica, complementaria del tratamiento convencional, sería interesante en pacientes con recidivas de la enfermedad, especialmente en los de mayor riesgo (hospitalizados mayores de

65 años), evitando reingresos, la comorbilidad asociada con los mismos y, secundariamente, la expansión del *C. difficile* en los hospitales. El problema, como en tantos otros campos, será, sin duda, el coste del tratamiento. Pero bienvenidos sean los anticuerpos monoclonales, más allá de los antibióticos. **Jesús Gómez Mateos.**

Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. *Treatment with Monoclonal Antibodies against Clostridium difficile Toxins.* *N Eng J Med* 2010; 362: 197-205.

Kyne L. *Clostridium difficile - Beyond Antibiotics.* *N Eng J Med* 2010; 362: 264-265.

A veces el éxito terapéutico es cuestión de matices. Optimización de la dosificación de meropenem

Estudio japonés en el que comparan la eficacia de 3 modelos de dosificación de meropenem frente a *P. aeruginosa* (0.5g/8h; 1g/8h y; 2g/8h) que se infunden, a su vez, de 3 formas diferentes (1. IDT: Infusión en dos tiempos (bolo rápido inicial de 0.5h + infusión extendida 2, 4 y 6h); 2. IE: infusión extendida; 3. IT: infusión tradicional en 0.5h). Para este análisis se utiliza un modelo farmacodinámico *in vitro* y una simulación de Montecarlo, evaluando la probabilidad de obtener un objetivo terapéutico prefijado (%T > CMI = 50% y $C_{max}/CMI = 4$). A través del modelo farmacodinámico se estudian 13 regímenes diferentes y cepas de *P. aeruginosa* con CMI de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL, respectivamente. En la simulación de Montecarlo se analizan 21 regímenes diferentes frente a las CMI de 306 cepas de *P. aeruginosa* recogidas durante un año. Para los 3 modelos de dosificación, la IE en 2 horas y sobre todo la IDT eran las que más probabilidades tenían de alcanzar el objetivo terapéutico. Estas diferencias se acentuaban en aquellas *P. aeruginosa* con CMI elevadas.

Comentario: En las infecciones por bacilos gram negativos (BGN) difíciles de tratar, ante la escasez de nuevas herramientas terapéuticas, nuestra "lucha" debe centrarse en replantear la dosificación de los fármacos disponibles actualmente. Dado que el parámetro farmacodinámico que mejor predice la eficacia de los betalactámicos es el tiempo que dichos fármacos permanecen por encima de la CMI, nuestro objetivo será la infusión continua. Los problemas de estabilidad en perfusiones de 24 horas nos derivan hacia el uso de infusiones "prolongadas". No obstante, como nos recuerdan los autores de este artículo, el uso de una dosis inicial de forma "tradicional" (0.5h) nos permite alcanzar una Cmax superior, aumentando así la tasa de letalidad y minimizando la aparición de resistencias, al situarnos por encima de la concentración de prevención de mutantes (CPM). En este sentido los modelos PK-PD están sirviendo de gran ayuda para establecer las estrategias de dosificación de estos fármacos. **José Manuel Lomas Cabezas.**

Eguchi K, Kanazawa K, Shimizudani T, et al. Experimental verification of the efficacy of optimized two step infusion therapy with meropenem using an in vitro pharmacodynamic model and Monte Carlo simulation. J Infect Chemother. 2010; 16:1-9.

Cuando el fin es la seguridad de los pacientes, ¿está justificado cualquier medio?

Estudio descriptivo de una intervención realizada durante 2008 en un consorcio hospitalario del Estado de Missouri (USA) con 11 hospitales de agudos (urbanos y rurales, de 40 a 1250 camas) y tres de crónicos para incrementar la tasa de vacunación contra la gripe estacional entre los trabajadores sanitarios. La población del estudio fue de aproximadamente 25.980 empleados. Partían de una tasa de vacunación del 71% en 2007 y del 54% en

2006. La intervención, de carácter institucional, consistió en hacer obligatoria la vacunación para todos los empleados (excepto médicos privados que no eran plantilla fija de los hospitales). Se admitieron exenciones por razones médicas (alergia, embarazo) y religiosas (todas evaluadas por un comité). Los empleados no exentos que no se vacunasen eran despedidos tras un mes de aviso sin sueldo. Se desarrolló una exhaustiva campaña informativa, se aplicó una política muy flexible de dispensación vacunal y se facilitó el acceso de los empleados para cualquier tipo de consulta médica sobre la vacunación. Finalmente se vacunó el 98,4 % de la población. 1,24 % tuvieron exención médica y 0,35 % religiosa. Un 0,03 % (8 empleados) fueron despedidos (2 informáticos, 1 técnico de laboratorio y 5 profesionales de enfermería). No se produjeron demandas legales. La principal conclusión del estudio es que la vacunación obligatoria incrementó con éxito la tasa de vacunación y que las exenciones solicitadas fueron escasas (1,59 %).

Comentario: La tasa de vacunación antigripal del personal sanitario en Estados Unidos en 2006 - 2007 fue del 44,4%. Una tasa efectiva para disminuir significativamente el riesgo de los pacientes debe ser superior al 90%. En los hospitales participantes en el estudio se habían aplicado diversas estrategias previas para mejorar la tasa de vacunación (educación, incentivos, gratuidad de la vacuna, etc.), con resultados subóptimos. La decisión de hacer obligatoria la vacunación se justificó por la seguridad de los pacientes. Los resultados de la intervención fueron espectaculares en términos de tasa de vacunación, sin problemas asociados significativos. Sorprende la escasa oposición activa de los trabajadores al proyecto (no hubo demandas y solo 8 empleados de casi 26.000 se negaron a la vacunación). Visto todo esto desde nuestra perspectiva profesional - laboral resulta, cuando menos, sorprendente. Es fácil adivinar qué ocurriría en nuestro medio ante una ini-

ciativa semejante. Sin embargo y como mero ejercicio intelectual merece la pena reflexionar. ¿Hasta qué punto debe prevalecer el derecho de los profesionales sanitarios a la autonomía sobre el riesgo evidente de los pacientes a ser dañados por nuestras actuaciones u omisiones?. Si es obligatorio vestir ropa estéril en un quirófano para evitar infectar al paciente, ¿porqué resulta difícil asumir que sea obligatorio vacunarse para evitar transmitir la gripe?. ¿Porqué no debería ser igual de obligatorio respetar las normas de aislamiento o el uso correcto de los antimicrobianos?. ¿Son nuestra sociedad y nuestra profesión demasiado permisivas?. Quizás la SAEI debería reflexionar y posicionarse sobre estas cuestiones; máxime cuando, por ejemplo, acabamos de vivir la incomprensible baja tasa de vacunación contra la gripe A por parte de los profesionales sanitarios en nuestros hospitales. **Jesús Gómez Mateos.**

Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. Clin Infect Dis 2010; 50: 459-464.

¿Por qué fallamos en el tratamiento de las infecciones ortopédicas por SARM?

Estudio retrospectivo realizado en Suiza para conocer los factores de riesgo que determinan el fallo del tratamiento en infecciones ortopédicas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM). Se incluyeron 52 pacientes con infección por SARM (18 con artroplastia de cadera, 5 artroplastias de rodilla y 29 con osteosíntesis) entre los años 2000 y 2008. La mediana de seguimiento fue de 391 días. Se pudieron recuperar las muestras de 41 pacientes, de las cuales 30 fueron intraoperatorias y 5 de hemocultivos. Se realizó algún tipo de tratamiento quirúrgico en 47 (90%) individuos. En 33 (63%) sujetos no se procedió a la retirada parcial o total

del material ortopédico, aunque en 28 de estos sí se realizó desbridamiento. En 18 (35%) del total de los pacientes hubo persistencia o reaparición del SARM durante el seguimiento. Los únicos factores independientemente asociados al fallo del tratamiento fueron el uso de un solo antimicrobiano y la permanencia del implante. Fallecieron 13 pacientes, de los cuales cuatro tenían relación con la infección ortopédica.

Comentario: El uso de la cirugía, y retirada del implante cuando sea posible, junto a un tratamiento de más de un antimicrobiano asociado parecen ser las pautas a seguir en pacientes con colocación ortopédica y posterior infección por SARM. Aunque ensayos clínicos serán necesarios para contestar a la pregunta de cuál es la mejor combinación antibiótica, los autores observan que ningún paciente con la combinación de ácido fusídico y rifampicina (un total de 12 sujetos) tuvo fallo al tratamiento del SARM. A pesar de las limitaciones que pueda tener el estudio (diseño retrospectivo, escaso tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos después del 2006 para el desarrollo de eventos, la no inclusión de los ingresos ocurridos en otros centros y que pudieran ser debidos a infección ortopédica, o juntar en la misma serie las artroplastias con otras infecciones ortopédicas), los datos aquí presentados aportan información relevante para la práctica diaria en nuestros pacientes, cada vez con edad más elevada, más susceptibles de colocación de material ortopédico y, secundariamente, de infección de dicho material. **José Ángel García García.**

Ferry T, Uçkay I, Vaudaux P, et al. Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 171-180.

Clorhexidina es más eficaz que povidona yodada para prevenir la infección quirúrgica en cirugía lim-

pia - contaminada

Estudio aleatorizado, abierto, prospectivo y multicéntrico realizado en adultos sometidos a cirugía limpia - contaminada (colorrectal, intestino delgado, gastroesofágica, biliar, torácica, ginecológica o urológica) programada y sin contaminación adicional, con el objetivo de comparar la eficacia de clorhexidina frente a povidona yodada en la prevención de infecciones de la zona quirúrgica (IZQ). La variable principal fue la IZQ a los 30 días de la cirugía. Las variables secundarias fueron diferentes tipos de infecciones de la ZQ (superficiales, profundas y de órgano - espacio). Se incluyen 849 pacientes (409 tratados con clorhexidina y 440 con povidona) con características basales y profilaxis antibiótica aplicadas similares en ambos grupos. Por intención de tratamiento, hubo una tasa global de IZQ del 9,5% en el grupo de clorhexidina frente al 16,1% en el grupo de povidona ($p=0,004$; riesgo relativo 0,59, intervalo de confianza 95% 0,41-0,85). Clorhexidina fue más eficaz que povidona para evitar tanto infecciones superficiales (4,2% frente a 8,6%, $p=0,008$) como profundas (1% frente al 3%, $p = 0,05$), aunque ambos antisépticos fueron similares para evitar infecciones de órgano-espacio (tasas del 4,4% y 4,5%, respectivamente). Similares resultados se observaron en el análisis por pacientes tratados.

Comentario: La antisepsia cutánea preoperatoria es uno de los aspectos más trascendentes entre los considerados para la prevención de la IZQ, sin que hasta ahora se haya definido cuál es el antiséptico de elección. En base al presente estudio la antisepsia con clorhexidina resulta más eficaz que la povidona en casos de cirugía limpia - contaminada, reduciendo la infección global de la herida en un 41%. Esta superioridad de la clorhexidina respecto a la povidona parece estar en relación con una mayor rapidez de acción, una actividad más persistente y un mayor efecto

residual. Los resultados fueron superponibles tanto en cirugía abdominal (tasa de infección de la ZQ del 12,5% para clorhexidina y del 20,5% para povidona), como en cirugía no abdominal (1,8% para clorhexidina y 6,1% para povidona). Los efectos adversos fueron de bajo grado y similares para ambos antisépticos. **Juan E. Corzo Delgado.**

Darouiche RO, Wall MJ (Jr), Itani KMF et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. N Engl J Med 2010; 362: 18-26.

Portadores nasales de Staphylococcus aureus, la importancia de detectarlos precozmente y erradicarlos

Estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con el objetivo de valorar si la identificación de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* mediante una reacción en cadena de polimerasa en tiempo real, seguido de tratamiento con mupirocina nasal junto con lavado con clorhexidina, reduce el riesgo de infecciones relacionadas con *S.aureus*. La mupirocina fue aplicada 2 veces al día y la clorhexidina 1 vez al día, ambos durante 5 días, repitiéndose ciclos de tratamiento cuando la hospitalización se prolongaba a 3 semanas (2 ciclos) y a 6 semanas (3 ciclos). Analizan 917 pacientes por intención de tratar de los que 808 (88%) fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos. Todos los aislados de *S.aureus* fueron sensibles a cloxacilina y mupirocina. La tasa de infección por *S.aureus* fue del 3,4 % en el grupo tratado con mupirocina - clorhexidina (504 pacientes) y del 7,7% en el grupo placebo (413 pacientes) (riesgo relativo de infección 0,42; IC 95% 0,23-0,75). El beneficio de mupirocina - clorhexidina fue más llamativo en el grupo de pacientes con infecciones quirúrgicas profundas (0,9% de infección en el grupo de intervención frente al 4,5% en el

grupo placebo, riesgo relativo de infección 0,21). No hubo diferencias en la mortalidad global entre ambos grupos. El tiempo hasta el inicio de la infección nosocomial fue menor en el grupo placebo que en el grupo de intervención ($p=0,005$). El tiempo medio de hospitalización fue menor en el grupo tratado que en el grupo placebo (12,2 días frente a 14,0 días, $p = 0,04$). La mortalidad global fue similar en ambos grupos (2,6% frente a 3,1%).

Comentario: El ser portador nasal de *S.aureus* se ha relacionado con un mayor riesgo de infección asociada a cuidados sanitarios, demostrándose que la descolonización es una estrategia adecuada para prote-

ger frente a la infección estafilocócica en pacientes dializados y de cirugía cardíaca. Mediante este estudio se extiende el beneficio a pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos, si bien estos últimos aportan sólo el 12% del total de la población estudiada. La detección y posterior descolonización nasal de *S.aureus* resultó eficaz para disminuir las infecciones quirúrgicas intrahospitalarias por dicho germen en casi un 60%, al tiempo que influyó en disminuir el tiempo de hospitalización en casi 2 días. Los resultados obtenidos indican que para prevenir una infección estafilocócica habría que estudiar a 250 pa-

cientes y tratar con mupirocina a 23, con muy buena tolerancia a la pauta aplicada (reacciones adversas escasas y de bajo grado). En conclusión, las infecciones quirúrgicas por *S. aureus* pueden ser reducidas con una estrategia preventiva que incluya la detección precoz de los portadores de *S. aureus* y la consiguiente descolonización. **Juan E. Corzo Delgado.**

Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL et al. Preventing surgical site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2010; 362: 9-17.
Wenzel RP. Minimizing surgical site infections. N Engl J Med 2010; 362: 75-77.

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, calle Reposo 6, bajo 6, 41002 Sevilla.. Teléfono 954389553. Fax 954389553. Correo electrónico: secretariatecnica@saei.e.telefonica.net.

Avances en Enfermedades Infecciosas es un boletín de comentarios independientes sobre avances notables y de difusión reciente en Enfermedades Infecciosas, publicado 6 veces al año 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 de cada Redactor que no tienen por qué coincidir con las de la SAEI.

En la edición de esta publicación han colaborado como Socios Protectores de SAEI los Laboratorios **Abbott, Boehringer, Glaxo-SmithKline, Pfizer y Roche** y como Socios Patrocinadores de SAEI los laboratorios **Gilead, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Schering Plough y Wyeth**.