



# 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 11, número 1 ■ Enero - Febrero 2010

Vacuna frente a la Encefalitis Japonesa .....	1
Hepatitis por fármacos antituberculosos: la mayoría de los pacientes (al menos los hindúes) pueden reanudar precozmente el régimen original .....	2
Otro motivo para usar daptomicina en combinación con betalactámicos .....	3
La edad y la endocarditis infecciosa .....	3
Transmisión aérea del <i>Clostridium difficile</i> o "las esporas también vuelan" .....	4
Un gran paso en la infección por VHC: Rescate incluyendo Telaprevir .....	4
¿Cómo predecir la respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1 coinfectados por VIH? .....	5
La angioresonancia magnetica: Nueva prueba diagnóstica en la endocarditis infecciosa .....	5
Nuevo predictor de respuesta viral sostenida previo al tratamiento, en pacientes coinfectados VIH/VHC con genotipo 1 .....	6
Bacteriemia y catéter de varias luces: Todas son culpables mientras no se demuestre lo contrario .....	6
Un TAR diferente para países en vías de desarrollo .....	7
El diagnóstico de la endocarditis con cultivos negativos .....	7

### Vacuna frente a la Encefalitis Japonesa

En este artículo se examinan brevemente las características clínicas y epidemiológicas de la encefalitis japonesa (EJ), centrándose en las características e indicaciones de las vacunas de segunda generación. Para los viajeros, el personal militar, y los expatriados que están en riesgo de infección y que tienen un mayor riesgo intrínseco de desarrollo de la encefalitis, las opciones de vacunación han cambiado decisivamente ya que la vacuna primitiva tenía muchas limitaciones. El 12 de julio de 2009 el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) y el Comité Asesor para Prevención y Prácticas de Inmunización realizaron unas recomendaciones provisionales para el uso de las vacunas contra la EJ. Este Comité Asesor sugiere que los médicos deben aconsejar a los viajeros que éstos deben ser conscientes de que hay un riesgo, aunque sea bajo, de adquisición de EJ cuando se viaja a países donde esta enfermedad es endé-

mica. El riesgo puede ser reducido mediante el uso de medidas de protección personal para evitar la exposición al vector. Sin embargo, la vacunación debe ser considerada como una opción importante para reducir el riesgo. El riesgo va en función de la exposición y de su epidemiología. Los viajes durante la temporada de lluvias, la residencia en zonas rurales o agrícolas, la residencia cerca de granjas porcinas, o las visitas de larga duración tienen el mayor riesgo para EJ. En la actualidad, se recomienda la vacunación para estas personas, señalando que las actividades que se realizan al aire libre cerca de las zonas agrícolas, durante las horas de la tarde o dormir sin el uso de mosquiteras, tienen un particular alto riesgo. La vacuna no está recomendada para los viajeros de corta duración que se limitan a zonas urbanas y fuera de la temporada de transmisión del virus. Sin embargo, sí se recomienda en el personal de laboratorio que trabajan con virus vivos salvajes. Este personal debe recibir dosis de refuerzo de la vacuna o ser evalua-

dos periódicamente, midiendo el nivel de anticuerpos-JEV neutralizantes. En otros grupos, como expatriados o personal militar, no existen datos para apoyar un consenso en la actualidad. La EJ sigue siendo una causa importante y subestimada de morbilidad y mortalidad en los países asiáticos. La implementación exitosa de los programas de vacunación entre los residentes de zonas donde la EJ es endémica han demostrado que son capaces de eliminar esta enfermedad. Los grandes ensayos clínicos de dos de las vacunas de segunda generación han demostrado seguridad y una respuesta inmune potente. Uno de los productos (IC51) ha sido autorizado para su uso en los Estados Unidos, Europa y Australia, y el otro (ChimeriVax-JE) ha solicitado recientemente la licencia en Australia y en Tailandia. Estas dos vacunas, junto con la barata SA14 desarrollada en China ha cambiado completamente el panorama de la vacunación frente a la EJ, dado el excelente perfil de seguridad y la capacidad de proteger contra la EJ con solo 3 dosis y con eficacia casi

**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.*

inmediata o dentro de los 30 días de la vacunación inicial.

**Comentario:** La EJ es una infección transmitida por mosquitos del género *Culex* y causada por un flavivirus. Es la principal causa reconocida de encefalitis viral en Asia. La enfermedad se caracteriza por meningitis, encefalitis y mielitis. El 50-85% de los niños desarrollan signos de focalidad y crisis convulsivas, mientras que los adultos solo el 10%. La aparición de convulsiones se ha relacionado con un peor

pronóstico. Asia tiene unas altas tasas de turismo y una población indígena de más 4 mil millones de personas. Durante muchos años, sólo una vacuna inactivada de EJ, obtenida del cerebro de ratón infectado, estaba disponible para su uso en residentes y viajeros. Esta vacuna ha demostrado tener un nivel inaceptable de efectos adversos, por lo que ha descendido su uso. Recientemente, la aparición de vacunas de segunda generación ha cambiado el panorama de la profilaxis de la EJ. Actualmente existen 3 nuevas vacunas disponibles: Una vacuna viva atenuada producida en China, disponible en muchos países asiáticos y eficaz con una sola dosis. Otra es una vacuna inactivada con licencia para su uso en Europa, Australia, y los Estados Unidos. La tercera es una mixta (fiebre amarilla y Encefalitis japonesa) con licencia pendiente para uso en Tailandia y Australia, y próximamente en otros países desarrollados y en vías de desarrollo. Las nuevas vacunas frente a la EJ son especialmente adecuados para los viajeros o autóctonos en zonas endémicas. La nueva generación de vacunas son seguras y tendrán como resultado la protección de larga duración. Los autores consideran que incluso con un solo caso de EJ debería ser valorada, como inexcusable, la vacunación universal a todos los que vivan o visiten las áreas afectadas. **Ángel Domínguez Castellano. SB. Halstead, SJ Thomas. Japanese Encephalitis: New Options for Active Immunization. Clin Inf Dis 2010; 50: 1155-1164.**

### Hepatitis por fármacos antituberculosos: la mayoría de los pacientes (al menos los hindúes) pueden reanudar precozmente el régimen original

Tras excluir a los infectados por el VIH, cirróticos y alcohólicos crónicos, 175 pacientes atendidos en dos hospitales de la India y que

habían sufrido hepatitis con la pauta antituberculosa estándar (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) fueron incluidos en un estudio prospectivo y, tras la remisión del cuadro (mediana 19 días), asignados aleatoriamente a una de tres modalidades de reintroducción de la medicación: 1) Las tres drogas al mismo tiempo y a dosis plenas; 2) y 3) Introducción secuencial según las recomendaciones respectivas de la American Thoracic Society y de la British Thoracic Society. Posteriormente, los enfermos fueron observados estrechamente. El 89 % de los pacientes toleró la pauta estándar en la reintroducción, sin que se observaran diferencias significativas entre los tres grupos (1: 86 %; 2: 90 % y 3: 91 %). Ninguno de los sujetos falleció a causa de la hepatitis y el único factor predictor de recidiva del cuadro tras la reintroducción de los fármacos fue la hipoalbuminemia basal, mientras que la gravedad de la hepatotoxicidad inicial no guardó relación con el resultado final.

**Comentario:** Tan solo existía un estudio prospectivo previo sobre esta cuestión efectuado en Turquía con 45 pacientes (1). En el mismo, la reintroducción de las tres drogas hepatotóxicas a dosis plenas produjo la recaída del cuadro en el 24 % de los casos. La principal limitación para la aplicación clínica generalizada del trabajo que comentamos es la necesidad de validarlo en poblaciones con dotación genética diferente a la de la etnia hindú. Si los resultados se confirmaran en nuestro medio, la posibilidad de recuperar el trío hepatotóxico precozmente y a dosis plenas supone ventajas relevantes, como la reducción de la duración del tratamiento completo y, posiblemente, un acortamiento del período de contagiosidad de los pacientes bacilíferos. **Salvador Pérez Cortés.**

*Sharma SK, Singla R, Sarda P et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs alter development of antituberculosis treatment-induced hepatitis. Clin Infect Dis 2010; 50: 833-839.*

*(1) Tahaoglu K, Ataç G, Sevim T, Tärüm T, Yazicioglu O, Horzum G*

et al. *The management of anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 65-69.

## Otro motivo para usar daptomicina en combinación con betalactámicos

Estudio realizado por el Departamento de Microbiología de la Universidad de Lausanne, Suiza. Se analizan 6 aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (4 con resistencia a meticilina (SARM) y 2 con susceptibilidad intermedia a vancomicina (VISA)) y 4 de *Enterococcus* spp. (2 *E. faecalis* y 2 *E. faecium*). Se inocularon con  $10^7$  UFC / mL una serie de tubos que contenían concentraciones progresivamente mayores de daptomicina. Esto se realiza en presencia de concentraciones fijas (0.25 x CMI) de amoxicilina / clavulánico (A/C), ampicilina, gentamicina y rifampicina. Se realizaron reinoculaciones de muestras obtenidas de aquellos tubos que aún mostraran turbidez en presencia de las concentraciones más elevadas de daptomicina, registrándose la CMI de este fármaco en cada pase. Todos los aislamientos de *S. aureus* y *Enterococcus* spp. fueron susceptibles a daptomicina. La exposición seriada de las cepas SAMR y VISA a concentraciones progresivamente mayores de daptomicina condujo a la selección de resistencia a este fármaco. La adición de A/C prevenía o retardaba significativamente el incremento de la CMI a daptomicina. Por el contrario, la utilización de gentamicina no tenía efecto en prevenir la aparición de resistencias mientras que rifampicina retrasaba pero no protegía de éste fenómeno. Con respecto a las cepas de *Enterococcus* spp., y tras sustituir A/C por ampicilina, los resultados fueron superponibles. **Comentario:** La explicación que proponen los autores sobre el beneficio de añadir A/C o ampicilina, se sustenta en un fenómeno que podría extenderse al resto de betalactámicos: la liberación de ácido lipoteicoico desde la pared celular de las

bacterias Gram - positivas que los betalactámicos provocan, facilita la actuación de daptomicina sobre la membrana plasmática. Daptomicina en las dosis inicialmente recomendadas (6 mg / Kg / d) no es capaz de dar respuesta a los graves problemas que tenemos con las infecciones por SARM. Para intentar dar una solución utilizamos dosis más elevadas y planteamos las combinaciones de antimicrobianos. El uso de betalactámicos en combinación con daptomicina ya planteaba una doble ventaja: ha demostrado sinergia (1) y, nos permite la cobertura empírica frente a otros microorganismos potencialmente implicados. Está claro que necesitamos más estudios para dilucidar el papel que tendrán los betalactámicos en la prevención del desarrollo de resistencias pero, parece que tendremos un nuevo motivo para utilizarlos en combinación con daptomicina. **José Manuel Lomas Cabezas.**

*Entenza JM, Giddey M, Vouillamoz J et al. In vitro prevention of the emergence of daptomycin resistance in Staphylococcus aureus and enterococci following combination with amoxicillin / clavulanic acid or ampicillin. Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 451-456. (1) *Rand KH, Houck HJ. Synergy of daptomycin with oxacillin and other  $\beta$ -lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2871-2875.

## La edad y la endocarditis infecciosa

Los autores de este trabajo llevaron a cabo un estudio prospectivo, realizado en 3 hospitales españoles durante 12 años. El objetivo en este caso fue evaluar la influencia de la edad en las características de la endocarditis infecciosa, para lo cual se incluyeron 600 episodios de endocarditis izquierdas. Se excluyeron las derechas como las asociadas a marcapasos u otros dispositivos de electroestimulación. Se siguió un protocolo común de actuación y recogida de datos,

que incluía la realización a todos los pacientes de ecocardiografía transesofágica así como la decisión consensuada del tratamiento quirúrgico por un equipo multidisciplinar. Las diferentes variables fueron analizadas en función de los cuartiles de edad. (< 50 años, 50-63 años, 64 a 72 años y > 72 años). Se observaron múltiples diferencias significativas, entre las que destacan, el predominio de mujeres a medida que avanza la edad y el incremento de valvulopatías degenerativas y comorbilidades. Con el paso de la edad se incrementó también la afectación mitral y fueron menos frecuentes las lesiones valvulares que provocaron perforaciones o insuficiencias valvulares. Los casos debidos a *Enterococcus* y *Streptococcus bovis* también se incrementaron con la edad, mientras que *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* grupo *viridans* fueron menos frecuentes a edades avanzadas. Sin embargo el número de cepas de *S aureus* resistente a meticilina fue más frecuente en ancianos. El curso clínico fue bastante similar aunque el fallo renal fue también más frecuente en edades avanzadas. La mortalidad fue incrementándose paulatinamente con la edad, tanto en el grupo tratado con antibióticos como con cirugía, aunque los pacientes jóvenes se intervinieron con mayor frecuencia.

**Comentario:** Uno de los aspectos más importantes de la endocarditis en nuestros días es el aumento de casos en pacientes con edad avanzada, que abarca desde el paciente pluripatológico con múltiples complicaciones en los que es difícil llevar a cabo un tratamiento eficaz, incluido la cirugía precoz, como a pacientes de "edad avanzada" sin enfermedades concomitantes en los que el pronóstico puede ser similar al de los más jóvenes. Este aspecto ha sido objeto de múltiples trabajos algunos muy recientes, aunque no siempre comparables, dado que la definición de ancianidad o edad avanzada no ha sido unánime y no siempre ha considerado otros aspectos importantes como la comorbilidad. La originalidad de este trabajo radica en analizar los datos de la cohorte en función de la edad, sin

establecer un límite determinado, dividiendo la misma en cuartiles, lo que permite observar como se producen los cambios comentados de manera paulatina sin poder establecer un límite neto. Por lo demás, los datos son concordantes con los publicados en otras series, confirmando la menor tendencia a intervenir a pacientes de mayor edad. Teniendo en cuenta que suelen tener etiologías menos virulentas y con menor tendencia a lesiones valvulares severas y que la indicación del tratamiento quirúrgico se estableció de forma consensuada y multidisciplinaria, todo hace pensar que no se intervienen por sus comorbilidades o situación clínica crítica. En este sentido la edad por sí misma no debería influir en la decisión de intervenir quirúrgicamente si estuviera indicado. Si tenemos en cuenta que en los próximos años el número de pacientes con edad avanzada se incrementará notablemente, es preciso ir diseñando estrategias apropiadas para este tipo de pacientes.

**Juan Gálvez Acebal.**

López J, Revilla A, Vilacosta I et al. *Circulation* 2010; 121: 892-897.

### Transmisión aérea del - *Clostridium difficile* o "las esporas también vuelan"

Estudio prospectivo unicéntrico observacional realizado en Leeds (Reino Unido), para determinar el grado de contaminación ambiental por *C. difficile*, mediante el cultivo de muestras obtenidas mediante filtrado de aire obtenido en la proximidad de las camas de pacientes hospitalizados diagnosticados de infección por *C. difficile* (ICD) y de pacientes control. Asimismo se estudiaron cultivos de muestras de superficies de zonas adyacentes a los pacientes y de zonas comunes de la sala de hospitalización. Todas las cepas cultivadas fueron genotipadas para establecer sus relaciones epidemiológicas. En una primera fase se incluyeron 50 pacientes con ICD confirmada para el estudio de contaminación aérea (1 hora de

filtración de aire por paciente; 50 horas totales) y 11 horas de aire obtenidos de pacientes control sin ICD. Seis de los pacientes con ICD (12%) presentaron cultivo positivo del filtrado aéreo frente a ninguno de los controles. En las siguientes fases del estudio, se obtuvo aire filtrado durante un tiempo mucho más prolongado (10 horas por paciente) de 13 pacientes con ICD confirmada. Ocho de ellos (61%) tuvo al menos una muestra aérea positiva, una de ellas obtenida antes de la confirmación de toxina positiva en heces. Las muestras positivas se asociaron con aire recogido en momentos de actividad asistencial (arreglo de la cama, pase de visita, etc.) y con la existencia de diarrea activa. Un 10% de las muestras de superficie fueron positivas. El genotipado demostró que las cepas aéreas eran idénticas a las obtenidas de muestras de superficie y de heces de los pacientes. Los autores destacan que la detección de esporas en el aire requiere obtener muestras por tiempos prolongados y que las concentraciones observadas de esporas son bajas. Concluyen que *C. difficile* pueden diseminarse por el aire, explicándose así la contaminación de superficies recónditas y/o alejadas de los pacientes y que las maniobras que movilicen superficies contaminadas (p. ej.- hacer la cama) favorecen la diseminación. Recomiendan el aislamiento en habitaciones individuales de los pacientes con ICD.

**Comentario:** Estudio muy interesante y original que aporta información relevante sobre los mecanismos de transmisión del *C. difficile*. Que las esporas pueden viajar por el aire es bien conocido. Además, parece lógico, como se demuestra en este estudio, que la concentración de esporas en el aire aumente al movilizarse las superficies contaminadas (ropa de cama) y en las fases de diarrea activa (mayor excreción de *Clostridium* spp por heces). La capacidad de las esporas para desplazarse por el aire también puede explicar la contaminación encontrada en lugares recónditos de las habitaciones,

donde no ha podido llegar por el contacto directo con el paciente ni con las manos del personal sanitario. Otra cuestión es cuál es el valor patogénico de estos hallazgos: a) no se ha demostrado transmisión aérea directa de *C. difficile* entre humanos, b) las concentraciones de esporas en el aire encontradas en el presente estudio son muy bajas (aunque en otros trabajos previos fueron significativamente superiores) y c) se desconoce cuál es la contribución real de la ruta aérea en la contaminación del entorno del paciente y en qué medida este hecho puede tener trascendencia epidemiológica. La pregunta final es: ¿estaría justificado indicar precauciones aéreas en las habitaciones de pacientes con ICD?. Con los datos actuales y por lo dicho antes no parece necesario. Lo importante, por ahora, es realizar aislamiento de contacto correcto, descontaminar superficies, lavado de manos del personal en contacto con el paciente (recordar que las soluciones alcohólicas son poco o nada eficaces contra las esporas de *C. difficile* y que es necesario usar jabón) y, si se puede, aislar al paciente en una habitación individual.

**Jesús Gómez Mateos.**

Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. *The potential for air-borne dispersal of Clostridium difficile from symptomatic patients. Clin Infect Dis* 2010; 50: 1450-1457.

### Un gran paso en la infección por VHC: Rescate incluyendo Telaprevir

El PROVE3 es un ensayo clínico en fase II efectuado en pacientes adultos mono infectados por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 cuyo tratamiento previo con interferón pegilado (P) más ribavirina (R) había fracasado. Los sujetos fueron asignados a uno de los siguientes grupos: PR48 (48 semanas P mas R, n=114); T12PR24 (12 semanas de Telaprevir (T) mas P mas R y otras 12 solo con P mas R, n=115); T24PR48 (24 semanas de T mas P mas R y otras 24 solo con P mas R, n=113) y T24P24 (24 semanas con

T mas P, sin ribavirina, n=111). Las tasas globales de respuesta viral sostenida fueron de: PR48 14 %; T12PR24 51 %, T24PR48 53 % y T24 P24 24 %. Estas tasas fueron mucho más elevadas en pacientes con recaída previa (T12PR24 69 %; T24PR48 76 %) que en los no respondedores (39 y 38 % respectivamente). Se observó reaparición de la viremia durante el tratamiento en el 12 % de los pacientes de los grupos T12PR24 y T24PR48, asociándose a la presencia de determinadas mutaciones de resistencia (sobre todo en el genotipo 1a). Las retiradas por efectos adversos fueron del 9,5 % en el grupo T12PR24, del 25 % en el T24PR48 y del 4 % en el control. Los pacientes que recibieron telaprevir tuvieron más prurito, más exantemas (presente en la mitad de los casos y obligando a la retirada en el 5 %) y algo más de anemia que los del grupo de control.

**Comentario:** Tras demostrar su eficacia en pacientes sin tratamiento previo (ensayos PROVE1 y PROVE2), telaprevir confirma en el PROVE3 que su inclusión permite erradicar al VHC en la mitad de los pacientes en los que ha fracasado la pauta habitual, o hasta en un 70 % si el fracaso había sido en forma de recaída. Al otro lado de la balanza se encuentran la alta tasa de exantema que provoca (aunque probablemente se trate de un precio asumible si se trata de erradicar una infección del alta morbimortalidad) y los escapes por mutaciones de resistencia preexistentes. Balanceando eficacia y tolerancia es posible que la pauta de elección no sea ninguna de las empleadas en este trabajo, sino T12PR48. Se están efectuando ensayos en fase III en mono infectados (ADVANCE / ILLUMINATE en no tratados y REALIZE en fracasos), así como otro en fase II en pacientes con coinfección VIH/VHC. ¡Buenas y prometedoras noticias para pacientes y cuidadores!. **Salvador Pérez Cortés.**  
*McHutchinson JG, Manns MP, Muir AJ et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Eng J Med 2010; 362: 1292-1303.*

## ¿Cómo predecir la respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1 coinfectados por VIH?

Estudio retrospectivo, realizado en cinco hospitales españoles, que evalúa en pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 coinfectados por VIH, la capacidad de la respuesta virológica precoz (RVP) a la semana 12 para predecir la consecución de respuesta viral sostenida (RVS). Se incluyeron 278 pacientes, de los cuales el 89% recibían TAR. El 71,7% obtuvo respuesta virológica precoz (RVP). Alcanzaron respuesta virológica al final del tratamiento el 44,2%, y RVS el 31,3%. La probabilidad de alcanzar RVS era 3,32 veces mayor en aquellos pacientes con RVP completa, que en los que presentaban una respuesta parcial. Otros predictores de RVS fueron: no recibir TAR, RNA VHC < 800.000 copias/ml, niveles normales de AST. Y los principales predictores de recaída fueron RVP parcial y presencia de cirrosis y también la reducción de dosis de INFpeg o ribavirina y RNA VHC > 800.000 copias/ml

**Comentario:** La tasa de respuesta que presentan los pacientes coinfectados VHC genotipo 1 es inferior a la de pacientes mono infectados. Las recomendaciones actuales para extender el tratamiento en función de la respuesta viral a la semana 4 no están basadas aún en la evidencia. Este estudio muestra la respuesta viral a la semana 12 como un buen predictor de RVS, por lo que es actualmente la mejor herramienta para decidir no solamente qué pacientes no van a responder y por lo tanto suspender el tratamiento, sino que puede servir para prolongar el tratamiento (hasta 72 semanas) en aquellos pacientes con una RVP parcial (los que negativizan entre la semana 12 y 24) para sí poder disminuir la tasa

de recidivas en este subgrupo. En resumen, debemos seguir esperando a la semana 12 para decidir. **Raquel Martín Morales.**

*E Van den Eynde, JM Tiraboschi, C Tural, et al, Ability of treatment week 12 viral response to predict long-term outcome in genotype 1 hepatitis C virus/HIV coinfecting patients. AIDS 2010, 24: 975-982.*

## La angioresonancia magnética: Nueva prueba diagnóstica en la endocarditis infecciosa

Estudio prospectivo realizado en un hospital francés de primer nivel, donde se valora la influencia de las lesiones neurológicas detectadas mediante una angioresonancia magnética (angioRM) precoz (en los primeros siete días de ingreso) en las decisiones diagnósticas, según los criterios de Duke modificado, y terapéuticas de la endocarditis infecciosa (EI). Durante el periodo de estudio, algo más de tres años, se incluyeron 130 pacientes con el diagnóstico de EI, definitiva 77 (59%), posible 50 (38%) y tres casos que fueron inicialmente excluidos del diagnóstico. Se detectaron lesiones neurológicas en 106 (82%) de los pacientes, de las cuales solo eran sintomáticas en 16 (15%) casos. Del total de lesiones detectadas, 68 fueron isquémicas, 74 microhemorragias y en 10 casos se detectaron aneurismas silentes. Excluyendo las microhemorragias, no se consideran lesiones específicas de EI, y basándose de forma exclusiva en los resultados de la angioRM, en 17 (32%) pacientes que no presentaban una EI definitiva fueron catalogados en una categoría diagnóstica superior (14 pasaron de posible a definitiva y los tres pacientes excluidos pasaron a la categoría de posible). De igual forma la aproximación terapéutica de los paciente fue modificada, según los hallazgos de la angioRM en 18 (14%) de los 130 pacientes. De forma global una angioRM precoz, modifico los criterios diagnósticos y las decisiones terapéuticas en 36

(28%) de pacientes.

**Comentario:** En los últimos años se han realizado importantes avances en los criterios diagnósticos de EI, en un intento de aumentar la sensibilidad de su diagnóstico. A pesar de todo, la mortalidad de la infección se sigue manteniendo en el 20-25% de los casos y la aparición de lesiones neurológicas ensombrece el pronóstico. En el estudio actual es llamativo el elevado número de lesiones neurológicas que se detectan con la angioRM y el 85% de ellas asintomáticas, si lo comparamos con que solamente 17 pacientes sufrieron cambios en su categoría diagnóstica y 18 en las decisiones terapéuticas, excluyendo las lesiones inespecíficas como las microhemorragias. A pesar de ser un estudio interesante, desde mi punto de vista queda algo incompleto y hubiera sido muy importante llevar a cabo un análisis del pronóstico final de los pacientes a los que se les modificó el diagnóstico y la actitud terapéutica. Asimismo, y dado los tiempos de crisis, habría que valorar si realizar de forma precoz una angioRM a todo paciente con sospecha de endocarditis es coste eficaz. **José María Reguera Iglesias.**

X. Dubal, B.Lung, I. Klein, et al. *Effect of early cerebral magnetic resonance Imaging on clinical decisions in infective endocarditis. A prospective study. Ann Intern Med* 2010; 152: 497-504.

### Nuevo predictor de respuesta viral sostenida previo al tratamiento, en pacientes coinfectados VIH/VHC con genotipo 1

Estudio de marcadores genéticos (polimorfismo del gen rs12979860 (RS) del virus de la hepatitis C (VHC) cercano al gen de la IL-28B, tipos CC, CT, TT) en dos cohortes: a) Pacientes coinfectados tratados del VHC (Interferón pegilado más Ribavirina según peso, n=164, b) pacientes que aclaran espontáneamente el VHC n=24. La mayoría de

pacientes tratados eran genotipo 1 (58%), seguidos de 3 (31%) y 4 (11%) con una tasa global de respuesta viral sostenida (RVS) 55%. Resultados: la RVS era significativamente mayor en el grupo con gen RS (CC) (75%) que en otros gen RS (CT-TT) (37-44%)  $p < 0.0001$ . Los autores validan en la cohorte el gen RS con otros predictores de respuesta: genotipo, CV VHC  $< 600000$  UL/ml y grado de fibrosis, mediante un análisis de regresión logística multivariante demuestran que el gen RS CC tiene un fuerte poder predictivo, independiente, RVS (3.7, 1.6-8.4; 0.002). El impacto del gen RS CC en la RVS solo es significativo en los genotipos 1(65%) y 4 (67%). La tasa de RVS de los genotipo 1-4 en función del número de predictores de RVS presentes (0,1,2,3) era (12-22-68-100%).

**Comentario:** En la actualidad el tratamiento de la hepatitis C en el paciente coinfectado es penoso y frustrante en pacientes con genotipo 1 (el más prevalente) y 4. Es cierto que la cinética viral durante el tratamiento ha permitido acortar el periodo de tratamiento en los subgrupos de pacientes con escasa posibilidades de respuesta. Este estudio valida en coinfectados un nuevo marcador independiente pre tratamiento de RVS, que combinado con otros marcadores basales nos permite seleccionar al grupo de pacientes que se pueden beneficiar de esta opción terapéutica. **Manuel Márquez Solero.**

NI Rallón, S Naggie et al. *Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus - coinfecting patients. AIDS* 2010; 24: F23-F29.

### Bacteriemia y catéter de varias luces: Todas son culpables mientras no se demuestre lo contrario

En el Hospital Gregorio Marañón se diagnosticaron 320 episodios de bacteriemia relacionada con catéte-

res venosos (BRC) entre los años 2003 y 2009. 171 de los mismos ocurrieron en pacientes portadores de catéteres centrales con 2 o 3 luces en los que se habían remitido hemocultivos extraídos a través de todas ellas, así como la correspondiente muestra periférica. El método diagnóstico habitual de BRC fue la diferencia de tiempo hasta la detección del crecimiento. Los aislamientos fueron los habituales en esta infección y un 12 % de las BRC fue polimicrobiana. Con estos datos, se efectuó un estudio retrospectivo para calcular el número de episodios de BRC que no hubieran sido adecuadamente diagnosticados como tales, si no se hubieran procesado cultivos de todas las luces del catéter bajo sospecha. En los catéteres de 2 luces (N = 112), si solo se hubiera cultivado la sangre procedente de una de ellas elegida al azar, el diagnóstico del origen de la bacteriemia no se habría logrado en el 27 % de los casos. En los catéteres de triple luz (N = 59) el fallo diagnóstico hubiera ocurrido en el 37 % y en el 16 % de las ocasiones si solo se hubieran remitido hemocultivos, de 1 y 2 de las luces elegidas de forma aleatoria.

**Comentario:** Los métodos para diagnosticar la BRC están bien definidos, pero entre las incertidumbres existentes se encuentra el número de luces a estudiar en los pacientes con catéteres de 2 o más canales, pues habitualmente no hay datos clínicos que permitan identificar cual o cuales constituyen el origen de la bacteriemia. El presente e interesante trabajo pone de manifiesto que si no se estudian todas las luces se deja de diagnosticar adecuadamente, en promedio, la cuarta parte de los episodios. En el otro lado de la balanza están el aumento de tiempo/gasto y la contribución a la anemización del paciente que suponen procesar un mayor número de hemocultivos. Por lo tanto, la conclusión evidente es que resulta importante remitir muestras de todas las luces del catéter siempre que el diagnóstico inequívoco del origen de la bacteriemia resulte relevante para el manejo del enfermo, lo que en mi opinión ocurre en la inmensa mayoría de los

casos. **Salvador Pérez Cortés.** *M Guembe, M Rodríguez - Creixems, C Sánchez-Carrillo et al.* *How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections?. Clin Infect Dis 2010; 50: 1575-1579.*

## Un TAR diferente para países en vías de desarrollo

Ensayo clínico, piloto, monocéntrico, prospectivo, abierto, de un solo brazo, realizado en Senegal en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sin terapia antirretroviral previa (12 hombres y 28 mujeres, edad media alrededor de 40 años) con infección VIH avanzada (se exceptuó pacientes con historia de tuberculosis) que evalúa la pauta didanosina (ddI) mas lamivudina (3TC) por la noche con atazanavir (ATV) por la mañana sin potenciar. A las 48 semanas el porcentaje de pacientes con carga viral inferior a 400 copias/ml (endpoint primario) por intención de tratar fue 78% y 68% con menos de 50 copias/ml. El recuento de linfocitos CD4 se incrementó desde 181 a 278 células / mm<sup>3</sup>. Ningún paciente suspendió en tratamiento por efectos adversos. No hubo relación entre las concentraciones de ATV y la respuesta virológica. Los siete fracasos virológicos se debieron a problemas de adherencia y solamente un paciente mostró la mutación M184V.

**Comentario:** Roland Landman médico del hospital Bichat - Claude - Bernard de París tiene amplia experiencia en tratamiento antirretroviral en Senegal donde ha sido pionero en pautas de análogos como el ddI y 3TC junto con efavirenz (EFV) y nevirapina. Posteriormente también comunicó datos con tenofovir, 3TC y EFV también en Senegal. La peculiaridad de este régimen es usar un inhibidor de la proteasa sin potenciar con lo que sería el primer estudio hecho en el África subsahariana con ATV. En África se han usado otros IPs sin ritonavir (fárma-

co de uso difícil por problemas de almacenamiento) como indinavir y nelfinavir, pero el importante número de comprimidos, la frecuencia de cólicos nefríticos y diarrea hacía que fueran esquemas mal tolerados. Actualmente los comprimidos coformulados de lopinavir con ritonavir (LPV/r) son la alternativa a las pautas de no análogos. ¿Qué aportaría este régimen?. Una alternativa a LPV/r en pacientes que no puedan utilizar no análogos por resistencias, intolerancia, embarazo etc. Aunque el esquema es sencillo la no utilización de QD dificulta un poco más su cumplimiento. Probablemente la pauta en QD (ya hay datos farmacocinéticos de uso de ddI con comida) aportaría otra ventaja frente a LPV/r. Serían necesarios ensayos comparativos (con las n adecuadas) de las "pautas posibles" en países en vías de desarrollo para poder recomendar con evidencia algo diferente al *Triomune®*. **Jesús Santos González.** *Landman R, Diallo MB, Ngom Gueye NF, et al. Efficacy and safety of unboosted atazanavir in combination with lamivudine and didanosine in naive HIV type 1 patients in Senegal. AIDS research and Human Retrovirus 2010; 6: 519-525.*

## El diagnóstico de la endocarditis con cultivos negativos

Los autores de este estudio, presentan su experiencia en el diagnóstico de la endocarditis Infecciosa (EI), mediante la realización de diferentes técnicas de diagnóstico microbiológico en los que los cultivos con medios habituales habían sido negativos (ECN). Para ello llevaron a cabo un estudio de 819 pacientes, con muestras de sangre y/o tejido valvular remitidas al laboratorio de referencia en Marsella, durante los años 2001 a 2009. En cada caso se llevó a cabo una encuesta clínico - epidemiológica y se practicaron estudios serológicos, técnicas de diagnóstico molecular

(PCR), cultivo celular, análisis histopatológico y determinación de autoanticuerpos (FR, ANA, anti-DNA). En 60 pacientes se descartó el diagnóstico de EI mediante análisis histopatológico (3 de los cuales tenían tumores cardiacos pero no se precisa otros diagnósticos). En el resto, en 19 pacientes (2,5%) se debían a lesiones endocárdicas no infecciosas (7 marántica, 9 lupus sistémico, 2 artritis reumatoide y 1 Bechet); en 476 (65%) se identificaron diferentes agentes etiológicos, predominantemente *C burnetii* (229), *Bartonella* sp (86) *T whipplei* (12), hongos (8), mientras que en 70 casos se encontraron diferentes cepas de estreptococos, estafilococos y Grupo HACEK. No se detectó ningún caso de brucelosis, clamidias o virus. En 264 casos (37%) no se identificó ningún agente etiológico. Los estudios con mayor rentabilidad diagnóstica fueron la serología y la PCR en tejido valvular. Los cultivos celulares no fueron útiles para llevar a cabo nuevos diagnósticos. Los autores proponen una estrategia diagnóstica que incluye la determinación inicial de serología frente a *C burnetii* y *Bartonella* sp, determinación de FR y ANA y en caso negativo practicar PCR para *Bartonella*, *T whipplei* y hongos. Mientras que en la muestra valvular el estudio debe iniciarse con PCR para bacterias y hongos y exámen histológico. Solo en caso de que los estudios anteriores resulten negativos, deben llevarse a cabo estudios más complejos.

**Comentario:** Este es el estudio más voluminoso publicado hasta ahora, sobre la ECN y será a partir de ahora de referencia obligada. Su incidencia actual está probablemente más próxima al 10% de todas las endocarditis y no del 31% como señalan los autores en su introducción. Utiliza un proceso diagnóstico de laboratorio muy riguroso, en un centro con amplia experiencia, que ha publicado numerosos trabajos en los últimos años, por lo que los resultados no son del todo novedosos. Ya era conocido que la fiebre Q y la bartonelosis constituyen los principales agentes etiológicos y de la importancia de la enfermedad de

Whipple, pero llama la atención que no existan diferencias geográficas. Aún tratándose de casos remitidos desde los 5 continentes existe una sobrerrepresentación de casos franceses. En este sentido al tratarse de un estudio basado en muestras remitidas al laboratorio es muy posible que existan sesgos de selección y que echemos de menos algunos aspectos clínicos y epidemiológicos. Resultaría sorprendente que el diagnóstico de las colagenosis se realice mediante el examen de una

lesión valvular. Otro dato llamativo es que a pesar de los estudios tan exhaustivos, no se encontrasen agentes infecciosos en más de un tercio de los casos. A pesar de que un número importante había realizado previamente tratamiento antimicrobiano, la detección del DNA bacteriano resulta muy útil en estos casos, nuevamente sería muy interesante conocer si existen características clínicas diferentes en este grupo. Finalmente llama la aten-

ción el hecho de que se diagnostiquen algunos casos causados por estafilococos con cultivos previos negativos y del papel exacto que tienen los autoanticuerpos en el diagnóstico de EI. **Juan Gálvez Acebal.** *Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: A prospective study of 819 new cases. Clin Infect Dis 2010; 51: 131-140.*

**Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas**, Avda. de la Aeronáutica 10, edificio Helios, 2ª planta, módulo 8. Teléfono 954389553. Fax 954389553. Correo electrónico: [saei.secretariatecnica@gmail.com](mailto:saei.secretariatecnica@gmail.com).

**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, Gilead, Pfizer, Roche y ViiV** y como Socios Patrocinadores de SAEI los laboratorios **Astellas, Boehringer, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Schering Plough**.