



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 12, número 1 ■ Enero - Febrero 2011

Ceftaroline: Uno de los grandes deseados, mas cerca	1
Ceftaroline es mejor que daptomicina en un modelo de endocarditis experimental por <i>Staphylococcus aureus</i>	2
Ceftaroline es activo frente a cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> no susceptible a daptomicina	2
Hipovitaminosis D, ¿nuevo marcador pronóstico de progresión en infección por VIH?	3
Un brote espectacular en el corazón del desarrollo: <i>Escherichia coli</i> O104:H4 en Alemania, o como las bacterias nunca dejarán de sorprendernos	3
Contra la pseudociencia que tanto daño hace a las vacunas y a la salud pública	4
Neumonía neumocócica en el siglo XXI: Los nuevos serotipos prefieren a los jóvenes	4
Escasa sensibilidad de los determinantes genéticos de la toxicidad asociada a la nevirapina	5
En la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> la consultoría por un infectólogo puede mejorar la mortalidad	5
Fluoroquinolonas en el tratamiento de la meningitis tuberculosa. ¿podemos mejorar el pronóstico?	6
El tratamiento antirretroviral protege del cáncer anal	6
Bacteriemia por <i>Pasteurella multocida</i> : un motivo más para que los pacientes con inmunodeficiencia mantengan las distancias respecto a perros y gatos	7
Un nuevo y claro ejemplo de como la aplicación de guías de práctica clínica mejora el uso de los antibióticos y de los recursos diagnósticos	7

Ceftaroline: Uno de los grandes deseados, mas cerca

Dos ensayos clínicos idénticos, multicéntricos y en varios países, donde se compara ceftaroline 600 mg iv/12 h (n=693) vs. Vancomicina mas aztreonam (VA), ambos a 1 gr/12 h iv (n=685), de 5 a 14 días, en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) complicadas. Los resultados se evaluaron según evolución clínicamente evaluable (CE), intención de tratar modificada (ITM) y curación microbiológica (CM). La frecuencia de curación clínica entre pacientes tratados con ceftaroline vs VA fue alta y similar en ambos grupos (91,6 % vs 92,7 % por CE y 85,9 vs 85,5 % por ITM). Del total de la serie en cada brazo, hubo 378 IPTB producidas por *Staphylococcus aureus* en el grupo de Ceftaroline y 356 en el grupo de VA. El número de casos producidos por *S aureus* meticilina resistente (SAMR) fue de 228 y 238

respectivamente. La frecuencia de curación de los pacientes con IPTB producida por SAMR en ambos grupos fue similar y elevada (93,4 % vs 94,3 % por CM y 86,6 % vs 82,1 % por ITM). La frecuencia de efectos adversos y la retirada por efectos adversos fue similar y baja en ambos grupos (3 % vs 4,8 %).

Comentario: Ceftaroline es una nueva cefalosporina desarrollada modificando la estructura de cefazopran. Un anillo 1,3-tiazol en la posición 3 del núcleo cefalosporina y un grupo oxima en posición C7 son responsables de una gran afinidad por las PBP 2A y por tanto tiene gran actividad frente a SAMR y *S aureus* con resistencia intermedia o completa a vancomicina. Es también activo frente a otros gérmenes Gram positivos y Gram negativos (1). No es activo frente a cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido ni para bacilos GN no fermentadores. Este ensayo clínico combinado tiene la virtud de estar

realizado sobre pacientes con un gran número de infecciones producidas por el germen que interesa evaluar realmente, esto es SAMR, lo cual no ocurría con algunos estudios realizados con otros fármacos que pretendían evaluar algo parecido. Las altas tasas de curación clínica y erradicación microbiológica que consigue ceftaroline hacen pensar que puede estar cerca el conseguir un índice de curaciones en infecciones graves producidas por SAMR tan alto, como consiguen determinados betalactámicos en infecciones por *S aureus* meticilina sensible, objetivo perseguido con avidez desde hace mas de 15 años.

Manuel Torres Tortosa.

GR Corey, M Wilcox, GH Talbot et al. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin Structure Infection. Clin Infect Dis 2010; 51: 641-650. (1) JB Laudano. Ceftaroline fosa-

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. José Miguel Cisneros Herreros

Jefe de Sección. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

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 Juan Hernández Burruezo

Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario de Jaén

Dr. José Manuel Lomas Cabezas

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

Dra. Rosario Palacios Muñoz

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

Dr. Salvador Pérez Cortés

Jefe de Servicio. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.

Dr. José María Reguera Iglesias

Médico Adjunto. Servicio 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

mil: a new broad - spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (suppl 3): iii11-iii18.

Ceftaroline es mejor que daptomicina en un modelo de endocarditis experimental por *Staphylococcus aureus*

Estudio realizado en un modelo

experimental de endocarditis en el conejo. Los animales fueron infectados con cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (SAMS), meticilin resistente (SAMR) y glicopéptido intermedio (GISA). Hubo 4 grupos de tratamiento, uno con ceftaroline, otro con daptomicina (DP), otro con tigeciclina (TG) y un grupo control no tratado. El análisis de resultados se realizó estudiando vegetaciones aórticas. Se emplearon dosis que simulaban las utilizadas en humanos. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de los 3 antibióticos estudiados para todas las cepas empleadas se situó en el rango de la sensibilidad (CMI < 1mg/l). Ceftaroline y DP mostraron actividad bactericida pero después de 4 días de tratamiento, solo ceftaroline consiguió el 100 % de esterilización de todas las vegetaciones estudiadas y por las 3 cepas de *S aureus* que se evaluaron (en comparación con DP que solo consiguió esterilizar el 62 %, 57 % y 100 % para SAMS, SAMR y GISA respectivamente). TG redujo el recuento bacteriano en vegetaciones en comparación con el grupo control, pero no mostró actividad bactericida. A las 48 h de tratamiento se identificaron mutantes resistentes a DP en animales infectados con SAMS y SAMR. No hubo mutantes resistentes a ceftaroline ni a TG.

Comentario: Ceftaroline pues, mostró una elevada actividad bactericida en este modelo de endocarditis experimental por SAMS, SAMR y GISA, consiguiendo esterilizar el 100 % de las vegetaciones en todos los animales, resultados muy superiores a los conseguidos por DP. El fracaso con DP se correlacionó con el desarrollo de resistencia a este fármaco. Si tenemos en cuenta la elevada morbilidad y mortalidad que la endocarditis infecciosa producida por SAMR continúa siendo, a pesar de los antibióticos actualmente disponibles (incluyendo DP), estos resultados con ceftaroline son altamente esperanzadores. **Manuel Torres Tortosa.**

C Jacqueline, G Amador, E Batard

et al. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin - susceptible, methicillin - resistant and glycopeptide - intermediate Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 863-866.

Ceftaroline es activo frente a cepas de *Staphylococcus aureus* no susceptible a daptomicina

Se evaluó la actividad de ceftaroline en un modelo bi compartimental farmacocinético farmacodinámico de infección por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SAMR), que además fueron no susceptibles a daptomicina (NSD) (definidas como tener una CMI > 1 mg/l). Tres de las cepas mostraron además heteroresistencia a vancomicina (V) y otra resistencia intermedia. Se definió la actividad bactericida como una disminución > a 3 log₁₀ de UFC/ml. Se emplearon dosis que simulaban las utilizadas en humanos: 600 mg / 12 h para ceftaroline, 6 mg / kg y 10 mg / kg para daptomicina (DP). Las diferencias en UFC fue medida a las 24 y 96 h. Ceftaroline consiguió actividad bactericida notable en 3 de las 4 cepas estudiadas y aceptable en la cuarta (-3,1, -5,77, -6,38 y -2,5 log₁₀ UFC/ml). Por contra, hubo recrecimiento para DP a 6 mg / Kg en las 4 cepas y a 10 mg / kg en 3. A las 96 h ceftaroline fue significativamente mas activa que DP en ambas dosis. A las 96 h, se recuperaron en los medios tratados con DP cepas mutantes con aumento de CMI para ese antibiótico. La actividad de ceftaroline para las cepas empleadas fue sostenida en todas ellas, sin recuperación de mutantes con aumento de CMI en ninguna. **Comentario:** Uno de los serios defectos que presenta DP en infecciones por *S aureus* es la aparición de mutantes resistentes en el curso del tratamiento, empleando las dosis recomendadas en su ficha técnica. Esas dosis además fueron las utili-

zadas en los ensayos clínicos mas significativos (1) (2) en los que se sustentan las indicaciones actuales del fármaco (4 y 6 mg/kg). Ello ocurre con mayor frecuencia cuando el tratamiento precisa ser mas prolongado, como por ejemplo en endocarditis. Para evitar ese grave problema, se recomiendan aumentar la dosis. En cualquier caso, no se conoce cual sería el tratamiento mas adecuado para una infección producida por estas cepas mutantes. Por los datos de este estudio, ceftaroline es una opción potencial para ello, con las ventajas añadidas de que no presenta desarrollo de mutantes empleando la dosis estándar y tiene el perfil de riesgo / beneficio similar a otras cefalosporinas. **Manuel Torres Tortosa.**

M Steed, C Vidaillac, MJ Rybak. Evaluation of Ceftaroline Activity versus Daptomycin (DAP) against DAP - Nonsusceptible Methicillin - Resistant Staphylococcus aureus Strains in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. Antimicrob Ag Chemother 2011; 55: 3522-3526.

(1) RD Arbeit, D Maki, FP Tally et al. The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin - Structure Infections. Clin Infect dis 2004; 1673-1681.

(2) VG Fowler Jr, HW Boucher, GR Corey et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355: 653-665.

Hipovitaminosis D, ¿nuevo marcador pronóstico de progresión en infección por VIH?

Estudio observacional que evalúa la prevalencia en 1985 pacientes de la cohorte EuroSIDA del déficit de vitamina D y su posible asociación con la aparición de eventos definitorios de SIDA, eventos no SIDA y mortalidad por todas las causas. El 23,7% de los pacientes mostraban déficit de 25(OH)D (niveles <10 ng/ml), niveles insuficientes (10-30

ng/ml) 65,3% y 11% tenía niveles adecuados (>30ng/ml). Se mostraron como factores de riesgo para niveles bajos de 25(OH)D la edad avanzada, raza negra, residir fuera del sur de Europa o Argentina, recogida de la muestra en invierno y vía de infección por VIH no homosexual. No se encontró asociación significativa entre niveles bajos de vitamina D y el uso de efavirenz, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos incluido tenofovir. Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa presentaban menor riesgo de hipovitaminosis D. Aquellos pacientes con niveles mayores tenían significativamente menor riesgo de mortalidad [OR 0,68 (IC 95 % 0,47 - 0,99, P = 0,045) y 0,56 (IC 95 %: 0,37 - 0,83, P = 0,0039) respectivamente] y de eventos definitorios de SIDA [OR 0,58 (IC 95 %: 0,39 - 0,87, P = 0,0086) y 0,61 (IC 95 %: 0,40 - 0,93, P = 0,020)] que los pacientes con hipovitaminosis. Se observó una tendencia similar en los eventos no SIDA, aunque sin alcanzar significación estadística.

Comentario: La prevalencia de hipovitaminosis D en población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es muy elevada, siendo los factores de riesgo para su aparición similares a los de población general. En población general el déficit de vitamina D se ha relacionado con distintas patologías (aumento de riesgo de neoplasias, hipertensión, resistencia insulínica, etc.), mostrándose en este estudio asociación entre niveles bajos y aparición de eventos definitorios de SIDA y mortalidad de cualquier causa, sugiriéndose como marcador de pronóstico desfavorable en la infección por el VIH. Son necesarios estudios prospectivos que aclaren la relación entre el déficit de vitamina D y la progresión clínica de la infección por VIH, la influencia de los distintos fármacos antirretrovirales sobre los mismos y el efecto del tratamiento sustitutivo de dicho déficit sobre la progresión de la enfermedad. **Raquel Martín Morales.**

Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. AIDS 2011, 25: 1305-1315.

Un brote espectacular en el corazón del desarrollo: *Escherichia coli* O104:H4 en Alemania, o como las bacterias nunca dejarán de sorprendernos

En este trabajo se ofrece la información preliminar del brote de diarrea sanguinolenta (DS) y síndrome hemolítico - urémico (SHU) causado por una cepa de *E. coli* O104:H4 en el norte de Alemania. En total, entre primeros de mayo y el 18 de junio se habían detectado 3222 casos (de ellos, el 25% con SHU) y 39 muertes (27 con SHU). El pico ocurrió entre el 21 y el 23 de mayo, y la mayor incidencia se produjo en el norte de Alemania (10,1 casos por 100.000 habitantes en Hamburgo); la mayoría de casos de otras áreas habían viajado a las zonas de mayor incidencia. El 89% de los casos de SHU ocurrieron en adultos (la mediana de edad fue de 44 años; en los fallecidos, de 74), siendo el 68% mujeres. El intervalo medio entre el inicio de la DS y la aparición del SHU fue de 5 días. Los síntomas más frecuentes en adultos fueron la DS y el dolor abdominal (sin diferencias entre los que desarrollaron SHU y los que no); los vómitos fueron más frecuentes con SHU. Fueron raras la fiebre, leucocitosis y la elevación de la PCR por encima de 30 mg/L. La monitorización de la creatinina, plaquetas y LDH permite detectar precozmente el SHU, mejor que la clínica. Los aislados causantes del brote son O104:H4, claramente clonales (indistinguibles por ECP), contienen factores de virulencia característicos de las cepas enteroagregativas (attA, aggR, aap, aggA, aggC), la toxina Shiga variante 2, y producen CTX-M-15.

Comentario: Este brote, que siguió en directo a través de los medios

de comunicación, es excepcional y espectacular, por los siguientes motivos: (1) la alta frecuencia con que ha causado SHU; (2) por afectar principalmente a adultos; (3) por haber ocurrido en una de las áreas más desarrolladas del planeta, y aún así, haber sido capaz de causar semejante catástrofe (no quiero pensar lo que hubiera ocurrido en un país en vías de desarrollo... aunque podría ser que estos brotes estén "relacionados" con el desarrollo, un bonito tema para el debate). Las características de la cepa causante ofrecen algunas explicaciones. Se trata de un serotipo "raro" (las cepas causantes de brotes suelen ser O157), que une los factores de virulencia propios de cepas enteroagregativas a la producción de la toxina Shiga; carece del gen eae, que es el que se asocia a la ocurrencia de casos en niños. Y además, produce una betalactamasa de espectro extendido (BLEE), en concreto CTX-M-15, lo que indica que las BLEE ya son parte del "patrimonio" casi habitual de *E. coli*. Aunque se desconoce el origen de esta cepa, que presenta características de cepas zoonóticas y de cepas "humanas", las autoridades alemanas (descartada la hipótesis inicial que tanto daño ha hecho a nuestra agricultura), han comunicado que el vehículo del brote son los brotes crudos de semillas y legumbres producidos en determinadas granjas alemanas (1). El debate sobre el manejo de las autoridades sanitarias y políticas alemanas y sus consecuencias económicas, sociales y sanitarias está abierto. Como clínicos, debemos recordar que la DS y el SHU, infrecuentes en adultos en nuestro medio, pueden sorprendernos. **Jesús Rodríguez Baño.**

Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga - toxin - producing Escherichia coli O104:h4 outbreak in Germany - Preliminary report. N Engl J Med 2011; (páginas pendientes).
(1) <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/emergencies/international-health-regulations/news/news/2011/06/ehc-outbreak-update-14>.

Contra la pseudociencia que tanto daño hace a las vacunas y a la salud pública

Este artículo es revisión sobre la seguridad de las vacunas y de las informaciones más o menos "científicas" que han puesto en duda su seguridad a lo largo de los años, de las vicisitudes de estas informaciones y los estudios que han permitido aclarar lo que en muchos casos eran falacias. Algunos de los problemas que se han intentado relacionar con las vacunas incluyen el síndrome de Guillain-Barré, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el autismo, las enfermedades desmielinizantes, otros síndromes neurológicos graves, la infección por el VIH ó la muerte súbita infantil. Algunas de estas informaciones tienen un impacto importante en las tasas de vacunación en países occidentales. Para algunas vacunas, como la de la tos ferina ó la gripe, existen datos ecológicos sobre la relación entre la reducción de la tasa de vacunación y los aumentos en morbilidad y mortalidad relacionados con estas infecciones. En el artículo se revisan los efectos adversos para los que existen y para los que no existen evidencias.

Comentario: A raíz de la actitud de muchos sanitarios frente a las vacunas de la gripe y, recientemente, del sarampión, he tomado conciencia sobre la visión tan negativa que muchas personas de la profesión sanitaria y fuera de ella tienen sobre las vacunas. Sin duda es fenómeno social en aumento. En distintos foros de Internet pueden verse mezcladas las dudas razonables sobre la presión de la industria que las fabrica y la potencial ocurrencia de efectos adversos con creencias sobre conspiraciones satánicas y ocurrencia de enfermedades basadas en opiniones pseudocientíficas. Resulta curioso que una de las medidas de salud pública que más vidas ha salvado en la historia de la humanidad, y que más sometida está a evaluaciones de seguridad

(por aplicarse a grandes poblaciones sanas) se ponga en duda de esta manera. Incluye algunos episodios que son estupendos argumentos de novela, como la sospecha de relación de la vacuna del sarampión y el autismo publicada por Wakefield y cols en *The Lancet* en 1998, la retractación posterior de 10 de los 12 autores (no el propio Wakefield) y la comprobación periodística posterior de que este autor podría haber manipulado los resultados. Por todo esto, este artículo es necesario para, como dicen los autores, darnos argumentos para rebatir las dudas sobre las vacunas (racionales o no) cuando tengamos necesidad u ocasión. **Jesús Rodríguez Baño.**
Picazo JJ, de Arístegui Fernández J, Arteagoitia JM, et al. Evidencias científicas disponibles sobre la seguridad de las vacunas. Vacunas 2011; 12: 3-34.

Neumonía neumocócica en el siglo XXI: Los nuevos serotipos prefieren a los jóvenes

Se analizaron las características de 346 episodios de neumonía neumocócica (NN) con confirmación microbiológica observados en un hospital mallorquín desde el año 2006 al 2009. La inmensa mayoría de los episodios (335) aparecieron en adultos de los que el 45 % tenía menos de 65 años. El 77 % de los casos tenía un grado III o superior en la escala de Fine, siendo ingresados el 94 % de los pacientes. Se observó bacteriemia en el 38 %, antigenuria en el 54 %, empiema pleural en el 4 %, shock séptico en el 10 % y mortalidad relacionada con la neumonía en el 6,9 % de los casos. Predominaron los serotipos no incluidos en la vacuna conjugada de 7 ídem (VNC-7), especialmente 1, 3, 7F, 11 A y 17F. La actividad "in vitro" frente a los aislamientos fue prácticamente del 100 % para penicilina, amoxicilina, ceftriaxona y levofloxacin. El empiema pleural, el shock séptico y la bacteriemia (sin significación estadística en este último caso) fueron

más frecuentes entre los adultos menores de 65 años.

Comentario: Como es sabido, la vacunación de los niños de un área geográfica con la VNC-7 tiene consecuencias sobre los adultos de la misma, que se infectan más por los serotipos de neumococo no incluidos en dicha vacuna, como 1 y 7F que son invasivos y con tendencia a afectar a población más joven previamente sana. Asimismo, los adultos que han recibido la vacuna polisacárida de 23 serotipos (VNP-23) tienen probablemente menor incidencia de NN bacteriémica. El efecto combinado de ambos fenómenos puede explicar los resultados de este trabajo, en el que la gravedad de la NN fue superior en los adultos menores de 65 años que en los de mayor edad. Sin embargo, aunque los autores no lo discuten, pienso que el estudio pudiera estar afectado por el sesgo eventual de no incluir a adultos jóvenes con neumonía de curso benigno diagnosticados y tratados en Atención Primaria. ¿A qué nuevos cambios clínicos asistiremos en los pacientes adultos cuando suficientes niños reciban la recién aprobada VNC-13 que incluye entre otros los serotipos 1 y 7F? La NN es sin duda un problema clínico y epidemiológico apasionante, frecuentemente grave y, desde luego, ¡muy dinámico!. En el mismo número de la revista se publica un editorial al respecto (1). **Salvador Pérez Cortés.**

A Payeras, A Villoslada, M Garau et al. Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente. Enf Infec Microbiol Clin 2011; 29: 250-256.

(1) Neumonía neumocócica: cambios epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos. Enf Infec Microbiol Clin 2011; 29: 247-249.

Escasa sensibilidad de los determinantes genéticos de la toxicidad asociada a la nevirapina

Estudio de casos (175 pacientes con reacción cutánea grado III/IV y 101 con hepatotoxicidad en las primeras

8 semanas de tratamiento con nevirapina (NVP)) y controles (587 pacientes sin toxicidad tras 18 semanas de tratamiento con NVP) para analizar la relación entre los efectos adversos cutáneos y hepáticos de este antirretroviral con variantes genéticas en pacientes con infección por el VIH. Se incluyeron dos controles por cada caso y se parearon por recuento basal de CD4, sexo y raza. Se excluyeron los sujetos con ≤ 150 CD4/mm³ y aquellos en los que la clínica cutánea y/o hepática pudiera tener otra causa. La toxicidad cutánea se asoció con CYP2B6 516TT, HLA - Cw*04 y HLA - B*35 y la hepatotoxicidad con HLA - DRB*01 y con ningún polimorfismo del CYP2B6. Todas estas variantes genéticas fueron negativas en la mitad de los pacientes que presentaron algún efecto adverso asociado a la NVP.

Comentario: La NVP, el primer inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos incorporado al arsenal terapéutico de la infección por el VIH, es un fármaco eficaz, generalmente bien tolerado y con el que se tiene una amplia experiencia clínica. Su principal problema es la toxicidad precoz cutánea y hepática, de tal forma que si los pacientes no presentan ningún efecto adverso en las primeras semanas de su uso, la durabilidad de este fármaco puede ser muy prolongada. El riesgo de toxicidad se reduce aproximadamente a un 1% cuando la NVP se utiliza como pauta de inicio en mujeres con recuento de CD4 < 250/mm³ y en varones con recuento de CD4 < 400/mm³ y es bajo en pacientes con carga viral suprimida independientemente de la situación inmunológica. No obstante, sería fantástico contar con una herramienta similar al HLA-B5701 de la hipersensibilidad al abacavir, para evitar las retiradas precoces de NVP por efectos adversos. Este estudio pone de manifiesto una mayor probabilidad de riesgo de toxicidad de la NVP asociada a polimorfismos de su metabolismo y a las vías de respuesta inmune, sugiriendo una relación de la reacción cutánea con

el HLA de clase I y de la hepatotoxicidad con el HLA de clase II. No obstante, los determinantes genéticos identificados carecen de la sensibilidad suficiente para ser útiles como cribado en la práctica clínica. Así que, al menos de momento, no vamos a disponer de ningún parámetro que nos permita seleccionar a los pacientes con menos riesgo de toxicidad a la NVP, salvo el recuento de CD4 en pacientes sin tratamiento previo. **Rosario Palacios Muñoz.**

Yuan J, Guo S, Hall D, et al, the Nevirapine Toxicogenomics Study Team. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. AIDS 2011; 25: 1271-1280.

En la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* la consultoría por un infectólogo puede mejorar la mortalidad

Estudio de cohorte prospectivo a lo largo de dos años en un solo centro (hospital USA de tercer nivel), analizando los factores relacionados con la mortalidad a 28 días debida a bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA). Se incluyen 341 BSA, el 54% por *S aureus* resistente a meticilina, el 33% (111 casos) fueron valorados por un infectólogo, fallecieron 54 pacientes (16%) al mes del diagnóstico. Los factores relacionados con la mortalidad fueron: ingreso en UCI dentro de las 48 horas de la bacteriemia (hazard ratio ajustada (HRA) 4,65), cirrosis (HRA 4,44) y edad avanzada (HRA 1,27 por cada 10 años de edad). La consultoría con el infectólogo disminuyó el riesgo de mortalidad al mes en un 56% (HRA 0,44, intervalo de confianza 95% 0,22-0,89), ajustando por comorbilidad y gravedad clínica; no influyó sobre la mortalidad cruda al año. Los pacientes manejados por el infectólogo tuvieron con una mayor frecuen-

cia (estadísticamente significativa) antibioterapia inicial adecuada (90% frente al 79%), ecocardiografía transesofágica (34% frente al 8%) y planificación de la duración del tratamiento (81% frente al 29%).

Comentario: Ya se conocía que la consultoría por infectólogos mejoraba diferentes indicadores asistenciales relacionados con la BSA [ver Los infectólogos tenemos una responsabilidad en los pacientes que sufren una bacteriemia por *S. aureus*, AEI 2008; 9 (2): 10-11], si bien no se había demostrado incidir sobre la mortalidad de estos pacientes. Este estudio confirma que el manejo de la BSA por infectólogos conlleva un valor añadido sobre diferentes aspectos clínicos relacionados con la "calidad asistencial" (antibioterapia inicial adecuada, realización de ecocardiografía transesofágica y correcta planificación del tratamiento). Además, aporta mejores índices de supervivencia al mes del diagnóstico de la bacteriemia en una entidad (BSA) que se asocia a una mortalidad global del 20-50%. Por tanto, la consultoría sistemática con el infectólogo debería considerarse en los pacientes con BSA, especialmente en aquellos que presenten criterios de bacteriemia complicada [bacteriemia persistente, presencia de material implantado (prótesis articulares y cardiovasculares), infección metastásica,...]. **Juan E. Corzo Delgado.**

Honda H, Krauss MJ, Jones JC, et al. The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus bacteremia. Am J Med 2010; 123: 631-637.

Fluoroquinolonas en el tratamiento de la meningitis tuberculosa. ¿podemos mejorar el pronóstico?

Ensayo clínico realizado en el Hospital de Enfermedades Tropicales de Ho Chi Minh, Vietnam, que evalúa el papel de la exposición a

fluoroquinolonas (FQ) en el pronóstico de los pacientes con meningitis tuberculosa (MTB). Entre Abril 2003 y Enero 2005, se incluyen a 61 pacientes con sospecha de MTB (63.9 % de los casos fueron confirmados microbiológicamente). Se aleatoriza a los pacientes para recibir 9 meses de tratamiento estándar con tres / cuatro fármacos (TE, N=15) vs. TE mas FQ (ciprofloxacino 750 / 12h (N=15), levofloxacino 500 / 12h (N=16) o gatifloxacino 400 / 24h (N=15), los primeros 60 días). Todos los pacientes reciben dexametasona durante 6-8 semanas. La exposición a FQ, medida por el cociente ABC / CMI, se evaluaba mediante la determinación periódica de niveles en sangre y LCR. Levofloxacino fue la FQ con mayor penetración en el sistema nervioso central (SNC) (ABC_{LCR} / ABC_{suelo} = 75%). Durante el seguimiento se evalúan variables dependientes como supervivencia, muerte, secuelas neurológicas y recidiva. La escala de coma de Glasgow (GCS) fue la variable independiente más fuertemente relacionada con el pronóstico. La exposición a FQ en niveles muy bajos se asoció a secuelas neurológicas y muerte. Se observó un efecto paradójico que también relacionaba con un peor pronóstico a aquellos pacientes con los niveles séricos / licuorales de FQ más elevados. Aunque este grupo de pacientes con exposición "elevada" tenían un GCS inferior, eran de edad más avanzada y tenían un aclaramiento de creatinina inferior.

Comentario: La elevada mortalidad de la MTB viene condicionada por la escasa penetración de los fármacos antituberculosos en el SNC. El uso de FQ, fundamentalmente levofloxacino y moxifloxacino, en la fase inicial del tratamiento, podría mejorar el pronóstico de esta entidad. En este ensayo, aquellos pacientes en los que la concentración de FQ, sérica y de LCR, alcanzó niveles más bajos vieron condicionado desfavorablemente su pronóstico. La respuesta paradójica descrita pudo estar relacionada con la mayor severidad de la enfermedad en el grupo de pa-

cientes en los que se evidenció una mayor exposición a FQ. No obstante este último dato, junto al escaso número de pacientes del ensayo clínico, genera ciertas dudas que deberían subsanarse en nuevos estudios...me consta que ya están en marcha (1). **José Manuel Lomas Cabezas.**

Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TT, et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3244-3253.

(1) *Heemskerk D, Day J, Hong Chau TT, et al. Intensified treatment with high dose Rifampicin and Levofloxacin compared to standard treatment for adult patients with Tuberculous Meningitis (TBM-IT): protocol for a randomized controlled trial. Trials 2011; 12: 25.*

El tratamiento antirretroviral protege del cáncer anal

Nuevo estudio de la cohorte canadiense "Human Immunodeficiency and Papilloma Virus Research Group (HIPVIRG) en el que estudian la historia natural de la infección por VPH y de la neoplasia intraepitelial anal (NIA) en varones homosexuales infectados por VIH y los factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma. Se valora la respuesta y la duración del tratamiento antirretroviral (TAR). Son 221 sujetos que recibían TAR o estaban pendiente de iniciarlo (26). Se realizó una evaluación semestral con controles citológicos, anoscopia de alta resolución y biopsia si procedía cada seis meses durante 3 años. Los factores asociados a progresión se identificaron mediante análisis de regresión de riesgo de Cox. La incidencia acumulada de NIA de alto grado tras tres años de seguimiento fue del 36,6% (IC95%: 29,2 - 45,3) y la incidencia de cáncer anal invasivo fue de sólo dos casos. El riesgo de NIA de alto grado se incrementó con la edad, para aquellos > 50 años de edad: OR

4,78 [IC95%, 1,29 - 17,73], el recuento de linfocitos CD4+ menores de 50 cels/ML antes de iniciar el TAR: OR: 14.40 (IC95%: 1,45 - 143,58). El mayor tiempo de TAR disminuía la OR. [OR 0,28 (IC95%: 0,07 - 1,06)]. La infección por los subtipos de VPH 16 y 18 se asociaron fuertemente a progresión OR: 31.03 (IC95%: 5.68 - 169.60).

Comentario: A pesar de las limitaciones del estudio dado el escaso número de pacientes incluidos y un seguimiento de solo tres años, cuando la citopatogenicidad del VHP necesita mucho más tiempo para producir cambios histológicos con relevancia clínica, si que el estudio sugiere que los CD4 altos y el mayor tiempo de TAR protegerían de la progresión. Por otra parte, el hecho que sean los subtipos 16 y 18 podrían aconsejar la vacunación en sujetos no infectados por dichos subtipos. El cribado de las posibles lesiones anales sobre todo en varones homosexuales han de pasar a formar parte de la evaluación clínica periódica en estos pacientes al igual que el cérvix en la mujer. Este hecho queda ya reflejado en las últimas guías de GeSIDA. **Jesús Santos González.**

Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al. HAART and Progression to High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Men Who Have Sex with Men and Are Infected with HIV Clin Infect Dis 2011; 52: 1174-1181.

Bacteriemia por *Pasteurella multocida*: un motivo más para que los pacientes con inmunodeficiencia mantengan las distancias respecto a perros y gatos

Se describen en este trabajo 12 pacientes con bacteriemia por *P multocida* atendidos por los autores en un hospital de Ohio desde el año 2000 al 2010 y se revisan otros 144 casos descritos detalladamente en la literatura (N total = 156). La mediana de edad de los enfermos fue de 61 años (rango 16-91). Existía con-

tacto documentado con animales en el 82 % (42 % gatos; 24 % perros, 11 % ambos y 6 % otros), a veces de forma tan curiosa como nebulizadores lamidos o catéteres de Hickman mordidos por gatos. Presentaron sepsis o shock séptico más de la tercera parte de los casos y las manifestaciones organoespecíficas fueron, por orden de incidencia, infección de piel y partes blandas, infección respiratoria, endocarditis, infección intraabdominal, artritis / osteomielitis, meningitis e infección de vías urinarias. La mayoría de los pacientes tenían una o más enfermedades crónicas, sobre todo cirrosis, neoplasia, bronquitis, diabetes, insuficiencia cardíaca, valvulopatía e insuficiencia renal. La antibioterapia empírica resultó apropiada en prácticamente todos los casos, no tanto por la precisión en la sospecha clínica como porque la exquisita sensibilidad de *P multocida* garantiza la actividad de casi cualquier régimen antibiótico moderno. La mortalidad intrahospitalaria fue del 23 %, falleciendo la mayoría de los enfermos durante las primeras 24 horas de estancia y reduciéndose enormemente la mortalidad en las décadas recientes respecto a las más remotas, probablemente debido a las mejoras en el manejo de la sepsis grave y en el acceso a la asistencia sanitaria.

Comentario: El artículo ofrece una imagen vívida de la bacteriemia por *P multocida*, una complicación con mortalidad comparable a la de las bacteriemias por *S aureus* o *S pneumoniae*. A los clínicos nos recuerda la relevancia que tiene aplicar correctamente las medidas precoces generales de manejo de la sepsis y la importancia del interrogatorio epidemiológico en la predicción del microorganismo responsable. Pero quizás la conclusión más práctica se refiere a los pacientes con enfermedades crónicas: la posesión y cuidado de mascotas puede reportarles beneficios psicológicos, pero supone un riesgo añadido de infección por éste y otros gérmenes, sobre todo si tienen un contacto demasiado estrecho con sus amigos del reino ani-

mal. **Salvador Pérez Cortés.**

MS Vondra, JP Myers. Pasteurella multocida bacteremia. Report of 12 cases in the 21st century and comprehensive review of the adult literature. Infect Dis Clin Pract 2011; 19: 197-203.

Un nuevo y claro ejemplo de como la aplicación de guías de práctica clínica mejora el uso de los antibióticos y de los recursos diagnósticos

En un hospital de Denver con 477 camas se elaboró, difundió y promovió sistemáticamente la aplicación de una guía de manejo de los pacientes adultos con celulitis y abscesos cutáneos cuyos aspectos principales incluyen recomendaciones en contra del uso de los cultivos superficiales, la TAC, la RNM y los antibióticos con actividad frente a bacilos Gram negativos (BGN) y bacterias anaerobias, favoreciendo por el contrario la prescripción inicial de vancomicina y la terapia secuencial con doxiciclina, cotrimoxazol o clindamicina así como una duración total del tratamiento antimicrobiano no superior a 7 días. Los resultados del período de intervención (2009 - 2010) se compararon con el control histórico correspondiente al año 2007. Las diferencias más relevantes asociadas en principio al uso de la guía fueron: 1) Un mayor uso de la proteína C reactiva; 2) Una disminución del número de cultivos efectuados; 3) Una reducción de las TAC/RNM's solicitadas; 4) Una disminución del número de interconsultas cursadas (sobre todo a Cirugía y Enfermedades Infecciosas); 5) Una mayor utilización de la vancomicina; 6) Una notable reducción de la indicación de antibióticos activos frente a BGN y anaerobios y 7) Una disminución de la duración total del tratamiento antimicrobiano (10 vs 13 días). No hubo diferencias en la tasa de fracaso clínico que resultó del 7,5 % en ambos períodos. *S aureus* y *Streptococcus* spp supusie-

ron el 97 % de los aislamientos.

Comentario: Las infecciones no complicadas de piel y partes blandas son atendidas por diversos especialistas en función de la organización de cada centro. En diversos estudios se ha detectado un uso irracional de recursos en los pacientes afectados, lo que es inaceptable en la *Era Postantibiótica* y más aún en este período de crisis económica. El desconocimiento de la flora implicada en estas infecciones, la "medicina defensiva" y la publicación de ensayos con nuevos antibióticos de amplio espectro que eligen este tipo de enfermedad porque es sencillo

demostrar en él la no inferioridad respecto a comparadores más o menos dudosos son los factores determinantes de estas políticas altamente perjudiciales para pacientes, ecología bacteriana y sistemas sanitarios. Por ello, son bienvenidos trabajos como el presente que, salvando limitaciones como el carácter

retrospectivo del período de control, ponen de manifiesto la posibilidad de mejorar las cosas mediante

modestas inversiones de altísima rentabilidad. ¡Imaginad que hiciéramos algo así de forma coordina-

da

en la mayoría de los hospitales andaluces! Aunque por supuesto, dado que nuestro contexto epidemiológico es diferente del de Colorado, vancomicina no sería nuestra recomendación preferente. Además, tendríamos menos interconsultas de otras especialidades, lo que a ciertas Unidades de Enfermedades Infecciosas no nos vendría nada mal.

Salvador Pérez Cortés.

TC Jenkins, BC Knepper, AL Sabel et al. Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cellulitis and cutaneous abscess. Arch Intern Med 2011; 171: 1072-1079.

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.

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 y ViiV** y como Socios Patrocinadores de SAEI los laboratorios **Astellas, Janssen-Cilag y Merck Sharp & Dohme**.