



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 4 ■ Julio - Agosto 2011

Utilidad del estudio PET/TAC en el diagnóstico de dispositivos intracardíacos infectados.....	25
Fluconazol oral en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.....	26
El tratamiento conservador de la infección aso ciada a un catéter central de larga duración es también posible con ... <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26
Control de la infección nosocomial: mejorar la limpieza puede ser una de las claves.....	27
Enfermedad de Chagas: Un problema emergente en España.....	28
La epidemiología y transmisión de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente en las residencias no es tan fácil como pudiera parecer.....	28
Síndrome de reconstitución inmune manifestado como enfermedad de Graves en paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral	29
Conservar el implante en infecciones protésicas con fracaso del tratamiento antibiótico inicial es aún posible con linezolid mas rifampicina.....	29
El riesgo de infección de prótesis articular en la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	30
Tigeciclina, ¿descanse en paz?.....	30

Utilidad del estudio PET/TAC en el diagnóstico de dispositivos intracardíacos infectados

Estudio descriptivo piloto, en el que se investigó la utilidad diagnóstica de la tomografía con emisión de positrones con F-fluorodeoxiglucosa asociada a tomografía axial computerizada (FDG-PET/TAC) en el estudio de pacientes portadores de dispositivos de electroestimulación intracardíacos (DEI) y fiebre de origen desconocido (FOD). Se incluyeron 10 pacientes portadores de DEI desde hacía más 3 meses, que consultaron por FOD, no presentaban signos locales de infección en la zona del generador y con hemocultivos y estudio ecocardiográfico transesofágico negativos. A todos se les realizó FDG-PET/TAC y los resultados fueron comparados con los obtenidos en 40 pacientes portadores de DEI, sin síntomas ni signos de infección, a los que se les había practicado el mismo estudio como parte de la evaluación de procesos neoplásicos. Los estudios fueron

evaluados por el mismo radiólogo, el cual desconocía los antecedentes clínicos de los pacientes. En 6 de los 10 pacientes (60%) del primer grupo, el estudio FDG-PET/TAC demostró la captación del trazador en los electrocáteteres de los DEI, los cultivos de los mismos, una vez extraídos, fueron positivos en todos los casos (*Staphylococcus aureus* 2 casos, *Staphylococcus epidermidis* 4 casos), en los 4 pacientes con estudio negativo se mantuvo el dispositivo sin que se objetivase datos de infección tras un seguimiento medio de $13 \pm$ meses. En el grupo control se observó captación del trazador en los electrocáteteres en 3 pacientes (7,5%), en uno de ellos se atribuyó a trombosis paraneoplásica de cava superior y en el resto no se objetivó la causa. El estudio demostró una sensibilidad del 100%, especificidad del 93%, valor predictivo positivo del 66% y valor predictivo negativo del 100%.

Comentario: A pesar de las limitaciones propias de este tipo de estudios (número reducido de ca-

sos, ausencia de aleatorización y elección de los controles, etc), aporta resultados interesantes. Aunque el número de estas infecciones es aún bajo, el número de pacientes portadores de estos dispositivos se está incrementando así como sus comorbilidades, por lo que es de esperar que en el futuro puedan incrementarse. Algunos pacientes presentan infecciones tardías, con una clínica inespecífica, solo manifestada por fiebre periódica sin signos inflamatorios locales, y los hemocultivos ni los estudios ecocardiográficos transesofágicos son útiles para su diagnóstico. En estos casos el estudio de FDG-PET/TAC puede ser de utilidad según los resultados obtenidos en este estudio. A pesar del coste elevado del mismo, la selección adecuada de los pacientes puede resultar coste - eficaz, dado que evitaría consultas, hospitalizaciones y pruebas complementarias innecesarias y evitaría la retirada del dispositivo si el estudio fuese normal. No obstante el tiempo de seguimiento de los pacientes con PET/TAC negativo en este estudio podría no descartar totalmente infecciones por microorganismos po-

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 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*

co virulentos como estafilococos coagulasa negativos o *Propionibacterium* spp. También debe tenerse en cuenta que la administración previa de antimicrobianos puede dar lugar a falsos negativos. **Juan Gálvez Acebal.**

Ploux S, Riviere A, Amraoui S. et al. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. Heart Rhythm 2011; 8: 1478-1481.

Fluconazol oral en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea

Desde el descubrimiento y comercialización de los compuestos de antimonio pentavalente en la década de los 40, las personas con leishmaniasis cutánea (LC) solo eran tratadas con estos fármacos. Pero se han descrito numerosos y frecuentes efectos secundarios. Además, estos medicamentos deben ser administrados por vía parenteral. Posteriormente aparecieron alternativas terapéuticas para la LC causada por *L. braziliensis* que fueron la anfotericina B liposomal y desoxicolato de anfotericina B. Estos tratamientos pueden producir fiebre, síntomas constitucionales, toxicidad renal, y otros efectos adversos. Aunque los efectos adversos son menos severos con anfotericina B liposomal, es demasiado caro para su uso en zonas pobres, donde ocurren la mayoría de los casos. Una alternativa cómoda es el Fluconazol, que está disponible por vía oral y es bien tolerado. En el presente trabajo muestran unos resultados esperanzadores, teniendo en cuenta que esta es la primera vez que el fluconazol ha sido utilizado con éxito para tratar la infección por *L. braziliensis*. La tasa de curación con fluconazol fue muy alta: De 28 pacientes tratados, 25 curaron (89%). Las dosis de fluconazol utilizado en este estudio fueron más altas que las utilizadas anteriormente en otros estudios, pero son dosis que se utilizan habitualmente para tratar infecciones fúngicas. Curiosamente, los 3 pacientes que no respondieron al tratamiento con fluconazol recibieron dosis más pequeñas y además tenían factores de confusión potenciales: Una mujer de 79 años de edad tenía una úlcera maleolar. Las lesiones en esta localización suelen ser más difíciles de tratar y tardan mucho más en sanar que las lesiones en otros lugares. El segundo caso era un hombre de 63 años de edad, que tenía una úlcera

en el tendón de Aquiles izquierdo. Era obeso y tenía enfermedad cardiovascular grave. Por último, el tercer paciente era una mujer de 60 años de edad, con diabetes y sobrepeso. Estos tres pacientes recibieron fluconazol a dosis de 5 mg / kg y día. Sin embargo, los mejores resultados se obtuvieron con 8 mg / kg y día. La dosis de fluconazol por kilogramo de peso corporal fue un factor determinante del resultado. Si se compara el coste del tratamiento de fluconazol con la de antimonio, el coste del primero es 12 veces menor que la de este último. Esto hace que el fluconazol sea una mejor alternativa también desde el punto de vista económico.

Comentario: En resumen, los datos sugieren que el fluconazol administrado a 8 mg / kg y día para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea por *L. braziliensis* es una opción eficaz, segura y económicamente viable. Se necesitan estudios adicionales para probar la eficacia de altas dosis de fluconazol contra esta y otras especies de *Leishmania*. **Ángel Domínguez Castellanos.** *AQ Sousa, MS Frutuoso, EA Moraes et al. High Dose Oral Fluconazole Therapy Effective for Cutaneous Leishmaniasis Due to Leishmania (Vianna) braziliensis. Clin Infect Dis 2011; 53: 693-695.*

El tratamiento conservador de la infección asociada a un catéter central de larga duración es también posible con ... *Pseudomonas aeruginosa*

Estudio prospectivo observacional, realizado a lo largo de 5 años (2004-2009) en el Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), que evalúa la efectividad del sellado con antibióticos en 46 episodios de bacteriemia por bacilos gram negativos (BGN) asociada a un catéter central de larga duración. Se excluyen aquellos casos con infección concomitante por un gram positivo, tunelitis o infección del punto de salida, infección metastásica o shock séptico.

No se incluye ningún paciente neutropénico al diagnóstico. *Pseudomonas* spp. fue el microorganismo más representativo (15, 32.6%) y el 52% de los dispositivos implicados eran catéteres tunelizados para la realización de hemodiálisis periódicas. El sellado con antibióticos (SA) se realizó con ciprofloxacino (2 mg/mL, heparina 20 UI/mL) en el 83% de las ocasiones. En aquellos casos con alergia o resistencia al primero antibiótico se empleó amikacina (2 mg/mL, heparina 20 UI/mL). Simultáneamente, y por un acceso vascular diferente, se realizaba la administración sistémica de ciprofloxacino, ceftazidima o aztreonam para completar 10-14 días de tratamiento. Se pudo hacer un seguimiento prolongado (= 1 mes) en 37 episodios, con una tasa de curación (hemocultivos negativos y ausencia de signos/síntomas de infección) de un 95%. Las 2 recidivas existentes (*P. vulgaris*, *K. pneumoniae*) se manejaron de forma exitosa con tratamiento conservador. No existieron muertes relacionadas.

Comentario: La necesidad de conservar el catéter y preservar accesos vasculares futuros otorga al SA una importancia notable frente a aquellos pacientes con infecciones asociadas a un catéter central de larga duración. Hasta ahora, sabíamos que podemos (y en muchas ocasiones, debemos) realizar un tratamiento conservador cuando nos enfrentamos a microorganismos como estafilococos coagulasa-negativos (excepto *S. lugdunensis*), mientras que frente a *S. aureus*, *S. lugdunensis* y *Candida* spp. hemos de tratar de retirar el dispositivo. La evidencia con *Enterococcus* spp. y BGN no es tan fuerte, aunque el manejo de infecciones por *P. aeruginosa* se asimila al de aquellos microorganismos agresivos y difíciles de erradicar. Aunque necesitamos de más experiencias similares, los hallazgos de estos investigadores nos permiten aventurar un manejo conservador también para aquellos casos donde *P. aeruginosa* sea el agente implicado. No obstante, un manejo conservador siempre debe exigir una adecuada selección de pacientes y una vigilancia estrecha de los mis-

mos. **José Manuel Lomas Cabezas.**

Funalleras G, Fernández-Hidalgo N, Astrid Borrego A, et al. Effectiveness of Antibiotic - Lock Therapy for Long - term Catheter - Related Bacteremia Due to Gram-Negative Bacilli: A Prospective Observational Study. Clin Infect Dis 2011; 53: e129-e132.

Control de la infección nosocomial: mejorar la limpieza puede ser una de las claves

Estudio observacional de un año de duración donde se intenta determinar si el ingreso en la unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en una habitación o cama donde el paciente previo estuviera colonizado o infectado por un bacilo gram negativos (BGN) multirresistente, incrementa el riesgo de adquisición de dichos gérmenes. Consideran BGN multirresistentes a *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Acinetobacter baumannii* (AB) y BGN productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). El estudio fue realizado en una UCI de 30 camas con habitaciones individuales y se incluyeron aquellos pacientes en los que el aislamiento se realizaba tras 48 horas de estancia. La limpieza de las habitaciones se realizaba con un desinfectante de amonio cuaternario. Además durante el periodo de estudio se realizó una auditoría de calidad, con observación directa de las normas de limpieza y desinfección. Se incluyeron 511 pacientes, de los cuales 82 (16%) adquirieron PA, 57 (11%) AB y 50 (9%). Los factores de riesgo independientes para adquirir una PA en UCI, fueron la colonización o infección en el paciente previo (OR 2,3) y la cirugía (OR 1,9). En el caso de AB, existía asociación con el paciente previo (OR 4,9) y la cirugía (OR 9,3). No encuentran relación entre el paciente previo y la aparición de BGN productores de BLEE. Al analizar la auditoría de calidad sobre la limpieza de las

habitaciones, observaron que la limpieza fue correcta sólo en 56% de los objetos. Los pomos de las puertas, los monitores y las mesillas de noche eran los objetos que más frecuentemente se encontraban incorrectamente limpios.

Comentario: Aunque trabajos previos habían demostrado una relación entre la adquisición de *Staphylococcus aureus* meticilín resistente y enterococo resistente a vancomicina con el ingreso en habitaciones de UCI donde el paciente previo estuviera infectado, este es el primer estudio que los demuestra con BGN multirresistentes. Aunque la no realización de estudios moleculares de clonalidad constituye una importante carencia del estudio, ya que hubiera demostrado una relación más exacta. El no encontrar asociación con los pacientes previos en los casos de BGN productores de BLEE es achacado en el trabajo a la escasa supervivencia de estas bacterias en las distintas superficies en comparación con PA y AB. Los autores no pueden descartar la transmisión entre pacientes a través de las manos del personal sanitario, pero basan fundamentalmente la transmisión de estos gérmenes en su persistencia en los múltiples objetos y superficies existentes en las habitaciones. Sin embargo esta hipótesis presenta una gran limitación, ya que no realizan cultivos de dichas superficies y objetos. A pesar de todo, y como conclusión fundamental, podemos decir que la limpieza que hoy hacemos en las UCIs no parece ser la adecuada para la erradicación de estos gérmenes. Una mejor supervisión de dicha limpieza y empleo de nuevas técnicas, podrán mitigar en el futuro al menos en parte, esta lacra que padecemos en nuestros hospitales. **José María Reguera Iglesias.** *S Nseir, C Blazejewski, R Lubret et al. Risk of acquiring multidrug - resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1201-1208.*

**Enfermedad de Chagas:
Un problema emergente**

en España

Estudio prospectivo y observacional realizado en la unidad de medicina tropical del Hospital Ramón y Cajal de Madrid durante un periodo de siete años (2003-09). Los autores se plantean como objetivos describir las características clínicas y epidemiológicas de la mayor cohorte europea de inmigrantes Latinoamericanos con infección con *T. cruzi*, así como proporcionar los datos preliminares de respuesta y tolerancia al tratamiento con benznidazol. El diagnóstico de enfermedad de Chagas fue establecido con la positividad de dos test serológicos (ELISA y IFI) y además la gran mayoría de pacientes tenían una PCR a *T. cruzi* previa al inicio del tratamiento. De forma rutinaria se realizaba ECG, ecocardiografía y estudio digestivo si el paciente presentaba síntomas a dicho nivel. Sobre 1146 pacientes con estudio serológico, 357 (31%) presentaron un diagnóstico positivo. El prototipo de paciente con diagnóstico positivo fue: mujer Boliviana, de origen rural, en la cuarta década de la vida y sin evidencia de afectación visceral. Distintos grados de afectación cardíaca fueron detectados en el 17% de los casos y el 3,5% presentaban implicación digestiva. Se realizó tratamiento a todo paciente de menos de 50 años, que no tuviera afectación cardíaca severa y fue ofrecida a los mayores de 50 años, previa explicación de los riesgos / beneficios del tratamiento. Se utilizó benznidazol (5 mg/Kg/día) en 2 - 3 dosis, durante 60 días. (En el último año han comenzado a utilizar nifurtimox, en paciente no tolerante al benznidazol). La tolerancia al tratamiento con benznidazol ha sido pobre, con un 30 % de abandono del tratamiento. Las reacciones adversas aparecieron en más del 50 % de los pacientes, destacando la afectación cutánea 69 %, gastrointestinal 20 % y sistema nervioso 16 %. Durante el seguimiento postratamiento y aunque la mediana de seguimiento fue corta, ningún paciente llegó a negativizar la serología por lo que la respuesta al trata-

miento no puede ser determinada. Todos presentaban una PCR negativa al final del tratamiento.

Comentario: La enfermedad de Chagas constituye un proceso emergente en nuestro país y cada día es más frecuente recibir en nuestras consultas pacientes afectados de esta infección. El perfil del enfermo típico parece bien definido, sin embargo son todavía frecuente la existencia de dudas en otros aspectos de la infección. Una de ellas es la carencia de test serológicos que permitan establecer la curación de los pacientes. Los títulos permanecen positivos e incluso no descienden hasta años después de finalizar el tratamiento. Este efecto, unido a la lenta evolución de la enfermedad y a la imposibilidad de conocer cuales son los pacientes que desarrollarán cardiomiopatía, dificulta el seguimiento de estos pacientes. Un dato llamativo en esta serie es la existencia de más de un 50% de pacientes con efectos adversos por parte del benznidazol, que obligo a suspender el fármaco en casi un tercio del total de pacientes. Esta importante toxicidad plantea la posibilidad de nuevas drogas más seguras y eficaces que alteren el desequilibrio actual del cociente riesgo / beneficio. Estudios preliminares con posaconazol y ravuconazol parecen ir en este sentido. Esta circunstancia hace que el tratamiento en mayores de 50 años no esta totalmente aceptado en la actualidad, aunque es bastante probable que se modifique en un futuro cercano, sobre todo si aparecen nuevas drogas activas, con mejor tolerancia y más económicas. El artículo no entra en los aspectos económicos que supone el uso de benznidazol para nuestro país en la actualidad. **José María Reguera Iglesias.**

A. Pérez-Ayala, J. A. Pérez - Molina, F. Norman et al. Chagas disease in Latin American migrants: a Spanish challenge. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1108-1113.

La epidemiología y transmisión de Staph-

yllococcus aureus meticilin resistente en las residencias no es tan fácil como pudiera parecer

Estudio realizado en Israel para conocer la prevalencia de colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) de los residentes y del personal trabajador en seis centros de larga estancia, así como la posible relación entre ellos. Se incluyeron a 191 residentes y 132 trabajadores. La prevalencia del SARM fue del 14% y 11%, respectivamente. El estudio genotípico fue realizado mediante determinación del uso de secuencias de la región polimórfica X de la proteína A (spa), el tipo de casete cromosómico estafilocócico mec (SCCmec), la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) y la técnica de multilocus sequence typing (MLST). El clon predominante de los sujetos ingresados en un 97% de los casos fue spa tipo002, SCC mec II, PVL negativo, MLST ST5. Por su parte, entre el personal trabajador se encontraron dos cepas predominantes: spa tipo002, SCC mec II, PVL negativo, MLST ST5, en un 42% de los casos, que coincidía con el más prevalente en los residentes, y, spa tipo008, SCC mec IV, PVL negativo, MLST ST8 en un 40% de ellos, que coincidía con la cepa de uno de los residentes colonizados por SARM.

Comentario: La proporción de sujetos colonizados por SARM en las residencias de Israel incluidas en este estudio es similar a la encontrada en otros trabajos realizados en nuestro país. Este manuscrito aporta además la prevalencia del SARM en el personal trabajador en dichos centros y, para poder conocer mejor la epidemiología y transmisión del SARM en los centros de larga estancia, incluye un estudio molecular de las muestras aisladas. En base a los resultados observados, no podríamos decir que la simple transmisión cruzada entre personal y residentes fuese la única explicación a dicha colonización. Parece que los trabajadores pudie-

ran ser el origen de una segunda fuente de colonización, cuya procedencia pudiera ser comunitaria, aunque no quedaría totalmente aclarada con este estudio. **José Ángel García García.**

High prevalence of meticillin - resistant Staphylococcus aureus among residents and staff of long term care facilities, involving joint and parallel evolution. Schwaber MJ, Masarwa S, Navon - Venezia S, et al. Clin Infect Dis 2011; 53: 910-913.

Síndrome de reconstitución inmune manifestado como enfermedad de Graves en paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral

Los autores aconsejan sospecharlo cuando existen signos de hipertiroidismo en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con tratamiento antirretroviral (TAR), de presentación tardía, rango 19-53 meses, mediana 37,5, después de iniciar el tratamiento, respecto a las convencionales *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cytomegalovirus*, etc.. Ninguno de los casos, varones negros (75%), tenían una enfermedad tiroidea preexistente ni antecedentes autoinmunes ni coinfectados con hepatitis. Por lo tanto, el cuadro clínico es compatible con el síndrome de reconstitución inmune (SRI) - Graves. Este síndrome fué descrito inicialmente por Gilquin et al., Lancet de 1998, a propósito de tres casos, posteriormente Jubault et al. (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. de 2000) otros 2 casos. Crum et al. (AIDS de 2006) hacen una revisión de los 28 casos conocidos, la mayoría de raza negra. Del 1 al 2% de los pacientes infectados por VIH pueden presentar enfermedad tiroidea manifiesta. Recientemente,

un gran estudio de cohorte de 2437 casos de VIH durante 11 años (Nelson M et al, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2009) encuentran una prevalencia clínica de hipertiroidismo de 1,01%, posible relación con no análogos de nucleosidos, efavirenz (EFV) particularmente, y especulando por ello con esta asociación, y de hipotiroidismo de 1,2%, posible relación éste con inhibidores de la proteasa. Todos los pacientes descritos, tenían TSH muy baja, T4 alta, y 1 TPO alto, aumento del tiroides y varios de los síntomas típicos del hipertiroidismo (temblor, diarrea, pérdida peso, exoftalmos alguno, cansancio, taquicardia etc.).

Comentario: Esta forma de manifestarse el SRI es excepcional y deberíamos pensar más en ello. Si extrapolamos los datos del presente trabajo, podríamos estar hablando de una incidencia del SRI-Graves puramente testimonial. Hacer un estudio retrospectivo sería muy valioso, lo que no impediría los prospectivos y multicéntricos. Estos casos se resolvieron con anti-tiroideos, betabloqueantes, isótopos y ablación en uno de ellos, además de la terapia convencional. La fecha de aparición tras el TAR es bastante variable, globalmente entre 14 y 53 meses. Los pacientes en estas series referidas, son de raza negra mayoritariamente, pero ello no creo invalide futuros estudios. Por lo tanto, en el SRI-Graves, deberíamos seguir unas directrices: 1) Tenerlo presente, 2) La presentación tardía, 3) Sospecharlo ante síntomas de hipertiroidismo. y 4) Confirmarlo con perfil tiroideo amplio, evaluando el papel de los agentes antirretrovirales, en su patogénesis, como pudiera ser el EFV, así como factores predictores, sin olvidar el resto de fármacos, que suelen ser bastantes y multivariados, no vaya a ser que el árbol nos impida ver el bosque. **José Juan Hernández Burruezo.**

Samad Rasul, Robert Delapenha, Faria Farhat, et al. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected

Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy AIDS Res Treat. 2011; 2011: 743597.

Conservar el implante en infecciones protésicas con fracaso del tratamiento antibiótico inicial es aún posible con linezolid mas rifampicina

Estudio realizado en el hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. Ciento sesenta y un pacientes con infecciones de prótesis articulares (IPA) fueron manejados según un protocolo previamente establecido. El tratamiento antibiótico de primera elección de los enfermos tratados con desbridamiento y conservación del implante (DCI) se realizó con teicoplanina, ciprofloxacino o trimetoprin mas rifampicina (RFP). Se estableció la definición de fracaso del mismo y el seguimiento mínimo de los casos fue de 2 años. Si este tratamiento fracaso (45) o no fue tolerado (4), la pauta fue cambiada a linezolid (LNZ) mas RFP (si estaban indicados) antes de indicar recambio de prótesis. Por tanto 49 enfermos fueron tratados así. La duración media del régimen antibiótico fue de 80,2 + 29,7 días. Tras el seguimiento referido 34 pacientes fueron curados (69,4 %) con LNZ mas RFP; de los 45 enfermos con fracaso a la pauta inicial, 34 curaron (66,6 %) con igual tratamiento. Como efectos adversos hubo candidiasis mucocutánea (12,2 %), dispepsia (12,2 %), trombocitopenia (6,1 %) y anemia en 3 (6,1 %), dos de ellos precisaron transfusión, pero en ninguno fue preciso suspender LNZ. No hubo ningún caso de neuropatía periférica. Se relacionó con fracaso del tratamiento con LNZ mas RFP la presencia de drenaje purulento durante 8 días o mas y cultivos positivos profundos.

Comentario: La mejor opción de tratamiento para una infección de prótesis articular es el DCI. La principal aportación de este estudio es

demostrar que ante el fracaso de la primera pauta antibiótica, aún es posible conseguir curar la infección con DCI y LNZ mas RFP en la mayoría de los enfermos. Ello evitó el recambio o la exéresis protésica en los 34 enfermos curados. Los autores justifican la escasa incidencia de efectos secundarios a las disminución del área bajo la curva de LNZ inducida por la RFP (quizás sea preciso medir niveles séricos de LNZ en el futuro) y al tiempo no excesivamente prolongado del tratamiento. **Manuel Torres Tortosa.**

Gómez J, Canovas E, Baños V et al. Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 4308-4310.

El riesgo de infección de prótesis articular en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

Estudio realizado en Suiza a lo largo de 11 años. De entre todos los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) se incluyeron para análisis 31 pacientes portadores de 45 prótesis articulares no infectadas en el momento de ocurrir la invasión del torrente sanguíneo. Se desarrolló infección de prótesis articular (IPA) en 12 pacientes (39 %) y en 13 artroplastias (29 %). Estos casos de IPA ocurrieron solo en BSA de adquisición comunitaria. De entre todos los casos con BSA portadores de prótesis, los que desarrollaron IPA fueron con mayor frecuencia diabéticos. El tiempo medio de diagnóstico de la IPA fue de unos 2,5 días tras el ingreso.

Comentario: Así pues, el riesgo de desarrollar IPA en un paciente que desarrolla una invasión bacteriana del torrente sanguíneo es mucho mas frecuente cuando es producida por *S aureus* que por cualquier otro germen, situándose este riesgo entre un 30 a 40 %. Este riesgo es muy superior al de producir artritis séptica en pacientes sin implantes porque en enfermos con prótesis, el inóculo

necesario para producir infección de la misma es mucho mas bajo. El hecho de que sea mas frecuente en caso adquiridos en la comunidad se debe a que en este contexto, la duración de la bacteriemia es mayor (probablemente por se tarda mas tiempo en requerir asistencia médica). **Manuel Torres Tortosa.**

*Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Infect 2011; 63: 17-22.*

Tigeciclina, ¿descanse en paz?

En los últimos meses se han publicado 3 meta-análisis sobre la eficacia y seguridad de tigeciclina (1 a 3). Los tres tienen varios aspectos en común: inclusión solo de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados para distintos síndromes infecciosos en los que se comparó tigeciclina con otros antibióticos diversos, examen de la calidad de los ECA, evaluación del sesgo de publicación y análisis de heterogeneidad. Difieren en los ensayos incluidos, en las variables resultado investigadas, en las poblaciones analizadas y en el método estadístico.

En el estudio de Cai et al (1) se incluyeron 9 ECA: 3 de infección intraabdominal (IIA) (comparadores: imipenem en dos y ceftriaxona más metronidazol en uno), 2 de piel y partes blandas (PyPB) (comparadores: vancomicina más aztreonam), neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (comparador: levofloxacino) e infecciones diversas causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Enterococcus* resistente vancomicina comunicados en un solo artículo (comparadores: vancomicina y linezolid) publicados hasta el momento de realizar el estudio; no se incluyeron resúmenes de congresos ni datos en archivos. La variable resultado principal fue el éxito terapéutico y las secundarias: el éxito

microbiológico, los efectos adversos (EA) y la mortalidad. Las poblaciones evaluadas fueron la clínicamente evaluable (CE) y la población por intención de tratar clínica modificada (c-mITT). No se apreció sesgo de publicación; no se informa acerca de la existencia de heterogeneidad. En el análisis conjunto, realizado mediante el modelo de efectos fijos de Mantel - Haenszel, no encontraron diferencias significativas en el éxito terapéutico; tigeciclina fue inferior en el subgrupo de IIA (OR=0.80; IC 95%: 0.65-0.98). No hubo diferencias significativas en la erradicación microbiológica ni en la mortalidad. La incidencia de EA fue mayor en los tratados con tigeciclina, pero no de EA graves. Este estudio fue comentado en una carta por empleados de Pfizer en la que sugerían cautela al interpretar los resultados puesto que no se habían incluido 2 estudios publicados y otros aún no publicados que podrían mostrar peores resultados para tigeciclina (4).

Yahav et al (2) incluyeron estudios de los registros de ECA y de congresos, y contactaron con la empresa que comercializa tigeciclina. Su estudio seleccionó 15 ensayos (los del estudio anterior más otros 2 en IIA en los que los comparadores fueron imipenem y ceftriaxona más metronidazol; 2 en piel y partes blandas, en los que los comparadores fueron delafloxacino y amoxicilina / clavulánico, 1 en pié diabético comparado con ertapenem, y otro en neumonía nosocomial comparado con imipenem). La variable principal fue la mortalidad analizada en la población por intención de tratar modificada (mITT), y las variables secundarias fueron: fracaso clínico (en la población c-mITT y en la CE), fracaso microbiológico y EA. No encontraron heterogeneidad para la mortalidad. La mortalidad global (mediante el modelo de efectos fijos de Mantel - Haenszel) fue mayor en los pacientes tratados con tigeciclina (RR=1.29; IC 95%: 1.02 - 1.64). No hubo diferencias significativas por tipos de infección. También

encontraron mayor fracaso clínico en los tratados con tigeciclina, aunque no en los 7 ECA con menor probabilidad de sesgos. El desarrollo de shock fue más frecuente con tigeciclina en los 3 ECA en que se pudo medir (RR=7.01; IC 95%: 1.27 - 38.66). Por subgrupos, el fracaso clínico fue más frecuente en los ECA de IIA y en las infecciones causadas por gram negativos. No hubo diferencias significativas en fracaso microbiológico. Los EA fueron más frecuentes con tigeciclina, pero existe heterogeneidad en la magnitud del efecto en los distintos ECA.

Los mismos estudios fueron incluidos por Tasina et al (3) en su estudio, en el que la variable resultado principal fue éxito terapéutico en las poblaciones c-mITT y CE; las variables resultado secundarias fueron éxito microbiológico en la población microbiológicamente evaluable, y AE y mortalidad en la población mITT. Los análisis se realizaron mediante modelos de efectos aleatorios porque consideran que los ECA son heterogéneos en su naturaleza. El éxito terapéutico fue menor con tigeciclina en la c-mITT (9 estudios; OR=0.82; IC 95 %: 0.73 - 0.93); en la población CE (14 estudios), la diferencia no llegó a ser significativa. En las IIA, el éxito terapéutico fue menor con tigeciclina en la c-mITT; para el resto de infecciones, las diferencias no fueron significativas. No hubo diferencias significativas en la erradicación de patógenos. Los EA fueron más frecuentes con tigeciclina (básicamente, náuseas y vómitos). La diferencia en mortalidad (12 estudios) no alcanzó significación estadística (OR = 1.20; IC 95 %: 0.97 - 1.69). Finalmente, en base a análisis internos, tanto la EMEA como la FDA han modificado la ficha técnica de tigeciclina para indicar que este fármaco debe usarse solo cuando no hay alternativas terapéuticas adecuadas (5, 6).

Comentarios: Los resultados de estos estudios son cualquier cosa menos fáciles de interpretar. Uno de ellos (1) no incluye todos los estu-

dios realizados y no merece más comentarios; los otros dos (2, 3) incluyeron los mismos estudios y coinciden en encontrar menor probabilidad de éxito terapéutico con tigeciclina (aunque no en todas las poblaciones); la menor eficacia en la IIA es particularmente consistente en todos los estudios. Además, se encontró mayor riesgo de EA. Sin embargo, mientras uno encuentra mayor mortalidad con tigeciclina (2), en el otro la diferencia no alcanza (por poco) significación estadística (3). ¿Por qué ocurre esto? Primero, porque aunque ambos estudios evalúan la mortalidad en la población mITT, el número de pacientes es (por motivos no aclarados) distinto. Segundo, porque mientras uno utiliza un modelo de efectos fijos al ser negativos los test de heterogeneidad (aspecto criticado en una carta (7)), el otro utiliza un modelo de efectos aleatorios, técnica estadísticamente más "conservadora", al entender que los estudios son heterogéneos en su naturaleza al incluir distintos síndromes, comparadores y evaluaciones (con lo que estoy completamente de acuerdo). Debo añadir que la EMEA ha hecho públicos también los resultados de un meta-análisis con la misma población que Yahav et al, aunque los datos de mortalidad son algo distintos (¿?), mediante un modelo de efectos aleatorios encontrándose también mayor mortalidad con tigeciclina, en el límite de la significación (RR=1.3; IC 95 %: 1.0 - 1.7) (4). Creo que es razonable concluir que tigeciclina, en las condiciones que fue estudiada, es menos eficaz que los comparadores. Esta menor eficacia fue significativa y consistente para las IIA (también para el pie diabético y la NN, pero en ambos casos solo se dispone de un ECA y son indicaciones no aprobadas). Para tener una idea de la magnitud, y aun admitiendo que hacer esto con datos de un meta-análisis es criticable, he calculado el "número necesario para dañar" (NND: número de pacientes que hay que tratar con tigeciclina para tener un fracaso más

que con los comparadores) obteniendo un valor de 29; en la IIA, es de 10. Además, parece claro que se asocia con mayor frecuencia de efectos adversos, básicamente náuseas y vómitos, algo que era conocido. Que la menor eficacia se traduzca en mayor mortalidad parece razonable, aunque la magnitud del efecto, de existir, es pequeña (con los datos de la población mITT, el NND es 107; IC 96 %: 56 - 910). La menor eficacia de tigeciclina puede ser multifactorial: efecto bacteriostático, características farmacocinéticas especiales y dosificación insuficiente. Surgen muchas preguntas. En la mayoría de los ECA incluidos en los meta-análisis se calcularon tamaños muestrales para demostrar la no inferioridad, cosa que se consiguió en los realizados en IIA. ¿Debemos interpretar que los cálculos fueron erróneos? ¿Que los criterios de no inferioridad deben ser más exigentes? ¿O que el la diferencia encontrada en los meta-análisis tiene poca trascendencia clínica? ¿Es razonable incluir en estos meta - análisis infecciones para los que el fármaco no ha sido aprobado por no haber mostrado no inferioridad?. Tigeciclina fue siempre un antibiótico complejo. Su "extraño" espectro le hacía atractivo y a la vez difícil de situar. Siempre pensé que este antibiótico podría ser una herramienta para "hacer" política antibiótica, de manera que su uso en pacientes seleccionados permitiría una mayor diversificación y evitar el excesivo uso de betalactámicos y quinolonas. Estos datos hacen imposible este planteamiento. Desde luego, deberían realizarse ensayos con dosis mayores, en situaciones más específicas, en combinaciones... pero me temo que no se realizarán. Aunque el bajo consumo de este antibiótico sugiere que prácticamente siempre se ha venido usando como ahora recomiendan la FDA y la EMEA ("cuando no haya otras alternativas adecuadas"), los datos de estos estudios y la alarma creada me hacen temer que pronto tendremos que darnos el pésame por haber perdido para siempre un antibiótico, lo que resulta particularmente doloroso en

la situación en la que estamos. Ojalá no sea así. **Jesús Rodríguez Baño.**

(1) Cai Y, Wang, Liang B, Bai N, Liu Y. *Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1162-1172.

(2) Yavah D, Lador A, Paul M, Leibovici L. *Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1963-1971.

(3) Tasina E, Haidich AB, Kakkali S, Arvanitidou. *Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a me-*

ta-analysis. Lancet Infect Dis 2011;

11: 834-844.

(4) McGovern P, Babinchak T, Quintana A. *Clarification to the systematic review and meta-analysis*

involving tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 4941.

(5) European Medicines Agency. *Assessment report: Tygacil. 17 February 2011. Disponible en:*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Varia-

tion

/human/000644/

WC500107432.pdf

(6) Food and Drug Administration. *FDA drug safety communication: increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. January 9, 2011. Disponible*

en: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm

(7) Cucio D, Verde PE. *Comment on: Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother* 2011. doi:10.1093/jac/dkr368.

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**.