



# 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 5 ■ Septiembre - Octubre 2011

Aumentan las infecciones cutáneas por <i>Staphylococcus aureus</i> .....	33
En las bacteriemias por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina, las cepas con susceptibilidad intermedia a vancomicina se asocian a peor pronóstico que las cepas sensibles .....	34
Cefazolina y nafcilina (cloxacilina) ofrecen similar eficacia en el tratamiento de la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina .....	34
Los mejores antibióticos para tratar la infección grave por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin sensible son... ¡los de siempre! .....	35
Genes de resistencia en el pleistoceno, ¿ciencia ficción o realidad? .....	35
Tularemia en Europa .....	35
JNJ-Q2, una nueva quinolona que muestra una excelente actividad frente a <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistente .....	36
Daptomicina o vancomicina en la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina con CMI >1 mg/L: este no es el estudio definitivo .....	37
Infección y colonización por <i>Clostridium difficile</i> , un mismo patógeno en dos escenarios clínicos asociados a diferentes factores de riesgo .....	38
Infección por <i>Clostridium difficile</i> , una causa de diarrea a tener en cuenta en los pacientes no hospitalizados .....	38
Factores de riesgo para complicaciones graves y mortalidad por <i>Clostridium difficile</i> , no olvi darlos para poder evitarlos .....	39
Un estudio sobre el tratamiento de la infección de prótesis articular precoz con resultados confusos .....	39
¿Osteomielitis crónica por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente? Fosfomicina al rescate...de nuevo .....	39

### Aumentan las infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*

Estudio descriptivo en el que se incluyeron los aislamientos microbiológicos de *S. aureus* y el consumo de cloxacilina en Atención Primaria en la zona norte de Dinamarca, obtenidos de la piel o tejidos blandos de sujetos sin antecedentes previos de colonización por este microorganismo. Un único aislamiento fue incluido por cada individuo. De todos los microorganismos obtenidos, el 39% de las infecciones de piel o tejidos blandos fue por *S. aureus*. Se observó un aumento progresivo del número de aislamientos de este microorganismo entre los periodos de 1997-2000 (10444, un 24 % del total de aislamientos del *S. aureus*) hasta 2005-2008 (16482, 38,5 %). Este incremento fue más acentuado

entre la población mayor de 80 años (24% vs. 43%). Entre los sujetos con *S. aureus*, la úlcera fue el lugar más frecuente de obtención de muestra (un 53%).

**Comentario:** Estudio epidemiológico que únicamente aporta datos generales descriptivos de una impresión clínica observada en los últimos años. Evidentemente, con muchas limitaciones por la variabilidad en la selección de los pacientes y la toma de muestras de los muchos médicos generales que participaron (unos 320), así como en la ausencia de recogida de datos epidemiológicos, como el antecedente de contacto o ingreso hospitalario previo y posible colonización por *S. aureus*. Sin embargo, dada la elevada frecuencia de estas infecciones de piel y tejidos blandos, su posible asociación con infecciones generalizadas a medio - largo plazo y el alto con-

sumo de antibióticos que conlleva, estos datos deberían abrir las puertas a nuevos estudios que intenten investigar las causas y posibles soluciones, incluyendo el control de antibióticos, de esta elevada incidencia de *S. aureus* en los últimos años. **José Ángel García García.** *Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections in primary healthcare in Denmark: a 12 - year population - based study.* Dalager - Pedersen M, Sogaard M, Schoneyder C, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 951-956.

En las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, las cepas con susceptibilidad intermedia a vancomicina se asocian a peor

**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

**pronóstico que las cepas sensibles**

El objetivo del estudio fue valorar la relevancia clínica en bacteriemias de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con susceptibilidad intermedia (VISA) y heteroresistentes (hVISA) a vancomicina. Se determinó la CMI a vancomicina por microdilución y Etest. Las cepas con CMI > 2 mg/L fueron analizadas mediante análisis de perfiles

poblacionales. Sobre un total de 371 casos analizados, 27 (7.3%) presentaron una CMI a vancomicina > 2 mg/L y 76 (20,5 %) un patrón de hVISA. Mediante el estudio de perfiles poblacionales 6 (1.6%) resultaron VISA y 30 (8,1 %) con patrón hVISA. Los resultados clínicos se analizaron en 242 casos que recibieron un tratamiento mínimo con vancomicina de 2 días. El tratamiento previo con vancomicina se documentó en el 100 % de los casos VISA, en el 73,3 % de los casos hVISA y en el 52 % de los SARM sensibles a vancomicina (SARM-SV) (p = 0.002 de VISA vs SARM-SV). Los resultados clínicos más llamativos fueron: tiempo de aclaramiento de la bacteriemia de 12,1 ± 13,1 días en los casos VISA, 3,3 ± 3,9 días en hVISA y 3.7±5.1 en SARM-SV (p=0.001 de VISA vs SARM-VS); presencia de endocarditis en 33.3% de VISA, 9,1 % de hVISA y 4,2 % de SARM-SV (p = 0.001 de VISA vs SARM-SV); mortalidad atribuible de 33,3 % en VISA, 9,1 % en hVISA y 8,4% en SARM-SV (p = 0,08 de VISA vs SARM-SV).

**Comentario:** Si bien el resultado clínico de las infecciones graves (bacteriemias) por SARM tratadas con vancomicina está influenciado por la CMI de ésta, la relevancia real de las cepas VISA no es bien conocida, debido fundamentalmente a la no estandarización de los métodos de detección microbiológica. A falta de este hecho (estandarización microbiológica), se detecta que las cepas VISA se asocian a peores resultados clínicos y al fracaso terapéutico con vancomicina, ambos datos no se relacionan con las cepas hVISA. Una posible explicación podría ser la más prolongada persistencia de la bacteriemia en cepas VISA, lo cual actuaría como desencadenante de la emergencia de cepas con una menor sensibilidad a vancomicina. La consecuencia práctica de todo ello sería el realizar tratamientos alternativos a la vancomicina en los casos de bacteriemias por cepas VISA. **Juan E. Corzo Delgado.**

*Khatib R, Jose J, Musta A, et al. Relevance of vancomycin - intermediate susceptibility and heteroresistance in methicillin - resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1594–1599.*

**Cefazolina y nafcilina (cloxacilina) ofrecen similar eficacia en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina**

El objetivo fue comparar la eficacia clínica y la tolerabilidad de cefazolina frente a nafcilina en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (SAMS). Se realizó un estudio caso-control retrospectivo de 49 bacteriemias por SAMS tratadas con cefazolina frente a 84 tratadas con nafcilina. La mediana de duración del tratamiento y el tiempo a la defervescencia fueron similares para ambos fármacos. Se consideró fallo terapéutico a cualquiera de los siguientes: fracaso clínico (persistencia de síntomas y signos, persistencia de la bacteriemia o desarrollo de lesiones metastásicas durante el tratamiento), recurrencia de la bacteriemia o mortalidad atribuible. La tasa global de fracaso terapéutico fue del 12.8% a la semana 4 y del 15.8% a la semana 12, estando relacionado con la presencia de endocarditis (odds ratio ajustada (OR) 8,6) y neumonía (OR 6,0). Ajustando por estas variables, cefazolina no se asoció con el fracaso terapéutico. Cuarente y un pacientes de cada grupo (características basales similares) fueron emparejados en un análisis propenso obteniendo similares resultados entre ambos fármacos a las 4 (10% de fracasos para cefazolina y también para nafcilina) y a las 12 semanas (15% de fracasos para cada uno). Cefazolina presentó menos efectos secundarios significativos (fiebre por antibióticos, citopenias y flebitis) que nafcilina, interrumpiéndose el tratamiento en el 17% de los casos tratados

con nafcilina frente al 0% de los tratados con cefazolina.

**Comentario:** Nafcilina, cloxacilina sería su equivalente en nuestro medio, se considera como el tratamiento electivo para la bacteriemia por SAMS en las guías clínicas al uso, sin que se mencione habitualmente el papel que podría jugar cefazolina. Todo ello en ausencia de datos comparativos entre ambos (cefazolina versus nafcilina / cloxacilina). Es por esto que, a pesar de los inconvenientes del estudio (pocos casos incluidos, diseño retrospectivo) los resultados pueden ser relevantes para la práctica clínica en base a la ausencia de diferencias en el éxito terapéutico y a la mejor tolerabilidad de cefazolina frente a nafcilina. Hay que señalar que se excluyeron casos con infecciones del sistema nervioso central (baja penetrabilidad de cefazolina) y sólo hay un caso de endocarditis en cada grupo analizado, por lo que en estos escenarios nafcilina (cloxacilina) se mantendría como el fármaco electivo. **Juan E. Corzo Delgado.**

*Lee S, Gyun-Choe P, Song KH, et al. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin - Susceptible Staphylococcus aureus bacteremia?. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5122-5126.*

### Los mejores antibióticos para tratar la infección grave por *Staphylococcus aureus* meticilín sensible son... ¡los de siempre!

Estudio de cohorte retrospectivo realizado en Israel. De una gran base de recogida de datos de pacientes con bacteriemia, se seleccionaron los episodios producidos por *Staphylococcus aureus* meticilín sensibles (SAMS) y que tuvieron una supervivencia mínima de 7 días para poder evaluar la influencia en la mortalidad del tratamiento antibiótico. Se evaluó la influencia en la mortalidad de los distintos antibióticos betalactámicos usados bien durante el tratamiento empírico [(TE) mortalidad a los 30 días] o definitivo [(TD; mor-

talidad a los 90 días]. En lo que respecta al TE, se obtuvieron los mejores resultados con cloxacilina o cefazolina. Los enfermos tratados con (odds ratio; intervalo de confianza al 95%) cefuroxima (1,98; 0,98-4,01; p=0,058), ceftriaxona o cefotaxima (2,24; 1,23-4,08; p=0,008), combinaciones con inhibidores de betalactamasas (2,68; 1,23-5,85; p=0,013) tuvieron mayor mortalidad. Cuando se analizó el TD, no hubo diferencias significativas en eficacia entre cloxacilina y cefazolina.

**Comentario:** Es curioso, que cuestiones tan simples, que siempre nos hemos preguntado, no estaban aclaradas aún y el estudio comentado previamente y este, han venido a clarificarlas todo lo posible. Porqué ensayos clínicos para aclarar esto nunca se van a hacer. No nos parece lógico evaluar pronóstico en pacientes con bacteriemia empleando la mortalidad a los 90 días, dado que se está muy alejado desde el momento de la invasión del torrente sanguíneo. Los autores señalan que otros análisis no se pudieron realizar por pequeño volumen muestral. Y a pesar pues, de algunas limitaciones, la información que aporta otra vez el grupo del Dr. Leivobici es útil y oportuna. Así es que aclarado queda, para un paciente con infección por SAMS lo mejor es cloxacilina o cefazolina. **Manuel Torres Tortosa.**

*Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1581-1586.*

### Genes de resistencia en el pleistoceno, ¿ciencia ficción o realidad?

En este estudio, se estudiaron muestras del permafrost (hielos permanentes) del Pleistoceno tardío (hace unos 30.000 años) en una zona de Alaska. Las técnicas de extracción y los controles se

realizaron para asegurar la no contaminación de las muestras; asimismo, se confirmó la procedencia de la época de las muestras mediante la identificación de ADN de especies de animales y plantas típicos de dicha época. Se consiguieron amplificar, clonar y secuenciar fragmentos de genes vanX (que confieren resistencia a vancomicina), tetM (que confieren resistencia a tetraciclinas) y bla (que codifican betalactamasas), y se establecieron las homologías parciales de estos genes con genes contemporáneos de las mismas familias.

**Comentario:** Los resultados de este apasionante estudio apoyan consistentemente que los genes de resistencia son muy antiguos. Esto apoya otros estudios que indican que los antibióticos no son los factores que ocasionan la aparición de estos genes (al menos en su mayoría), contrariamente a lo que intuitivamente se puede pensar, sino que probablemente su papel es crucial en su selección y diseminación, una vez que llegan a las bacterias patógenas en la situación epidemiológica adecuada. En resumen, los antibióticos no causan las resistencias, pero producen la situación ideal para que se diseminen y prevalezcan. Darwinismo puro. La relación entre el uso de antibióticos (en agricultura, ganadería y medicina) y las resistencias microbianas debe analizarse desde esta perspectiva, junto con las circunstancias que favorecen la transmisibilidad (hiperpoblación, globalización, etc). Entender esto es clave para saber con qué enemigo nos enfrentamos. Un enemigo muy anciano pero que se rejuvenece cada día. Cuando la higiene, las vacunas y los antibióticos parecían haberle vencido, el mundo microscópico vuelve a retar a nuestra inteligencia. **Jesús Rodríguez Baño.**

*D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. Nature 2011; 477: 457-461.*

### Tularemia en Europa

La tularemia es una enfermedad endémica, pero poco común en Eu-

ropa. *Francisella tularensis*, agente de la tularemia, es una bacteria Gram negativa que puede ser utilizada con fines de bioterrorismo. Actualmente se considera como una enfermedad reemergente en todo el mundo, con brotes recientes en Estados Unidos, Asia y Europa. Las infecciones en humanos ocurren, a menudo, después del contacto directo con animales infectados, especialmente liebres, conejos y pequeños roedores; tras la ingestión de agua o carne contaminada; a través de las picaduras de artrópodos (garrapatas, algunos mosquitos o tábanos); o por contacto con tierra, ya que *F. tularensis* puede sobrevivir durante semanas o meses en el medio ambiente. Se reconocen 6 formas clínicas principales: las formas ulceroglandular y glandular (linfadenopatía regional después de la inoculación, con o sin lesión de la piel en la inoculación), la forma oculoglandular (conjuntivitis con linfadenopatía regional después de la inoculación directa), la forma orofaríngea (faringitis crónica con linfadenopatía cervical después de la contaminación por vía oral), la neumónica por inhalación de aerosoles y la forma tifoidea (enfermedad sistémica con postración severa, cualquiera que sea el modo de contaminación). En la presente serie se recogieron todos los casos de tularemia confirmados en el Centro de Referencia francés para tularemia (FRCT). Los métodos de diagnóstico utilizados fueron: serología (microaglutinación e inmunofluorescencia indirecta), cultivos y PCR en tiempo real. La cohorte de pacientes constaba de 55 hombres y 46 mujeres, con una edad media de 51.7 años. La infección se adquirió a través del contacto o la ingestión de carne (31,7%), picaduras de garrapatas (10,9%), o con ambientes contaminados (7,9%). Las formas glandular y ulceroglandular fueron las predominantes (57,5% de los casos), pero el 18,8% de los pacientes tuvieron una enfermedad sistémica y el 29,7% fueron hospitalizados. El diagnóstico se realizó principalmente mediante serología, pero el 38,6% de los pacientes tuvieron positiva la PCR y el 20,8% el cultivo.

*F. tularensis* subespecie *holarctica* se identificó en 25 pacientes. El 99% de los pacientes mejoraron tras el inicio de la antibioterapia, pero el 38,6% experimentó una recaída a pesar del tratamiento antibiótico adecuado. Las variaciones en la incidencia de la tularemia en Francia dependen de la época en la que se desarrollan ciertas actividades como desuello o consumo de liebres contaminadas, mordeduras o picaduras de garrapatas. Sorprendentemente, el 18,8% de los pacientes de esta serie se presentaron con la forma neumónica o tularemia tifoidea, y en el 29,7% fue necesaria la hospitalización. Estos datos sugieren que la tularemia es más grave en Europa Occidental de lo que se creía hasta ahora. Una explicación es que los casos más graves tienen más probabilidades de ser estudiados y los leves de pasar desapercibidos. La forma tifoidea ocurrió principalmente en pacientes de edad avanzada (edad media, 76,3 años) después de la contaminación con alta carga bacilar (ingestión de liebres). Los pacientes presentaron fiebre alta, artralgias, mialgias y trastornos neurológicos (confusión, cambios de comportamiento). Todos fueron hospitalizados y hubo un exitus (tasa de mortalidad 0,9%). El 20,8% de los pacientes tenían un cultivo positivo de *F. tularensis*, de los cuales 42,8% fueron cultivos de sangre. Por lo tanto, los hemocultivos siguen siendo útiles para el diagnóstico de las formas más graves de tularemia. En cuanto al tratamiento, los betalactámicos, aminoglucósidos y macrólidos se consideran antibióticos fiables, administrados durante 2-3 semanas. Para los pacientes con enfermedad leve a moderada, las fluoroquinolonas se consideran actualmente más fiable que las tetraciclinas debido a la menor tasa de recaída. Las pruebas de sensibilidad de las cepas de *F. tularensis* no se realizan de manera rutinaria, porque no se ha descrito resistencia adquirida y la manipulación de cultivos de estos microorganismos es peligrosa. Se observó una ma-

yor tasa de recidiva cuando se utilizaron una fluoroquinolona o una tetraciclina.

**Comentario:** Los aspectos epidemiológicos y clínicos de tularemia en Europa (en este caso, Francia) son muy variados, lo que sugiere diferentes modos de contaminación. Las altas tasas de formas sistémicas y de hospitalización indican que los casos más graves son más propensos a ser diagnosticados y notificados. La PCR puede ayudar a mejorar el diagnóstico y la notificación de la enfermedad, pero deben seguir solicitándose hemocultivos. En caso de recidiva, la curación sólo se obtuvo después de múltiples ciclos de antibióticos más la resección quirúrgica de ganglios linfáticos afectados. **Ángel Domínguez Castellanos.**

*M Maurin, I Pelloux, JP Brion et al. Human Tularemia in France, 2006-2010. Clin Infect Dis 2011; 53: e133-e141.*

### JNJ-Q2, una nueva quinolona que muestra una excelente actividad frente a *Staphylococcus aureus* meticilín resistente

Los autores llevaron a cabo un ensayo clínico en fase II, multicéntrico (18 centros estadounidenses), aleatorizado y a doble ciego mediante el que compararon la seguridad y la eficacia clínica de JNJ-Q2 (250 mg/12 h vía oral) respecto a linezolid (600 mg/12 h vía oral) en 161 pacientes adultos con infección aguda de piel y partes blandas. El parámetro principal de eficacia fue el cese de la extensión de la lesión más la desaparición de la fiebre entre el 2º y el 3er día de tratamiento, pero también se efectuaron análisis a los 8 días, entre 10 y 14 días y otros dos controles más tardíos. Se aisló la bacteria causal en 121 pacientes, incluyendo 68 casos de infección por *S aureus* meticilín resistente (SAMR): 36 en el brazo de JNJ-Q2 y 32 en el de linezolid. El nuevo fármaco demostró no inferioridad respecto al comparador en

la población completa y en todos los parámetros de valoración. También se comprobó la no inferioridad en las infecciones por SAMR. Los efectos adversos de ambos fármacos fueron similares (excepto porque JNJ-Q2 produjo más náuseas / vómitos) y no se observó mayor hepatotoxicidad en los pacientes tratados con la quinolona.

**Comentario:** El complejo clonal (CC) 5 de SAMR, actualmente predominante en nuestro país, es resistente a ciprofloxacino en el 96 % de los aislamientos, aunque afortunadamente suele ser sensible a tetraciclinas, rifampicina, trimetoprim/sulfa y algo menos a clindamicina. En EEUU el 70 % de las cepas de SAMR son resistentes a levofloxacino, con frecuencia no hay buenas alternativas orales y se ha descrito la resistencia de este microbio a linezolid y glicopéptidos, por lo que la disponibilidad de un nuevo agente eficaz por vía oral y aparentemente bien tolerado resulta de gran interés. Dado el creciente papel de SAMR en la infección nosocomial y comunitaria, si la eficacia de JNJ-Q2 frente a esta bacteria se confirma en un ensayo en fase III (y si en los estudios post-comercialización no se muestra gravemente hepatotóxico...), este fármaco puede ser de gran utilidad en el tratamiento de las infecciones producidas por SAMR, especialmente en las subsidiarias de tratamiento ambulatorio. Como valores añadidos del fármaco, en la misma revista aparece un estudio *in vitro* (1) que demuestra una actividad intrínseca de JNJ-Q2 frente a SAMR y SAMS entre 16 y 32 veces superior a la de moxifloxacino, excelente eficacia en la biocapa estafilocócica y una escasa capacidad de inducir resistencia.

**Salvador Pérez Cortés.**

*P Covington, JM Davenport, D Andrae et al. Randomized, double-blind, phase II, multicenter study evaluating the safety / tolerability and efficacy of JNJ-Q2, a novel fluoroquinolone, compared with linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5790-5797.*

(1) *BJ Morrow, D Abbanat, EZ*

*Baum et al. Antistaphylococcal activities of the new fluoroquinolone JNJ-Q2. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5512-5521.*

### Daptomicina o vancomicina en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con CMI >1 mg/L: este no es el estudio definitivo

Estudio realizado en un hospital norteamericano en el que se estudió el pronóstico de los pacientes adultos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con CMI a vancomicina >1 mg/L por E-test en función de si fueron tratados con vancomicina o con daptomicina (se excluyeron las neumonías). Para eso se realizó un estudio de casos (tratados con daptomicina) y controles (tratados con vancomicina) apareados por edad, APACHE II y origen de la bacteriemia. Todos los pacientes tratados con daptomicina habían recibido inicialmente vancomicina, siendo cambiados a daptomicina en una mediana de 5 días; los motivos del cambio fueron: empeoramiento o no mejoría (60%), desconocida (38%) y efectos adversos (3%). La mortalidad a los 60 días en los tratados con daptomicina fue menor (8% vs 20%, p=0,04). En el análisis multivariante de regresión logística condicional, las variables asociadas al fracaso (muerte, hemocultivo positivos tras =7 días de tratamiento, o recurrencia de la bacteriemia) fueron: insuficiencia renal aguda, tratamiento con vancomicina (OR=3.12; IC 95%: 1.00-9.76) y endocarditis derecha.

**Comentario:** Este estudio investiga una hipótesis que muchos opinamos que debe ser cierta: daptomicina es mejor que vancomicina cuando la CMI a este antibiótico es >1 mg/L, incluso en tratamiento dirigido. Sin embargo, no es precisamente este estudio el que lo demuestra. Las limitaciones del dise-

ño son muchas (véase la editorial que acompaña al estudio (1)): sesgo del superviviente y de selección, mayor frecuencia de consultas a infectólogos en el grupo de daptomicina, alta frecuencia de niveles valle de vancomicina en 10 mg/L, y tendencia a menor índice de Charlson en el grupo de daptomicina, pero hay más. El apareamiento sería adecuado para controlar el sesgo de confusión por riesgo basal, pero no para la situación en el momento del cambio de vancomicina a daptomicina. En un ensayo clínico se hubiera aleatorizado a los pacientes con CMI >1 mg/L a recibir vancomicina o daptomicina en el día 2-3, y las poblaciones serían comparables en ese momento, pero eso aquí no lo sabemos (¡en el 38% de los casos no se conoce el motivo del cambio a daptomicina!). La definición de la variable resultado principal (fracaso) incluye la presencia de hemocultivos positivos a los 7 días desde el inicio del fármaco; es más difícil que esto ocurriera con daptomicina porque la bacteriemia tendría que haber persistido los 5 días (de mediana) previos de vancomicina más otros 7 con daptomicina. No sé por qué estudian la mortalidad a los 60 días, y no a los 15, 30 o 90. Lo que si confirma este estudio es que el tratamiento con vancomicina de la bacteriemia por SARM con CMI >1 mg/L consigue muy malos resultados. Veremos si el proyecto SAEI/SAMPAC puede arrojar algo más de luz mientras los resultados de un ensayo clínico que está en marcha se completan. **Jesús Rodríguez Baño.**

*Moore CL, Osaki-Kiyon P, Haque NZ et al. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. Clin Infect Dis 2011 (DOI: 10.1093/cid/cir764).*

(1) *Weston A, Boucher HW: Daptomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection and elevated vancomycin minimum inhibitory concentration: has the time come? Clin Infect Dis 2011 (DOI: 10.*

1093 /cid /cir777).

### Infección y colonización por *Clostridium difficile*, un mismo patógeno en dos escenarios clínicos asociados a diferentes factores de riesgo

El objetivo del estudio fue determinar los factores del huésped y del patógeno asociados con la colonización e infección por *C. difficile* asociado a cuidados sanitarios (se incluyeron los casos con inicio de los síntomas por encima de las 72 horas del ingreso o en las 4 semanas tras el alta hospitalaria, así como los casos ocurridos en personal sanitario en contacto con pacientes). El diseño es de un estudio multicéntrico prospectivo durante 15 meses con determinación al ingreso y semanal de cultivos y toxinas en muestras de heces o frotis rectales. Además, se determinó el genotipo de *C. difficile* (electroforesis de campos pulsados) y niveles de anticuerpos frente a las toxinas A y B. De un total de 4143 pacientes adultos incluidos, el 2,8% (117) presentó infección y el 3% (123) colonización. Los factores asociados a la infección fueron edad avanzada (odds ratio -OR- 1,02) y el uso en los dos meses previos de antibióticos (OR 5,25) o inhibidores de la bomba de protones (IBP) (OR 2,64). Los asociados a la colonización fueron la hospitalización en los dos meses precedentes (OR 2,18), la presencia de anticuerpos anti-toxina B (OR 1,75), así como el uso previo (2 meses) de quimioterapia (OR 2,37), IBP (OR 1,71) o fármacos anti-H2 (OR 2,14). La cepa tipo NAP1 se identificó en el 62,7% de los infectados y el 36,1% de los colonizados.

**Comentario:** La información aportada contribuye a un mejor conocimiento de la historia natural de *C. difficile*: tras la exposición al patógeno algunos pacientes permanecerán colonizados, pero asintomáticos, mientras otros desarrollarán diarrea que puede llegar a colitis

grave. Diferentes factores del huésped están implicados en ambas situaciones, algunos de ellos (uso previo de antibióticos, IBP y anti-H2) claramente modificables. También resulta de interés conocer que el tiempo de hospitalización en los casos de infección por *C. difficile* es el doble que el necesario para la colonización (al día 7 del ingreso se detectó un 2,5% de pacientes colonizados, mientras que la infección se detectó en el 2,5% de pacientes al día 14). Otro dato importante que se aporta es la relación cuantitativa del riesgo de infección con la edad, por encima de los 18 años dicho riesgo se incrementa un 2% por cada año adicional. En definitiva, la edad, la medicación previa y los factores inmunológicos del patógeno y del propio huésped marcan diferencias sobre la potencial afectación (colonización versus infección) debida a *C. difficile*. **Juan E. Corzo Delgado.**

*Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med 2011; 365: 1693-1703.*

### Infección por *Clostridium difficile*, una causa de diarrea a tener en cuenta en los pacientes no hospitalizados

Estudio prospectivo de pacientes con diarrea extrahospitalaria (definida como ausencia de estancia hospitalaria en el mes previo) atendidos en Atención Primaria y Áreas de Urgencias hospitalarias, de varios centros de dos estados norteamericanos entre 2002-2007, con el objetivo de conocer los factores asociados a la infección por *C. difficile* (ICD) y la caracterización molecular de éste. El diagnóstico de ICD se realizó por determinación de toxinas A y B mediante ELISA, en las muestras fecales positivas se realizó cultivo y determinación de toxino - tipo mediante PCR. De 1091 pacientes

estudiados con diarrea, el 3,9% (43 casos) fueron positivos para las toxinas de *C. difficile*, de ellos el 16,3% (7 casos) no presentaba ningún factor de riesgo de los clásicamente relacionados con este patógeno. Los casos de ICD fueron (respecto a los ICD negativos) de edad media más elevada (43,7 vs 29,2 años), así como más frecuentemente asociados con enfermedades médico - quirúrgicas (34,9% vs 16,8%), hospitalización reciente (32,6% vs 8,8%) o tratamientos antimicrobianos (62,8% vs 22%). Hubo 15 casos de ICD (39,5%) con coinfección por otros patógenos (12 de ellos virus), sin diferencias entre los subgrupos con o sin factores de riesgo para ICD. Mediante PCR se detectaron 15 tipos toxigénicos diferentes, no asociados a los diferentes factores de riesgo considerados.

**Comentario:** Es ya clásica la asociación de *C. difficile* con la diarrea de pacientes hospitalizados debido a la relación del tratamiento antimicrobiano con la distorsión de la flora colónica comensal. Sin embargo, en base a este y a otros estudios similares, hay que tener presente la posibilidad de ICD en diarreas extrahospitalarias, incluso en ausencia de los factores de riesgo clásicamente asociados a la ICD. En estas situaciones, habrá que considerar la posibilidad de coinfecciones (sobre todo con virus) en las que participe *C. difficile*. Asimismo, no parece haber una asociación grupal entre los diferentes tipos toxigénicos productores de la diarrea de origen extrahospitalario, si bien este hecho puede ser variable según la zona geográfica considerada. **Juan E. Corzo Delgado.**

*Hirshon JM, Thompson A, Limbago B, et al. Clostridium difficile infection in outpatients, Maryland and Connecticut, USA, 2002 - 2007. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1946-1949.*

### Factores de riesgo para complicaciones graves y mortalidad por *Clostridium difficile*, no olvidar-

## los para poder evitarlos

Estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de complicaciones graves y muerte asociados a la infección por *C. difficile* (ICD). Se analizan 485 casos con una mediana de edad de 53 años (rango 1-99) a lo largo de 4 años en un hospital militar de Estados Unidos. El 9,8% (47 pacientes) presentaron al menos una complicación (megacolon, necesidad de cirugía, necesidad de cuidados intensivos) y el 4,7% (23 pacientes) fallecieron. Los factores independientemente asociados al desarrollo de complicaciones fueron la supresión ácida gástrica (uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2 en los 90 días previos al diagnóstico de ICD) (odds ratio -OR- 2,4), la hospitalización por la propia ICD (OR 4,14), la edad igual o superior a 80 años (OR 3,14) y el uso previo de corticoides (OR 2,09). Los factores relacionados con mayor riesgo de mortalidad fueron la edad igual o superior a 80 años (OR 5,51) y la supresión ácida (OR 4,74).

**Comentario:** La ICD no es sólo la causa más frecuente de diarrea hospitalaria, sino también la infección intestinal que más morbilidad produce, con una incidencia creciente en los últimos años. Las complicaciones relacionadas con la ICD también son variables, en función del tipo de población estudiada y del periodo de estudio considerado, con tendencia a un aumento progresivo en los últimos años. Entre los factores relacionados con la propia ICD se ha demostrado que la supresión ácida juega un papel relevante, especialmente los inhibidores de la bomba de protones (en menor grado los antagonistas de receptores H2). Casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio (48%) tuvieron algún tipo de tratamiento antiácido (40% inhibidores de la bomba de protones, 12% antagonistas H2 y 5% ambos tratamientos en los 90 días previos al diagnóstico de ICD). A la luz de los datos de este estudio estos factores

habrá que considerarlos también en relación con el desarrollo de complicaciones, incluyendo mortalidad. Por tanto, una vez establecido el diagnóstico de ICD cabe plantearse la discontinuidad del tratamiento antiácido a fin de evitar complicaciones asociadas.

**Juan E. Corzo Delgado.**

*Morrison RH, Hall NS, Said M, et al. Risk factors associated with complications and mortality in patients with Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis 2011; 53: 1173-1178.*

## Un estudio sobre el tratamiento de la infección de prótesis articular precoz con resultados confusos

Estudio multicéntrico español que analiza los resultados del tratamiento de la infección de prótesis articular (IPA) en periodo precoz con desbridamiento y retención del implante (DRI). La necesidad de continuar el tratamiento antibiótico (TA) de forma indefinida por sospecha o confirmación de persistencia de infección (PI), fue considerado fracaso. Después de algunas exclusiones se analizaron 117 pacientes que fueron tratados con DRI y tratamiento antibiótico ulterior. De ellos, 67 (57,3 %) fueron curados, 15 (12,8 %) precisaron TA supresor y en 35 (29,9 %) el tratamiento con DRI fracasó y la prótesis infectada tuvo que ser retirada. La proporción de éxito entre los distintos hospitales participantes osciló entre 20 % a 77,8 %. El centro con mayor índice de fracasos (80 %) fue por PI. En el análisis multivariado, solamente el haber sido tratado en uno de los hospitales participantes se asoció con peor evolución.

**Comentario:** En el momento actual, los criterios para manejar pacientes con IPA con DRI están bien establecidos. Cuando se emplean de forma estricta, el éxito del tratamiento se acerca al 100 % (1). Por ello "sabe a poco" que

este estudio nacional y multicéntrico, solo el 57,3 % de los pacientes incluidos en esta amplia serie fueron curados conservando la prótesis infectada. Es verdad que la selección estricta pueda impedir que algunos pacientes puedan ser curados con DRI, pero también es cierto que el fracaso supone nada menos que "volver a empezar" y probablemente, un recambio en dos tiempos. Es mejor ir sobre seguro y ampliar criterios sobre variables identificadas previamente que lo permitan. En el estudio comentado, la tasa de fracasos tan diversa en los distintos hospitales, hace pensar que posiblemente, las múltiples acciones con influencia en los resultados que concurren en esta compleja infección (tiempo y formas de hacer el desbridamiento, número de los mismos, etc) hace muy difícil que el manejo de los pacientes sea estrictamente homogéneo en todos los centros. **Manuel Torres Tortosa.**

*Cobo J, Miguel LG, Euba G et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1632-1637.*

*(1) De Man FH, Sendi P, Zimmerli W et al. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. Acta Orthop 2011; 82: 27-34.*

## ¿Osteomielitis crónica por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente? Fosfomicina al rescate...de nuevo

Estudio realizado en la Universidad Médica de Viena, Austria, que analiza la actividad in vitro de daptomicina (DAP) y fosfomicina (FOM) frente a un aislamiento clínico de *S. aureus* resistente a meticilina, evaluada sobre un modelo de osteomielitis experimental en 37 ratas. Los animales se tratan durante 28 días, estableciéndose 4 grupos: placebo (n=9), FOM, 75 mg/kg/d intraperitoneal (n=10); DAP, 60 mg/Kg/d

s.c. (n=9), FOM mas DAP (n=9). Los cultivos óseos, una vez finalizado el tratamiento, evidenciaron crecimiento en todas las muestras del grupo placebo. DAP, a pesar de reducir significativamente el recuento bacteriano respecto al grupo control, no logró esterilizar la muestra ósea de ningún animal. FOM esterilizó el 90% de muestras del grupo tratado en monoterapia. La combinación FOM mas DAP no fue superior a la monoterapia con FOM, arrojando cultivos positivos en 1/9 (22%) de las muestras óseas. No hubo desarrollo de resistencias a DAP o FOM tras el tratamiento en ninguna de las muestras positivas.

**Comentario:** Fosfomicina es un antibiótico que parece presentar resultados prometedores en estudios

experimentales sobre infecciones complejas por *S. aureus*. De hecho, este trabajo refrenda la experiencia obtenida en otras patologías como la endocarditis infecciosa y la infección de prótesis articulares. En esta ocasión, la gran efectividad del fármaco en monoterapia impidió evidenciar el beneficio del tratamiento de combinación, no obstante, existen argumentos teóricos que permiten recomendar su uso de forma combinada: (1) FOM modifica la producción de PBPs, esta propiedad permitiría obviar la resis-

tencia

a

otros betalactámicos antiestafilocócicos; (2) estudios "in vitro" demuestran un efecto sinérgico y aditivo con otros antimicrobianos; (3) tiene una elevada actividad "antibiofilm", permitiendo la penetración

de otros antibióticos y; (4) la terapia

combinada prevendría del desarrollo de resistencias a FOM. **José Manuel Lomas Cabezas.**

*Poeppl W, Tobudic S, Lingscheid T, et al. Daptomycin, Fosfomicin, or Both for Treatment of Methicillin - Resistant Staphylococcus aureus Osteomyelitis in an Experimental Rat Model. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 4999-5003.*

**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 porqué 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**.