



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

CONTENIDO ■ Volumen 1, número 3 ■ Mayo - Junio 2000

Candiduria: significado clínico y actitud terapéutica	17
Fracaso virológico, nuevas aportaciones	18
Ciencia, tecnología... paciencia e imaginación	18
Oseltamivir: otro nuevo fármaco para el tratamiento de la gripe	19
Programas para la detección precoz del cáncer de cervix: una medida imprescindible en mujeres con infección por el VIH	19
Pautas cortas de profilaxis antituberculosa en infectados por el VIH	20
¿Se diagnostica mejor la Tuberculosis Vertebral en la era de la imagen?	20
Ciprofloxacino oral, 7 días: terapia estándar para la pielonefritis aguda no complicada	20
La quimioprofilaxis tópica de las infecciones por catéteres venosos centrales en pacientes con cáncer es clínicamente útil	21
Epidemia de tuberculosis: Estados Unidos vs Europa. No somos tan distintos	21
Infección diseminada por micobacterias de crecimiento rápido en pacientes inmunocompetentes: ¿una nueva entidad clínica?	22
Sobre la complejidad de los "catarras" prolongados	22
Gastroenteritis aguda por <i>Listeria monocytogenes</i> en pacientes inmunocompetentes	23
"El jardín de los senderos que se bifurcan": La creciente complejidad del tratamiento antirretrovírico	23
La mitocondria asesina o por qué preferimos combatir a las bacterias que a un montón de mitocondrias enloquecidas	23

Candiduria: significado clínico y actitud terapéutica

El primer estudio es prospectivo y multicéntrico con un objetivo descriptivo del significado clínico de la funguria. Para ello se incluyen 861 pacientes hospitalizados con un cultivo positivo en orina de al menos 103 colonias de hongos por ml. Sólo un 4% de los pacientes presentaban síntomas relacionados con infección del tracto urinario. La población se caracterizó por su edad avanzada (edad media 64.5 años), así como por una alta prevalencia de procedimientos quirúrgicos durante el mes previo (52,3 %), infección no fúngica en el mes previo (85,4 %), alto índice de comorbilidad (diabetes mellitus en el 39 %, alteraciones del tracto urinario en el 37,7 %, tumores malignos en el 22,2 %) y elevada frecuencia de sondaje urinario permanente (77,6 %). Otra

característica importante fue la elevada mortalidad de la población, cercana al 20 %, de la cual sólo en el 0,4% estuvo relacionada con la infección por hongos. Es de destacar que el 57 % de los pacientes no recibieron tratamiento. Entre los pacientes tratados las pautas más frecuentemente elegidas fueron fluconazol (18,7 %) o irrigación vesical con anfotericina B (11,6 %). El segundo es un estudio en 316 pacientes, randomizado y doble ciego, de la eficacia de fluconazol frente a placebo en la erradicación a corto plazo de la candiduria en pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos de infección del tracto urinario. Ambos grupos fueron idénticos en cuanto a edad, sexo, raza, enfermedades subyacentes, uso previo de antibióticos y cateterización urinaria. En el grupo tratado, el porcentaje de pacientes con aclaramiento de la candiduria al final del tratamiento fue significativamente superior al del placebo, tanto en pacientes con como sin cateterización uri-

naria. En los pacientes que no se perdieron para el seguimiento de candiduria a los 14 días de finalizado el tratamiento no hubo diferencias en el porcentaje de erradicación entre los dos grupos. La mortalidad global fue del 8,2 %, en ningún caso relacionada con infección fúngica. Tampoco se documentó ningún caso de pielonefritis o fungemia. Se encontró asociación negativa entre la tasa de respuesta a fluconazol y el grado de insuficiencia renal, así como con el aislamiento de *C. tropicalis*. Sin embargo no hubo influencia en la respuesta terapéutica en los pacientes con diabetes mellitus ni cuando el aislamiento fue *C. glabrata*.

Comentario: Entre ambos trabajos se perfila a la candiduria como un evento propio de pacientes de elevada edad con importante patología subyacente en los que la aparición de la misma modifica poco su pronóstico y cuyo tratamiento, más allá de la retirada del catéter urinario, aporta poco beneficio en pacientes

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***Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.***Dr. Juan de Dios Colmenero Castillo***Jefe de Sección. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.***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 de la Macarena. Sevilla.***Dr. Fernando Lozano de León***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.***Dr. Rafael Luque Márquez***Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.***Dr. Manuel Márquez Solero***Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.***Dr. Ignacio Moreno Maqueda***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.***Dr. Jerónimo Pachón Díaz***Jefe de Servicio. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.***Dr. Juan Pasquau Liaño***Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada***Dr. Salvador Pérez Cortés***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.***Dr. Antonio Rivero Román***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Reina Sofía. Córdoba.***Dr. Jesús Rodríguez Baño***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Macarena. Sevilla***Dr. Ignacio Suárez Lozano***Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infanta Elena. Huelva.*

sin síntomas de infección del tracto urinario. **Ignacio Moreno Maqueda.**

Kauffman CA et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000; 30: 14-18.

Sobel JD et al. Candiduria: A randomized double-blind study of treatment with fluconazol and placebo. Clin Infect Dis 2000; 30: 19-24.

Fracaso virológico, nuevas aportaciones

En estos dos artículos y el editorial inciden en el conocimiento del fracaso virológico de pacientes que participan en dos grandes ensayos clínicos Trilège y ACTG 343 diseñados para responder si en pacientes naives, tras un periodo de inducción (AZT-3TC-IDV, 3-6 meses) y respuesta virológica, se puede mantener con un tratamiento de mantenimiento de menor potencia y mayor simplicidad (AZT-3TC/AZT-IDV/IDV/continuar con triple terapia). Se les realizan determinaciones de resistencias (genotípicas/fenotípicas), determinación de niveles de IDV, estudio de adherencia, con grupos controles. Trilège: El fracaso terapéutico se relaciona más con la baja adherencia (niveles de IDV bajos) y/o baja potencia antiretroviral (niveles de IDV igual a los controles) que con la selección de mutantes resistentes; la mutación M184V esta presente en casi todos los pacientes tratados con 3TC. Durante el periodo de inducción hay una buena adherencia, disminuyendo esta en el periodo de mantenimiento afectando solo a AZT e IDV. ACTG 343: los pacientes que fracasan en el periodo de inducción casi todos (14/17) tienen la mutación M184V y niveles intermitentemente bajos de IDV; los pacientes en monoterapia (IDV) de mantenimiento y fracasan no presentan disminución de sensibilidad ni mutaciones asociadas a resistencia al IDV y en los que reinician terapia triple tras 8 semanas de fracaso vuelven a responder.

Comentario: Estos dos estudios creo que aportan un mayor conocimiento al complicado mundo del fracaso terapéutico: 1º Un esquema terapéutico que ha demostrado efectividad y fracasa, la primera opción es una pérdida de adherencia, seguida de resistencia a componentes con baja barrera genética a mutaciones de resistencia. 2º Cuando tras un primer tratamiento efectivo cambiamos a otro esquema más simple y este fracasa, la falta de po-

tencia es lo más probable. 3º Los esquemas complejos son difíciles de mantener en el tiempo. 4º El desarrollo de resistencias a AZT e IDV no es tan rápido. **Manuel Márquez Solero.**

Trilège Study Team. et al. Mechanisms of Virologic Failure in Previously Untreated HIV-Infected Patients From a Trial of Induction-Maintenance Therapy. JAMA, 2000, 283:205-211.

Havliv DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ et al. Drug Susceptibility in HIV Infection After Viral Rebound in Patients Receiving Indinavir-Containing Regimens. JAMA, 2000, 283:229-234.

Markowitz M. Resistance, Fitness, Adherence, and Potency. Mapping the Paths to Virologic Failure. JAMA, 2000, 283:250-251

Ciencia, tecnología... paciencia e imaginación

En esta descripción, el grupo de Didier Raoult describen por primera vez una forma de cultivo exitoso de *Tropheryma whippelii*, la bacteria causal de la enfermedad de Whipple. Las muestras infectadas fueron las válvulas cardiacas de un paciente con endocarditis hemocultivo-negativo, donde se encontraron las lesiones histopatológicas típicas de la enfermedad. La bacteria fue cultivada y propagada en una línea de fibroblastos humanos con una técnica de shell-vial. Secuencias de RNA amplificadas de la bacteria aislada fueron idénticas a las previamente descritas de *T whippelii*. El tiempo de reproducción de una generación bacteriana fue calculado en 18 días. Los investigadores también describen un ensayo que permitió medir anticuerpos séricos Ig G e Ig M comprobando la presencia de estos últimos a títulos superiores a 1:50 en 7 de 9 pacientes con enfermedad de Whipple y en 3 de 40 controles. Ac Ig G fueron más elevados y frecuentes en los pacientes pero también en la mayoría de los controles.

Comentario: Esta comunicación viene cerrar el círculo sobre el cono-

cimiento de la etiología de una enfermedad hasta hace poco considerada como idiopática casi un siglo después (1907) de la primera descripción del proceso. Teniendo en cuenta los resultados, está por responder si la mayoría de los humanos tienen contacto con *T whipplii* y solo enferman unos pocos o bien una parte de los anticuerpos detectados fueron reacciones cruzadas producidas por otras bacterias. Probablemente este trabajo sea una contribución importante para conocer mejor la patogenia y la epidemiología de la enfermedad de Whipple. Una editorial de la revista a propósito del estudio reflexiona de forma detallada sobre el tema. **Manuel Torres Tortosa.**

Raoult D, Birg ML, La Scola B et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med 2000; 342: 620-625.

Swartz MN. Whipple's disease. Past, present and future. N Engl J Med 2000; 342: 648-650.

Oseltamivir: otro nuevo fármaco para el tratamiento de la gripe

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y comparado a doble ciego con placebo ha evaluado la eficacia de oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa de administración oral, en el tratamiento de la gripe. El estudio en cuestión incluyó a 629 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 65 años, previamente sanos y no vacunados contra la gripe, que presentaban desde menos de 36 horas antes un cuadro clínico caracterizado por la coexistencia de fiebre y, al menos, un síntoma respiratorio y otro constitucional. Esta población fue aleatoriamente distribuida en tres grupos terapéuticos, que recibieron por vía oral y durante cinco días: 75 mg/12 h de oseltamivir, 150mg/12 h de oseltamivir, y placebo, respectivamente. En los pacientes en los que se confirmó la gripe (60 %), el oseltamivir a dosis de 75 y 150 mg/12 h redujo de forma estadísticamente significativa tanto la duración [1,3

días (30,8 %) y 1,4 días (32,4 %)], como la intensidad de los síntomas de aquella (38 % y 35 %), respectivamente. Además, la incidencia de complicaciones fue la mitad en los individuos tratados con oseltamivir que en los del grupo placebo. En contraposición, el porcentaje de aquéllos que tuvieron vómitos fue 3-5 veces mayor que el de éstos. La revista dedica un extenso artículo editorial a comentar este estudio.

Comentario: En **Avances en Enfermedades Infecciosas** ya se analizó un trabajo sobre la eficacia terapéutica de zanamivir, otro inhibidor de la neuraminidasa de administración inhalatoria, la cual fue calificada de limitada. De forma semejante, y desde una perspectiva exclusivamente clínica, los beneficios de oseltamivir, cuya tolerancia es aceptable, pueden ser considerados como modestos. A falta de nuevos estudios que diluciden su eficacia en niños y en pacientes de alto riesgo, este nuevo fármaco puede utilizarse en adultos que, en el curso de una epidemia gripal, no hayan sido vacunados y presenten desde pocas horas antes síntomas muy sugestivos de gripe. En ningún caso debe sustituir a la vacuna, que continúa siendo la medida más eficaz, segura y barata contra esta enfermedad. **Fernando Lozano de León.** *Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. A randomized controlled trial. JAMA 2000; 283:1016-1024.* *Wenzel RP. Expanding the treatment options for influenza. JAMA 2000; 283:1057-1059.*

Programas para la detección precoz del cáncer de cervix: una medida imprescindible en mujeres con infección por el VIH

El propósito de este trabajo fue conocer la incidencia de lesiones precancerosas del cuello uterino en mujeres con infección por el VIH, así como determinar los principales

factores de riesgo para la aparición de aquéllas. Desde 1991 a 1996 se estudió una cohorte compuesta de 328 mujeres infectadas por el VIH y de otras 325, de características socio-demográficas similares, que no estaban infectadas por este virus. Al comenzar el estudio, ninguna mujer de ambos grupos presentó lesiones escamosas intraepiteliales cervicales en el examen colposcópico o en la tinción de Papanicolau. Durante el periodo de seguimiento (media: 30 meses), el 20% de las mujeres con infección por el VIH y el 5% de las VIH negativas desarrolló lesiones precancerosas de cervix, diferencia que tuvo una fuerte significación estadística. Mediante un análisis multivariado se constató que los factores relacionados con el desarrollo de lesiones precancerosas fueron: edad inferior a 37 años, infección por el VIH, y detección de ADN de papilomavirus humano. Con respecto a este último factor, la asociación fue más potente si la detección de ADN era persistente y si el papilomavirus era de los tipos 16 ó 18.

Comentario: Según este estudio, las lesiones precancerosas de cervix son cuatro veces más frecuentes entre las mujeres VIH positivas, una de cada cinco de las cuales las desarrolla en un periodo de tres años. Dado que este trabajo se realizó cuando aún no se disponía de tratamientos antirretrovíricos eficaces, es posible que, puesto que ahora con ellos la supervivencia de las mujeres con infección por el VIH es mucho mayor, la incidencia de lesiones precancerosas cervicales también haya aumentado. Estos resultados apoyan la necesidad de realizar en estas mujeres programas de detección precoz del carcinoma de cervix, lo que implica que los médicos encargados del control de su infección VIH deben solicitar periódicamente que les hagan un reconocimiento ginecológico a tal efecto. **Fernando Lozano de León.**

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. JAMA 2000; 283: 1031-1037.

Pautas cortas de profilaxis antituberculosa en infectados por el VIH

En este estudio realizado en EEUU, México, Haití y Brasil entre septiembre de 1991 y mayo de 1996 con seguimiento hasta octubre de 1997 se comparan 2 pautas de profilaxis antituberculosa en pacientes infectados por el VIH, la clásica con isoniacida 300 mg al día más piridoxina durante 12 meses (n=792) y una corta de 2 meses con rifampicina 600 mg al día asociada a pirazinamida 20 mg/kg/día (n=791). Aquellos pacientes infectados por el VIH con test de tuberculina > de 5 mm en los que previamente se había descartado una tuberculosis activa y por tanto requerían profilaxis, fueron randomizados a una de las dos pautas. El 80 % de los pacientes que tomaron rifampicina + pirazinamida completaron la pauta, el 2,4 % padecieron una tuberculosis durante el seguimiento y hubo que suspender el tratamiento por efectos secundarios en el 10 % de los casos. De los que fueron randomizados a la pauta de isoniacida durante 12 meses, finalizaron el tratamiento el 69 %, tuvieron una tuberculosis durante el seguimiento el 3,3 % y hubo que suspender la profilaxis por efectos adversos en el 6 % de los casos. Los autores concluyen que el régimen de 2 meses con rifampicina más pirazinamida es similar en cuanto a seguridad y eficacia que la pauta clásica de 12 meses de isoniacida para prevenir la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Ninguna de las 2 pautas parece inducir resistencias.

Comentario: La pauta clásica de profilaxis antituberculosa con 12 meses de isoniacida presenta múltiples problemas de cumplimiento fundamentalmente por la dificultad de conseguir un grado suficiente elevado de motivación teniendo en cuenta la ausencia de sensación de enfermedad. De ahí el interés adquirido en los últimos años por las pautas cortas de profilaxis antituberculosa que mejoran el cumplimiento como se ha demostrado en pacientes

no infectados por el VIH y que progresivamente sería conveniente implantar en los pacientes infectados por el VIH. Los problemas que se plantean son tres fundamentalmente: Primero el elevado número de comprimidos a tomar al día por lo que seguiría sin ser una pauta cómoda. Segundo la dificultad de combinar la rifampicina con los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos, base fundamental de la actual terapia antirretroviral. De los primeros sólo el ritonavir parece poder combinarse con seguridad con la rifampicina. ¿Sería la pauta igual si se emplea rifabutina en vez de rifampicina? Y por último la escasa experiencia en pautas intermitentes de dos o tres veces por semana.. **Jesús Canueto Quintero.** *Gordin F, Chaisson RE, Matts JP et al Rifampin and Pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An International randomized trial. JAMA 2000;283: 1445-1451.*

¿Se diagnostica mejor la Tuberculosis Vertebral en la era de la imagen?

La osteomielitis vertebral (TBV) representa el 15% de los casos de TBC extrapulmonar, y entre el 3-5 % del total de casos de tuberculosis. Con el incremento que ha experimentado la incidencia de la tuberculosis en múltiples países, es posible que la TBV aumente igualmente. El objetivo de este trabajo fue identificar las características actuales de la TBV. Los autores estudian retrospectivamente 103 casos de TBV estudiados en 7 hospitales de París en un periodo de 13 años. De ellos (83.5 %) fueron diagnosticados bacteriológicamente, y (16.5 %) histológicamente. La edad media fue de 41 años, 68 % eran emigrantes. Un 15.5 % tenían TB pulmonar concomitante. La afectación era cervical en el 12 %, dorsal 47 %, lumbar o dorso-lumbar 66 %, sacra 5 % y a múltiples niveles en 3.8 %. Un 50.5 % de los casos no tenían afectación discal. La demora

diagnóstica media fue de 4 meses, solo el 31 % tuvo fiebre > 38 °C, el 50% presentó algún déficit neurológico y 9% paraplejía. El 50 % de los casos cervicales tuvieron déficit neurológico severo. Un 6 % tenía Rx normales. La RMI fue sugestiva en todos los casos realizada y en un 77 % mostró masa epidural. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia percutánea fue muy buena. Un 24 % requirieron tratamiento quirúrgico. La mortalidad atribuible fue del 2.7 % y el índice de recaídas del 2.1 %.

Comentario: Se trata de la serie más amplia de TBV descrita hasta el momento, y por ello de obligada lectura. Los estrictos criterios de inclusión aportan rigor a la muestra, sin embargo su carácter retrospectivo podría limitar la validez de alguna de sus conclusiones. Los autores tratan de separar en dos grupos diferentes los casos de TBV con y sin afectación discal, lo cual a mi juicio es un artefacto. Lo que queda claro es que a pesar de la mejora en las técnicas de imagen, el diagnóstico precoz de la TBV es una asignatura pendiente, y las consecuencias funcionales de ello devastadoras. **Juan de Dios Colmenero Castillo.**

Pertuiset E, Beuadreuil J, Lioté F et al. Spinal Tuberculosis in Adults. Medicine (Baltimore). 1999; 78: 309-320.

Ciprofloxacino oral, 7 días: terapia estándar para la pielonefritis aguda no complicada

Este ensayo clínico, realizado ambulatoriamente, compara ciprofloxacino (CP) 500 mg/12 h oral durante 7 días (191 incluidas, 128 evaluables) vs. cotrimoxazol (CTX) 160/800 mg/12 h oral durante 14 días (187 incluidas, 127 evaluables) en mujeres premenopáusicas y con más de 18 a. diagnosticadas de pielonefritis aguda (PA) no complicada. En ambos brazos se permitió dar la primera dosis intravenosa, CP 400 mg en el grupo de CP y ceftriaxona 1 gr en el grupo de CTX. No se incluyeron pacientes con sepsis severa, inmunocomprometidos, diabetes o creatine-

mía > 2,6 mg/dL. Las mujeres tratadas con CP tuvieron una mayor proporción de curación bacteriológica entre los 4-11 días posttratamiento (99 % vs. 89 %; P=0,004) y entre los 22-48 días posttratamiento (85 % vs. 74 %; P=0,08). De igual manera, la curación clínica fue significativamente superior en el grupo tratado con CP, tanto entre los 4-11 días posttratamiento (96 % vs. 83 %; P=0,002) como entre los 24-48 (91 % vs 77 %; P=0,02). Hubo menos efectos secundarios en el grupo tratado con CP y el gasto ocasionado por ambas formas de tratamiento fue similar.

Comentario: Este ensayo clínico correcto, necesario y sencillo aporta suficiente evidencia para establecer el tratamiento oral con CP durante 7 días como estándar en la PA no complicada de mujeres premenopáusicas, al menos en el ámbito geográfico donde está realizado (USA). La baja proporción de bacteriemia en ambos brazos (3 % y 8 %) ratifica una adecuada inclusión de pacientes. Nos parece de interés señalar que una significativa resistencia de los gérmenes aislados a CTX se asoció con fracaso clínico y bacteriológico.

Manuel Torres Tortosa.

Talan DA, Stamm WE, Hooton TM et al. Comparison of Ciprofloxacin (7 days) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 1583-1590.

La quimioprofilaxis tópica de las infecciones por catéteres venosos centrales en pacientes con cáncer es clínicamente útil

Los autores realizaron un estudio aleatorizado y doble ciego de heparina vs. heparina más vancomicina, utilizando la técnica antibiotic-lock, para conocer su influencia en la prevención de la colonización de los catéteres y de la bacteriemia relacionada con éstos. El estudio se practicó en pacientes con cáncer, portadores de catéteres venosos centra-

les de poliuretano, multilumen y no tunelizados, incluyéndolos en el estudio cuando presentaban < 500 neutrófilos/mm³. La heparina o la heparina más vancomicina se administraron intraluminalmente cada dos días, dejando la solución en el catéter durante una hora. Durante el estudio, desarrollaron colonización de la conexión del catéter el 15,8 % de los que recibieron heparina (*S. epidermidis* [N=7], *Staphylococcus capitis* [N=1], *Corynebacterium sp.* [N=1]), vs. el 0 % de los que recibieron heparina más vancomicina (p=0,001). Igualmente, presentaron bacteriemia relacionada con el catéter (*S. epidermidis* [N=3], *S. capitis* [N=1]), el 7 % y el 0 % (p=0,05), respectivamente. Los catéteres permanecieron implantados durante el estudio un tiempo similar: 11 y 10 días, respectivamente. Igualmente, las frecuencias de bacteriemias no relacionadas con el catéter fueron iguales en ambos grupos: 22,8 % vs. 25 %. Ningún paciente falleció durante el estudio.

Comentarios: Múltiples aproximaciones se han realizado para prevenir las infecciones relacionadas con los catéteres venosos centrales. Entre ellas, las encaminadas a disminuir el inóculo bacteriano, en algunos de los puntos de entrada de bacterias, han utilizado antisépticos y antibióticos, bien en el punto de inserción de los catéteres o impregnando a éstos. En cuanto al uso intraluminal, estudios previos habían mostrado la utilidad de lavados intraluminales con heparina más vancomicina para prevenir las bacteriemias por grampositivos relacionadas con el catéter, en catéteres tunelizados. En el presente trabajo, los autores muestran la utilidad del uso de esta misma solución en pacientes neutropénicos y en catéteres no tunelizados, con la técnica antibiotic-lock, por lo que el uso de esta medida merece posterior atención. **Jerónimo Pachón Díaz** Carratalá J, Niubó J, Fernández-Sevilla A et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of Gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2300-2304.

Epidemia de tuberculosis: Estados Unidos vs Europa. No somos tan distintos

A finales de los 80 comenzó en Nueva York una gran epidemia de tuberculosis que triplicó las tasas anteriores y se acompañó de brotes nosocomiales de tuberculosis multirresistente que tuvieron una alta letalidad. Pero un control exhaustivo de la epidemia hizo descender en un 59 % el número de casos y en un 91 % la incidencia de multirresistencia. Aunque ya se vio la necesidad de un plan adecuado en 1987, no se efectuó correctamente hasta 1992. En 1995 la epidemia ya había costado un billón de dólares. Los autores describen la situación actual en Londres que no difiere mucho de lo que ocurría en los primeros años de la epidemia en Nueva York. Se ha detectado también un incremento de declaraciones y, como allí, las tasas más altas se dan en áreas socioeconómicas bajas (Harlem 170/100.000 y en algunos barrios de Londres 80/100.000). Estas tasas suponen un incremento de 2-3 veces con respecto a las de los últimos 10 años. Los niveles de multirresistencia en Londres, aun siendo el triple que en el resto de Reino Unido (2,6 vs 1 %) son infinitamente más bajos que los hallados en Nueva York (20 %). Estudios moleculares demostraron que un tercio de los casos formaban parte de los mismos "cluster", especialmente entre los indigentes (transmisión reciente), debido al bajo porcentaje de cumplimiento terapéutico y al hacinamiento. Mientras que en Nueva York el porcentaje de pacientes que no completaban el tratamiento era del 40-90 %, esta cifra no es conocida en Londres porque no es habitual su registro, pero, según varios estudios, las pérdidas de seguimiento rondarían el 20-40 %. Aunque en Londres también están permitidas las medidas coercitivas, incluida la detención, para asegurarse el cumplimiento terapéutico, éstas no se llevan a cabo. En cuanto al control de la transmisión nosocomial, en Londres solo 400 camas hospitalarias cumplen los requisitos para aislamiento respiratorio. Esta falta de medidas estructu-

rales y las altas tasas de resistencia a isoniácida hacen que Londres tenga el mismo potencial para el desarrollo de brotes de transmisión nosocomial.

Comentario: El mal control de la tuberculosis en Londres tiene muchas similitudes con lo que ocurrió en Nueva York: Un incremento alarmante de la prevalencia, inadecuadas medidas de aislamiento, desconocimiento de las tasas de tratamiento completado, pérdidas de seguimiento, etc. Todo esto podemos extrapolarlo a nuestro país e, igual que ellos, podemos vernos abocados a una epidemia de proporciones similares. Necesitamos aprender de los errores ajenos. No son suficientes solo los programas de control de tuberculosis si no que hay que dotarlos con medios suficientes para que se lleven a cabo con eficacia.

Ángel Domínguez Castellano.

Hayward AC, Coker RJ. *Could a tuberculosis epidemic occur in London as it did in New York? Emerging Infectious Diseases 2000; 6: 12-16.*

Infección diseminada por micobacterias de crecimiento rápido en pacientes inmunocompetentes: ¿una nueva entidad clínica?

En este estudio se presentan 16 casos, todos adultos, que debutaron con linfadenopatía crónica cervical bilateral, con un periodo medio de evolución de 15 meses antes del diagnóstico. De ellos, 12 (75 %), tenían afectación de otros órganos como bazo, hígado y pulmón. La mayoría (69 %) presentaron también manifestaciones cutáneas que se consideraron como reactivas (Síndrome de Sweet en 9 casos, eritema nodoso en 2 y pustulosis generalizada en otros 2). Ningún paciente tenía enfermedad de base, salvo uno con cirrosis por virus B y no se detectaron factores predisponentes, aunque no se realizó un estudio inmunitario exhaustivo. Todos eran VIH negativo y las cifras de CD4 eran normales. Sin embargo, el 50 % de los pacientes tenía antecedentes infecciosos como salmonelosis, tuberculosis, melioidosis y criptococosis. Todos los casos se diagnosticaron por biopsia de las adenopatías y/o de los órganos afectados.

Los hallazgos anatómopatológicos fueron: hiperplasia reactiva, granulomas y signos inflamatorios inespecíficos. En un 56% se encontraron BAAR. En los cultivos se aislaron micobacterias de crecimiento rápido como *Micobacterium chelonae*, *M. fortuitum* y *M. abscessus*. Todas eran sensibles a amikacina, claritromicina y azitromicina y un 64% a imipenem. Los pacientes recibieron un tratamiento combinado con amikacina, un macrólido (claritromicina o azitromicina) e imipenem durante el primer mes de tratamiento (si eran sensibles). La respuesta fue irregular: solo 5 pacientes (31 %) tuvieron una respuesta completa (y aún así, 3 recidivaron); 7 tuvieron una respuesta parcial (disminución en el tamaño y número de adenopatías pero con cultivos permanentemente positivos) y 2 pacientes (12,5 %) fallecieron. Otros 2 pacientes se perdieron en el seguimiento.

Comentario: La linfadenitis por micobacterias no tuberculosas afectan preferentemente a niños y suelen ser unilaterales. Las formas diseminadas son raras y ocurren generalmente en pacientes inmunodeprimidos. Los casos aquí descritos, procedentes de Tailandia, constituyen una forma de presentación muy inusual, asociada además al síndrome de Sweet, raramente secundario a infecciones por micobacterias no tuberculosas. No sabemos si se trata de un brote anecdótico en pacientes con algún trastorno inmunitario oculto o bien estamos ante la primera descripción de una nueva entidad. **Ángel Domínguez Castellano.**

Chetchotisaak P, Mootsikapun P, Anunnatsiri S, et al. *Disseminated Infection due to rapidly growing mycobacteria in immunocompetent hosts presenting with chronic lymphadenopathy: A previously unrecognized clinical entity. Clin Infect Dis 2000; 30: 29-34.*

Sobre la complejidad de los "catarros" prolongados

Es un estudio serológico de casos y controles, en el que se analizaron las tasas de anticuerpos frente a *Bordetella*

lla pertussis (BP) (IgG e IgA frente a 3 antígenos, Aglutininas y WB), *Mycoplasma pneumoniae* (MP) (IgM-ELISA y WB), *Chlamydia pneumoniae* (CP) (IgG e IGM-IFI) y Adenovirus (Ad) (IgM-IFI), en un grupo de pacientes con síntomas de infección respiratoria afebril prolongada, utilizando criterios serológicos muy restrictivos para definir la infección reciente. El 80 % de pacientes referían tos paroxística y casi un 50% llegaba a vomitar tras la tos, sugiriendo un papel relevante de BP en la epidemia. Pero el análisis detallado de su amplio y bien diseñado estudio serológico les permitió concluir que: 1) Los mejores estudios serológicos siguen teniendo importantes problemas de sensibilidad y, sobre todo, de especificidad, con muchos falsos positivos derivados de las reacciones cruzadas con otros agentes conocidos o desconocidos o de las respuestas policlonales que se inducen en respuesta a una amplia gama de ellos; 2) La infección por *Bordetella spp.* "sólo" se pudo confirmar en un 20% de los casos, y específicamente BP en un 7%, mientras que un 37% tuvo probablemente una infección por CP, un 61% por MP y un 5% por Ad; 3) Probablemente existió una Infección por dos o más de estos agentes en el 46 % de los casos (Infección Mixta o Secuencial); y 4) Los intentos por delimitar mejor el papel de estos agentes en las infecciones respiratorias son útiles, puesto que se trata de enfermedades con morbilidad no despreciable para las que existen tratamientos y vacunas.

Comentario. Efectivamente, es bueno ser breve, claro y preciso. Es lo que se nos pide continuamente en nuestro medio profesional. Pero la realidad es compleja, exuberante y ambigua, y si uno no se sitúa ante ella dispuesto a convivir con la incertidumbre probablemente se alejará de la prudencia. Lo sabemos todos, pero quiero recordarlo: Muchos agentes infecciosos, conocidos y desconocidos, se alían y se esconden, secuencial o concomitantemente, tras cuadros clínicos similares y tests diagnósticos muy poco precisos...¿el reto?: que son muy frecuentes, tienen tratamiento y pueden prevenirse.

Juan Pasquau Liaño.

Vincent JM, Cherry JD, Nauschuetz WF, et al. Prolonged afebrile non-productive cough illnesses in american soldiers in Korea: A serological search for causation. Clin Infect Dis. 2000; 30: 534-539.

Gastroenteritis aguda por *Listeria monocytogenes* en pacientes inmunocompetentes

Estudio de un brote de gastroenteritis aguda y febril en dos escuelas primarias del norte de Italia. El brote fue de grandes dimensiones, afectó a 1.566 niños y cuidadores, de los cuales 219 (19 %) fueron hospitalizados; y la tasa de ataque fue espectacular del 72 %. Además de las manifestaciones habituales de las GEA, los pacientes presentaron cefalea (86 %) y somnolencia (63 %). El brote tuvo amplio eco en la prensa italiana, se cerraron las dos escuelas y se realizó una investigación para conocer la causa de la enfermedad y su origen. El inicio de los síntomas fue el mismo día en todos los pacientes. La investigación epidemiológica permitió comprobar que todos los pacientes habían comido en autoservicios abastecidos por el mismo proveedor. La investigación microbiológica de las heces fue negativa para los patógenos habituales (*Salmonella*, *Shigella*, *clostridium*, *Yersinia*, *Campylobacter*, rotavirus, astrovirus y adenovirus). *Listeria monocytogenes* se aisló en un hemocultivo y en 123 de las 141 muestras fecales. En la encuesta epidemiológica realizada entre los expuestos a las comidas la aparición de los síntomas se asoció con el consumo de ensalada fría de maíz y atún. En una muestra de ensalada del proveedor y en muestras ambientales tomadas en la planta de elaboración de las comidas se aisló *L. monocytogenes*. Todos los aislados fueron del serotipo 4b y tenían idéntico DNA. Finalmente la contaminación experimental de los alimentos afectados puso de manifiesto el crecimiento de *L. monocytogenes* en el maíz cuando se mantenía a 25°C durante un mínimo de 10 horas.

Comentario: Este estudio confirma

(previamente se había descrito un pequeño brote relacionado leche contaminada (NEJM 1997; 336:100-5) con similares características clínicas y elevada tasa de ataque) que *L. monocytogenes* es una causa de gastroenteritis aguda febril en la población inmunocompetente y por lo tanto que es preciso añadirla al diagnóstico diferencial de este síndrome, especialmente cuando además de los síntomas habituales se manifieste con cefalea y somnolencia. **José Migu el Cisneros Herrero.**

*Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. N Engl J Med 2000;342:: 1236-1241*

"El jardín de los senderos que se bifurcan": La creciente complejidad del tratamiento antirretrovírico

Se trata de un muy completo análisis inmunológico de 22 pacientes bien controlados con un tratamiento antirretrovírico estable. Entre otras cosas, se estudió la respuesta proliferativa de los linfocitos CD4+ frente al VIH –que habitualmente se ha considerado prácticamente inexistente tanto en los tratados, en contraposición con la respuesta frente a otros múltiples antígenos que típicamente aparece tras el inicio del tratamiento-, atendiendo a las diferencias existentes entre los que nunca habían abandonado el tratamiento (n=11) (grupo A) y los que lo habían interrumpido previamente durante uno ó más períodos de entre 1 y 16 semanas (n=11) (grupo B). Comprobaron que esta respuesta estaba presente en 9 de los 11 pacientes del grupo B, frente a sólo 2 de los 11 del grupo A, con una diferencia cuantitativa muy significativa entre los 2 grupos. Esa diferencia no existía frente a otros antígenos, ni en la respuesta citotóxica de los linfocitos CD8+ y no pudo explicarse por otros parámetros analizados (duración del tratamiento, tiempo desde la última interrupción, nivel actual o

nadir de CD4, etc.). Las principales conclusiones fueron que los linfocitos CD4+ de los pacientes VIH+, independientemente de su situación basal, podrían ser capaces de generar una buena respuesta específica frente al VIH -algo que se ha venido dudando hasta ahora-, y que esta respuesta podría estimularse con interrupciones temporales del tratamiento -que hipotéticamente condicionarían una reexposición del VIH al sistema inmune. **Comentario:** Sabemos que el tratamiento antirretrovírico es insuficiente para erradicar al VIH, y que necesitamos algún tipo de inmunoestimulación para conseguirlo. Por eso, después de la obsesión por garantizar un cumplimiento perfecto del tratamiento, ahora las noticias sobre la posible eficacia de las "interrupciones programadas" del tratamiento se extienden con rapidez, en la idea de que la reexposición del sistema inmune al VIH podría ser una forma de "autovacunación"...se trata de una heterodoxia terapéutica de la que queda casi todo por conocer -¿cuánta será la interrupción necesaria y hasta dónde llevarla sin peligro?-, pero que al menos nos podría permitir gestionar con menor crispación y mayor interés las interrupciones terapéuticas de nuestros pacientes. **Juan Pasquau Liaño.** *Haslett PAJ, Nixon DF, Shen Z et al. Strong human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. J Infect Dis, 2000. 181: 1264-72.*

La mitocondria asesina o por qué preferimos combatir a las bacterias que a un montón de mitocondrias enloquecidas

Este estudio realizado en Australia parte de la observación de que pacientes infectados por el VIH que sólo han recibido tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI) presentan un síndrome parecido a la lipodistrofia por inhibidores de la proteasa (IP)

pero frecuentemente asociado a disfunción hepática y acidosis láctica y que parece relacionarse con la toxicidad mitocondrial inducida por los NRTI. Sus objetivos fueron: 1.- En pacientes tratados exclusivamente con NRTI determinar la relación entre síndrome de lipodistrofia y acidosis láctica. 2.- Describir los hallazgos clínicos y metabólicos de este nuevo síndrome. 3.- Conocer los factores de riesgo que influyen en su presentación y definir sus rasgos diferenciales con el síndrome de lipodistrofia por IP. 4.- En los pacientes que toman terapia combinada (NRTI + IP) determinar que parte del síndrome de lipodistrofia es producido por los NRTI. Para ello diseñaron un estudio caso-control donde el grupo de casos estaba constituido por 14 pacientes diagnosticados entre mayo de 1998 y enero de 1999, con lipoatrofia evidente, en tratamiento con NRTI pero que nunca habían tomado IP. Los controles incluían: pacientes "naive" sin síndrome de lipodistrofia (n=32), pacientes en tratamiento con NRTI sin lipodistrofia (n=28), pacientes tratados con NRTI + IP sin lipodistrofia (n=44) y pacientes tratados con NRTI + IP con lipodistrofia (n=102). Tras analizar los

resultados concluyen que el síndrome de lipodistrofia por NRTI (LD - NRTI) estaría definido por un cuadro parcialmente reversible de comienzo subagudo de náuseas, vómitos, lipoatrofia periférica, distensión abdominal y elevación de los niveles de lactato. Su etiología es desconocida pero parece relacionarse con el síndrome de disfunción mitocondrial producida por NRTI. En comparación con el síndrome de lipodistrofia por IP, el producido por NRTI presenta un comienzo más agudo, mayor pérdida de peso, mayores niveles de lactato y ALT y menores cifras de albúmina, colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina. Ambos presentaron elevaciones similares del péptido-C. Este nuevo síndrome también puede observarse en pacientes con tratamientos combinados NRTI + IP. Con el cese del tratamiento con NRTI la acidosis láctica, los trastornos metabólicos y la sintomatología mejoraron en la mayoría de los pacientes pero en un periodo prolongado de tiempo (se normalizaron los niveles de ácido láctico en una media de 3 meses). Los autores sugieren la monitorización de los nive-

les de ácido láctico en pacientes en tratamiento con NRTI especialmente si desarrollan lipoatrofia, pérdida de peso o insuficiencia hepática.

Comentario: Las complicaciones a largo plazo del tratamiento AR están aun por determinar. El síndrome de lipodistrofia con sus variantes según sea producido por IP o por NRTI es una muestra tangible de ello. La infección por el VIH está cambiando, cada vez hay medicamentos más eficaces y por tanto, menos infecciones oportunistas. En cambio hay más efectos adversos en relación con la medicación, más interacciones, en definitiva, más yatrogenia. Los médicos que nos dedicamos al tratamiento del VIH cada vez somos menos infectólogos y más "efectosecundariólogos" si no, basta oír de qué se quejan los enfermos. **Jesús Canuet Quintero.**

Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. AIDS 2000; 14: 25-32.

Subscripción gratuita. Si desea recibir periódicamente **Avances en Enfermedades Infecciosas** envíe el cuestionario de subscripción adjunto adecuadamente relleno por correo a Secretaría Técnica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, calle Reposo 6, bajo 6, 41002 Sevilla., por FAX al número 954389553 o toda la información contenida en el cuestionario de subscripción por e-mail a st.saei@arrakis.es. Depósito Legal SE-99-2000.

ISSN 1576-3129. Todos los derechos reservados.

Nombre: _____
 Dirección: _____
 Ciudad: _____ C.P.: _____
 Provincia: _____ País: _____
 Teléfono: _____
 Correo electrónico: _____

Centro de Trabajo: _____
 Especialidad: _____
 Servicio/Unidad: _____
 Dirección: _____
 Ciudad: _____ C.P.: _____
 Provincia: _____ País: _____

Avances en Enfermedades Infecciosas es un boletín de comentarios independientes sobre avances notables y de difusión reciente sobre 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. Se evalúan, entre otras, las siguientes publicaciones: AIDS, Annals of Internal Medicine, Antimicrobial Agent and Chemotherapy, Clinical Infectious Diseases, Infection Control and Hospital Epidemiology, JAMA, Lancet y New England Journal of Medicine.

Con la colaboración de

