



# AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

## CONTENIDO ■ Volumen 2, número 2 ■ Marzo - Abril 2001

El tratamiento estándar de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH: una reflexión sobre sus fundamentos .....	9
Nuevas pautas de profilaxis para la malaria .....	9
¿Deben aislarse los pacientes con tuberculosis? .....	10
Un hito importante en el tratamiento de los pacientes con sepsis grave .....	10
Bacteriemias por Estafilococos coagulasa-negativos, lo clásico frente a lo nuevo .....	11
Tobramicina inhalada en pacientes con bronquiectasias y colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . El largo camino entre la significación estadística y la relevancia clínica .....	11
¿Tenemos que “reservar” las nuevas quinolonas? .....	12
Enfermedad hepática crónica en pacientes infectados por VIH: un compromiso urgente de afrontar .....	12
Complicaciones neurológicas de la Endocarditis Infecciosa: ¿Son predecibles, son evitables? .....	13
¿Debemos revisar ya la forma de administrar la anfotericina B? .....	13
¿Qué es mejor en un tratamiento antiretroviral que fracasa? Mantenerlo o descansar .....	14
Reacciones pirogénicas asociadas a aminoglucósidos, hay que tenerlas en cuenta .....	14
Colonización de úlceras cutáneas crónicas implica mayor riesgo de bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina .....	15
<i>Pneumocystis carinii</i> en niños: aclarando el oscuro origen de un viejo conocido .....	15
El contacto americano .....	15

### El tratamiento estándar de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH: una reflexión sobre sus fundamentos

Este artículo, más que un estudio sistemático, es una reflexión acerca de los fundamentos en que basamos la idea de que el tratamiento durante seis meses de la tuberculosis no es adecuado en los pacientes infectados por el VIH. Hasta el momento actual el determinante de dicha idea ha sido el encontrar una alta tasa de recidiva en los pacientes infectados por el VIH tratados con pautas de seis meses. Se revisan los seis estudios sobre este aspecto en pacientes con infección por el VIH y los tres en pacientes sin ella. La diferente metodología, pautas, seguimiento y objetivos de los estudios impiden una aproximación al problema mediante metaanálisis. Esas mismas diferencias impiden una comparabilidad adecuada de los estudios incluso

desde un punto de vista no cuantitativo. Además existe una importante limitación en la interpretación de los resultados al no haberse llevado a cabo análisis según intención de tratar. En estas circunstancias el nudo de la cuestión ha venido siendo el considerar que el porcentaje de pacientes sin infección por VIH y que completan tratamiento que presentan recidiva es aceptable (<5%), mientras que en los pacientes coinfectados ha sido más variable (0-10%). Pero esta forma de pensar esta actualmente puesta en tela de juicio por estudios basados en técnicas de RFLP en los que se describen una tasa inesperadamente alta de reinfecciones en pacientes con infección por VIH que completan un tratamiento tuberculostático correctamente. Sigue por tanto existiendo necesidad de estudios para contestar a la pregunta sobre si seis meses de tratamiento tuberculostático son adecuados en pacientes con infección por el VIH. Con independencia de que será necesaria una metodología que permita luego

una valoración cuantitativa conjunta de los estudios que se realicen, la tasa de recidiva no parece fundamentar suficientemente la mejor elección. Las técnicas de RFLP serán de gran ayuda para evitar la confusión entre reinfección y recidiva. En distintos lugares cabe esperar que las tasas de recidiva tras un tratamiento dado sean similares, pero la de reinfección serán variables y dependerán de la prevalencia de tuberculosis en el ámbito en que se realice el estudio. **Ignacio Moreno Maqueda.**

*A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: Differences in study outcomes. Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 623-632.*

### Nuevas pautas de profilaxis para la malaria

Se trata de un estudio doble ciego sobre más de 1000 viajeros a zonas

**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.*

endémicas de malaria. Los viajeros se "randomizaron" en 2 brazos: uno con atovaquona-proguanil (Malarone) y placebo de cloroquina-proguanil (CP) y otro con la combinación contraria. Se analizaron los resultados a los 7 días de regresar del viaje. No hubo ningún caso de paludismo y se comunicó como mínimo una reacción adversa en el 61% de los pacientes con Malarone y en el 64% de los que tomaron cloroquina-proguanil. Las reacciones considera-

das moderadas y/o severas se vieron en el 7% de los casos en el grupo de Malarone y en el 11% en el de CP ( $p < 0.05$ ). En cuanto a las reacciones adversas gastrointestinales, éstas se comunicaron en el 12% vs 20% de los casos respectivamente ( $p < 0.001$ ). Los autores concluyen que la eficacia profiláctica fue del 100% y que los 2 preparados se toleraron de forma parecida pero el grupo de Malarone tuvo significativamente menos efectos secundarios moderados-severos que el de CP.

**Comentario:** Cada vez se describen más fracasos de la pauta de profilaxis con cloroquina-proguanil en áreas endémicas de paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina y las alternativas, doxiciclina y mefloquina, tienen múltiples efectos secundarios y son mal toleradas.

"Malarone®" es un nuevo fármaco antimalárico que combina atovaquona y proguanil. El efecto sinérgico de esta asociación aumenta la eficacia profiláctica por encima del 95% y es bien tolerado como muestra este estudio. Por tanto Malarone en una buena alternativa cuando haya contraindicaciones o intolerancia con mefloquina o doxiciclina, sobre todo en residentes en países con malaria endémica que requieren periodos de profilaxis prolongados (misioneros y cooperantes). Es menos conocido su efecto sobre viajeros esporádicos no inmunes. **Ángel Domínguez Castellano.** *Hogh B, Clarke PD, Camus D, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune traveler: a randomised, double-blind study. Lancet 2000; 356: 1888-1894.*

### ¿Deben aislarse los pacientes con tuberculosis?

Para evaluar la eficacia del aislamiento de los pacientes con tuberculosis, los autores estudian a 32 pacientes con tuberculosis activa. Se valoraron el resultado de la tinción de Zielh, del cultivo y los datos de mejoría clínica. En el momento

de la negativización, 14 de 32 pacientes (43,75 %) permanecía con cultivos positivos. Por el contrario, en los 18 pacientes restantes los cultivos negativos precedieron a la negativización del esputo en unos 7 días. Los pacientes con cultivo negativo ganaron peso más rápidamente y quedaron afebriles antes, tuvieron menos tos y menos afectación radiológica que los paciente con cultivos positivos. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa dado lo pequeño de la muestra. Los autores concluyen que la negativización del esputo no elimina completamente el riesgo de transmisión de la tuberculosis, ya que un 44% de los pacientes mantiene cultivos positivos a pesar de la negativización del esputo. La decisión de suspender el aislamiento debería basarse no solo en el examen del esputo sino en otros factores como la mejoría clínica (peso, tos, fiebre) y la severidad de las lesiones radiológicas iniciales.

**Comentario:** El estudio es pobre en número de casos y en análisis metodológico, pero defiende una filosofía que comparto. Frente a los que defienden el alta precoz o incluso no ingresar a estos enfermos, considero necesario aislar a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa y especialmente a aquellos con condiciones sociales poco aptas para un correcto aislamiento domiciliario y/o que no aseguren un buen cumplimiento terapéutico en la fase de inducción que es decisiva. **Ángel Domínguez Castellano.** *Denis V, Salord JM, Raskine L, et al. Survey of the negativacion of sputum samples in patients with active tuberculosis: what is the optimum duration for the isolation?. Ann Med Interne (Paris) 2000; 151: 618-623.*

### Un hito importante en el tratamiento de los pacientes con sepsis grave

Desde Julio de 1998 a Junio de 2000 fue llevado a cabo este amplio ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doblemente enmascarado,

en el que participaron 164 hospitales de 11 países distribuidos por los cuatro continentes habitados. Estaba previsto reclutar 2280 pacientes con sepsis y disfunción orgánica (aplicando criterios de inclusión bien definidos) para analizar la mortalidad a corto plazo en dos grupos: A) tratados con proteína C humana recombinante (dotrecogin-a-activado) por vía IV durante 4 días y B) control con placebo. Ambos grupos eran similares en cuanto a características demográficas, puntuación en el APACHE II, microbiología, disfunción orgánica, etc. En el análisis programado de los primeros 1520 casos se observó una considerable ventaja del fármaco sobre el placebo, lo que obligó a interrumpir la inclusión y limitó el análisis a 1690 enfermos. En el grupo A la mortalidad fue del 24,7 % a los 28 días y en el grupo B, del 30,8 % ( $p=0,005$ ). Los análisis pusieron de manifiesto una disminución de los niveles sanguíneos de IL-6 y de dímero D en el grupo tratado. El único efecto indeseable grave posiblemente atribuible al dotrecogin fue la hemorragia clínicamente importante, observada en el 3,5 % del grupo A frente al 2 % del grupo B ( $p=0,06$ ).

**Comentario:** La sepsis grave continúa causando una elevada mortalidad, por lo que, a lo largo de los últimos 15 años, se ha intentado modular la inflamación sistémica que la caracteriza. Corticoides a dosis altas, anticuerpos monoclonales contra la endotoxina y diversos antagonistas del FNT y de la IL-1 han sido ensayados sin éxito. La proteína C activada goza de propiedades tanto antiinflamatorias como antitrombóticas, habiéndose observado reducción de sus niveles durante la sepsis. El presente trabajo demuestra que su administración permite salvar a un paciente séptico por cada 16 tratados a costa de una toxicidad aceptable en este grave contexto: una hemorragia importante por cada 66 tratamientos. Estos resultados están avalados no solo por el considerable tamaño de la serie sino también por el rigor metodológico del diseño y el análisis. Esperemos que se trate del comien-

zo de una nueva fase de la lucha del hombre contra la sepsis, una guerra en la que no se habían producido avances clínicos relevantes desde la introducción de los modernos antimicrobianos. **Salvador Pérez Cortés.**

*Gordon R. Bernard, Jean-Louis Vincent, Pierre-Francois Laterre, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Eng J Med 2001; 344: 699-709.*

*Michael A. Matthay. Severe sepsis: A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. N Eng J Med 2001; 344: 759-762.*

### Bacteriemias por Estafilococos coagulasa-negativos, lo clásico frente a lo nuevo

Este estudio realizado en un hospital de Boston entre abril y octubre de 1997 contrasta los criterios clínicos y microbiológicos usados para diferenciar si dos o más hemocultivos donde han crecido estafilococos coagulasa-negativo corresponden a una verdadera bacteriemia o a una contaminación cutánea. Los criterios clínicos usados para definir una auténtica bacteriemia fueron: a) Los criterios definidos por los Centers for Diseases Control. b) El diagnóstico de bacteriemia escrito en el historial del enfermo. c) El uso de tratamiento antibiótico durante más de 4 días. Las técnicas microbiológicas empleadas fueron técnicas de biología molecular que permiten distinguir si varios hemocultivos positivos corresponden o no a la misma cepa infectante: electroforesis en gel de campo pulsátil y PCR. La muestra estaba constituida por 106 hemocultivos positivos para estafilococos coagulasa-negativos procedentes de 42 pacientes. Utilizando las técnicas de tipaje molecular el 45 % de las bacteriemias correspondieron a la misma cepa. El grado de coincidencia cuando se compararon criterios clínicos y el tipaje molecular fue bajo (rango de coincidencias del 50-57 %, rango

de kappa 0,01 a 0,15). Los errores fueron tanto por la presencia de falsos positivos como de falsos negativos. La coincidencia fue mayor si 3 o más hemocultivos resultaban positivos que si sólo lo era uno. Los autores concluyen que los criterios clínicos usados para determinar si una bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos es verdadera o simple contaminación (y por tanto si el uso de vancomicina para su tratamiento ha sido correctamente indicado) se relacionan mal con los resultados de las pruebas de tipaje molecular. Esto puede ser debido a falta de sensibilidad de los criterios clínicos o a que, en verdaderas bacteriemias, pueden aislarse diferentes cepas de la misma bacteria.

**Comentario:** Las técnicas de tipaje molecular están abriendo nuevas puertas para el conocimiento de como se diseminan las cepas y probablemente obliguen a la modificación de criterios establecidos. En este estudio, el número de pacientes es escaso pero las conclusiones parecen claras: siguiendo los criterios clínicos se diagnostican mal la bacteriemias por estafilococos coagulasa-negativos y por tanto se tratan de forma inapropiada. Lo cual es más inquietante se tiene en cuenta que los antibióticos de elección son los glucopéptidos que no son precisamente atóxicos. **Jesús Canueto Quintero.**

*Seo SK, Venkataraman L, DeGiro-lami P, Samore M. Molecular typing of coagulase-negative Staphylococci from blood culture. Does not correlate with clinical criteria for true bacteremia. Am J Med 2000; 109: 697-704.*

### Tobramicina inhalada en pacientes con bronquiectasias y colonización por Pseudomonas aeruginosa. El largo camino entre la significación estadística y la relevancia clínica

En pacientes con bronquiectasias la colonización respiratoria por

*Pseudomonas aeruginosa* se asocia a deterioro más rápido de la función pulmonar. En este estudio se analiza, mediante un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo la eficacia y la seguridad de la tobramicina en solución para inhalación (TSI) frente a placebo, en 74 pacientes con bronquiectasias, expectoración purulenta y >104 ufc/gr de *Pseudomonas* en esputo. La eficacia se valoró mediante: 1) Cambio, entre la semana 0-4, en la densidad de ufc en esputo. 2) La misma diferencia entre la semana 2-6. 3) Mejoría clínica apreciada por el observador. 4) Cambios en el FEV1. Treinta y siete pacientes se autoadministraron, durante 4 semanas, 300 mg de tobramicina dos veces en nebulizador. El seguimiento duró hasta dos semanas después de suspender la medicación. A las 4 semanas, en el grupo tratado, la densidad media de ufc descendió 4,54 log y no se modificó en el grupo placebo (GP). En la sexta semana, tras dos semanas sin tratamiento, en el 35% de los pacientes con TSI desapareció la colonización, pero en el resto aumentó la densidad de ufc. A juicio de su médico el 62% habían mejorado. El FEV1 no se modificó. La CMI de *P. aeruginosa* frente a tobramicina aumentó en el 26% de los pacientes con TSI y aparecieron resistencias en el 11%. Los pacientes tratados refirieron tos, disnea, sibilancias, y dolor torácico con más frecuencia que los del GP.

**Comentarios:** Mediante este ensayo clínico los autores demuestran la superioridad de la TSI, frente al placebo, para disminuir la densidad de *P. aeruginosa* en esputo. Aunque los resultados son estadísticamente significativos y demuestran la eficacia del tratamiento, evaluado mediante variables intermedias, su trascendencia clínica y eficacia a largo, plantean serios interrogantes. La TSI puede ser una alternativa a los antimicrobianos por vía oral o parenteral de corta duración, pero su eficacia debería analizarse en estudios más prolongados con variables clínicas. El elevado porcentaje de efectos secundarios, el riesgo que

supone la aparición de resistencias y el incremento de la densidad de la colonización a las dos semanas de interrumpir el tratamiento, hacen abrigar pocas esperanzas sobre su utilidad en tratamientos prolongados.

**Ignacio Suárez Lozano.**  
*Barker AF et al. Tobramycin Solution for Inhalation Reduces Sputum Pseudomonas aeruginosa Density in Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162: 481-485*

### ¿Tenemos que "reservar" las nuevas quinolonas?

¿Qué Quinolonas tienen más probabilidades de favorecer las resistencias?. El autor hace un análisis del problema basándose en los resultados de los estudios microbiológicos de laboratorio. Así, argumenta que en un modelo de resistencia basado en el acúmulo escalonado de mutaciones que se ve favorecido por la presencia de concentraciones subinhibitorias del antibiótico, la mejor farmacocinética de las nuevas quinolonas –que permite mayores concentraciones en todos los tejidos– y su mayor potencia –que consigue una más intensa eliminación de mutantes de sensibilidad reducida–, les otorgaría evidentes ventajas. Además, los nuevos estudios que enfrentan los antibióticos a mutantes inducidas por exposición a los mismos –que parecen más útiles para la identificación del potencial impacto ecológico, y, por tanto, de la utilidad futura de los antibióticos, que los clásicos estudios con la CIM de las cepas "wild type"– nos están demostrando que la complejidad de los mecanismos de resistencia y de sus combinaciones otorga un cierto carácter impredecible al comportamiento de cada fenotipo bacteriano y que, en general, se producen cambios en la potencia relativa a medida que se modifica la resistencia, de tal manera que las nuevas quinolonas mejoran su comportamiento relativo frente a las cepas más resistentes, expresando la idea de que su mayor potencia se asocia a una mejor protección frente a los mecanismos de resistencia. Concluye el au-

tor que, frente a las preocupaciones que existían sobre las nuevas quinolonas y su capacidad de promover el desarrollo y diseminación de resistencias, habría motivos para un prudente optimismo.

**Comentario:** El uso reflexivo de los antibióticos parece una condición indispensable para preservar su eficacia. El lanzamiento de nuevos antibióticos suele poner a prueba nuestra capacidad de contención, y exige un esfuerzo de la comunidad científica para establecer las normas de "buen uso" particulares. Una de las estrategias clásicas para retrasar la aparición de las resistencias es la de "reservar" y limitar el uso de los nuevos antibióticos para las situaciones más comprometidas. Pero afiliarse con excesiva vehemencia a este tipo de propuestas globales, definitivamente poco basadas en las pruebas científicas, además de las implicaciones clínicas que tiene, puede ser también, al menos en algunos casos –como nos recuerda este autor–, "ecológicamente" inconveniente, en el sentido de que podría ser, paradójicamente, una estrategia favorecedora de las resistencias.

**Juan Pasquau Liaño.**  
*KS Thompson. Minimizing quinolone resistance: are the new agents more or less likely to cause resistance?. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000; 45: 719-723.*

### Enfermedad hepática crónica en pacientes infectados por VIH: un compromiso urgente de afrontar

Este estudio, realizado en un hospital de 289 camas en Massachusetts, evalúa la mortalidad de todos los pacientes infectados por VIH en ese centro y sus causas en 3 periodos de tiempo: 1991, 1996 y 1998-1999. La frecuencia de muerte por enfermedad hepática crónica (EHC) en esos periodos fue de 11,5 %, 13,9 % y 50 % respectivamente (p=0,003). La presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC) fue de 75 %, 57,7 % y 93,8

%, el consumo de alcohol de 34,6 %, 36,1 % y 72,7 % ( $p=0,01$ ), suspensión de tratamiento antirretroviral (TAR) por hepatotoxicidad en 0, 5,6 % y 31,8 % respectivamente para los periodos señalados. El 55% de los pacientes infectados por VIH que murieron en 1998-1999 por EHC tenían más de 200 células CD4+/mm<sup>3</sup> y la carga viral de VIH plasmática indetectable. En este último periodo, la EHC fue la primera causa de mortalidad de los pacientes infectados por VIH.

**Comentario:** Tras la marcada disminución de infecciones oportunistas y de la notable mejoría del pronóstico inducida por el TAR, la morbilidad y mortalidad inducida por la EHC ha surgido en los países occidentales como uno de los principales problemas de los enfermos infectados por VIH y lo mostrado por este estudio es una evidencia más al respecto. La importancia de este problema es mayor si tenemos en cuenta que las causas de la EHC en esta población (VHC, alcohol, fármacos) pueden ser abordadas eficazmente, al contrario de lo que ocurre con sus consecuencias tardías (cirrosis hepática o hepatocarcinoma). Por tanto resulta una prioridad que los médicos que evalúan y tratan a pacientes infectados por VIH sean igualmente activos contra las causas de EHC en esa población.

**Manuel Torres Tortosa.**

*Bica I, McGovern B, Dhar R et al. Increasing Mortality Due to End-Stage Liver Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. Clin Infect Dis 2001; 32: 492.*

### Complicaciones neurológicas de la Endocarditis Infecciosa: ¿Son predecibles, son evitables?

A pesar de los cambios en la epidemiología, historia natural, diagnóstico y tratamiento de la Endocarditis Infecciosa (EI), la morbilidad de sus complicaciones neurológicas no se ha modificado. En las series más amplias, la incidencia de esta complicación oscila entre el 20-

40%, y con frecuencia son la primera manifestación de la enfermedad. Dado que la aparición de complicaciones neurológicas condiciona negativamente el pronóstico de la EI, los autores del presente trabajo tratan de identificar los posibles factores y/o variables que se relacionan con su aparición, lo cual permitiría definir estrategias preventivas. Se trata de un estudio retrospectivo en el que se comparan todas las características clínicas, microbiológicas diagnósticas y terapéuticas de los pacientes con y sin complicaciones neurológicas, en una cohorte de 200 pacientes que había sufrido 218 episodios de EI. La incidencia de complicaciones neurológicas fue del 25%, y permaneció estable a lo largo de los 16 años que duró el estudio (3.2-3.3 episodios/año). En el 47% de los casos fue la primera manifestación de la EI. Del conjunto de los pacientes estudiados, un 24% tuvieron episodios embólicos, 18% TIA, 7% hemorragias cerebrales, 16% meningitis, 13% cefalea, 20% encefalopatía tóxica y un 2% absceso cerebral. Las complicaciones neurológicas fueron significativamente más frecuentes en las EI causadas por *S aureus* ( $p=0.001$ ), aquellas que asentaban sobre válvula nativa ( $p=0.05$ ) y las que presentaron embolismos periféricos ( $p<0.02$ ). Por el contrario no se encontró asociación con la presencia de vegetaciones ecocardiográficas, el uso de tratamiento anti-coagulante, ni de cirugía de recambio valvular. La mortalidad a los tres primeros meses fue del 24% en los casos con complicaciones neurológicas, versus 10% en los casos sin este tipo de complicación ( $p<0.03$ ).

**Comentario:** De este trabajo parece desprenderse que la prevención de las complicaciones neurológicas en la EI es difícil, dado que casi en la mitad de ellas representan el debut de la enfermedad, que una vez instaurado el tratamiento antibiótico adecuado su frecuencia desciende rápidamente y que su recurrencia es rara. Aunque los autores no encuentran relación de las complicaciones neurológicas con la presencia de vegetaciones, solo al 46% de

los pacientes se les practicó un ecocardiograma transesofágico, lo cual podría haber sesgado los resultados. La discusión del trabajo es interesante ya que apunta datos de interés sobre el tratamiento quirúrgico en pacientes con complicaciones neurológicas y sobre la necesidad de cirugía en pacientes con un episodio embólico aislado. **Juan de Dios Colmenero Castillo.**

*Heiro MH, Nikoskelainen J Engblom E et al. Arch Intern Med 2000; 160: 2781-2787.*

### ¿Debemos revisar ya la forma de administrar la anfotericina B?

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y abierto que compara la tolerancia (y en segundo término, la eficacia) de dos formas de administrar la anfotericina B: en infusión de 4 horas (rápida) ó en infusión de 24 horas (continua). En cada rama se incluyeron 40 pacientes, la mayoría de ellos neutropénicos. La indicación se realizó por infección fúngica posible, probable ó demostrada en el 55% de los pacientes del grupo de infusión rápida y en el 71% de los de infusión continua. Ambos grupos fueron similares respecto de todas las características de interés. La frecuencia de fiebre, escalofríos ó tiritonas, y vómitos fue significativamente menor en el grupo tratado con infusión continua, y estos pacientes recibieron con menor frecuencia fármacos para tratar estos efectos adversos. La proteína C reactiva se elevó en el grupo tratado con infusión rápida durante las primeras 48 horas; Los pacientes tratados con la pauta corta tuvieron un incremento de creatinina sérica durante el periodo de estudio superior al del grupo tratado con infusión continua; el incremento en la creatinina fue reversible en todos los pacientes salvo en 2, ambos tratados con la pauta corta. En cuanto a la eficacia, las 7 muertes que hubo ocurrieron en el grupo de pauta corta, y en 3 de ellas se demostró en la autopsia infección fúngica invasiva.

**Comentario:** El mayor problema

para la utilización de anfotericina B es la tolerancia: por una parte, los efectos tóxicos directamente relacionados con la administración (fiebre, escalofríos y vómitos), y por otras, parte, la nefrotoxicidad. Así, el mayor argumento para la utilización de las formas lipídicas de anfotericina B, preparados de elevado precio, es precisamente su mejor tolerancia. Pues bien, los resultados de este ensayo han modificado este escenario: la tolerancia a la anfotericina B administrada en infusión continua es mejor que administrada en 4 horas, y parece ser similar a la encontrada en otros estudios con los preparados lipídicos (el siguiente paso sería diseñar un estudio comparativo anfotericina B convencional en la infusión continua frente a preparados lipídicos, pero no me parece muy probable que se lleve a cabo). Puede existir la duda sobre si estos resultados se mantendrían en pacientes distintos a los mayoritariamente incluidos en el ensayo, como pacientes críticos ó transplantados, sobre todo en lo referente a la nefrotoxicidad, pero parece lógico anticipar que la tolerancia de la infusión continua será también mejor que la de las pautas cortas en estos pacientes. Es cierto que el estudio no fue ciego, y esta limitación debe ser considerada, aunque parece poco probable que influyera decisivamente. En cuanto a la eficacia, no existe base teórica para pensar que la administración rápida sea más eficaz, y los resultados de este estudio (que no parecía diseñado a tal efecto, ya que en un alto porcentaje de pacientes el uso del antifúngico fue empírico) en todo caso irían a favor de la infusión continua. Por lo tanto, en mi opinión, e incluso a la espera de que puedan realizarse otros estudios, los resultados de este trabajo invitan a modificar ya la pauta de administración de anfotericina B convencional. **Jesús Rodríguez Baño.**

*Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. BMJ 2001; 322: 1-6.*

## ¿Qué es mejor en un tratamiento antiretroviral que fracasa? Mantenerlo o descansar

Estudio piloto de 23 pacientes, con un componente randomizado (16) a continuar o discontinuar el tratamiento antiretroviral y otro no randomizado (7), que abandonan el tratamiento; periodo de seguimiento 12 semanas. Resultados: El grupo de no tratados tiene una caída media de CD4 de 128 y una elevación media de  $0.84 \log/\text{mm}^3$  de CV. En el grupo de los tratados es de  $15 \text{ células}/\text{mm}^3$  y  $0.31 \log/\text{mm}^3$  respectivamente; con una diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0.001$  para la CV y  $p = 0.005$  para las células CD4. Estudios de susceptibilidad: no existe cambios en el grupo de los que mantienen tratamiento; en el grupo de los no tratados comienza a disminuir la resistencia de forma más o menos abruptamente a las 6 semanas, afecta a todos los grupos terapéuticos, y cambia a cepa wild-type a las 16 semanas. La CV se eleva y los CD4 disminuyen tras el inicio del cambio a cepa wild-type. Los cultivos de células mononucleares de los pacientes que cambian a cepas wild-type ponen de manifiesto la presencia de cepas resistentes iguales a las aisladas inicialmente.

**Comentario:** Tras la euforia del 96 entramos en la época de la yatrogenia con los trastornos metabólicos, distribución de la grasa y si bien tenemos claro lo que es la situación óptima desde el punto de vista virológico, CV ND, hay un amplio grupo 50-60% de los pacientes que no están en esta situación y que por falta de adherencia o por la severa yatrogenia podemos estar tentados de decir vamos a descansar. Este estudio piloto nos abre la puerta para entender que es lo que ocurre y que es lo que interesa. Lo que hay tras un tratamiento que fracasa son cepas con sensibilidad disminuida que tras suspender el tratamiento es sustituida por cepa wild-type con una capacidad de replicación y destrucción de CD4 claramente su-

perior a la cepa mutante y que ninguna cepa desaparece, solo ocupa el lugar que la presión farmacológica o la replicación del conjunto le permite. En definitiva que un tratamiento que fracasa es mejor que un no-tratamiento desde el punto de vista virológico e inmunológico. **Manuel Márquez Solero.**  
*Steven G. Deeks, Terri Wrin et al. Virologic and Immunologic Consequences of Discontinuing Combination Antiretroviral-drug Therapy in HIV-Infected Patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001; 344: 472-480.*

## Reacciones pirogénicas asociadas a aminoglucósidos, hay que tenerlas en cuenta

Durante el año 1998 se comunicaron en diferentes lugares reacciones pirogénicas (RP) asociadas al uso de aminoglucósidos a dosis única diaria. El objetivo del estudio fue identificar los factores de riesgo asociados a RP tras la administración de gentamicina (GN) intravenosa. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, incluyendo 152 pacientes (en 73 se administró GN en una única dosis -DU- cada 24, 36 ó 48 horas y en 79 se administró en dosis múltiple -DM- cada 8, 12 ó 16 horas). Se definió la RP como la presencia de escalofríos o temblor dentro de las tres horas siguientes a la administración de GN. Presentaron RP el 15% de los pacientes (22/152), el 79% presentó además fiebre y el 8% distress respiratorio. No hubo presencia de rash ni hipotensión. La RP apareció en el 27% (20/73) del grupo tratado con DU de GN y en el 3% del grupo de DM (RR de 10,8; IC 95% 2,6-44,7). En el grupo de DU la RP apareció en el 24% de los tratados con una dosis mediana de 6,2 mg/kg frente al 5% de los tratados con una dosis mediana de 5,3 mg/kg (RR de 4,6). La aparición de RP se relacionó directamente con la presencia de niveles elevados de endotoxina en los lotes de GN empleados (concentración mediana de endotoxina de 0,49 UE/mg de GN)

frente a niveles más bajos (0,05 UE/mg de GN) en otros lotes utilizados como controles. Todos los lotes de GN analizados presentaban niveles de endotoxina por debajo del umbral permitido por la administración sanitaria (1,7 UE/mg de GN).

**Comentario:** Queda claro la relación directa de la aparición de RP con la dosis única de GN ya que ésta aporta mayor cantidad de endotoxina por dosis que si se administra el fármaco en DM. No queda explicada el origen de las altas concentraciones de endotoxina en los lotes analizados, ya que los cultivos bacterianos de éstos fueron todos negativos. Como conclusión final los autores recomiendan revisar los niveles "teóricos" permitidos de endotoxina al modificar las dosis habituales de los fármacos empleados por vía parenteral. **Juan Corzo Delgado.**

*Buchholz U, Richards C, Murthy R, et al. Pyrogenic reactions associated with single daily dosing of intravenous Gentamicin. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 771-774.*

### Colonización de úlceras cutáneas crónicas implica mayor riesgo de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

El objetivo del estudio fue valorar si la colonización de las úlceras crónicas (UC) por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) aumenta el riesgo de bacteriemia por el mismo, así como identificar los factores de riesgo asociados. Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte con un total de 911 pacientes con UC ingresados en un hospital de agudos durante 5 años. Las UC eran debidas a decúbitos (90%), diabetes (32%) y estasis venoso (7%), en un gran número de casos el origen era multifactorial. Resultaron colonizados por SARM 166 pacientes, esta colonización se relacionó con un mayor tiempo de hospitalización y el uso de catéteres

venosos centrales. Presentaron bacteriemia por SARM el 4% del total de pacientes (36/911) y el 17% de los colonizados (28/166). En el grupo de pacientes colonizados el riesgo relativo de bacteriemia fue de 16 (IC 95% 6-45), relacionándose exclusivamente con la presencia de catéteres venosos centrales. La colonización se detectó hasta 7 días antes de la detección de la bacteriemia.

**Comentario:** A los ya conocidos factores de riesgo para infección por SARM se añade el de presencia de UC colonizadas. El riesgo para bacteriemias en estos pacientes (RR 16) se aproxima al existente en pacientes hospitalizados en unidades intensivas que son portadores nasales de SARM (RR 20). A pesar de las deficiencias metodológicas del estudio (cohorte retrospectiva, análisis estadístico bivalente), se resalta la importancia de la detección de colonización por SARM en un importante grupo de pacientes, tanto cuantitativa como cualitativamente, como son aquellos con UC. Queda por definir la estrategia a seguir (antibioterapia, decontaminación ¿?), si bien parece claro que lo inicial debería de ser una estrecha selección y cuidados de los catéteres venosos utilizados en estos enfermos. **Juan Corzo Delgado.**  
*Rogmann MC, Siddiqui A, Playrance K, Standiford H. MRSA colonization and the risk of MRSA bacteraemia in hospitalized patients with chronic ulcers. J Hosp Infect 2001; 47: 98-103.*

### *Pneumocystis carinii* en niños: aclarando el oscuro origen de un viejo conocido

Estudio realizado en Santiago de Chile sobre una cohorte de 107 niños sanos y seguidos desde 1 mes hasta los 2 años edad. Se tomaron muestras séricas cada 2 meses para determinación de Ac. frente a *Pneumocystis carinii* y aspirados nasofaríngeos cada que hubo clínica de infección respiratoria (IR) para detección de DNA de *P carinii* por

técnicas de ampliación genética. *P carinii* fue identificado en secreciones nasofaríngeas en el 32% de niños con IR leve. No hubo patrón clínico distintivo para los niños *P carinii* positivos excepto mayor frecuencia de episodios de apnea (12,5% vs. 0%; p=0,002). La detección de anticuerpos frente a *P carinii* fue aumentando paulatinamente hasta el 84,8% a los 20 meses de edad.

**Comentario:** Este interesante y original estudio corrobora el hecho ya conocido de que la infección primaria por *P carinii* ocurre amplia y precozmente y que los episodios que afectan a pacientes adultos inmunocomprometidos pueden ser reactivaciones de infecciones latentes. Pero además el trabajo sugiere que *P carinii* puede ser la causa de muchas infecciones respiratorias leves en la infancia aunque no se encontró clínica específica excepto episodios de apnea. También se comprueba que la infección primaria por *P carinii* puede ser detectada con técnicas no invasivas y que es asintomática en el 20% de las ocasiones. Se sugiere que los niños sanos pueden ser un reservorio importante para la transmisión de *P carinii* a individuos susceptibles, aunque este hecho no nos parece tan evidente ni tan trascendente como los autores parecen destacar. **Manuel Torres Tortosa.**  
*Vargas sl, Hughes WT, Santolaya ME et al. Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. Clin Infect Dis 2001; 32: 855.*

### El contacto americano

Los programas de estudio de contactos de pacientes con tuberculosis (TB) suelen basarse más en recomendaciones de expertos que en auténticos datos que demuestren su eficacia. Este estudio, que es una excepción, realizado por los Centers for Diseases Control analizó de forma retrospectiva los datos clínicos y epidemiológicos de 1.080 pacientes con TB bacilífera entre julio de 1996 y junio de 1997. Recogieron datos de un total de 6.225 contactos, una media de 4 contactos por paciente. Detectaron TB activa en el 2% de

ellos, principalmente indigentes y niños menores de 6 años. Entre los que no tenían TB activa, 1.725 contactos fueron PPD positivos. El 74 % comenzó una pauta preventiva, generalmente con isoniazida, que finalizaron el 56 % . Los contactos domiciliarios de pacientes altamente bacilíferos y con formas cavitadas tuvieron más probabilidad de dar una reacción positiva con el test de Mantoux. Las actuaciones recomendadas por los autores para mejorar el rendimiento de los estudios de contactos fueron: 1.- Intensificar el estudio de contactos en formas cavitadas y multirresistentes de TB. 2.- Visitar el domicilio del caso índice para descubrir otros contactos no declarados por los pacientes, fundamentalmente niños. 3.- Recoger la fecha del último contacto con el caso índice para no perder las conversiones que de otra forma podrían

pasar como PPD (-). 4.- El uso de terapia directamente observada incrementó la posibilidad de completar la terapia preventiva. Es interesante reseñar que aunque la práctica habitual en el esquema de trabajo empleado fuera no iniciar tratamiento preventivo hasta no recibir la sensibilidad de la cepa del caso origen, el 20 % de los contactos de pacientes con TB resistentes a la isoniazida y el 44 % de los contactos de TB multirresistentes recibieron pautas con isoniazida.

**Comentario:** Este artículo es una descripción retrospectiva de los resultados obtenidos tras estudiar 1.080 contactos de pacientes con TB bacilífera en Estados Unidos. Es un trabajo exhaustivo y lleno de datos, una muestra más de que la

lucha contra la TB requiere una metodología propia de perro de presa para descubrir enfermos, detectar pacientes incumplidores y buscar contactos. Posiblemente sea el único camino para disminuir la incidencia de esta enfermedad. Además, este estudio aporta un dato incontestable y un beneficio inmediato de este tipo de programas a veces tan criticados: se evita la diseminación de un número no despreciable de TB (2 % de los contactos, en este caso) no detectadas hasta el momento. **Jesús Canueto Quintero.**

*Marks SM, Taylor Z, Qualls NL et al. Outcomes of contact investigation of infectious tuberculosis patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2033-2038.*

Subscripción gratuita. Si desea recibir periódicamente **Avances en Enfermedades Infecciosas** envíe el cuestionario de subscripción adjunto adecuadamente rellenado 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](mailto: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 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. 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

