



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

CONTENIDO ■ Volumen 3, número 2 ■ Marzo - Abril 2002

La endocarditis infecciosa del nuevo milenio	9
Estrategias para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente	9
Voriconazol o Azolanfotericina	10
Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> : grave enfermedad, tema inagotable	11
Toxicidad hepática por nevirapina: en quiénes, cuándo y cómo ocurre	11
La "enfermedad del sueño" también puede afectar a viajeros occidentales	12
Nefrotoxicidad asociada a anfotericina B, ¿podemos predecirla?	12
¿Cuándo cambiar los sistemas de infusión intravenosa para disminuir el riesgo de infección?	13
Acidosis láctica por nucleosidos muy rara pero muy grave	13
La discreta eficacia de las vacunas conjugadas frente a <i>Staphylococcus aureus</i> en pacientes hemodializados	13
¿Que lugar ocupa la infección reciente en la enfermedad tuberculosa?	14
¿Un nuevo marcador pronóstico de la aspergilosis invasora?	14
¡Aseos del hospital: peligro de aspergilosis!	15
Riesgo de la cirugía ginecológica en mujeres infectadas por el VIH	15

La endocarditis infecciosa del nuevo milenio

Estudio prospectivo realizado en el hospital Gregorio Marañón de Madrid evaluándose todos los episodios de endocarditis infecciosa (EI) durante 32 meses consecutivos. Se incluyeron 109 episodios lo que supuso una incidencia de 6,4 casos por 100.000 habitantes/año, 0,8 casos por 1.000 ingresos y el 3,5 % de todos los episodios de bacteriemia significativa. Cincuenta y dos episodios ocurrieron sobre válvula nativa (EVN), 39 en usuarios a drogas intravenosas (UDIV) y 18 sobre válvula protésica (EVP). El 33 % de los pacientes estaban infectados por VIH y el 15,6 % tenían diabetes. Los criterios de Durack fueron los más útiles en el diagnóstico. En el 80 % la clínica de la enfermedad comenzó en el mes previo al diagnóstico. En el 60,5 % la EI fue de localización izquierda y en el 39,5 % derecha. La tricúspide se afectó en un 37,6 %, la mitral en 25,7 % y la aórtica en 19,2 %. Los organismos predominantes causales fueron los estafilococos (58,7 %); *S aureus* fue el agente causal más frecuente tanto

en UDIV como en EVN. Los estreptococos produjeron el 15,6 % de los casos y en el 13,7 % los hemocultivos fueron negativos. La ecocardiografía transtorácica fue mucho más rentable en el diagnóstico que la transtorácica. El 22 % de los casos fueron nosocomiales. Se indicó cirugía en el 42 %. La mortalidad relacionada con EI fue del 25,7 %. La infección por VIH no influyó en la evolución de los enfermos. La presencia de insuficiencia cardíaca, EVP precoz e insuficiencia renal aguda fueron las variables con peor pronóstico de forma independiente.

Comentario: Este trabajo tiene la ventaja de haber podido reunir una serie suficiente en un corto espacio de tiempo y estar realizado en un centro que atiende a todo tipo de pacientes (UDIV, infección por VIH, cirugía cardíaca, trasplantados de órgano sólido, etc) y por tanto es una buena oportunidad para identificar una fotografía actual de una clásica enfermedad acompañada de una descripción clínica casi mitificada. Así es que en nuestro entorno la condición subyacente más frecuente es el UDIV aunque también la EI puede ser adquirida en el hos-

pital, los gérmenes productores más frecuentes son estafilococos, las manifestaciones cutáneas son escasas, las válvulas tricúspide y mitral son las más afectadas, la ecocardiografía transtorácica y los hemocultivos son las herramientas diagnósticas sobre las que se basa el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad y la cirugía es frecuentemente necesaria. La mortalidad de este proceso continua siendo elevada y este claro estudio tiene además la virtud de transmitirnos que variables influyeron negativamente sobre el pronóstico de los pacientes. Y otro tópico queda definitivamente aclarado: la infección por el VIH no condiciona ni la clínica ni la evolución de la EI. **Manuel Torres Tortosa.** *E Bouza, A Menasalvas, P Muñoz et al. Infective endocarditis. A prospective study at the end of the twentieth century. New predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 298-307.*

Estrategias para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente

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. Jesús María Gómez Mateos***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.***Dr. Fernando Lozano de León***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. 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 Linaño***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.*

En los primeros años de la década de los 90 el estado de Florida (EEUU) registró un incremento en el número de casos de tuberculosis multirresistente (MDR-TB). Este incremento se relacionó en parte con la inmigración procedente de zonas con mayores tasas de resistencias, con la aparición de epidemias nosocomiales de MDR-TB, con la infección por el VIH y con el empleo de terapias previas inadecuadas. Este estudio recoge los 81 casos de

MDR-TB identificados en el estado de Florida entre 1994 y 1997. El 53 % de los casos fueron resistencias adquiridas y el 47 % resistencias primarias. La mortalidad global fue del 32 %. Los pacientes fueron resistentes a una media de $4,8 \pm 2,4$ drogas antituberculosas y el 57 % completaron adecuadamente el tratamiento. Uno de los objetivos del estudio fue comparar la evolución de los pacientes que fueron ingresados al menos temporalmente en un centro especializado en el tratamiento de la tuberculosis: el A.G.-Holley State Tuberculosis Hospital (48 % de los casos) con los que realizaron la terapia y el seguimiento en otras unidades ambulatorias menos especializadas (52 %). En los pacientes del primer grupo la mediana de duración del ingreso fue de 270 días (rango 5-1601 días) de los que nueve tuvieron que permanecer ingresados la totalidad de la duración del tratamiento. Estos pacientes completaron con mayor frecuencia la pauta antituberculosa (79 %) a pesar de ser un grupo con mayores dificultades terapéuticas que los tratados ambulatoriamente con una atención menos especializada (48 %). Estos últimos recibieron un número significativamente menor de drogas antituberculosas eficaces: $2,87 \pm 1,26$ (por debajo de las recomendadas de los CDC de utilizar al menos 3 drogas sensibles) vs $5,51 \pm 1,68$, $p < 0,001$ y frecuentemente tratamientos de duración subóptima lo que implicó terapias menos agresivas y consecuentemente peor pronóstico. Los autores concluyen que los pacientes con MDR-TB deben recibir tratamiento realizado por médicos expertos mediante ingresos al menos temporales en centros especializados.

Comentario: La MDR-TB constituye un problema sanitario de primer orden al tratarse de una enfermedad contagiosa y con alta mortalidad fundamentalmente en pacientes infectados por el VIH. Tiene una alta relación con la marginación social y su tratamiento es complejo, prolongado y requiera medidas excepcionales para su control. Según los autores la supervisión por

médicos expertos y el ingreso hospitalario tan prolongado como sea necesario son bazas que juegan a favor de la salud del paciente y de la comunidad. **Jesús Canueto Quintero.**

Narita M, Alonso P, Lauzardo M et al. Treatment experience of multi-drug resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997 experience. Chest 2001; 120: 343-348.

Voriconazol o Azolanfotericina

Voriconazol aún a la actividad de los azoles frente a las levaduras, su buena tolerancia y la administración oral e iv., con su actividad frente a los hongos filamentosos. En este estudio abierto, aleatorio y multicéntrico se compara su eficacia y seguridad frente a la anfotericina liposomal en el tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia y fiebre persistente después de 4 días de tratamiento antibacteriano empírico. La dosis de anfotericina liposomal fue de 3 mg/kg/día y la de voriconazol de 6 mg/12 h iv. el primer día continuando con 3 mg/12 h iv. pudiendo seguir con 200 mg/día vo. después de 3 días iv. Los principales resultados del estudio son: a) el voriconazol redujo la incidencia de infecciones fúngicas invasoras durante el tratamiento (8 vs 21) especialmente en el subgrupo de alto riesgo (TAMO y recidiva de leucemia) 1,4% vs 9,2%. b) No hubo diferencias en la frecuencia de respuesta de la fiebre al tratamiento (26% vs. 30%) ni tampoco en la supervivencia. c) El número de abandonos por toxicidad fue elevado en ambos grupos (19% vs. 23%). Voriconazol producía con más frecuencia alteraciones transitorias de la percepción de la luz; mientras que la AB tenía más reacciones relacionadas con la infusión. d) Voriconazol redujo la duración del ingreso en los pacientes de alto riesgo. **Comentario:** Estos resultados convierten a voriconazol en una alternativa más para el tratamiento antifúngico empírico de los pacientes con neutropenia y fiebre persistente. Confirman la pobre respuesta de la

fiebre al tratamiento antifúngico empírico de este síndrome, del que seguimos sin saber qué es lo que estamos tratando. Pero este estudio no vale para establecer la eficacia de un antifúngico que se ha indicado de forma empírica, que tiene como punto final "la apirexia" y que solo se alcanza el diagnóstico de micosis invasora en el 2,2% (19 de 837) de los pacientes tratados, aunque se diga en el *New England Journal of Medicine*. **José Miguel Cisneros Herreros.**

Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002; 346: 225-234.

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: grave enfermedad, tema inagotable

Estudio prospectivo realizado en 4 hospitales daneses donde se estudiaron todos los episodios de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) diagnosticados durante 2 años consecutivos. Se incluyeron 278 episodios de BSA, 53 % nosocomiales y 47 % comunitarios. La edad media fue de 64 a. (rango 0 a 94), el 24 % tenían algún tipo de cáncer, el 23 % recibían inmunosupresores, el 11 % estaban en programa de hemodiálisis, 16 % eran diabéticos y 8 % usuarios de drogas intravenosas. Sólo el 3 % de las cepas fueron resistentes a meticilina. La distribución de los focos de origen fue catéter iv 24 %, piel 21 %, respiratorio 15 %, urinario 13 %, herida postoperatoria 9 % otros 6 % y desconocido 12%. Endocarditis, osteomielitis, artritis y meningitis fueron considerados focos secundarios si no estaban precedidos por cirugía. Los focos de infección identificados (de origen o secundarios) se clasificaron en no erradicables y erradicables y estos últimos en no erradicados y erradicados. La mortalidad global fue del 34 %. Un modelo de regresión logística mostró que los factores que

se relacionaron con mayor mortalidad de forma independiente fueron foco no erradicado, shock séptico, dosis total diaria de dicloxacilina sódica < 4 gr, y edad > 60 a. Los factores relacionados con la recurrencia de la BSA fueron la dosis total diaria < 3 gr y la presencia de foco secundario.

Comentario: Las aportaciones que nos parecen interesantes de este estudio son el demostrar la importancia que tiene erradicar los focos supurativos locales siempre que sea posible y emplear los antibióticos de primera elección de forma correcta para mejorar el pronóstico de una infección tan severa como la BSA. Por contra, la exposición de los resultados es algo confusa, se utilizan parámetros farmacocinéticos que luego fueron de escasa utilidad en la valoración pronóstica de los pacientes y se utiliza como definición de muerte relacionada con la BSA la que ocurrió 5 semanas después de la toma de los hemocultivos sin otra valoración causal entre el fallecimiento y la infección. **Manuel Torres Tortosa.**

Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F et al. Treatment and Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia. A prospective study of 278 cases. Arch Intern Med 2002; 162: 25-32.

Toxicidad hepática por nevirapina: en quiénes, cuándo y cómo ocurre

Dos recientes estudios han contribuido notablemente al conocimiento de la hepatotoxicidad por nevirapina (NVP) y de sus factores predisponentes. El primero de ellos, realizado por un equipo del Johns Hopkins que con anterioridad investigó sobre la hepatotoxicidad de los inhibidores de la proteasa (ver AEI, vol. 1, nº 1, Enero-Febrero 2000), incluyó una cohorte de 568 pacientes tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, 256 de ellos con NVP y 312 con efavirenz (EFV). Se registró hepatotoxicidad de grado 3 ó 4 de la OMS en 15,6% de los pa-

cientes del grupo de NVP y en 8% de los del EFV, constatándose, además, que sólo 32% de los casos producidos por NVP y 50% por EFV ocurrieron durante el primer año de tratamiento con tales fármacos. El análisis multivariado identificó los siguientes factores de riesgo: uso concomitante de inhibidores de la proteasa, infección por VHC o VHB, ganancia de CD4 \geq 50/mL, y tratamiento con NVP. Dos importantes limitaciones de este estudio son el no haber tenido en cuenta el consumo de alcohol y no haber determinado concentraciones plasmáticas de NVP y EFV.

El segundo, un estudio de casos y controles con 70 pacientes tratados con NVP, realizado por el grupo del Hospital Carlos III, ha comunicado que la mediana de aparición de toxicidad hepática fue 6,1 meses, que las concentraciones plasmáticas de NVP fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron hepatotoxicidad, y que los factores de riesgo para el desarrollo de ésta fueron la infección por el VHC (RR:11,7) y concentraciones plasmáticas elevadas de NVP (RR:1,7). Estas últimas fueron superiores a 6 mg/ml en 92% de los casos de hepatotoxicidad.

Comentario: Ambos trabajos demuestran que una mayoría de los casos de hepatotoxicidad por NVP aparecen tardíamente, como ya reportaron el año pasado Esteban Martínez y cols., y que la infección por el VHC, al igual que para los inhibidores de la proteasa, constituye un importante factor de riesgo para que aparezca aquélla. El segundo de ellos, además, establece una correlación entre hepatotoxicidad y presencia de elevadas concentraciones plasmáticas de NVP. Estos resultados apoyan la hipótesis de que éste fármaco causa toxicidad hepática de dos maneras distintas: una, menos frecuente, de aparición precoz y desencadenada por un mecanismo de hipersensibilidad; la otra, más común, tardía y debida a toxicidad intrínseca del fármaco. Por ello, la estrecha monitorización de transaminasas que en la actualidad se aconseja realizar durante los tres

primeros meses de tratamiento con NVP pierde una parte importante de su razón de ser, reforzándose, por el contrario, la indicación de tratar la hepatitis crónica por VHC que, desafortunadamente, sufre una proporción muy importante de nuestros pacientes VIH positivos, pues ella constituye el principal riesgo de presentar hepatotoxicidad por NVP, EFV y otros fármacos antirretrovíricos. **Fernando Lozano de León.**

Sulkowski M, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz containing antiretroviral therapy: role of HCV and HBV infections. Hepatology 2002; 35:182-189.

González de Requena D, Núñez M, Jiménez-Nacher I et al. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002; 16: 290-291.

La "enfermedad del sueño" también puede afectar a viajeros occidentales

La tripanosomiasis africana es una enfermedad protozoaria transmitida por la mosca "tsetse" y causada por el *Trypanosoma brucei* complex, con 2 especies: el *T. brucei rhodesiense*, responsable de las formas agudas y prevalente en el este y sur de África y el *T. brucei gambiense* responsable de las formas crónicas y prevalente en el centro y oeste de África. La infección, también conocida como "enfermedad del sueño", puede extenderse al SNC en la fase final de la enfermedad, causando coma y muerte. Se trata de una infección endémica en África y solo se han descrito 15 casos en viajeros internacionales en los últimos 15 años. Sin embargo, desde Marzo del año pasado el "European Network on Imported Infectious Disease Surveillance" (TropNetEurop) ha detectado un brote de 6 pacientes (5 europeos) que adquirieron la enfermedad tras safaris a Kenia y Tanzania. Dos de estos casos, con buena respuesta al tratamiento, se describen en el presente artículo. Ambos casos tenían fiebre elevada y una lesión ulcerada edematosa en la zo-

na de la picadura. El segundo caso tenía, además, fallo multiorgánico. En ambos se practicó una punción lumbar y se descartó la afectación cerebral. La parasitemia era de alto grado y la serología, realizada por hemaglutinación, fue positiva, aunque en la segunda muestra. El tratamiento de elección es la Suramina, pero ésta no existe en Europa, por lo que ambos casos fueron tratados inicialmente con Pentamidina, que constituye uno de los tratamientos de segunda elección. En un caso se consiguió Suramina de Sudáfrica y pudo completarse el tratamiento con dicho fármaco. No obstante, la respuesta fue favorable en ambos casos.

Comentario: No existe vacuna ni se recomienda quimioprofilaxis para prevenir la tripanosomiasis africana, por esta razón deberíamos estar alerta sobre esta infrecuente pero grave infección y sospecharla cuando nos encontremos ante pacientes que presentan signos de gravedad tras un viaje al África subsahariana, una vez descartado el paludismo. Los autores refieren, además, que sería conveniente que existiera una pequeña cantidad de Suramina en los hospitales europeos de referencia. **Ángel Domínguez Castellano.** *Ripamonti D, Massari M, Arici C, et al. African Sleeping Sickness in Tourists Returning from Tanzania: The First 2 Italian Cases from a Small Outbreak among European Travelers. Clin Infect Dis 2002; 34: e18-e22.*

Nefrototoxicidad asociada a anfotericina B, ¿podemos predecirla?

El tratamiento con anfotericina B desoxicolato (AB) sigue siendo el electivo en las infecciones fúngicas, su principal limitación es la toxicidad renal (TR) que conlleva. El objetivo del estudio fue analizar la incidencia de TR asociada a AB y los factores de riesgo relacionados mediante un análisis retrospectivo de 494 pacientes adultos tratados con al menos dos dosis de AB, la mayor parte de ellos con enferme-

dad de base inmunodepresora (neoplasia sólida o hematológica o trasplantados). La mediana de la dosis total administrada de AB fue de 240 mg y el tiempo mediano de tratamiento fue de 10 días. La incidencia de TR global fue del 28% (139/494 pacientes) (creatinina \geq 1,5 mg/dl o incremento del 50% del valor basal), el 12% (58/494) presentó TR moderada (creatinina \geq 2 mg/dl o incremento del doble del basal) y el 3% (16/494) presentó TR grave (creatinina \geq 3 mg/dl o incremento del triple del basal). Los factores de riesgo asociados a la TR fueron (análisis multivariante): dosis diaria de AB superior a 35 mg, sexo varón, peso superior a 90 kg, enfermedad renal crónica y tratamiento concomitante con ciclosporina o amikacina. Los autores establecen un modelo predictivo según el cual la incidencia de TR pasaría del 8% en presencia de uno de estos factores al 18% en presencia de dos, y al 29% en presencia de tres. No hubo relación de TR con: edad, enfermedad de base (incluida diabetes), comorbilidad ni nivel basal de creatinina.

Comentario: el principal interés del estudio radica en determinar los factores de riesgo asociados a la TR de la AB y, sobretudo, en establecer un modelo teórico predictivo de dicho riesgo. Si este modelo resulta validado en otros estudios con un diseño más idóneo (estudios prospectivos, enfermos no inmunodeprimidos) podría resultar de gran interés a fin de considerar qué pacientes podrían resultar beneficiados de un tratamiento alternativo a la AB convencional (formas lipídicas de AB). Los propios autores comentan los principales inconvenientes del estudio (dosis acumuladas bajas, predominio de pacientes inmunocomprometidos y ausencia de datos sobre sobrecarga líquida y de sodio), todo ello en parte relacionado con la propia naturaleza retrospectiva del mismo. **Juan Corzo Delgado.** *Harbarth S, Stanley MS, Pestotnik SL et al. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. Am J Med 2001; 111: 528-534.*

¿Cuándo cambiar los sistemas de infusión intravenosa para disminuir el riesgo de infección?

Las recomendaciones vigentes recomiendan cambiar cada 72 horas los sistemas de infusión (SI) empleados con catéteres intravenosos centrales para disminuir el riesgo de infección. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y la relación coste / eficacia del recambio del SI cada 4-7 días (grupo A), frente al recambio clásico cada 72 horas (grupo B). Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado en 512 pacientes oncológicos con catéteres venosos centrales (el 93% no tunelizados) empleados durante al menos 48 horas, comparando la contaminación del SI entre ambos grupos. En ningún caso se emplearon catéteres protegidos con antisépticos ni antibióticos. El resultado evaluado fue la contaminación del SI (determinado mediante cultivos semicuantitativos de los catéteres y del infusato), junto con hemocultivos si el paciente presentó fiebre. En un análisis por intención de tratamiento se encontró que ambos grupos presentaron similar tasa de contaminación del SI (2% en grupo A y 3% en grupo B), si bien el nivel de colonización del SI detectado en el grupo A fue significativamente superior al del grupo B (145 unidades formadoras de colonias / ml frente a 50, $p = 0,02$). Hubo 3 episodios de bacteriemia asociada a contaminación del SI, los tres en el grupo A. Al excluir los pacientes con nutrición parenteral total, transfusiones sanguíneas y tratamiento con interleukina-2, los grupos A y B presentaron similar grado de contaminación del SI y no hubo casos asociados de bacteriemia.

Comentario: si bien el estudio se limita a un subgrupo de pacientes (pacientes oncológicos), tanto el diseño como el número de casos incluidos son adecuados para tenerlo en consideración. La enseñanza básica es obvia: en pacientes que no reciban nutrición parenteral, transfusiones de hemoderivados ni interleukina-2, el recambio del SI

puede realizarse cada 4-7 días sin aumentar el riesgo de contaminación - infección del mismo. La ventaja de esta medida en términos económicos puede ser muy significativa, especialmente de confirmarse estos datos en diferentes colectivos de pacientes que requieren terapia intravenosa. **Juan Corzo Delgado.**

Raad I, Hanna HA, Awad A, et al. Optimal frequency of changing intravenous administration sets: is it safe to prolong use beyond 72 hours?. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 136-139.

Acidosis láctica por nucleósidos muy rara pero muy grave

En este trabajo se aportan 12 casos de acidosis láctica asociada al uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y se hace una extensa revisión de los 60 casos publicados en la literatura. Datos interesantes en la presentación clínica: náuseas 40 de 51, vómitos 36 de 46, dolor abdominal 39 de 50, disnea 29 de 37, pérdida de peso 22 de 28 y parestias 12 de 15. Todos los pacientes estaban tratados con ITIAN: 48,3% d4T, 45% AZT, 25% ddI, 25% 3TC y 2% ddC. Veintisiete pacientes sólo recibían un ITIAN. La combinación más frecuente fue d4T-3TC (15 casos) y ddI-d4T (11 casos). El tiempo medio de tratamiento antirretroviral fue de 9 meses (3-20) y en los 48 pacientes en los que se determinó, el lactato estaba elevado: media 14,6 mM (4,3-70,7 mM). Se realizó biopsia hepática en 34 siendo el hallazgo más frecuente la esteatosis microvesicular. Once pacientes se trataron con cofactores o antioxidantes. Fallecieron el 57% de los 60 casos revisados y 4 de los 12 aportados por los autores. El único factor asociado a una mayor mortalidad fue el nivel de lactato mayor de 10 mM (OR 13,23; IC del 95% 2,96-59,25; $p=0,001$). La administración de cofactores y antioxidantes se asoció a una menor mor-

talidad (OR 0,17; IC del 95% 0,04-0,73; $p=0,017$).

Comentario: Los autores, de cuatro hospitales españoles, describen su experiencia en este efecto adverso del tratamiento antirretroviral y hacen una excelente revisión que incluye todos los casos aparecidos en la literatura. Esta rara enfermedad es el paradigma de la toxicidad mitocondrial por la inhibición de los ITIAN de la enzima (-DNA polimerasa. Los síntomas clínicos son muy inespecíficos y sólo un alto índice de sospecha hace que se pueda llegar al diagnóstico. Se ha asociado al uso de todos los ITIAN en mayor o menor medida aunque es el d4T el fármaco más implicado. Los autores sólo encuentran en los niveles elevados de lactato el parámetro que se asocia a una mayor mortalidad y el uso de cofactores y antioxidantes (tiamina, riboflavina, L-carnitina...) a una menor mortalidad por lo que sugieren su uso en este cuadro. Quedan todavía muchos interrogantes por dilucidar de este efecto adverso entre ellos por qué unos enfermos sí y otros no. Mientras tanto debemos conocer este raro proceso que afecta a los pacientes que se tratan con ITIAN, que aunque raro tiene una gran letalidad. Y recuerdo la máxima de un antiguo profesor: "Sólo lo que se conoce se diagnostica". ¿Cuántos pacientes andaluces han presentado acidosis láctica por ITIAN?. **Jesús Santos González Falcó V, Rodríguez D, Ribera E et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 34: 838-846.**

La discreta eficacia de las vacunas conjugadas frente a Staphylococcus aureus en pacientes hemodializados

Para estudiar la seguridad, la inmunogenicidad y la capacidad de evitar bacteriemias de una nueva vacuna antiestafilocócica se llevó a cabo en

73 centros de California un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Los sujetos del estudio fueron pacientes en hemodiálisis, una población con alta incidencia de bacteriemia por *S. aureus*. La vacuna (StaphVAX®) contenía 2 polisacáridos capsulares de esta bacteria (los tipos 5 y 8 que dan lugar al 85 % de los aislamientos de interés clínico), conjugados con un derivado recombinante y no tóxico de la exotoxina A de *P. aeruginosa* utilizado como adyuvante. Fueron incluidos 1804 sujetos, de los cuales 894 recibieron la vacuna y 910 el placebo, con un seguimiento medio de 75 semanas. No se produjeron muertes relacionables con la vacuna, pero los problemas locales, el malestar y las mialgias fueron más frecuentes en el grupo tratado. El 75 % de los pacientes vacunados adquirieron títulos de anticuerpos de al menos 80 µg/ml, los cuales aparecieron a partir de la 3ª semana, manteniéndose durante más de 10 meses. En el grupo placebo aparecieron 26 bacteriemias por cada 627 pacientes y año, mientras que en el grupo tratado se observaron 11 por cada 619 pacientes y año ($p = 0,02$).

Comentario: Las infecciones nosocomiales por *S. aureus* determinan una importante morbimortalidad, prolongación de estancias y aumento de costes, por lo que las estrategias para reducir su incidencia son de gran relevancia. Una sola dosis de la vacuna ensayada en este trabajo fue capaz de inducir la producción sostenida de anticuerpos a títulos considerados protectores en la mayoría de los sujetos tratados, lo cual se asoció a una reducción del 57 % en el número de bacteriemias. Dicho de otra forma, se evitó un episodio de bacteriemia por cada 40 pacientes vacunados. La eficacia clínica de esta vacuna es pues muy mejorable. Cabe señalar, según estudios previos, que las vacunas antiestafilocócicas determinan títulos de anticuerpos dos veces superiores en las personas inmunocompetentes con respecto a los que se obtienen en sujetos hemodializados, por lo que resulta verosímil que la eficacia del StaphVAX® u otros prepara-

dos similares sea superior en grupos diferentes de pacientes, como aquellos que van a ser sometidos a la implantación programada de una prótesis articular o de ciertos dispositivos intravasculares. No obstante, las medidas de asepsia quirúrgica y algo tan simple como el hábito de lavarse las manos en los momentos oportunos son y probablemente serán siempre los recursos más eficientes para la prevención de la infección estafilocócica nosocomial.

Salvador Pérez Cortés.

H Shinefield, S Black, A Fattom et al. Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. N Eng J Med 2002; 346: 491-496.

¿Que lugar ocupa la infección reciente en la enfermedad tuberculosa?

Estudio epidemiológico mediante RFLP, 1995-1997, con el objetivo de conocer la importancia de la infección reciente en la enfermedad producida por *Mycobacterium tuberculosis* en una ciudad de 2,3 millones de habitantes, una tasa de enfermedad tuberculosa de 14,88/100.000 habitantes y 22/100.000 de infección VIH. Resultados: 581 aislamientos, dos picos 30-39/70-79 años de edad, 30,33% inmigrantes, 21,2% infectados por VIH, forma pulmonar aislada 75%, 22,4% resistente a una droga de primera línea, 5,3% multirresistente. Los pacientes VIH se diferenciaban estadísticamente en la edad, CDVP, estancia en prisión y cepas mono o multirresistentes. RFLP identificó agrupamiento de 2 a 11 casos en el 41.1% de las cepas, asociándose a jóvenes, CDVP, VIH, cepas resistentes, estancia en prisión.

Comentario: En la actualidad la técnica de RFLP constituye la herramienta básica en epidemiología para identificar brotes, a pesar de algunas críticas o incoherencias. Estos estudios epidemiológicos nos están permitiendo reconstruir algunos pilares asumidos en la enfermedad tuberculosa como es el peso de

la infección reciente en la enfermedad tuberculosa, que según los diferentes estudios es del 30-50% (1), la poca especificidad de los parámetros clínicos como la cavitación (2) y la identificación de grupos diana VIH, jóvenes, CDVP, estancia en prisión, vagabundos (1) así como en términos de mortalidad (1). En definitiva que el 30-50% de las tuberculosis tiene un origen actual y que a falta de una vigilancia epidemiológica fina, el control clínico del número de casos en nuestras áreas nos debe hacer pensar en brotes, investigar grupos-lugares dianas y cumplimiento estricto de las normas de seguridad en nuestros centros. **Manuel Márquez Solero.**

ML Moro, G Salamina et al. Two-Year Population-Based Molecular Epidemiological Study of Tuberculosis Transmission in the Metropolitan Area of Milan, Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 114-122.

(1) *KK Oursler, RD Moore et al. Survival of Patients with Pulmonary Tuberculosis: Clinical and Molecular Epidemiologic Factors. Clin Infect Dis 2002; 34: 752-759.*

(2) *SJ McConkey, M Williams, et al. Prospective Use of Molecular Typing of Mycobacterium tuberculosis by Use of Restriction Fragment-Length Polymorphism in a Public Tuberculosis-Control Program. Clin Infect Dis 2002; 34: 612-619.*

¿Un nuevo marcador pronóstico de la aspergilosis invasora?

Estudio retrospectivo en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, el grupo de máximo riesgo de aspergilosis invasora (AI), que desarrollaron AI y que tuvieron una mortalidad cruda del 89%. La determinación de los niveles del antígeno de galactomano en suero cuantificados (Ag GM), mediante un test de ELISA de segunda generación se realizó rutinariamente antes del trasplante y semanalmente durante el período de neutropenia, la fase de EICH aguda

o crónica y, durante el tratamiento con esteroides. Además se realizó siempre que se sospechó AI. Se evaluó la respuesta al tratamiento antifúngico mediante criterios clínicos y radiográficos calificándola de buena o de fracaso. De los 58 episodios de tratamiento de la AI evaluados, la respuesta fue buena en 16 (28%) y fracasó en 42 (72%). El Ag GM a la semana del inicio del tratamiento se incrementó significativamente en los episodios de fracaso terapéutico, mientras que mostró una tendencia a la reducción en los episodios de buena respuesta. Con ello el incremento de los títulos del Ag GM a la semana del inicio del tratamiento antifúngico tiene un valor predictivo positivo de fracaso del tratamiento del 94%.

Comentario: Cuando aún se está evaluando la utilidad de la antigenemia de *Aspergillus* con resultados interesantes y a la vez heterogéneos, este estudio añade una nueva utilidad a esta prueba, la monitorización de la respuesta al tratamiento antifúngico a semejanza de la antigenemia de *Citomegalovirus*. Monitorización cuantificada y por lo tanto objetiva a diferencia de la evaluación clínica y radiográfica, que con frecuencia es difícil en estos pacientes tan complejos. Monitorización que permitirá el manejo terapéutico más ágil de la AI, con modificación precoz del tratamiento, utilizando combinaciones (preferentemente anfotericina + caspofungina o, voriconazol + caspofungina) dado el pobre resultado de la monoterapia como también refleja este estudio. Aunque estos resultados del Ag GM en el pronóstico precoz del tratamiento de la AI necesitan confirmación con un estudio prospectivo en el que deberían incluirse solo AI definidas, son bienvenidos en una enfermedad con tantas limitaciones diagnósticas y más aún terapéuticas como la AI.

José Miguel Cisneros Herreros.
Boutboul F, Alberti C, Leblanc T et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. Clin Infect Dis 2002; 34: 939-943.

¡Aseos del hospital: peligro de aspergilosis!

Estudio prospectivo (3 años) para determinar presencia y concentraciones de *Aspergillus* spp. en >2.000 muestras de aire, agua y superficies en unidades de transporte de médula ósea en un hospital docente de 350 camas. Se aisló *Aspergillus* spp. en: A) Muestras de agua: agua municipal (33%, concentración 1.86 ufc/L), depósitos del hospital (55%, 6.43% ufc/L) y agua de duchas y lavabos (21%, 2.16 ufc/L) (diferencias significativas). B) Muestras de tuberías y superficies: filtros HEPA (29%), superficies de habitaciones (7%). Se aislaron hifas de *Aspergillus* en las superficies interiores de tuberías y depósitos. C) Muestras de aire: duchas (58%), habitaciones (32%), pasillos (29%), aire exterior (89%). En los cuartos de baño, la concentración de *Aspergillus* spp. fue 6.33 ufc/m³ y en las habitaciones con flujo laminar 1.0 ufc/m³. Genotipo similar en una cepa de un paciente y en la hallada en su cuarto de baño. Demuestran que *Aspergillus* spp. habita en los sistemas de agua sanitaria hospitalaria (siendo su reservorio el biofilm de las paredes del sistema de distribución) y que los depósitos de agua pueden actuar como amplificadores de su concentración. El agua sanitaria puede transportar *Aspergillus* a los cuartos de baño, causando concentraciones seis veces mayores que en las habitaciones contiguas, incluso en áreas con filtros HEPA y flujo laminar.

Comentario: Primer estudio que implica al agua sanitaria como fuente de aspergilosis nosocomial en pacientes con cáncer, asemejando la epidemiología de este microorganismo a la observada en legionelosis. El agua aerosolizaría *Aspergillus* en la ducha, lavabo y cisterna del inodoro, haciendo insuficientes los sistemas que únicamente filtran el aire de las habitaciones. Ello podría explicar el continuo incremento en la incidencia de aspergilosis a pesar de la instauración de sistemas adecua-

dos de filtración de aire. Será necesario disponer de estudios en nuestro medio que confirmen estos hallazgos. Mientras tanto, hemos de mantenerlos alerta ante esta nueva vía de transmisión nosocomial de la aspergilosis. **Jesús María Gómez Mateos.**

Anaïs E, Stratton SL, Dignani MC et al. Pathogenic aspergillus species recovered from a hospital water system: a 3-year prospective study. Clin Infect Dis 2002; 34: 780-789.

Riesgo de la cirugía ginecológica en mujeres infectadas por el VIH

Estudio retrospectivo (10 años) de casos y controles, incluyendo 235 intervenciones ginecológicas en 173 mujeres infectadas por VIH para comparar la incidencia de complicaciones postoperatorias entre ellas y no infectadas y determinar posibles factores individuales de riesgo. Las complicaciones postoperatorias se clasificaron en mayores (fiebre que requirió antibioterapia, reintervención, anemia con transfusión y coagulación intravascular diseminada) y menores (fiebre transitoria, cicatrización, anemia sin transfusión, infección urinaria y endometritis). Las pacientes eran estadio A 63%, B 21,3% y C 8,9%. 36% estaban en tratamiento antirretroviral (TAR) (muchas en monoterapia dado el periodo del estudio). La incidencia global de complicaciones fue 18,7% (casos) vs. 6,8% (controles) (OR 3,2; CI 95% 1,7-5,8, p<0.0001). Esta diferencia ocurrió con las complicaciones mayores (3,4% vs. 14%, OR 4,6), especialmente fiebre con requerimiento de antibioterapia (1,7% vs. 12,3%, OR 8,1). La fiebre transitoria fue la única complicación menor más frecuente en los casos (OR 4,4). Las complicaciones mayores tras cirugía abdominal se asociaron con CD4 significativamente menores. No hubo significación en otros tipos de cirugía ni con la carga viral. Un análisis multivariado (modelo de regresión logística) mostró como factores independientes de

riesgo una concentración de CD4 <200/mm³ (OR 4,29) y estadio B (OR 2,87).

Comentario: Aunque ya existían estudios parecidos, este es el primero de casos y controles en cirugía ginecológica. Este tipo de cirugía va en aumento por la mayor supervivencia y por la recomendación de cesáreas electivas en mujeres infectadas por VIH. El estudio presenta limitaciones (diseño retrospectivo,

época pre-TAR), pero evidencia riesgo elevado de complicaciones –algunas posiblemente infecciosas–, fundamentalmente tras la cirugía intraabdominal. Si bien es probable que el TAR efectivo disminuya el riesgo quirúrgico en pacientes con buen control, hemos de extremar las indicaciones de cirugía, sobre todo de la electiva (incluida la cesárea electiva), en mujeres infectadas por VIH, especialmente en estadios no-

A y si tienen CD4 <200/mm³. **Jesús María Gómez Mateos.**

Grubert TA, Reindell D, Kästner R et al. Rates of postoperative complications among human immunodeficiency virus-infected women who have undergone obstetric and gynecologic surgical procedures. Clin Infect Dis 2002;34:822-830.

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. 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

