



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas

CONTENIDO ■ Volumen 3, número 5 ■ Septiembre - Octubre 2002

La balanza del tratamiento antirretroviral en la gestante: transmisión perinatal vs eventos adversos durante el embarazo	33
TARGA: Un beneficio más allá del recuento de linfocitos CD4	33
La endocarditis infecciosa ya no es como fue	34
Mascarillas para prevenir la aspergilosis invasiva. Sencillo ¿verdad?	35
Infección nosocomial: ¿es posible influir en el paciente crítico?	35
La enigmática conexión entre la infección y el cáncer	36
Voriconazol es desde ahora el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora	36
Recordemos nuestra importante tarea epidemiológica	37
El pronóstico a largo plazo de los pacientes infectados por VIH-1 que inician TARGA	37
La vacuna neumocócica no modifica el recuento de CD4+ ni la carga viral en pacientes infectados por el VIH	38
Interrupción de las profilaxis secundarias para infecciones oportunistas diferentes a <i>Pneumocystis carinii</i>	38
Exacerbación de la EPOC y los nuevos visitantes	38
<i>Legionella pneumophila</i> podría facilitar el desarrollo de bacteriemia por otros microorganismos	39
Endocarditis neumocócica en la época de los neumococos resistentes	39

La balanza del tratamiento antirretroviral en la gestante: transmisión perinatal vs eventos adversos durante el embarazo

Demostrada la reducción de la transmisión perinatal del VIH gracias al tratamiento antirretroviral (TAR) durante el embarazo, quedan por resolver dudas respecto a estudios previos que sugieren que el mismo podría producir mayor riesgo de eventos adversos del embarazo tales como prematuridad o aborto. Este estudio incluye una cohorte de 2123 pacientes que recibieron TAR durante el embarazo y 1143 que no lo recibieron. Dentro del primer grupo 1590 recibieron monoterapia, 396 terapia combinada sin inhibidores de proteasa (IP) y 137 terapia combinada con IP. Se estudió la aparición de parto prematuro (<37 semanas), bajo peso al nacimiento (<2500 g), muy bajo peso (<1500 g), índice de Apgar inferior a 7 al nacer y nacimiento de feto

muerto. Ambos grupos (tratadas y no tratadas) fueron similares respecto a diferentes características de interés tales como recuento de CD4, raza, consumo de alcohol, tabaco o drogas de uso ilícito o semana al inicio del TAR. No hubo diferencias significativas en lo referente a la aparición de eventos adversos durante el embarazo entre los dos grupos.

Comentario: Concretamente el resultado resuelve la duda sobre la mayor frecuencia de bajo peso al nacer en pacientes en terapia combinada con IP, que deja de existir cuando se tiene en cuenta si la paciente tuvo un embarazo previo en el que el neonato fué de bajo peso. Persiste la duda, por lo infrecuente de su aparición, de si el tratamiento combinado con inhibidores de proteasa pudiera relacionarse con neonato de muy bajo peso. Los autores consideran que aunque este aspecto requiere posteriores estudios, no puede descartarse que el motivo de esta asociación sea realmente que las embarazadas más deterioradas inmunológicamente y con mayor carga viral al inicio del tratamiento son las que con más frecuencia reci-

ben una combinación que incluya un IP. El uso de TAR en la gestante ha significado uno de los mayores beneficios en los países desarrollados en la lucha contra la epidemia de SIDA. Este y otros estudios similares nos siguen alentando en uno de los apartados que pueden resultar más gratificantes en el tratamiento de esta enfermedad. Este aspecto de la enfermedad empieza a tener como único aspecto pendiente el facilitar el acceso al tratamiento antirretroviral de alta eficacia a los países en vías de desarrollo. Durante el embarazo al menos parece inexcusable no hacerlo. **Ignacio Moreno Maqueda.** RE Tuomala, DE Shapiro et al. *Antirretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Engl J Med* 2002; 346: 1863-1870.

TARGA: Un beneficio más allá del recuento de linfocitos CD4

Estudio realizado a partir del "Multicenter AIDS Cohort Study", cohorte de varones homosexuales

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 Líaño***Médico Adjunto. Sección 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. Julián de la Torre Cisneros***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Reina Sofía. Córdoba.*

con infección por el VIH. Se estudia una cohorte de 679 pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) entre los años 95 y 99 con la intención de conocer cómo evolucionó la incidencia de indicación del mismo desde su aparición. Dentro de esa cohorte se estudian 434 pacientes que estaban libres de eventos definitorios de SIDA (EDSIDA) en el momento de iniciar el TARGA. En esta cohorte, la aparición de EDSI-

DA en un período de seguimiento de 3.5 años fué del 11.3%. Se asoció a la misma un bajo recuento de linfocitos CD4 al inicio del TARGA y un ascenso de los mismos inferior a 50 CD4+/mm³ después del inicio del tratamiento. La mortalidad en los citados 3.5 años en esta cohorte fué del 8.5%. Se asoció a mortalidad la aparición de eventos definitorios de SIDA y la escasa respuesta al tratamiento en términos de aumento de linfocitos CD4+. Se compara esta cohorte con la de pacientes que entraron en el estudio en el año 93 estando libres de EDSIDA y que no recibieron TARGA. Los pacientes que inician TARGA con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 cel/mm³ (mediana 132 cel/mm³) desarrollan EDSIDA en los siguientes 3.5 años en una proporción equivalente a la de pacientes sin TARGA con un recuento de linfocitos CD4+ entre 345 y 475 cel/mm³.

Comentario: Como bien dicen los autores es la primera vez que se describe cuál es la equivalencia inmunológica real, en términos de riesgo de aparición de EDSIDA, entre los pacientes con y sin TARGA. Este resultado tiene más importancia aún si se tiene en cuenta que los pacientes en TARGA con menos de 200 CD4/mm³ tuvieron un ascenso de CD4 inferior a 100 cel/mm³ en los seis meses siguientes al inicio del tratamiento. La importancia de este hecho tiene distintos aspectos de interés. En primer lugar apoya la base de conocimientos existentes sobre la que se apoya la idea de que la reconstitución inmune secundaria al TARGA no puede cuantificarse exclusivamente en relación con los niveles de linfocitos CD4. Además, confirma que los ensayos clínicos en los que se comparan diferentes pautas de TARGA necesitan, para ser fiables y encontrar diferencias significativas, grupos más homogéneos de pacientes en cuanto a su situación inmunológica y períodos de seguimiento bastante más prolongados de lo que habitualmente se realizan. Finalmente, elimina más aún las dudas sobre el coste-beneficio del TARGA, da-

do que incluso en pacientes con inicio de tratamiento en situación inmunológica deteriorada y con escasa respuesta en términos de recuperación de linfocitos CD4, cabe esperar una disminución muy importante de eventos oportunistas y por tanto de hospitalizaciones y de mortalidad, al menos en los siguientes 3.5 años del inicio del tratamiento. Beneficio que en términos globales será aún mayor si tenemos en cuenta que esta cohorte no incluye pacientes usuarios a drogas intravenosas, cuyo pronóstico sin TARGA probablemente sea bastante peor que el de los varones homosexuales. **Ignacio Moreno Maqueda.**

LP Jacobson, R Li et al. Evaluation of the effectiveness of HAART in persons with Human immunodeficiency virus using biomarker-based equivalence of disease progression. Am J Epidemiol 2002; 155: 760-770.

La endocarditis infecciosa ya no es como fue

Se trata de un estudio epidemiológico sobre endocarditis infecciosa (EI) realizado en Francia durante el año 1999, por un grupo que ya realizó un trabajo similar en 1991, con el que comparan los resultados. Se recogieron los 390 casos de EI segura (criterios de Duke) ocurridos en todos los hospitales de 6 regiones francesas (16 millones de habitantes). La incidencia estandarizada de EI disminuyó de 30.9 a 26.5 casos por millón en las regiones incluidas en los dos estudios; la incidencia fue mayor en hombres de entre 65 y 85 años. La proporción de casos relacionados con enfermedad valvular conocida descendió, mientras que aumentó la relacionada con prótesis valvulares y las que ocurrieron en pacientes sin cardiopatía previamente conocida. Los hemocultivos fueron negativos en el 9% de los casos y la etiología fue desconocida en el 5%, siendo los agentes etiológicos más frecuentes los estreptococos (48%), estafilococos (29%) y enterococos (8%). La incidencia de EI causada por estreptococos orales (el

17% de los casos) disminuyó significativamente respecto del estudio previo. Los estreptococos del grupo D originaron el 25% de los casos. La mortalidad hospitalaria fue del 16.6%, inferior a la del estudio previo (21.6%), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Fueron intervenidos quirúrgicamente durante el ingreso la mitad de los pacientes, cifra significativamente superior a la del estudio previo (31%).

Comentario: Este estudio, de base poblacional (menos sesgado que la mayoría de estudios sobre EI, que incluyen casos de uno o pocos centros de referencia), da una imagen posiblemente muy real de la epidemiología de la EI en un país desarrollado, e invita a una detallada lectura. Los resultados confirman lo que otros estudios venían indicando (ver Avances en Enfermedades Infecciosas 2002; 3:9), es decir, que el perfil de los pacientes con EI ha cambiado: la clásica enfermedad de Osler (la que ocurre en pacientes con valvulopatía previa, causada sobre todo por estreptococos alfa-hemolíticos) es cada vez menos frecuente, y está siendo sustituida por una enfermedad que afecta a pacientes de más edad, sin cardiopatía previamente conocida o con prótesis valvulares, y que está causada por otros estreptococos y por estafilococos. Asimismo, las EI en usuarios de drogas parenterales son cada vez menos frecuentes. Es cierto que se operan precozmente más pacientes, pero esto posiblemente refleja este cambio de perfil (los autores no muestran datos comparativos entre los dos periodos respecto de las indicaciones quirúrgicas, lo que sería muy interesante). El nuevo perfil de la EI invitaría a pensar en que se trata de pacientes con mayor riesgo de muerte; sin embargo, la mortalidad hospitalaria no solo no aumentó, sino que parece existir una tendencia a su reducción, que deberá ser corroborado en posteriores estudios. **Jesús Rodríguez Baño.**
Hoehn B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I et al for the Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI)

Study Group. Changing Profile of Infective Endocarditis. Results of a 1-Year Survey in France. JAMA 2002;288:75-81.

Mascarillas para prevenir la aspergilosis invasiva. Sencillo ¿verdad?

Es este estudio, los autores estudian la influencia del uso de mascarillas de alta eficiencia (capacidad para filtrar partículas de hasta 0.1 µ) en la prevención de la aspergilosis pulmonar invasiva (API) nosocomial en pacientes con neoplasias hematológicas durante la realización de obras en los hospitales. Para ello, comparan la incidencia de API en dos periodos de tiempo: el primero (Septiembre/93 a Agosto/96), durante los preliminares de unas importantes obras en el centro, y en segundo (Septiembre/96 a Agosto/99), durante la ejecución de dichas obras. Los pacientes hematológicos están ingresados en habitaciones con filtros HEPA y flujo laminar, y durante el segundo periodo, los pacientes debían llevar la mascarilla puesta siempre que tuvieran que salir de la habitación. En el segundo periodo aumentaron los casos de API de adquisición comunitaria, así como el número de muestras ambientales en las que se detectaba *Aspergillus* spp. Sin embargo, la incidencia de API nosocomial en los pacientes hematológicos descendió significativamente (de 0.73 a 0.24 casos por 1000 estancias), tanto en pacientes con leucemia como en los sometidos a trasplante de médula ósea. No se tomaron otras medidas preventivas o profilácticas durante estos periodos. **Comentario.** Los pacientes con neutropenias severas y duraderas en relación con quimioterapia o trasplante de médula ósea son los pacientes con mayor riesgo de API, enfermedad con elevada mortalidad. Por ello, es habitual que estén ingresados en habitaciones con aire filtrado y/o flujo laminar. Sin embargo, estos pacientes deben abandonar con cierta frecuencia las habitaciones para la realización de prue-

bas diagnósticas o terapéuticas, lo que pone en duda la eficacia de las habitaciones con "aire limpio". Este estudio muestra que una medida sencilla y barata, el uso de mascarillas de alta eficiencia fuera de las habitaciones, es eficaz en la prevención de API durante las obras en los hospitales. Se puede hacer alguna crítica al estudio, como que los autores no indican si la duración media de la hospitalización (el "tiempo en riesgo") de los pacientes fue diferente en ambos periodos. Pero difícilmente vamos a tener estudios mejores. En mi opinión, los pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas deben utilizar las mascarillas fuera de las habitaciones aunque no haya obras, aunque en esta situación el beneficio será difícil de demostrar estadísticamente, al ser menor la incidencia de API. Y es que hay veces que la lógica debe estar por encima de la evidencia científica. **Jesús Rodríguez Baño.**
Raad I, Hanna H, Osting C et al. Masking of neutropenic patients on transport from hospital rooms is associated with a decrease in nosocomial aspergilosis during construction. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 41-43.

Infección nosocomial: ¿es posible influir en el paciente crítico?

O por el contrario, ¿esta calificación le predestina de forma invariable dentro de la exclusiva complejidad del término?.

Estudio realizado en 50 UCIs de 20 hospitales americanos para determinar si la monitorización local del uso de vancomicina y su comparación con los benchmark nacionales, esto es con los datos agregados de todos los hospitales participantes, mejora la calidad de la prescripción, reduce el uso y/o disminuye la incidencia de enterococos vancomicina-resistentes (EVR). Para corregir sesgos realizan ajustes según la prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente por centro y según el tipo de UCI. Resultados: En las UCIs que se realizaron cambios e específicos

cos en respuesta a la comparación de los datos propios con los generales, se comprobó: a) reducción significativa del uso de vancomicina, con un descenso medio de 48 DDD/1.000 pacientes día y; b) reducción de la prevalencia de EVR (descenso medio del 7,5%) comparado con un incremento del 5,7% de EVR en las UCIs sin cambios específicos en la práctica de la prescripción de vancomicina.

Comentario: Los resultados de este estudio vienen a reforzar dos aspectos claves de la infección nosocomial (1,2) y sirven para responder afirmativamente a la pregunta que se formula en el título (3). (1) El análisis de los datos propios y su comparación con otros centros es útil para modificar la prescripción de vancomicina. (2) Las directrices internacionales son eficaces para el control de las infecciones por EVR. (3) 1 y 2 son posibles también en las UCIs. Lástima que la ausencia de aleatorización limite el valor de estas conclusiones. **José Miguel Cisneros Herreros.**

Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR et al, the ICARE project and the NNIS. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis 2002; 8: 702-707.

La enigmática conexión entre la infección y el cáncer

Estudio piloto que demuestra la regresión del linfoma esplénico en 9 pacientes después del tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Se trata de un linfoma no-Hodgkin caracterizado por esplenomegalia y expansión clonal de células B peludas en sangre periférica de lenta progresión. El estudio nace de una observación clínica: la remisión de un linfoma esplénico en un paciente que recibía interferón para tratamiento de una crioglobulinemia sintomática asociada al VHC. Los autores relacionan la observación con unos datos epidemiológicos

dispersos que sugerían que este tipo de linfoma se asocia al VHC, y elaboran la siguiente hipótesis: la infección por el VHC tiene un papel en este tipo de linfoma. Finalmente diseñan y realizan el proyecto para investigar el efecto del tratamiento antiviral en el linfoma esplénico en pacientes con infección por el VHC. Para ello comparan 9 pacientes con este linfoma infectados por el VHC con 6 pacientes similares pero sin infección por el VHC. Los 9 pacientes recibieron tratamiento con interferón alfa recombinante 3 millones de unidades 3 veces en semana durante 6-12 meses. Siete tuvieron respuesta completa de la infección por el VHC y del linfoma tras el tratamiento inicial. Los dos restantes que tenían respuesta parcial, respondieron finalmente con interferón + ribavirina. Por el contrario ninguno de los 6 pacientes sin infección por el VHC, el linfoma respondió al tratamiento con interferón.

Comentario: Con este estudio he aprendido varias cosas. La primera que el VHC tiene un papel determinante en el linfoma esplénico. Esta afirmación se sostiene en la evidencia terapéutica que demuestra el estudio, limitada solo por la ausencia de aleatorización y la selección retrospectiva de los controles. La segunda, que la conexión entre el cáncer, particularmente los linfomas, y la infección se acentúa y tercera, que tan notable descubrimiento surge de una observación clínica casual que afortunadamente no pasó inadvertida. **José Miguel Cisneros Herreros.**

Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2002; 347: 89-94.

Voriconazol es desde ahora el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora

Amplio estudio multicéntrico abierto y aleatorizado que compara la eficacia y la seguridad de voriconazol

(Vz), frente a anfotericina deoxicolato (Ad) en el tratamiento de la aspergilosis invasora. Los pacientes recibieron inicialmente tratamiento con Vz iv . 6 mg/kg/12 h durante al menos 7 días, seguido de Vz oral 200 mg/12 h o, Ad 1-1.5 mg/kg/día. Si presentaban intolerancia o fracaso al tratamiento inicial se podía cambiar a cualquiera de los antifúngicos aprobados. La evaluación de la eficacia se realizó midiendo la respuesta completa y parcial (resultado satisfactorio) y la supervivencia a las 12 semanas. Los objetivos principales del estudio fueron primero demostrar la no inferioridad de Vz y segundo la superioridad del mismo. Resultados: En total se incluyeron 144 pacientes en el grupo Vz y 133 en el Ad. Al término del seguimiento Vz fue superior a Ad, con mayor número de respuestas 52.8% vs. 31.6% (IC95% 10.4-32.9) y con mayor supervivencia de los pacientes 70.8% vs. 57.9% (IC95% 0.4-0.88). También Vz fue más seguro que Ad, con menor frecuencia de efectos adversos graves (13% vs. 24%).

Comentario: Era sorprendente, que en la aspergilosis invasora (AI) con una mortalidad por encima del 50%, no hubiese estudios terapéuticos comparativos. Ni siquiera las anfotericinas lipídicas, que llevan más de ocho años aprobadas, se han comparado con la anfotericina deoxicolato, el tratamiento estándar de la AI. Esta circunstancia magnifica la importancia de este trabajo, por las siguientes razones: 1) es el primer estudio comparativo en el tratamiento de la AI; 2) es la primera vez que un fármaco, el Vz, resulta más eficaz que la Ad en el tratamiento de esta enfermedad; y 3) también es la primera vez que un fármaco, el Vz, reduce la mortalidad en los pacientes con AI comparado con la Ad. Estos resultados modifican el tratamiento de la AI que se había mantenido sin modificaciones durante décadas y convierte a Vz en el tratamiento de elección de la misma. La parte medio vacía del vaso es que a pesar de este indudable avance, la tasa de respuesta de la AI y la mortalidad de estos pacientes son nece-

sariamente mejorables. Finalmente permitidme que comparta con vosotros la satisfacción por haber contribuido a la realización de este estudio. **José Miguel Cisneros Herberos.**

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408-415.

Recordemos nuestra importante tarea epidemiológica

Estudio de una epidemia de infecciones por *Escherichia coli* O157:H7 que resulta interesante tanto por el diseño empleado en la investigación como por las conclusiones que alcanza. El brote se desarrolla entre los visitantes de una vacquería de Pensilvania, a la que van niños para conocer y acariciar vacas de verdad (mis hijos, en el colegio de Dos Hermanas, también van a lugares similares, aunque con más cabras que terneros). Con la declaración de 6 niños con síndrome hemolítico urémico y 10 con diarrea en un mismo día, las autoridades sanitarias locales piden la colaboración de los CDC e inician la investigación. Utilizan como base inicial un cuestionario estándar del CDC modificado (disponible en http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/outbreak/stand_qu.htm) para el interrogatorio de 3 casos seleccionados. Con las respuestas generan la hipótesis de que la epidemia surgió entre los visitantes a la granja y realizan un estudio de casos y controles (1:2). En él recogen la exposición a los animales, a sus productos y las prácticas sobre el lavado de manos. Realizan una investigación ambiental con toma de muestras de todos los animales y de su entorno próximo para cultivo de *E.coli* O157:H7 y finalmente clasifican los aislados con PFGE. Resultados: el contacto con terneros y con su entorno se asoció con mayor riesgo de infección, mientras que el lavado de manos fue protector. Se demostró que la bacteria causante de los casos de

infección pertenecía al mismo clon que colonizaba a las reses.

Comentario: La investigación de las epidemias es una ocasión única para conocer nuevos factores de riesgo, como el contacto con terneros en este estudio que confirma que la transmisión del *E.coli* O157:H7 no es solo cuestión de hamburguesas. En esta tarea los clínicos somos los protagonistas iniciales. De nuestro trabajo dependerá que se consiga el rápido control del brote o por el contrario que éste pase desapercibido y siga causando más casos y quizás, perdiendo la posibilidad de conocer nuevos mecanismos de transmisión que eviten futuras epidemias. El SVEA (http://www.csalud.juntandalucia.es/principal/documento.sasp?pagina=svea_alertas_protocolo) es nuestro CDC y en nuestra mano está contribuir a mejorarlo. Para empezar nada mejor que cumplimentar todas las enfermedades de declaración obligatoria que diagnosticuemos. **José Miguel Cisneros Herberos.**

Crump JA, Sulka AC, Langer AJ et al. An outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. N Engl J Med 2002; 347:555-560.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes infectados por VIH-1 que inician TARGA

Estudio de colaboración entre 13 cohortes de enfermos infectados por VIH (la mayoría de ellas europeas) por lo que el volumen muestral es de 12.574 pacientes infectados por VIH, que inician tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y son seguidos a largo plazo para valorar su pronóstico y analizar que variables influyen en el mismo. Los puntos finales de análisis fueron muerte (de cualquier causa) o aparición de evento clínico definitorio de Sida o muerte combinados. El recuento de CD4+ en el momento de comenzar el TARGA fue el más fuerte factor pronóstico con diferencias entre los distintos

niveles de recuentos (<50, 50-99, 100-199, 200-349, ≥350). La carga viral al iniciar el tratamiento se asoció con progresión clínica solo si era ≥100.000 copias/ml. Otros factores que se asociaron con progresión clínica fueron edad superior a 50 años, diagnóstico previo de Sida o uso de drogas intravenosas (UDIV) como actividad de riesgo de infección VIH. No hubo diferencias en la progresión entre hombres y mujeres.

Comentario: Este impresionante estudio no solo es de obligada lectura, sino también de consulta reiterada y detenida para muchos profesionales, especialmente para médicos que tratan a pacientes infectados por VIH, para aprendices de la metodología como ejercicio y para los considerados (o que se consideren) expertos en metodología como una referencia. Es un buen ejemplo -y en el tema que trata, único- de porque son necesarios grandes estudios multicéntricos y de como un estudio complejo en su diseño y método, puede ser redactado para expresar información muy útil de forma sencilla y fácilmente comprensible por cualquier lector. Con los datos que se aportan, pasa a ser un "clásico" el trabajo de Mellors *et al* de 1997. Se demuestra que el UDIV es un factor independiente de riesgo de progresión, probablemente por la índole de las circunstancias que ello conlleva asociadas (sobredosis, violencia, hepatitis C, otras enfermedades). El estudio no determina con claridad cual es el momento óptimo para iniciar el TARGA, pero ayuda a definirlo. En cuanto a la carga viral, sólo niveles superiores a 100.000 copias/ml empeoran el pronóstico. Por debajo de 200/mm³ el pronóstico empeora con claridad y es imperativo tratar. Si es mayor de 350 la evolución es sólo muy poco mejor que por debajo de ese nivel. Entre 200-350 podemos (y debemos) individualizar, pero el pronóstico mejorará con el tratamiento. La respuesta exacta de que hacer en este subgrupo sólo la daría un gran estudio prospectivo y comparativo, probablemente muy difícil de realizar hoy.

Manuel Torres Tortosa.

Egger M, May M, Chen G et al.

Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002; 360: 119-129.

La vacuna neumocócica no modifica el recuento de CD4+ ni la carga viral en pacientes infectados por el VIH

Estudio abierto, comparativo, randomizado y prospectivo, realizado en el hospital Virgen de la Victoria de Málaga, que compara los efectos de la vacuna neumocócica sobre el recuento de CD4+ y la carga viral (CV) de 40 pacientes infectados por VIH-1 evaluados de forma consecutiva, asintomáticos, sin tratamiento previo y con mas de 200 CD4+/mm³. El tratamiento antirretroviral fue retrasado hasta el día 28 en todos los enfermos. Veinte de ellos (grupo A) fueron vacunados el día 0 y los otros 20 (grupo B) el 28. Se midieron la CV y los CD4+ los días 0, 14 y 28 en ambos grupos. Se hicieron dos comparaciones 1) valores de CV y CD4+ de los vacunados entre los días 0 y 28 y 2) diferencias de la CV y CD4+ entre los grupos A y B en los días 0, 14 y 28 del seguimiento. La vacuna neumocócica no modifico significativamente la CV ni el recuento de CD4+ en ninguna de las comparaciones efectuadas.

Comentario: Este bonito estudio demuestra claramente que aportaciones útiles y de trascendencia pueden ser realizadas en cualquier centro sanitario y sin grandes presupuestos ni infraestructuras. Aunque desde una perspectiva, el estudio comentado anteriormente es muy distinto a este, desde otro punto de vista se parecen bastante: son 2 buenos estudios porque ambos aclaran, de forma metodológicamente convincente, aspectos útiles para el manejo de los enfermos y el tratamiento de las enfermedades. Se comprueba una vez mas, que para hacer investigación clínica de calidad lo que se necesita es 1) cabezas pen-

santes, 2) sensibilidad para ello y 3) metodología. Y en ese orden. Lo demás no es imprescindible. **Manuel Torres Tortosa.**

Santos J, Palacios R, Ruiz J et al. Comparative trial of the effect of Pneumococcal Vaccine on viral load and CD4+ lymphocytes in asymptomatic and antiretrovirally naive HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 488-489.

Interrupción de las profilaxis secundarias para infecciones oportunistas diferentes a *Pneumocystis carinii*

Estudio observacional en el que participan siete cohortes europeas cuyo objetivo es conocer si en pacientes en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (19000) y con profilaxis secundarias frente a *Citomegalovirus* (162-CMV), infección diseminada por *Mycobacterium avium complex* (103-MAC), Toxoplasmosis cerebral (75) y Criptococosis extrapulmonar (39), la suspensión de la profilaxis secundaria es segura cuando los linfocitos CD4 se elevan al menos por encima de 50 x 10⁶ células/L. Resultados: 358 pacientes con 379 episodios. Recidivas: 2 CMV (CD4 = 91 y 221), el último paciente más de 8 meses con CD4>100; 2 MAC (CD4 = 129 y 270) con CD4>100 uno y diez meses respectivamente y una Toxoplasmosis cerebral (CD4=316) con más de 200 CD4 durante 15 meses. El promedio de recidivas de CMV, MAC, Toxoplasmosis y Criptococosis es de 0.54 (95% CI, 0.07-1.95 por 100 pacientes año), 0.90 (CI, 0.11-3.25), 0.84 (CI, 0.02-4.68), 0.00 por 100 pacientes año respectivamente. Concluyen que la suspensión de la profilaxis 2ª es segura en pacientes en tratamiento TARGA y CD4 superiores a 200 (probablemente >100) al menos 6 meses (dos determinaciones de CD4).

Comentario: Existen sólidas evi-

dencias, basadas en ensayos randomizados, de la seguridad de la suspensión de las profilaxis primarias y de las secundarias solo en la neumonía por *Pneumocystis carinii*, el resto de infecciones oportunistas presentan la dificultad de su escasa prevalencia, sobre todo en la actualidad con los esquemas de tratamientos antirretrovirales de gran actividad, lo que imposibilita en la práctica la posibilidad de ensayos clínicos randomizados. Es por lo que este amplio estudio observacional puede ayudar a responder que hacer con las profilaxis secundarias de CMV, MAC, Toxoplasmosis y Criptococosis en pacientes con tratamiento TARGA, teniendo en cuenta la complejidad de casi todas ellas y en la práctica realizamos de forma intuitiva. Los casos de recidivas ocurren precozmente y son imputados a la ausencia de respuesta inmuno-específica. **Manuel Márquez Solero.**

Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002; 137: 239-250.

Exacerbación de la EPOC y los nuevos visitantes

Estudio prospectivo que estudia una cohorte de 81 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de forma ambulatoria, durante 56 meses mediante visitas mensuales y con toma de un cultivo de esputo en cada una de ellas. Cuando se aisló *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis* y *Pseudomonas aeruginosa* en cualquiera de los cultivos, la cepa fue estudiada mediante técnicas moleculares. Se hicieron un total de 1975 visitas, 374 de las cuales ocurrieron durante exacerbaciones de la EPOC. En el 33 % de las visitas donde se comprobó la adquisición de una nueva cepa de *H influenzae*, *M catarrhalis* o *St pneumoniae* hubo evidencia de exacerbación y solo la hubo en el

15,4 % de las visitas sin evidencia de adquisición de nuevas cepas ($P < 0,001$). La exacerbación se asoció independientemente con la presencia de una nueva cepa de uno de los 3 primeros gérmes o con cualquiera de ellos en conjunto.

Comentario: Estos hallazgos apoyan la hipótesis de los autores, de que los pacientes con EPOC son más susceptibles de enfermar cuando adquieren nuevas cepas de especies patógenas respiratorias habituales, al no poseer respuesta inmune específica frente a las mismas. Se refuerza la perspectiva de que uno de los principales mecanismos de la exacerbación de la EPOC es una infección, especialmente además si se tiene en cuenta que esta complicación puede estar también asociada a infecciones por bacterias atípicas o virus, agentes no estudiados en el presente trabajo. Y apoyan el uso de antibióticos en el tratamiento de las exacerbaciones. Probablemente ello será empleado como coartada argumental por la industria farmacéutica para vender cualquier antimicrobiano, especialmente los considerados "de espectro total". Algo bastante alejado de las conclusiones de este magnífico y elegante trabajo. **Manuel Torres Tortosa.**

Sethi S, Evans N, Grant BJB et al. New strains of bacteria and exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465-471.

Legionella pneumophila podría facilitar el desarrollo de bacteriemia por otros microorganismos

Se describen seis casos de pacientes inmunocompetentes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y bacteriemia por diversos microorganismos, que presentaron simultáneamente evidencia de infección por *L. pneumophila*. Cuatro presentaron bacteriemia por *S. pneumoniae*, 1 por *S. pyogenes* y 1 por *E. cloacae*. La existencia de infección reciente por *L. pneumophila* fue establecida en tres casos por antigenuria positiva y en los otros tres por serocon-

versión (> 4 veces). En ningún paciente se cultivó legionella en hemocultivos. El tratamiento inicial siempre estuvo guiado por los hemocultivos. El régimen terapéutico de tres pacientes incluyó algún agente anti-legionella y en ellos la evolución fue satisfactoria. Los otros tres, tratados únicamente con beta-lactámicos, reingresaron y uno de ellos falleció. Los autores manifiestan sus dudas sobre si se trataron de infecciones simultáneas o secuenciales dado que no se cultivó legionella en ninguna muestra. Proponen que probablemente *L. pneumophila* precedió y facilitó la infección bacteriémica, predisponiendo el tracto respiratorio a la infección por el segundo patógeno.

Comentario: Puede que el virus de la gripe y otros virus respiratorios no sean los únicos agentes capaces de facilitar la producción de NAC. En este interesante estudio observacional se nos alerta sobre la posibilidad de que *L. pneumophila* pueda causar deterioro inmunitario capaz de favorecer bacteriemias por otros microorganismos. Asimismo, se llama la atención sobre la posibilidad de coinfección con especies de legionella en neumonías bacteriémicas de otra etiología. Si bien las conclusiones del estudio son especulativas, podemos extraer de este trabajo dos lecciones: a) aunque tengamos un aislamiento incuestionable en hemocultivo, puede existir un segundo patógeno no sospechado (incluso en pacientes inmunocompetentes) y b) en toda NAC posiblemente bacteriémica (aunque sepamos o sospechemos la etiología) debería excluirse la existencia de coinfección por *L. pneumophila*.

Jesús María Gómez Mateos.

Tan MJ, Tan JS, File TM. Legionnaires disease with bacteremic coinfection. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 533-539.

Endocarditis neumocócica en la época de los neumococos resistentes

Estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado en 15 hospi-

tales españoles desde 1978 a 1998. 4399 casos de Endocarditis infecciosa (EI) en sujetos > 18 años, 63 (1,4%) causadas por *S. pneumoniae*. Todas las endocarditis neumocócicas (EN) fueron de adquisición comunitaria, 92% sobre válvula nativa. 24 casos (38%) fueron por neumococos resistentes a penicilina (17 con $CMI \geq 1 \mu\text{g/mL}$), de las que 6 cepas eran además resistentes a cefotaxima ($CMI \geq 1 \mu\text{g/mL}$). La incidencia fue progresiva a lo largo de los 20 años del estudio. Al comparar las EN por neumococos sensibles con EN por neumococos resistentes no hubo diferencias demográficas, clínicas, ecocardiográficas, de complicaciones, de necesidad de recambio valvular o de mortalidad. La mortalidad global fue del 35%, siendo la insuficiencia cardíaca izquierda el único factor pronóstico o asociado. Penicilina o Cefotaxima fueron efectivas en las EN (con o sin meningitis) por cepas susceptibles. La mayoría de los pacientes con EN por cepas resistentes y/o meningitis asociada recibieron Cefotaxima \pm Vancomicina. Tres pacientes con EN sin meningitis por neumococo resistente ($CMI \leq 1 \mu\text{g/mL}$) fueron tratados únicamente con penicilina, curando.

Comentario: Este es el primer estudio que evalúa la influencia de la resistencia de neumococo a penicilina en la EN. La susceptibilidad neumocócica no causó diferencias clínicas ni terapéuticas. Penicilina y Cefotaxima fueron igualmente eficaces en EN por neumococos sensibles, con o sin meningitis. Como ocurre en neumonías neumocócicas bacteriémicas, dosis altas de penicilina fueron eficaces en EN causadas por cepas resistentes con $CMI \leq 1 \mu\text{g/mL}$. Ello apoya las recientes recomendaciones de considerar susceptibles todos los aislamientos de neumococos con $CMI \leq 1 \mu\text{g/mL}$ siempre que no exista meningitis, elevando a $2 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ las MIC's de los intermedios y resistentes, respectivamente. Como es sabido, se recomienda asociar vancomicina o rifampicina si hay meningitis y/o la MIC es $> 1 \mu\text{g/mL}$. Por último, cuidado con el fallo ventricular izquierdo: es el único factor pro-

nóstico de mortalidad. **Jesús María Gómez Mateos**.
Martínez E, Miró JM, Almirante B et al for the Spanish Pneumococcal

Endocarditis Study Group. Effect of penicillin resistance of Streptococcus pneumoniae on the presenta-

tion, prognosis and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. Clin Infect Dis 2002; 35:130-139.

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 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.

En la edición de esta publicación han colaborado como Socios Protectores de SAEI:

- **Laboratorios Abbott**
- **Laboratorios Bristol-Myers Squibb**
- **Laboratorios Roche**

y como Socios Patrocinadores de SAEI:

- Laboratorios Boehringer
- Laboratorios GlaxoSmithKline
- Laboratorios Merck Sharp & Dohme