



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

CONTENIDO ■ Volumen 5, número 4 ■ Julio - Agosto 2004

Disminución de infecciones quirúrgicas en artroplastias, "quien lo persigue lo consigue"	25
Lavado de manos, por qué un procedimiento simple acaba siendo tan complejo	26
Nevirapina en dosis única durante el parto, asociada al tratamiento convencional con AZT, reduce la transmisión vertical del VIH	26
Una dosis única de Nevirapina durante el parto se asocia a peor respuesta posterior a TARGA que contenga Nevirapina	27
Esto es lo que pensamos sobre el problema de las resistencias a antibióticos en los hospitales	27
Celulitis no complicada: 5 días es suficiente	28
Tenofovir, un fármaco eficaz y seguro como terapia de inicio	28
Resistencia antiretroviral y su relación con la progresión clínica en pacientes VIH	29
FTC, ¿cuánto mejor que el 3TC?	29
Atazanavir: un gran competidor al efavirenz en terapia de inicio	29
Insuficiencia de la monoterapia con vancomicina en Osteomielitis vertebral hematógena por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina resistente	30
Las nuevas caras de una infección bíblica	30
Apricot: un ensayo largamente esperado por clínicos y pacientes	31
Interrupciones programadas de la terapia antiretroviral: en busca de los candidatos ideales	31
Proteína C reactiva y neumonía: el "revival" de un clásico	32

Disminución de infecciones quirúrgicas en artroplastias, "quien lo persigue lo consigue"

Estudio observacional prospectivo para evaluar las consecuencias sobre las infecciones postquirúrgicas tras establecer una serie de medidas de control de infección en una sala de Traumatología. La necesidad del estudio surge tras identificar un significativo aumento en el número de infecciones asociadas a cirugía ortopédica, así como en el número de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), coincidiendo con la centralización de toda la cirugía de un distrito sanitario. Las medidas de intervención adoptadas fueron: "blindar" una sala del hospital para uso exclusivo de artroplastias, ingreso en otra sala diferente de los portadores previos de SARM (estudio exhaustivo prequirúrgico de todos los candidatos a

artroplastia), seguimiento estricto de las precauciones estándar y de las normas de asepsia en los cuidados de la herida quirúrgica, así como utilización extensiva de soluciones alcohólicas para el lavado de manos (un aplicador en cada cama). Los resultados más significativos cuantificados al año del inicio de la intervención fueron una disminución en la incidencia global de infecciones postquirúrgicas del 70% (infecciones urinarias, respiratorias y de la herida quirúrgica), erradicación de infecciones y colonizaciones por SARM y un incremento del 17% de artroplastias realizadas con los mismos recursos técnicos y humanos.

Comentario: El estudio comentado viene enmarcado como "infome de mejora de calidad", demostrando de forma básica que medidas relativamente simples (cerrar una sala de Traumatología para lo que no fuera cirugía de artroplastia y seguimiento exhaustivo de las normas básicas de control de infección hospitala-

ria), tienen resultados positivos en términos de eficacia (disminución significativa del número total de infecciones y eliminación de SARM) y eficiencia (incremento del 17% en el número de artroplastias realizadas sin aumentar recursos). Esto último debido a la mayor disponibilidad de las camas al carecer de aislamientos de contacto y menor estancia asociada a la disminución de infecciones postquirúrgicas. Además, se refuerza la importancia de la ubicación hospitalaria de determinados pacientes (artroplastias) y la aceptación por parte del personal facultativo y de enfermería de las medidas adoptadas para el control de infección postquirúrgica, utilizando al personal "senior" de la unidad a modo de líderes de opinión en estas cuestiones. **Juan E. Corzo Delgado.**

Biant CB, Teare EL, Williams WW, Tuite JD. Eradication of methicillin resistant Staphylococcus aureus by "ring fencing" of elective orthopaedic beds. BMJ 2004; 329:149-151.

DIRECTOR**Dr. Manuel Torres Tortosa***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.***COMITÉ DE REDACCIÓN****Dr. Aristides de Alarcón González***Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla***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 Virgen 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.***Dra. Dolores Merino Muñoz***Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva***Dr. Ignacio Moreno Maqueda***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.***Dr. Juan Pasquau Liaño***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada***Dr. Salvador Pérez Cortés***Jefe de Servicio. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.***Dr. Jesús Rodríguez Baño***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de Macarena. Sevilla***Dr. Jesús Santos González.***Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

Lavado de manos, por qué un procedimiento simple acaba siendo tan complejo

La adherencia al lavado de manos suele ser baja entre los médicos en términos generales. El objetivo del estudio es identificar los factores asociados a esta mala adherencia, profundizando en las opiniones de los propios médicos acerca de ello.

El diseño es de un estudio observacional sobre 163 facultativos de un hospital universitario, evaluando mediante observación directa el propio lavado de manos en la atención médica sobre los pacientes, junto con un cuestionario acerca de aspectos teóricos y motivaciones individuales sobre el mismo. Se evaluaron 573 actos médicos por observación directa, que incluían 887 indicaciones para el lavado a lo largo de más de 125 horas de observación. La adherencia a las recomendaciones vigentes fue de media del 57%, variando ampliamente entre especialidades. Los factores predictores de no adherencia (análisis multivariante) fueron una elevada carga laboral y realizar actividades catalogadas "de riesgo alto" para infección cruzada. Los asociados a alta adherencia fueron el disponer de fácil acceso a soluciones alcohólicas, sentirse observado y el convencimiento de que el lavado de manos es importante para prevenir infecciones. La adherencia fue superior en los internistas, pediatras y geriatras y menor en cirujanos, anestesistas, intensivistas y médicos de urgencias. También fue superior en los estudiantes y residentes que en el personal de plantilla.

Comentario: Original estudio que aborda aspectos hasta ahora poco evaluados sobre el lavado de manos entre los médicos, como son los factores cognitivos individuales y los condicionamientos laborales que pueden influir sobre el mismo. Aporta algunos datos llamativos sobre la escasa adherencia entre el colectivo médico, en parte explicables porque sólo el 65% de los encuestados referían un adecuado conocimiento teórico sobre las indicaciones del lavado y exclusivamente el 35% conocía las recomendaciones vigentes al respecto. Señala posibles acciones a tomar para mejorar esta situación, principalmente encaminadas a optimizar la información y educación de los facultativos, sobre todo de aquellas especialidades con menor adherencia. Las principales limitaciones son también comentadas: influencia de la observación directa sobre los resultados

(principalmente cuestionarios) y la difícil extrapolación de resultados a otros centros similares. En definitiva, el trabajo comentado, junto con un editorial en el mismo número, hacen reflexionar sobre por qué un procedimiento tan aparentemente simple, como es el lavado de manos, resulta tan complejo de llevarlo a la práctica entre los médicos hospitalarios. **Juan E. Corzo Delgado.** *Pittet D, Simon A, Hugonnet S, et al. Hand hygiene among physicians: performance, beliefs and perceptions. Ann Intern Med 2004; 141: 1-8.* *Weinstein RA. Hand hygiene-of reason and ritual. Ann Intern Med 2004; 141: 65-66.*

Nevirapina en dosis única durante el parto, asociada al tratamiento convencional con AZT, reduce la transmisión vertical del VIH

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 37 centros de Tailandia. El objetivo fue comprobar la seguridad y eficacia para prevenir la transmisión vertical del VIH-1 de una dosis única de nevirapina administrada a la madre al comienzo del parto y al recién nacido, asociándolo a la profilaxis standard con zidovudina. Los individuos fueron asignados aleatoriamente a unos de tres brazos: a) una dosis de 200 mg de nevirapina a la madre al inicio del parto y una dosis de nevirapina de 6 mg. al recién nacido (a las 48-72 horas del parto), b) igual a la madre pero placebo al recién nacido y c) placebo a ambos. El punto final primario del estudio fue la transmisión del VIH al recién nacido (evidenciada mediante PCR). Tras el primer análisis interino (a los 16 meses de iniciado el estudio; 1087 mujeres) se observó que la tasa de transmisión en el brazo nevirapina-nevirapina fue 1,1% (95% IC), en el de nevirapina-placebo 2,1% y en el brazo placebo-placebo 6,3%. La inclusión en el grupo placebo-placebo

fue suspendida. Se incluyeron otras 1445 mujeres, aleatorizadas a nevirapina-nevirapina o a nevirapina-placebo. En el análisis final, la tasa de transmisión en el primero fue 1,9% y en el segundo 2,8%, sin diferencia significativa (aunque en todos los subgrupos fue menor la transmisión en el grupo nevirapina-nevirapina). La eficacia de nevirapina se objetivó en todos los subgrupos, incluidos los de elevada carga viral y CD4 bajos. Nevirapina no causó efectos adversos importantes.

Comentario: El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es la mejor opción para reducir la transmisión vertical del VIH, con o sin cesárea electiva. El gran interés del estudio comentado es la demostración de que la asociación de zidovudina y una monodosis de nevirapina reduce espectacularmente la tasa de transmisión, situándola en niveles similares a los de las madres que reciben TARGA. Se trata de una pauta simple, accesible y barata, de enorme utilidad en países con escasos recursos. En nuestro medio debe considerarse en mujeres VIH+ con carga viral >1000 copias/mL que llegan al parto sin TARGA.

Jesús M. Gómez Mateos.

Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Eng J Med 2004; 351: 217-228.

Una dosis única de Nevirapina durante el parto se asocia a peor respuesta posterior a TARGA que contenga Nevirapina

Estudio realizado en mujeres que participaron en el estudio Perinatal HIV Prevention Trial 2 (PHPT-2) (comentado previamente en este número de AEI) cuyo objetivo fue comprobar la seguridad y eficacia de una dosis única de nevirapina durante el parto para prevenir la transmisión vertical del VIH-1. 269 de las 1844 mujeres participantes

iniciaron tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con nevirapina (la mayoría asociada a 3TC y d4T). 221 habían recibido monodosis con nevirapina durante el parto y 48 no la habían recibido. Las características clínicas, inmunológicas y virológicas basales fueron similares en ambos grupos. De las primeras, 32% tenían al menos una mutación de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) (K103N la más frecuente), alcanzando un 42% en el subgrupo con carga viral basal superior a la media. Ninguna del segundo grupo presentaba tales mutaciones. A los seis meses la CV estaba suprimida en 49% de las expuestas y en 68% de las no expuestas ($p=0,03$). Un análisis univariado mostró que el fracaso virológico a los seis meses se asociaba con cargas virales basales elevadas, CD4 basales bajos, exposición intraparto a nevirapina y presencia de mutaciones de resistencia a ITINN e inhibidores análogos de nucleósidos. En el análisis multivariado el fracaso virológico a los seis meses estaba independientemente asociado únicamente a la carga viral basal y a la exposición intraparto a nevirapina. No se apreciaron diferencias clínicas ni inmunológicas a los seis meses.

Comentario: La monodosis intraparto de nevirapina combinada con la profilaxis convencional con zidovudina reduce la transmisión vertical del 6,3% al 1,9-2,8% (estudio PHPT-2), cifras similares a las obtenidas en madres que realizan TARGA. Esta pauta es una excelente opción en países con difícil acceso a los antirretrovirales. Sin embargo, la exposición a una dosis única de nevirapina es suficiente para causar la aparición de mutaciones de resistencia a ITINN en 32% de los casos. Y lo que es peor, tal exposición deteriora de forma significativa la respuesta virológica a los seis meses. Es interesante destacar que la presencia de mutaciones de resistencia conocidas a ITINN no se correlacionó con la respuesta virológica y que un número importante de mujeres con mutaciones de resis-

tencia a nevirapina presentaban, sin embargo, buena respuesta virológica. Estos hechos plantean la cuestión de si sería preferible elegir un régimen basado en inhibidores de la proteasa en mujeres expuestas a nevirapina durante el parto. **Jesús M. Gómez Mateos.**

Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S et al. Intrapartum exposure to Nevirapine and subsequent maternal responses to Nevirapine-based antiretroviral therapy. N Eng J Med 2004; 351: 229-240.

Esto es lo que pensamos sobre el problema de las resistencias a antibióticos en los hospitales

Este trabajo pretende conocer la percepción de profesionales sanitarios con dedicación clínica sobre el problema de la resistencia a antimicrobianos, así como sobre las barreras y posibles medios para mejorar la situación, en base a la campaña para la prevención de la resistencia a antimicrobianos en centros sanitarios del CDC. Para ello, utilizaron una metodología cuantitativa (cuestionario a 117 profesionales que habían acudido a la presentación de la campaña) y cualitativa (entrevistas a 4 grupos que incluían profesionales que habían presenciado la presentación de la campaña y otros que no habían acudido). Los resultados mostraron que la resistencia es considerada un problema nacional con mayor frecuencia que en el propio centro o en la práctica individual. Las indicaciones de la campaña para las que se considera que existen más barreras son "tratar la infección, no la colonización", "suspender el tratamiento cuando la infección se ha curado o es improbable" y "cumple los programas de control de antibióticos". Los medios sugeridos para concienciar a los clínicos son: programas informatizados, carteles y comunicación de los datos locales. **Comentario:** La lectura de este artículo es recomendable para todos los interesados en reflexionar sobre cómo podemos mejorar la situación de resistencia a antimicrobianos en

los hospitales. Aunque la percepción de los profesionales norteamericanos puede ser diferente a la de los españoles en algunos aspectos (sería muy interesante hacer un estudio similar en nuestro medio), algunos datos son de gran interés. Se comprueba que, aunque casi todos consideran que la resistencia es un problema, muchos creen que es más un problema de los demás, y que además, la solución está más en medidas "externas" que en modificar las propias actitudes. Lo que subyace es algo ya intuido: los profesionales tienen un insuficiente nivel de conocimiento del problema, de sus causas y de sus posibles soluciones. Campañas como la del CDC (<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare>), que todos debemos leer y difundir, ayudan. **Jesús Rodríguez Baño.**

Giblin TB, Sinkowitz-Cochran RL, Harris PL et al. Clinicians' perceptions of the problem of antimicrobial resistance in health care facilities. Arch Intern Med 2004; 164: 1662-1668.

Celulitis no complicada: 5 días es suficiente

Este ensayo clínico comparativo aleatorizado doble ciego compara la eficacia de una pauta corta (5 días) de tratamiento con levofloxacino con la estándar (10 días) en la celulitis no complicada. Los pacientes fueron aleatorizados una vez que han completado los primeros 5 días de tratamiento a seguir recibiendo levofloxacino durante otros 5 días (43 pacientes) o placebo (44). El 98% de los pacientes de ambos grupos mostraron resolución de la infección en el día 14 y sin recidiva en el día 28 (objetivo primario del estudio); tampoco hubo diferencias en los parámetros utilizados para medir la evolución clínica o en la tolerancia. Los autores concluyen que, para la celulitis no complicada, la pauta de 5 días de tratamiento con levofloxacino es tan eficaz como la de 10 días.

Comentario: Con frecuencia discu-

timos sobre cuando hay que prescribir o no antibióticos, y sobre cual debemos utilizar. Resulta curioso que prestemos menor atención a la duración del tratamiento, a pesar de que acortar la duración de los tratamientos puede tener múltiples efectos beneficiosos: disminución de efectos adversos, reducción de la presión antibiótica y contención del coste. Sabemos poco sobre la duración necesaria para la mayoría de las infecciones, y con frecuencia uno tiene la sensación de que las habitualmente recomendadas (especialmente para infecciones no graves ni complicadas) son excesivas. Este trabajo, bien diseñado, muestra que 5 días de levofloxacino son suficientes para la celulitis no complicada. Probablemente, levofloxacino no sea el fármaco de elección para esta indicación (es más caro que los betalactámicos habitualmente usados, y es conocido el problema de la resistencias a quinolonas), y podemos discutir si estos resultados serían aplicables a betalactámicos. Mi opinión es la siguiente: no existe ninguna evidencia de que una duración mayor sea más eficaz con ningún antimicrobiano, y puede tener inconvenientes; no hay datos que hagan pensar que otros antimicrobianos puedan comportarse de otra manera. Por lo tanto, creo que 5 días debe ser considerada la duración estándar de la celulitis no complicada. Como siempre, es básico hacer bien el diagnóstico (ved los criterios de inclusión y exclusión) y seguir la evolución de los pacientes.

Jesús Rodríguez Baño.

Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. Arch Intern Med 2004; 164: 1669-1674.

Tenofovir, un fármaco eficaz y seguro como terapia de inicio

Ensayo clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico, que valora la eficacia y seguridad de tenofovir DF (TFV) frente a estavudina

(d4T), asociados ambos a lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV) en pacientes VIH sin tratamiento previo. Duración del ensayo 3 años, incluyendo 602 pacientes. El objetivo primario es valorar la proporción de pacientes con carga viral < 400 copias/ml a la semana 48 y los secundarios son el cambio en el nº de CD4/mm³ y la proporción de pacientes con < 50 copias/ml en las semanas 48, 96 y 114. Aunque el objetivo primario de equivalencia en ambos brazos no se alcanza (80% vs 84%), ésta sí se adquiere al medir la proporción de pacientes con < 50 copias/ml en los 3 cortes. El incremento medio de CD4 fue similar en ambos brazos (263 vs 283), así como la proporción de pacientes con criterios de resistencia (16%), siendo las mutaciones más frecuentes las asociadas a 3TC y EFV. La mutación K65R es más común en el brazo TFV (8 vs 2 pacientes) y siempre se asocia a mutaciones a 3TC y EFV. El brazo de TFV se asoció significativamente con un menor incremento de los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL. La neuropatía, lipo distrofia y acidosis láctica, manifestaciones de toxicidad mitocondrial, fueron más frecuentes en el brazo de d4T, mientras que el perfil de seguridad renal fue similar en ambos brazos.

Comentario: Después de una primera fase de euforia tras la implantación del tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) por cuanto ha supuesto en la disminución de la morbimortalidad de estos pacientes, hemos pasado a una fase en la que comienzan a preocuparnos los efectos secundarios (fundamentalmente metabólicos) a medio y largo plazo de estos fármacos. De ahí la importancia de desarrollar fármacos que conjuguen la potencia con un buen perfil de seguridad. Tenofovir es un inhibidor de la transcriptasa inversa, análogo de nucleótido cuya eficacia ya ha sido demostrada en pacientes experimentados. Este ensayo en el que participan un gran nº de pacientes naives demuestra que TFV DF es un fármaco potente, con un buen perfil de seguridad tanto a nivel lipídico, co-

mo mitocondrial y renal, lo que hace que junto con su sencilla posología (300 mgr una vez al día) constituya un fármaco de primera línea en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH. **Dolores Merino Muñoz.**

Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL et al. Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients: A 3-Year Randomized Trial. JAMA 2004; 292: 191-201.

Resistencia antiretroviral y su relación con la progresión clínica en pacientes VIH

Estudio observacional de una cohorte de 572 pacientes atendidos en la Clínica Johns Hopkins de Baltimore, a los que, estando haciendo TARGA se les realiza un test genotípico (TG) como parte del manejo clínico, con 2 objetivos fundamentales: 1) valorar los factores (demográficos, clínicos y de laboratorio) relacionados con la aparición de resistencias y 2) relación entre niveles de resistencia antiretroviral y progresión clínica o muerte. Para el análisis de los datos, en función del nivel de resistencia, se establecieron 3 grupos: 0-2 mutaciones: 50%, 3-6 mutaciones: 36% y ≥ 7 mutaciones: 17%. La resistencia antiretroviral se asoció significativamente al sexo masculino, la no adicción a drogas intravenosas, el haber recibido 3 clases de drogas antiretrovirales antes del TG y una exposición prolongada (> 2 años) al TARGA cuando la media de RNA desde el inicio del TARGA hasta la realización del TG era superior a 5000 copias/ml. Aunque 6 meses después de la realización del TG el porcentaje de pacientes con viremia indetectable fue menor en el grupo con mayor número de mutaciones de resistencia, no hubo diferencias, sin embargo, en la media de CD4. Tras una media de observación de 15 meses un 24% de los pacientes había muerto o desarrollado una nueva condición definitiva de SIDA. Sin

embargo, la progresión de la enfermedad no se asoció ni con el nivel de resistencia, ni con resistencia clínicamente significativa a ninguna de las familias antiretrovirales.

Comentario: Los test de resistencia antiretroviral han mostrado ser una herramienta útil en el manejo de los pacientes infectados por el VIH-1, asociándose su uso a una mejor respuesta virológica cuando se compara con el manejo exclusivamente clínico. El interés principal de este estudio es que es el primero que relaciona el uso de estos test con la progresión clínica o muerte y llama la atención a la falta de relación de estas dos variables y los niveles de resistencia. Son varios los argumentos que los autores esgrimen para intentar explicar estos resultados: un periodo de observación quizás excesivamente pequeño para detectar posibles diferencias entre los grupos, la escasa sensibilidad de los test actualmente disponibles, por cuanto no detectan mutaciones de resistencias de poblaciones virales muy pequeñas y la hipótesis de que los virus resistentes sean menos "replicativos" que los virus salvajes. Estos resultados aportan un argumento a favor de no suspender el tratamiento antiretroviral aún cuando se demuestre multiresistencia genotípica en espera de poder disponer en un futuro de nuevos fármacos activos. **Dolores Merino Muñoz.**

Lucas G, Gallant J, Moore R. Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients undergoing resistance testing. AIDS 2004; 18: 1539-1548.

FTC, ¿cuánto mejor que el 3TC?

Estudio randomizado, doble ciego, que compara dos pautas de inicio de tratamiento antiretroviral: FTC (emtricitabina) y ddI frente a d4T y ddI (286 y 285 pacientes), ambas pautas de análogos con EFV. A la semana 24 la probabilidad de respuesta virológica era mayor en el grupo del FTC que en el del d4T

(85 vs 76%, $p < 0,005$) y a las 48 semanas también (78 vs 59%, $p < 0,01$). Los pacientes del brazo del d4T presentaron mayor probabilidad de fracaso virológico a las 60 semanas (12 vs 4%, $p < 0,005$) y de suspender el tratamiento por efectos adversos (15 vs 7%, $p < 0,005$) a las 60 semanas.

Comentario: los resultados de este estudio a las 24 semanas fueron suficientes para que se decidiera romper el ciego y ofrecer el FTC. Este estudio se diseñó en el año 2000 y los análogos comparadores fueron el estándar en ese momento (d4T y ddI), pauta ahora no recomendada en pacientes naïve. Los resultados del brazo FTC y ddI son muy similares a los últimos ensayos en pacientes naïve (como el 903 de Gilead, comentado también en este número de AEI), con buena tolerancia, escasos efectos adversos y con la ventaja de ser una pauta en QD. Está por demostrar la superioridad y ventajas de este esquema con respecto a la pauta de 3TC-ddI-EFV. En resumen un nuevo ensayo en naïve a añadir a la ya larga lista que tiene como base el EFV. **Jesús Santos González.** *Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. JAMA 2004; 292: 180-189.*

Atazanavir: un gran competidor al efavirenz en terapia de inicio

Estudio randomizado, doble ciego que compara la eficacia como terapia de inicio de atazanavir (ATV) vs EFV (404 y 401 pacientes) en combinación con ZDV-3TC. A las 48 semanas la proporción de pacientes con menos de 50 copias en un análisis por intención de tratar fue de 37 (ATV) y 32% (EFV). El incremento de CD4 fue similar en ambos grupos (176 y 160 células/ml). El comportamiento de ambos brazos con el perfil lipídico y la resistencia a la insulina fue excelente, incluso favorable con el uso del ATV. Las retiradas por efectos adversos y las

alteraciones analíticas fueron escasas.

Comentario: el ATV es el primer inhibidor de proteasa (IP) que sale con una posología de una vez al día y solamente dos cápsulas (no necesitaría potenciación en pacientes naïve). Además, es el primer IP que no induce alteraciones en el perfil lipídico ni incremento de resistencia a la insulina y demuestra la misma eficacia que el EFV en pacientes naïve. Los malos resultados en cuanto a la proporción de pacientes con menos de 50 copias/ml se debe a que no se usaron tubos con EDTA (se usó Plasma Preparation Tubes, PPT). En el mismo trabajo se incluye un corte a las 52 semanas en los que se compararon muestras en tubos con EDTA y muestras en los PPT y se vieron diferencias importantes sobre todo al analizar la proporción de las mismas con menos de 50 copias (89 vs 55%). Esta historia de los tubos ha dado más de un quebradero de cabeza a los autores y bien podría haber invalidado el estudio. De todas formas con este ensayo el ATV entra, aunque no por la puerta grande, como una gran opción de tratamiento en pacientes naïve. **Jesús Santos González.**

Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir with Efavirenz, each in combination with fixed-dose Zidovudine and Lamivudine, as Initial Therapy for patients infected with HIV. JAIDS 2004; 36: 1011-1019.

Insuficiencia de la monoterapia con vancomicina en Osteomielitis vertebral hematogena por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

En este artículo se describen 5 casos de pacientes afectados de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SAMR) tratados inicialmente solo con vancomicina que tuvieron en común los siguientes hechos: 1) A pesar de demostrarse susceptibilidad a vancomicina de las cepas, emplear ese antibiótico a do-

sis correctas y constatarse resolución de la fiebre y de la leucocitosis, tras varios días de tratamiento los pacientes desarrollaron Osteomielitis vertebral (OV) por SAMR. 2) La OV progresó hasta dar complicaciones graves a pesar del tratamiento con vancomicina. 3) Cuatro de los 5 pacientes tuvieron dolor en el raquis como síntoma inicial de OV, aunque esa molestia no fue adecuadamente valorada por los médicos que atendían a los pacientes, por la regresión de otros datos más típicos de infección bacteriémica (fiebre, leucocitosis). 4) Fue necesario -además del tratamiento quirúrgico procedente- añadir otros antibióticos y durante un prolongado periodo, para poder resolver la infección; no obstante, varios pacientes tuvieron secuelas severas.

Comentario: Es conocido que en pacientes afectados de bacteriemia por *S aureus*, la esterilización del torrente sanguíneo es mucho más lenta con vancomicina que con betalactámicos. También es conocido el inaceptable número de fracasos en muchas infecciones producidas por SAMR cuando son tratadas con monoterapia con vancomicina (por ej. ver AEI 1999; 1: 1), a pesar de ser este el tratamiento de elección indicado en muchas guías terapéuticas. Pero parece claro que ello no es una actitud adecuada, sobre todo si se trata de infecciones graves o potencialmente graves. Desde luego, en lo que a Osteomielitis se refiere, la monoterapia con vancomicina es un tratamiento inaceptable. La mejor opción no es conocida, pero una aproximación podría ser vancomicina más rifampicina durante unas 8 semanas; podría añadirse gentamicina durante una primera fase; el tratamiento puede prolongarse con cotrimoxazol, quinolonas, minociclina o ácido fusídico cada uno combinado con rifampicina. Otra alternativa es linezolid, aunque existe menos experiencia con ese fármaco. Cualquier esquema de tratamiento debe estar basado en la susceptibilidad antimicrobiana de la cepa, comprobada previamente.

Manuel Torres Tortosa.

Gelfand MS, Cleveland KO. Van-

comycin therapy and the progression of methicillin-resistant Staphylococcus aureus vertebral osteomyelitis. South Med J 2004; 97: 593-597.

Las nuevas caras de una infección bíblica

El 4 de mayo de 2004 tres pacientes fueron transplantados en Texas con órganos (2 de riñón y uno de hígado) de un donante común. Éste era un varón que días atrás consultó por severos cambios en el estado mental y febrícula. Se comprobó que estaba afecto de una hemorragia subaracnoidea que se expandió rápidamente en 48 horas, produciendo hemiación cerebral y muerte. Los órganos del paciente fueron donados y no se encontraron contraindicaciones para ello. Los 3 pacientes transplantados fueron dados de alta, tras un postoperatorio inicial sin complicaciones importantes. Los 3 reingresaron entre 21 a 27 días del trasplante con síntomas de encefalopatía aguda. Los hallazgos de las exploraciones realizadas fueron inespecíficos, incluyendo el líquido cefalorraquídeo (LCR). La resonancia nuclear magnética inicial fue normal en 2 y mostró aumento de la señal de LCR en 1 y posteriormente se observó edema cerebral en 2 y signos de encefalitis difusa en el otro. La evolución de los 3 enfermos fue rápidamente progresiva con necesidad de ventilación mecánica y soporte intensivo. Los 3 fallecieron a los pocos días del reingreso. El examen histopatológico de los 3 pacientes reveló signos de encefalitis con inclusiones virales sugestivas de cuerpos de Negri. El diagnóstico de Rabia se confirmó por inmunohistoquímica, demostrando antígenos del virus de la rabia en tejido cerebral mediante inmunofluorescencia directa. En un paciente, el microscopio electrónico demostró partículas virales e inclusiones características de rhabdovirus. Anticuerpos frente al virus de la rabia (VR) se demostraron en la sangre de 2 receptores y del donante. La tipificación de antígenos fue compatible con variante del VR aso-

ciado a murciélagos.

Comentario: Esta es la primera descripción de Rabia transmitida por donación de órgano sólido. Previamente se habían comunicado 8 casos en transplantados de cornea en 5 países. Probablemente los enfermos transplantados sean los pacientes sometidos a evaluaciones más meticolosas, estrictas y exhaustivas. A pesar de ello, las azares y variabilidad de los acontecimientos biológicos motivaron que el caso índice fuera donante sin contraindicaciones para ello, transmitiendo una infección aguda e inexorable a los receptores. Por otro lado, este artículo y el comentado previamente demuestran la vigente utilidad de descripciones de series de casos puntuales sin mayor complejidad metodológica. **Manuel Torres Tortosa.** *Centers of Diseases Control. Investigation of Rabies Infections in Organ Donor and Transplant Recipients: Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. MMWR 2004; 53: 586-589.*

Apricot: un ensayo largamente esperado por clínicos y pacientes

Acaban de publicarse los resultados del Apricot, un ensayo clínico multinacional, prospectivo, aleatorizado y enmascarado en el que 868 pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), recibieron durante 12 meses una de las siguientes tres pautas: Interferón alfa-2a pegilado + ribavirina (pIFN+RBV); pIFN + placebo o alfa-IFN + RBV. El parámetro principal de eficacia fue la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) 6 meses después del final del tratamiento. La combinación pIFN + RBV se mostró como la más eficaz con una tasa global de respuesta del 40 % frente al 20 y 12 % de las otras dos. Los factores predictores de respuesta con este régimen fueron infección por VHC genotipo no 1 (OR: 3,37) y carga viral basal de VHC inferior a 800.000 c/ml (OR: 3,56). Se confirmó el valor predictivo de la res-

puesta viral precoz a las 12 semanas (RVP), siendo la tasa de RVS del 56 % en el grupo que la obtuvo y del 2 % en el que no. Durante el tratamiento con pIFN + RBV descendió considerablemente el número de linfocitos CD4, pero no su porcentaje. La carga viral del VIH se redujo en los pacientes en los que no era indetectable. Se interrumpió la pauta de pIFN + RBV en un 25 % de sujetos, principalmente por efectos indeseables en los que destacaron neutropenia asociada a pIFN y anemia relacionada con RBV.

Comentario: No es necesario insistir en la gran repercusión clínica que la hepatopatía VHC tiene en los pacientes coinfectados. El Apricot confirma que pIFN + RBV es la mejor pauta que en la actualidad podemos ofrecer a estos enfermos con una eficacia apreciable (pero muy mejorable en los subgrupos "difíciles") y una tolerancia aceptable. Si no se soporta la RBV, que en este estudio se utilizó a dosis fija y menor que la actualmente recomendada, debe usarse pIFN en monoterapia. La comparación de los resultados del Apricot con los de otros ensayos sugiere que puede ser mejor el tratamiento de 12 meses en coinfectados por VIH y VHC genotipos 2 y 3 a diferencia de lo que ocurre en mono infectados. Aunque nuestro conocimiento del manejo de la coinfección VHC/VIH se acrecienta día a día, es imprescindible continuar con la búsqueda de pautas más eficaces que pIFN + RBV (sobre todo si se tiene en cuenta que en ensayos como Ribavir y ACTG A5071 ha conseguido resultados menos halagüeños), lo cual puede pasar por prolongar más de 12 meses el tratamiento frente al genotipo 1 y, sobre todo en la disponibilidad de antivirales con diferentes mecanismos de actuación.

Salvador Pérez Cortés.

FJ Torriani, M Rodríguez-Torres, JK Rockstroh et al. Peginterferon Alfa-2^o plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. N Eng J Med 2004; 351: 438-450.

Interrupciones programadas de la terapia antirretroviral: en busca de los candidatos ideales

Estudio prospectivo en el que pacientes con más de 800 CD4/μl y carga viral (CV) indetectable tras terapia antirretroviral (TAR) fueron asignados de manera aleatoria (proporción 1:2) a proseguir el mismo régimen o a interrumpirlo, reanudándolo tan solo cuando la cifra de CD4 descendiera por debajo de 400 células/μl. Se reclutaron 69 pacientes: 46 interrumpieron el tratamiento y 23 lo mantuvieron. Tras 64 semanas, 13 (28%) de los pacientes en el grupo de la interrupción reiniciaron el tratamiento (la mayoría entre la 32 y la 40ª semana) por caída de los CD4, que se recuperaron rápidamente antes de la 8ª semana del reinicio, si bien los autores no aclaran si regresaron al punto de partida antes de la interrupción, al final del periodo de seguimiento. Así mismo, en estos pacientes la carga viral (que había rebrotado en todos) se negativizó de nuevo en el 100% de ellos antes de la 24ª semana del reinicio, no apreciándose tampoco desarrollo de eventos definitorios de SIDA. La caída de CD4 se relacionó con el nadir previo de estas células antes del tratamiento, cayendo por debajo de 400 en el 57% de aquellos que partían de un nadir previo entre 200 y 300 células/μl y tan solo en el 10% (p=0.02) de los que habían partido de un nadir entre 350 y 500 células/μl. Durante la interrupción se apreció una reducción significativa de los niveles de triglicéridos y colesterol.

Comentario: Los autores concluyen que las interrupciones programadas son una práctica segura que podría reducir en parte las toxicidades detectadas en tratamientos largos. Aquellos individuos con CD4 previos altos (350-500 células/μl) antes del inicio del TAR parecen ser los candidatos ideales para este proceder. **Aristides de Alarcón González.** *Maggiolo F, Ripamondi D, Gregis G et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretro-*

viral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. AIDS 2004; 18: 439-446.

Proteína C reactiva y neumonía: el "revival" de un clásico

Partiendo de un estudio de caso-control sobre factores pronósticos en la neumonía de adquisición comunitaria (NAC) previamente publicado, los autores seleccionan tres subgrupos de pacientes en los que se analizaron los niveles de proteína C reactiva (PCR) en el momento del diagnóstico: pacientes con NAC (N=201), pacientes con cuadro febril y diagnóstico alternativo fime (N=25) y controles sanos (N=84). Los pacientes con NAC presentaron valores mucho más elevados de PCR que los pacientes con diagnóstico alternativo (los autores

aconsejan un punto de corte en 33.15 mg/dl para la discriminación entre los dos primeros grupos), y estos valores fueron especialmente más elevados en las infecciones por neumococo y *Legionella pneumophila* que en aquellas debidas a *Coxiella burnetii*, virus ó por germen desconocido. Del mismo modo, los valores de PCR fueron significativamente más elevados en pacientes que precisaron ingreso por su gravedad basada en criterios clínicos, pudiendo establecerse un punto de corte de cara a la necesidad de ingreso hospitalario (sensibilidad 80.5% y especificidad: 80.7%) en torno a 106 mg/dl para hombres y 110 mg/dl para mujeres.

Comentario: la PCR que originariamente fue descrita como un anticuerpo frente a antígenos del neumococo en neumonías producidas por este germen, no mereció luego una especial atención en posteriores

estudios. Este trabajo español muestra cierta utilidad discriminatoria en el diagnóstico de patologías alternativas (tromboembolismo pulmonar, infección de bronquiectasias, congestión hemodinámica...) que pudieran confundirse con la NAC. De todas formas es interesante resaltar que los valores también eran más elevados en pacientes ancianos y con una o más enfermedades concomitantes, lo cual puede sesgar los resultados precisamente en el grupo de pacientes en quien a veces más necesitamos de un diagnóstico rápido y preciso. **Aristides de Alarcón González.**

Almirall J, Bolibar I, Toran P et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. Chest 2004; 125: 1335-1342.

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 los Laboratorios **Abbott, Bristol-Myers Squibb y Roche** y como Socios Patrocinadores de SAEI los laboratorios **Boehringer, GlaxoSmithKline y Merck Sharp & Dohme**.