



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

CONTENIDO ■ Volumen 7, número 3 ■ Mayo - Junio 2006

La extraordinaria evolución genética y capacidad adaptativa del género <i>Staphylococcus</i> : Nace un clon... aparece una nueva enfermedad	17
El mayor estudio nunca publicado sobre colonización por <i>Staphylococcus aureus</i>	18
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina comunitario, una verdadera epidemia en ciernes	18
Piperacilina-tazobactam frente a Cefepima: ¿cuál es el mejor para tratar a pacientes con neutropenia febril?	19
La instilación de los catéteres venosos centrales permanentes con una solución de vancomicina disminuye el riesgo de bacteriemias asociadas al catéter	19
Tratamiento anticipado con valganciclovir de la enfermedad por <i>Cytomegalovirus</i> en los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	20
Tratamiento anticipado frente a profilaxis universal con valganciclovir de la enfermedad por <i>Cytomegalovirus</i> en el trasplante renal	20
La importancia de los estudios de vigilancia para <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en el momento del ingreso hospitalario: quien no busca no encuentra	21
Alcoholismo, un antecedente a tener en cuenta en la neumonía de adquisición comunitaria	21
La farmacogenética aplicada al tratamiento antirretroviral: prevención de la hipersensibilidad al abacavir	22
Efavirenz no favorece la aparición de trastornos depresivos	22
Cifras normales de ALT en pacientes coinfectados por VIH y VHC: ...ahora no...	23
Cifras normales de ALT en pacientes coinfectados por VIH y VHC: ...ahora si	23
Pitiosis: una infección fungica emergente	23

La extraordinaria evolución genética y capacidad adaptativa del género *Staphylococcus*: Nace un clon... aparece una nueva enfermedad

El estudio analiza la secuencia genómica completa de la cepa USA300, el principal patógeno implicado en brotes de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) adquiridas en la comunidad. El genoma del *S aureus* USA300 consta de un cromosoma circular de 2872769 bp y 3 plásmidos. Cuando se comparó el cromosoma USA300 con otros de otras cepas de *S aureus* se identificaron elementos genéticos distintivos: 5 grandes elementos genéticos móviles (>25 kb) y los 3 plásmidos. Uno de estos no se conoce su función, pero los otros dos plásmidos y los 5 elementos

cromosómicos poseen conocidos factores de virulencia y determinantes de resistencia, por lo que se piensa que tienen un protagonismo fundamental en la capacidad de colonización y patogénesis de estas cepas. Uno de ellos produce la leucocidina Pantón Valentine; otro toxina pirogénica con capacidad de superantígeno, otro enzimas disolventes de coágulos de fibrina y inhibición de la quimiotaxis. Varios de ellos y los plásmidos poseen determinantes de resistencia. Pero el elemento genético clave (cromosómico) es el llamado elemento móvil catabólico de arginina (EMCA). Estos genes codifican una completa vía que convierte L-arginina a dióxido de carbono. Este material genético no se encontró en otras cepas de *S aureus*. Mediante PCR se comprobó EMCA filogenéticamente relacionado en el cromosoma de varias cepas de *S epidermidis*. Los autores concluyen que el hecho más trascendente del USA300 es la ad-

quisición horizontal de EMCA de *S epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos a *S aureus* y ello aumenta la capacidad del USA300 y otros estafilococos portadores de EMCA para crecer y sobrevivir dentro del huésped, produciendo una amplia diseminación de los descendientes bacterianos.

Comentario: Creo recordar que fue a partir de 1981 cuando se describieron múltiples brotes epidémicos de infecciones intrahospitalarias por SARM en todo el mundo. Algo después se describió el síndrome del shock tóxico estafilocócico y su patogenia. La resistencia a vancomicina en *S aureus* fue muy anunciada hasta describirse y codificada por material genético procedente de enterococos. La cepa USA300 produce la mayoría de los recientes brotes de infecciones por SARM adquirido en la comunidad descritos en Estados Unidos, Canadá y Europa, infecciones que tienen un perfil clínico distintivo y peculiar. Este magnífico

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***Dra. Rosario Palacios Muñoz***Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga***Dr. Salvador Pérez Cortés***Jefe de Servicio. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.***Dr. Emilio Pujol de la Llave***Jefe de Servicio. Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva***Dr. Jesús Rodríguez Baño***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla***Dr. Jesús Santos González***Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

trabajo parece demostrar que la adquisición horizontal de EMCA por *S aureus* y procedentes de cepas de *S epidermidis*, es un determinante mayor de la patogenia y capacidad de diseminación de estas bacterias. Aunque Julio Verne se hubiera criado en un laboratorio de biología, probablemente no hubiera podido imaginar los múltiples caminos que la capacidad adaptativa de las bacterias son capaces de encontrar. **Manuel Torres Tortosa.**

Binh An Diep, SR Gill, RF Chang et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet 2006; 367: 731-739.

El mayor estudio nunca publicado sobre colonización por *Staphylococcus aureus*

Se trata del análisis de un estudio poblacional que se realiza en EEUU cuya muestra está calculada para representar el estado de salud de la población no institucionalizada de ese país. En el último de estos estudios (2001-2002) se incluyó la realización de frotis nasal para detectar la colonización por *S. aureus*. Se incluyeron 9622 personas. De ellas, el 31% estaban colonizadas por *S. aureus* sensible a metilina (SASM) y el 0,8% por *S. aureus* resistente a metilina (SARM). Con este dato, estiman que hay 84 y 2 millones de personas colonizadas por SAMS y SARM, respectivamente, en EEUU. Los factores de riesgo para colonización por SASM fueron: edad <65 años, sexo masculino, nivel de estudios inferior a secundaria y asma. Los factores de riesgo para colonización por SARM entre los colonizados por *S. aureus* fueron: edad >65 años, sexo femenino, diabetes y residencia en centro de crónicos en los últimos 12 meses. Sólo 6 de las 75 cepas de SARM eran productoras de leucocidina de Pantón-Valentine.

Comentario: Se trata de un estudio de proporciones impresionantes que aporta una información de gran interés sobre la frecuencia de colonización por *S. aureus*. Dadas sus características, no han podido estudiar de manera específica muchas variables que potencialmente puede asociarse a la colonización, pero aún así los datos obtenidos serán de referencia obligatoria en el futuro. Los factores asociados para la colonización por SARM que se han encontrado parecen básicamente referirse al SARM relacionado con los cuidados sanitarios. El estudio

es muy limitado para la colonización por SARM comunitario, probablemente porque se realizó antes de la diseminación de estas cepas en EEUU. **Jesús Rodríguez Baño. Graham III PL, Lin SX, Larson EL. A US population-based survey of Staphylococcus aureus colonization. Ann Intern Med 2006; 144: 318-325.**

Staphylococcus aureus resistente a metilina comunitario, una verdadera epidemia en ciernes

En este estudio de cohortes retrospectivo de los pacientes con infección comunitaria de piel y partes blandas por *S. aureus* en Atlanta (EEUU), el 63% de los casos estaba causado por la cepa USA 300 de *S. aureus* metilina resistente (SARM) (una de las cepas epidémicas de SARM comunitario). Los factores asociados a las cepas de SARM comunitario frente a las de *S. aureus* sensible a metilina en el análisis multivariante fueron la raza negra, el sexo femenino, y el no haber sido hospitalizado durante el año previo. Los factores asociados con SARM comunitario frente al resto de SARM (cepas de SARM relacionadas con los cuidados sanitarios) fueron la raza negra, la menor edad y la serología negativa para el VIH (en este caso no se pudo realizar análisis multivariante por falta de casos). Los pacientes con SARM (comunitario o no) recibieron tratamiento inapropiado con mucha mayor frecuencia. La mayoría de las cepas de SARM comunitario sólo fueron resistentes a betalactámicos y eritromicina, mientras que la mayoría del resto de cepas de SARM eran además resistentes a algún otro antimicrobiano. Los autores concluyen que la cepa de SARM USA 300 es ahora la causa más frecuente de infección cutánea estafilocócica en su área, lo que hace necesario modificar el tratamiento antimicrobiano de las mismas.

Comentario: El problema de SARM comunitario está empezando a tomar proporciones muy preocu-

pantes en algunas áreas de EEUU. Este trabajo se realizó en un hospital que atiende principalmente a personas sin seguro médico, mayoritariamente de raza negra y residentes en la ciudad de Atlanta, lo que probablemente define a una población de bajo nivel socioeconómico, en la que puede esperarse una mayor transmisión interpersonal de microorganismos. En esta población, la cepa USA 300 de SARM causa ya más casos de infección de piel y partes blandas atendidas en centros hospitalarios que las cepas de *S. aureus* sensible a meticilina. Las implicaciones en salud pública y para las recomendaciones de tratamiento empírico son evidentes. Como indica el excelente comentario editorial que acompaña al artículo, aún sabemos muy poco sobre la epidemiología de este microorganismo, que no sale tanto en los periódicos como otros, pero que se puede convertir en un verdadero problema. **Jesús Rodríguez Baño.**

King MD, Humphrey BJ, Wang YF, et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006; 144: 309-317.

Mollering RC Jr. The growing menace of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 368-370.

Piperacilina-tazobactam frente a Cefepima: ¿cuál es el mejor para tratar a pacientes con neutropenia febril?

Ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico, para demostrar no inferioridad de piperacilina-tazobactam (PT), realizado sobre 528 pacientes en tratamiento por leucemia o trasplante de médula ósea, procedentes de 34 hospitales de USA, Canadá y Australia, que ingresaron por fiebre y neutropenia (< 500 cels/ μ L). Un brazo recibió PT (256 pacientes; dosis 4,5 g/6h) y el otro

cefepima (263; 2 g/8h). La respuesta a las 72 h, al final del tratamiento y en la visita final (>7 días post-tratamiento) mostró no inferioridad de PT y a las 72 horas mostró superioridad de PT. La asociación de glicopéptidos (causa más frecuente de fallo terapéutico) y la incidencia de infecciones intercurrentes fueron similares en ambos grupos. En el análisis multivariable, el tratamiento con PT fue un predictor independiente de éxito terapéutico y de defervescencia.

Comentario: Cada vez atendemos más pacientes que reciben tratamiento por cáncer. Por ello urge optimizar el tratamiento de los episodios de neutropenia febril, cuya incidencia es proporcional al número de quimioterapias administradas. En España suele utilizarse monoterapia con cefepima como estándar de tratamiento empírico. El presente estudio explora la alternativa de PT pero su carácter abierto le confiere debilidad metodológica. Sin embargo, demuestra consistentemente la no inferioridad de PT frente a cefepima, su superioridad a las 72 horas de tratamiento y su mayor rapidez para alcanzar el estado afebril, con toxicidad similar. Este estudio apoya la monoterapia como opción terapéutica en neutropenia febril y sitúa a PT a un nivel similar a cefepima. Es evidente que serán necesarios nuevos estudios, con un diseño adecuado, para demostrar la posible superioridad de PT. Otra cuestión es si el aumento en el uso de PT no perjudicaría las opciones terapéuticas de estos antibióticos en el tratamiento de microorganismos multirresistentes. Pero esa es otra historia. **Jesús M. Gómez Mateos.** Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 447-459.

La instilación de los catéteres venosos centrales

permanentes con una solución de vancomicina disminuye el riesgo de bacteriemias asociadas al catéter

Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos que comparan la eficacia para prevenir bacteriemias de profundir el catéter con una solución de vancomicina mas heparina frente a una solución con sólo heparina. El punto final de análisis primario había de ser bacteriemia o funguemia con manifestaciones sistémicas. Se seleccionaron 63 ensayos; 56 no cumplían criterios. Los otros siete incluían 463 pacientes y eran a doble ciego. Se utilizó en todos una solución de vancomicina (25 μ g/mL) con heparina y se comparó con una solución salina de heparina. En 4 se mantuvo la solución en el interior del catéter por un tiempo preestablecido (20-24 h., lock) y en 3 únicamente se "lavó" el catéter con la solución (flushing). En el conjunto de la muestra se encontró beneficio de la instilación de vancomicina mas heparina frente a la heparina sola [riesgo relativo (RR) 0,49; intervalo de confianza (IC) 95% 0,25-0,95]. En un análisis estratificado, este beneficio solo se observó en los 4 estudios donde la solución de vancomicina se mantuvo por un tiempo en el catéter (RR 0,34; IC 95% 0,12-0,98). No hubo efectos adversos significativos, los niveles plasmáticos de vancomicina fueron indetectables y no se constató la aparición de microorganismos resistentes a la vancomicina.

Comentario: Este metaanálisis intenta responder al eterno problema de cómo disminuir la incidencia de bacteriemias por bacterias grampositivas asociadas a catéteres centrales (permanentes o semipermanentes). La ineficacia y el temor a la inducción de resistencias han frenado el uso sistemático de esta política de prevención. Este estudio demuestra que el "cierre" del catéter con una solución de vancomicina a 25 μ g/mL con heparina reduce el riesgo de bacteriemia en un 64% sin

aparición de bacterias resistentes. Las recomendaciones de los CDC (HICPAC 2002) limitan esta política a catéteres definitivos con repetidos episodios de bacteriemia. No obstante, con estos datos quizás podría recomendarse en la prevención de catéteres de menor duración en pacientes de alto riesgo. **Jesús M. Gómez Mateos.**

Saldar N, Maki DG. Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: A meta-analysis of prospective, randomized trials. Clin Infect Dis 2006; 43: 474-484.

Tratamiento anticipado con valganciclovir de la enfermedad por Cytomegalovirus en los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Este estudio retrospectivo analiza la eficacia y la seguridad del tratamiento anticipado de la enfermedad por Cytomegalovirus (CMV). Utiliza el test de la DNAemia con una periodicidad semanal y hasta el día 100 postrasplante como guía del tratamiento. En total se incluyen 49 pacientes consecutivos que desarrollan 46 episodios de infección por CMV (DNAemia positiva) en 24 pacientes (49%). Treinta episodios son tratados con valganciclovir (900 mg/12 h durante 14 días seguido de 900 mg/día hasta una semana después de la negativización del CMV). La eficacia del valganciclovir para negativizar el test del CMV a los 7 y a los 14 días de tratamiento es del 83% y del 93% respectivamente. La mediana de tratamiento es de 21 días. El tratamiento con valganciclovir fracasó en dos pacientes (7%). La incidencia de enfermedad por CMV es del 1.9% (un caso de enteritis).

Comentario: Las estrategias para la prevención de la enfermedad por CMV han estado condicionadas porque CMV era la primera causa

de morbimortalidad en los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Los avances conseguidos en el diagnóstico y el tratamiento de este virus han reducido la incidencia de enfermedad a menos del 10% y la mortalidad es inferior al 1%. A pesar de ello la profilaxis universal con ganciclovir durante los primeros 100 días postrasplante ha sido la estrategia de prevención uniformemente aplicada. Se trata del primer estudio que analiza la eficacia del tratamiento anticipado con valganciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV en receptores de TPH alogénico. Con las limitaciones propias de su carácter retrospectivo y no controlado, demuestra el tratamiento anticipado de la enfermedad por CMV es mucho más eficiente que la profilaxis universal. Echando números evita 3.944 días de tratamiento anti-CMV, es decir 80 días por cada paciente (ij) (966 de tratamiento anticipado vs. 4.900 días de profilaxis universal). Y además, permite el tratamiento oral en la mayoría de los pacientes, reduciendo la morbilidad asociada al tratamiento intravenoso y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Por el contrario los pacientes tienen que realizarse un análisis de sangre semanal durante los primeros 100 días postrasplante. A falta de estudios que confirmen estos resultados, los datos animan a extender esta estrategia preventiva a los pacientes con TPH, estrategia que en mi opinión se convertirá en el estándar. **José Miguel Cisneros Herreros.**

Ayala A et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 851-856.

Tratamiento anticipado frente a profilaxis universal con valganciclovir de la enfermedad por Cytomegalovirus en el trasplante renal

No se conoce cual es la estrategia de elección en la prevención de la enfermedad por Cytomegalovirus (CMV) en los receptores de trasplante de órgano sólido. La mayoría de los expertos recomiendan la profilaxis universal, particularmente en los pacientes de alto riesgo, y consideran el tratamiento anticipado como una alternativa. Por eso este artículo es especialmente interesante. Es el primer ensayo aleatorizado que compara la eficacia y la seguridad de ambas estrategias utilizando valganciclovir (VGC). Un grupo recibió la profilaxis universal con VGC 900 mg/día durante los primeros 100 días postrasplante; y el otro tratamiento con VGC, 900 mg/12 h durante 21 días, cada vez que la PCR para CMV era positiva (≥ 2.000 copias/ml). La PCR se realizaba semanalmente durante los primeros 4 meses postrasplante y en cuatro ocasiones más hasta el primer año. Se incluyeron 98 pacientes adultos con trasplante renal (TR) de los cuales el 30% eran donante (D) +/receptor (R) -. Resultados: Con el tratamiento anticipado la incidencia de "DNAemia" fue lógicamente mayor (59% vs 29%) y también más precoz (39 vs. 160 días postrasplante), así como las recidivas (5 vs. 0). No hubo diferencias en la incidencia de enfermedad por CMV (2% vs. 8%). Todos los casos de enfermedad tardía, después del día +100, sucedieron en el grupo de profilaxis. La enfermedad se asoció a picos más elevados de "DNAemia" y a pacientes D+/R-. Todos los episodios de enfermedad se resolvieron con VGC oral. El 4% de los pacientes desarrollaron neutropenia reversible. El coste económico global de ambas estrategias fue similar. La supervivencia al año de los pacientes y del injerto fue excelente, 100% y 99% respectivamente. Los autores concluyen que el tratamiento anticipado es tan eficaz como la profilaxis universal y que la elección entre ambas estrategias depende de los recursos de cada centro.

Comentario: De los resultados destacaría: 1) demuestran que el tratamiento anticipado es tan eficaz como la profilaxis universal en la pre-

vención de la enfermedad por CMV; y 2) confirman que la enfermedad tardía se asocia con la profilaxis universal y no con el tratamiento anticipado. Por ello creo que el tratamiento anticipado debería reconocerse como la estrategia de elección en los receptores de trasplante renal, reservando la profilaxis universal para los pacientes que no puedan realizar la monitorización microbiológica con la frecuencia necesaria. **José Miguel Cisneros Herreros.**

Khoury JA, Storch GA, Bohl DL et al. Prophylactic Versus Preemptive Oral Valganciclovir for the Management of Cytomegalovirus Infection in Adult Renal Transplant Recipients. Am J Transplant. 2006; 19 de Junio (pendiente de paginación).

La importancia de los estudios de vigilancia para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el momento del ingreso hospitalario: quien no busca no encuentra

Estudio con diseño de casos y controles con el objetivo de determinar la prevalencia y características de los portadores no conocidos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en el momento del ingreso hospitalario. Sobre un total de 12072 pacientes evaluados, el 3,3% (399 casos) resultaron ser portadores (368 casos, 92%) o presentaban una infección activa por SARM (31 casos, 8%). Sin haber realizado el cribaje para SARM en el ingreso el 49% (196/399) no habrían sido detectados. 204 (51%) de los casos no eran previamente conocidos como portadores ni habían tenido una infección por SARM. Los factores independientemente relacionados con esta situación fueron sexo masculino (odds ratio – OR - 1,9); edad superior a 75 años (OR 2,0); terapia en los 6 meses previos con quinolonas (OR 2,7); cefalosporinas (OR 2,1) o carbape-

nemas (OR 3,2); hospitalización (OR 1,9) o terapia intravenosa en los 12 meses previos (OR 1,7); sonda vesical en el ingreso (OR 2,0); y procedencia de otro centro hospitalario (OR 2,4). Con estos parámetros se define un sistema de puntuación para estratificar el riesgo de tener SARM en el momento del ingreso; dicho sistema resultó tener una muy buena discriminación y calibración.

Comentario: El estudio demuestra que, en la lucha frente al SARM, la evaluación de pacientes previamente colonizados y de contactos hospitalarios de pacientes colonizados o infectados no es suficiente, ya que no detecta una importante proporción de pacientes colonizados (49%). Para evitar la transmisión hospitalaria y, por tanto romper su cadena epidemiológica y minimizar su impacto clínico, es fundamental la identificación precoz de portadores previamente no conocidos, especialmente en situaciones de alta endemia. En este sentido la estratificación del riesgo potencial de cada caso (riesgo alto, bajo o intermedio) mediante un sistema de puntuación resulta de gran interés para permitir agilizar los estudios microbiológicos y potenciar la eficacia del control de SARM. Si bien no se detectó una repercusión favorable sobre la incidencia de la bacteriemia por SARM durante el estudio, no se evaluó la implicación sobre otras infecciones (quirúrgicas u otras), que si podría haber resultado beneficiosa. En definitiva, en situaciones de alta endemia por SARM la evaluación sólo de muestras clínicas no es suficiente, siendo necesarias otras medidas (estudios de vigilancia al ingreso), al menos en determinados subgrupos de pacientes.

Juan E. Corzo Delgado.

Harbarth S, Sax MS, Fankhauser-Rodriguez C, et al. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. Am J Med 2006; 119: 275.e15-23.

Alcoholismo, un antecedente a tener en cuenta

en la neumonía de adquisición comunitaria

El objetivo del estudio es analizar la relación del consumo de alcohol con la etiología y la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que requiere hospitalización. Se trata de un estudio de cohorte que incluye 1347 pacientes con NAC: 128 alcohólicos activos (A), 54 ex-alcohólicos (EA) abstinentes al menos un año y 1165 no alcohólicos (NA). Se analizaron las diferencias entre estos grupos en cuanto a la etiología y otros aspectos clínicos, incluidos la gravedad y la mortalidad relacionada. La etiología neumocócica fue significativamente más frecuente tanto en el grupo A (27%) y EA (30%) respecto al NA (16%), si bien no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos respecto a la incidencia de bacteriemia neumocócica, las tasas de neumococo resistente a antibióticos ni en la distribución etiológica de otros microorganismos. La gravedad clínica, según criterios de la American Thoracic Society, fue más frecuente en pacientes de los grupos A (48%) y EA (43%) que en el grupo NA (36%), aunque no hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a mortalidad relacionada. Un análisis multivariante identificó una asociación independiente de el alcoholismo con la NAC por neumococo (grupo A: odds ratio [OR]: 1,6; grupo EA: OR: 2,1) y con la necesidad de ingreso en UCI (OR 1,9), no detectándose relación con la mortalidad ni con la duración del ingreso.

Comentario: El estudio confirma la relación ya conocida entre alcoholismo y NAC neumocócica, aportando como novedad que esta relación se mantiene incluso en pacientes con abstinencia etílica de al menos un año. Si bien no se encuentra asociación entre alcoholismo y mayor mortalidad, sí existe una mayor gravedad clínica en los pacientes A y EA respecto a los NA. Todos estos datos, unidos a la similar tasa de resistencia antibiótica y de enfer-

medad invasiva en los tres grupos, hace pensar en efectos locales del alcohol a nivel pulmonar como el principal mecanismo patogénico de estas alteraciones. Este hecho se ha visto apoyado por algunos modelos experimentales que relacionan el alcohol con la enfermedad neumocócica grave. Una consecuencia práctica derivada del estudio sería la importancia de incrementar la tasa de vacuna anti-neumocócica tanto en pacientes alcohólicos activos como abstinentes. **Juan E. Corzo Delgado.**

De Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. Chest 2006; 129: 1219-1225.

La farmacogenética aplicada al tratamiento anti-retroviral: prevención de la hipersensibilidad al abacavir

Dos estudios retrospectivos habían mostrado previamente la existencia de una estrecha correlación entre la reacción de hipersensibilidad al abacavir (RHA) y la presencia del alelo HLA-B*5701. El que aquí se comenta fue diseñado para probar si la determinación de este alelo sirve para prevenir la RHA. Entre enero de 2002 y julio de 2005 se realizó una prueba de HLA-B*5701 a todos los pacientes de la Western Australian HIV Cohort que eran naive a abacavir e iban a iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) o a cambiar de régimen. El HLA-B*5701 resultó negativo en el 92,6% (112/121) de los del primer grupo y el 92,1% (164/178) de los del segundo. Aunque en 6 de los 148 pacientes HLA-B*5701-negativos a quienes se les prescribió abacavir (42 como TAR inicial y 106 tras cambiar de régimen) hubo que suspender dicho fármaco durante las primeras 6 semanas de tratamiento, en ninguno de ellos estuvo motivado por una RHA. Entre los 23 pacientes HLA-B*5701-positivos, hubo 3 a quienes, pese estar prohi-

bido, se les administró abacavir. Los 3 desarrollaron típicas RHA, que fueron confirmadas mediante sendas respuestas cutáneas positivas a un parche de abacavir. Dicho de otra forma, la determinación del alelo HLA-B*5701 tuvo un valor predictivo, tanto positivo como negativo, del 100%. Además, con la utilización de esta prueba, la incidencia total de interrupciones precoces de abacavir se redujo en relación a la registrada en la misma cohorte durante años anteriores (6% vs. 16,5%, respectivamente).

Comentario: De confirmarse estos resultados con los de un amplio ensayo clínico multi-nacional que en la actualidad se lleva a cabo, la determinación de HLA-B*5701 puede ser la primera aplicación clínica de la farmacogenética en el campo de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral, en cuya prevención puede llegar a ser una disciplina muy útil. El HLA-B*5701 en concreto, como acertadamente señala el editorial que acompaña a este artículo [2], no sólo puede evitar la RHA, con los peligros que ella conlleva, sino también reducir el número de interrupciones innecesarias de abacavir motivadas por falsas RHS. Ojala que a esta prueba genética sigan otras similares capaces de predecir otros efectos adversos del TAR. **Fernando Lozano de León.**

Rauch A, Nolan D, Martin A et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2006; 43: 99-102.

Efavirenz no favorece la aparición de trastornos depresivos

Que el uso de efavirenz (EFV) se asocia con diversos trastornos neuropsíquicos es un hecho incontestable. Mucho más controvertida es,

en concreto, su potencial relación con la depresión. Con objeto de dilucidar esta cuestión, los autores del ALIZE-ANRS 099, un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico francés en el que se comparó el mantenimiento de regímenes basados en inhibidores de la proteasa (IP; n=177) con la sustitución de éstos por la combinación de EFV, didanosina y emtricitabina (n=178), efectuaron un subestudio del mismo centrado en la depresión. En él registraron todos los diferentes trastornos depresivos y las ideas e intentos de suicidio acaecidos durante el seguimiento del ensayo, así como las contestaciones de los pacientes al cuestionario CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depresión Scale) en las semanas 0, 24 y 48, para revelar la existencia de síntomas depresivos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de los IP y el de EFV en lo concerniente a: 1º) la frecuencia de trastornos depresivos e intentos de suicidio (7% vs. 8%; P=0,56); 2º) la proporción de pacientes con síntomas depresivos en el cuestionario CES-D correspondiente a la semana 48 (25% vs. 24%; P=0,65); y 3º) la toma de antidepressivos (4% vs. 7%; P=0,27). En el análisis de regresión logística múltiple sólo el antecedente de trastornos depresivos (HR: 5,0; 95% CI: 2,1-12,0) y la edad (HR: 1,6 por cada 10 años menos; 95% CI: 1,0-2,6) se asociaron con un mayor riesgo de depresión.

Comentario: Pese a sus limitaciones metodológicas (la principal de las cuales es no haber sido diseñado específicamente para tal finalidad), este estudio indica que EFV no induce ni favorece el desarrollo de trastornos depresivos. Por tanto, la idea contraria, muy extendida entre los clínicos y probablemente motivada por la alta incidencia de trastornos depresivos en la población VIH+ (10 pacientes por 100 personas-año en este mismo estudio) y la falta de grupo control en muchos de los estudios previos, ha de ser puesta en tela de juicio. Estos resultados, que sin duda conviene confirmar, implican la inexistencia

de contraindicación para el uso de EFV en pacientes con antecedentes de trastornos depresivos. **Fernando Lozano de León.**

Journot V, Chêne G, De Castro N et al. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders : a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. Clin Infect Dis 2006; 42: 1790-1799.

Cifras normales de ALT en pacientes coinfectados por VIH y VHC: ...ahora no...

Estudio realizado en New York en el que se analizan retrospectivamente los datos clínicos y de la biopsia hepática de 89 pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y por el virus de la hepatitis C (VHC) y de 117 enfermos monoinfectados por VHC, evaluados consecutivamente entre 2000 y 2002. El porcentaje de pacientes con niveles normales de alanina aminotransferasa (ALT) fue similar en ambos grupos (21 vs 18 %). En pacientes monoinfectados, la frecuencia de grados avanzados de necroinflamación (3 y 4) fue inferior en enfermos con cifras de ALT normales en comparación con los que tenían cifras elevadas (5 % vs 20 %; $p=0,01$). Por contra, en los pacientes coinfectados con cifras de ALT normales o elevadas, la frecuencia de grados elevados de necroinflamación fueron similares y elevados (32 % vs 37 % respectivamente; $p=0,66$) en ambos subgrupos. En coinfectados, el grado de necroinflamación no se asoció al genotipo del VHC, ni al tipo de antirretrovirales usado ni al nivel de carga viral de VHC.

Comentario: Este aparentemente bien diseñado estudio parece demostrar que en pacientes coinfectados el grado de actividad necroinflamatoria es elevado (por encima del 30 %) e independiente de las cifras de ALT y que el hecho de tener cifras de ALT normales no implica histología hepática "benigna". Y ahora continúe leyendo el siguiente

artículo y su comentario. **Manuel Torres Tortosa.**

SA Gonzalez, Ruel-Che Liu, BR Edlin et al. HIV/Hepatitis C Virus Coinfected Patients With Normal Alanine Aminotransferase Levels. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 582-589.

Cifras normales de ALT en pacientes coinfectados por VIH y VHC: ...ahora si

Estudio realizado en Madrid en el que se analizan los datos clínicos e histológicos de 256 pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y por el virus de la hepatitis C (VHC) evaluados y sometidos a biopsia hepática de forma consecutiva. Del total de enfermos, 24 (9,4 %) tuvieron niveles de alanina aminotransferasa normales. La proporción de grados avanzados de fibrosis (F3 y F4) fue de 33,7 % (78 de 232) en pacientes con cifras de ALT elevadas y de 0 % (ninguno de 24) entre los que tenían niveles de ALT repetidamente normales ($p<0,001$). Entre estos, un paciente tuvo fibrosis F0, 16 F1 y 7 F2. De forma similar, la proporción de actividad avanzada (A3 y A4) fue del 18,1 % entre los pacientes con cifras de ALT elevadas y del 8,3 % entre los que tenían niveles normales ($p=0,03$). En pacientes con ALT elevadas o normales respectivamente la proporción de infección por genotipo 3 del VHC fue del 26,9 % vs 4,2 % ($p=0,04$), la proporción con esteatosis fue del 57,5 % y 54,5 % ($p=0,07$) y la presencia de esteatosis macrovesicular superior al 5 % de los hepatocitos fue del 11,9 % vs 0 %.

Comentario: Bueno, pues este estudio, con un diseño y una metodología similar y realizado en la misma época que el comentado previamente, concluye justo lo contrario: pacientes coinfectados por VIH y VHC con cifras de ALT normales tienen una histología hepática con mucho menor grado de actividad y fibrosis que los que presentan nive-

les de ALT elevados. De hecho, ningún paciente con ALT normal tuvo grados de fibrosis F3 o F4. Quizás la muestra de enfermos con ALT normal en ambos estudios no era muy alta (19 y 24) pero desde luego, nosotros no vamos ahora a hacer ninguna conjetura. Una posibilidad sería organizar una mesa redonda e invitar a los dos primeros firmantes de ambos artículos para que discutan e intenten aclarar el asunto ellos mismos, pero el caso es que este importante tema -el significado pronóstico y evolutivo de cifras de ALT repetidamente normales en pacientes coinfectados- continúa sin estar resuelto. **Manuel Torres Tortosa.**
M Sánchez-Conde, J Berenguer, P Miralles et al. Liver Biopsy Findings for HIV-Infected Patients with Chronic Hepatitis C and Persistently Normal Levels of Alanine Aminotransferase. Clin Infect Dis 2006; 43: 640-644

Pitiosis: una infección fungica emergente

La Pitiosis es una enfermedad infecciosa emergente que puede poner en peligro la vida del paciente. Afecta también a animales y esta causada por un oomiceto llamado *Pythium insidiosum* que se presenta en 2 formas: hifa y zoospora, que es la que invade los tejidos. Aunque es un patógeno que se distribuye a lo largo del todo el planeta, está presente sobre todo en países tropicales y subtropicales, como Tailandia, país donde se han descrito mas casos, como la serie publicada recientemente en el CID. Se trata de un estudio retrospectivo, clínico y epidemiológico, de 103 casos a lo largo de 18 años, procedentes de 9 hospitales de tercer nivel. El 40% de los casos se han descrito en los últimos 4 años. La mayoría de los casos fueron hombres (71%) en edad laboral (agricultores el 75%). La vía de adquisición parece que es por inoculación directa y las formas diseminadas son posiblemente de origen gastrointestinal o rinocerebral. El diagnóstico se realizó por aislamiento de *P. insidiosum* (66% de los

casos descritos), serología (ELISA) o datos clínicos-patológicos compatibles (oclusión arterial con úlcera o necrosis o hifa en ángulo recto en la biopsia de tejidos que se tiñen metenammina-plata pero no con hematoxilina-eosina). La presentación clínica puede agruparse en 4 grandes grupos con características y pronóstico diferentes: El 5% de los casos tuvieron afectación cutánea-subcutánea. El examen histológico revelaba infección crónica con infiltrado eosinófilo de dermis y tejido celular subcutáneo. Fue útil solo la administración oral de yoduro potásico y el desbridamiento quirúrgico agresivo. El 59% de los casos tuvieron afectación vascular. Se caracteriza por fiebre, prurito, y lesiones desde vesícula-ampolla o úlcera a celulitis o fascitis necrotizante. En este caso no fueron útiles ni los antifúngicos clásicos ni el yoduro potásico. Fue necesario una cirugía agresiva y en muchos casos

amputación (78%). La mortalidad global fue del 40%. El 33% tuvieron afectación ocular y en un 3% la presentación fue diseminada. Llama la atención el alto porcentaje de pacientes con enfermedad de base en

todas las formas clínicas salvo en la ocular. La enfermedad de base más frecuentemente encontrada fue la talasemia. No se conoce la explicación de la asociación de ambos procesos. El pronóstico es aterrador, Todos los casos con afectación diseminada murieron, el 78% de las formas vasculares requirieron amputación y el 79% de los pacientes con afectación ocular requirió enucleación. Los antifúngicos habituales son ineficaces (anfotericina y fluconazol). La pared celular del *Pythium* contiene polisacáridos beta-glucano, por lo que los nuevos antifúngicos, como la caspofungina, que inhiben la síntesis del glucano

no podrían ser útiles para el tratamiento de esta infección. También se han descrito resultados positivos con terapia inmunológica (vacunas) en caballos, perros y pacientes con formas inoperables.

Comentario: El diagnóstico de la pitiosis debe ser precoz y el tratamiento inmediato y agresivo para poder disminuir su alta morbilidad y mortalidad. Aunque los casos descritos son de Tailandia, se trata de una infección de distribución mundial por lo que hay que tener un alto índice de sospecha en casos procedentes de agricultores que trabajen en zonas pantanosas con cuadros compatibles con las formas clínicas descritas. *Ángel Domínguez Castellano.*

T. Krajaejun, B. Sathapata-yavongs, R. Pracharktam et al. Clinical and Epidemiological Analyses of Human Pythiosis in Thailand. Clin Infect Dis 2006; 43: 569-576.

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, calle Reposo 6, bajo 6, 41002 Sevilla.. Teléfono 954389553. Fax 954389553. Correo electrónico: secretariatecnica@saei.e.telefonica.net.

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.

Depósito Legal SE-99-2000. ISSN 1576-3129. Todos los derechos reservados.

En la edición de esta publicación han colaborado como Socios Protectores de SAEI los Laboratorios **Abbott, Boehringer, Glaxo-SmithKline, Pfizer y Roche** y como Socios Patrocinadores de SAEI los laboratorios **Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck Sharp & Dohme y Schering Plough**.