



# AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

## CONTENIDO ■ Volumen 8, número 3 ■ Mayo - Junio 2007

Efectos a largo plazo de la infección por el virus West Nile. . . . .	17
Tratamiento de la endocarditis por enterococo con ampicilina y ceftriaxona: una atractiva opción a contemplar. . .	18
Curación de la infección por VIH con antirretrovirales: ¿realmente es imposible? . . . . .	18
Una aportación muy interesante para predecir de forma barata la reacción de hipersensibilidad al abacavir. . . . .	19
Inhibidores de proteasas y riesgo de infarto de miocardio ¿los únicos responsables? . . . . .	19
Factores que se asocian a largo plazo con la respuesta al tratamiento antirretroviral. . . . .	20
AmBiLoad: "a mayor dosis mayor eficacia". La hipótesis rechazada. . . . .	20
Importancia del tratamiento antifúngico precoz en el pronóstico de la candidemia. . . . .	21
<i>Acinetobacter baumannii</i> : esto es la guerra (de Irak). . . . .	21
El cambiante papel de Entecavir en la coinfección VIH-VHB. . . . .	22
Diarrea grave por <i>Clostridium difficile</i> : mejor con vancomicina. . . . .	22
La importancia del tratamiento inicial en bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: desde el principio, tratamiento fuerte y duro. . . . .	23
Prótesis vasculares infectadas, no siempre es necesaria su retirada. . . . .	23
Novedades. . . . .	24

### Efectos a largo plazo de la infección por el virus West Nile

Desde que se detectaron los primeros casos de la infección por el virus West Nile (VWN) en Nueva York en 1999 se han descrito más de 23500 casos, con una importante morbi mortalidad. El número de casos han disminuido en los últimos años, pero todavía no está claro como se comportará el virus en un futuro, desde el punto de vista epidemiológico. A pesar del importante número de casos declarados, en el CDC piensan que estamos ante "la punta de un iceberg" y que habría que añadir a los casos declarados el importante coste socioeconómico que suponen los efectos a largo plazo de esta enfermedad. La distinción entre el cuadro clínico agudo o a corto plazo y las secuelas a largo plazo puede ser un poco arbitraria pero ayudan a entender mejor el curso clínico de esta infección. Los cuadros clínicos relacionados con la infección por virus West Nile serían 4: WNF (fiebre

por WN), WNM (meningitis por WN), WNE (encefalitis) y WNP (poliomielititis).

WNF: Se describe como una fiebre de mediana intensidad, autolimitada, que ocurre en los pacientes más jóvenes, con pocas secuelas neurológicas. No obstante, datos recientes sugieren que la WNF podría estar asociada a mas problemas de los inicialmente esperados. Por ejemplo, cuando la WNF se da en ancianos tiene un importante mortalidad. Aunque este hecho podría estar mas relacionadas con las enfermedades de base del paciente, se ha demostrado que la edad elevada es un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad. Este cuadro puede asociarse también a un cuadro de fatiga o astenia crónica tras la resolución del cuadro agudo.

WNM: la meningitis aparece aproximadamente en el 40% de los cuadros de infección por VWN con afectación neurológica. La mediana de edad es parecida a la que se encuentra en el caso de WNF y suele ser necesaria la hospitalización para controlar la intensa cefalea.

También en este caso, tras la curación puede aparecer un cuadro de fatiga crónica, con problemas de memoria y concentración.

WNE: la encefalitis se acompaña de una elevada morbimortalidad, ocurre en pacientes de más de 55 años, sobre todo si hay inmunodepresión de base. La mortalidad es superior al 20% y se produce por fallo respiratorio o cardiaco. Incluso los que sobreviven tienen una mortalidad al cabo de año equiparable a los pacientes con patologías crónicas no infecciosas. Secuelas neurológicas persistentes (sobre todo trastornos del movimiento de tipo extrapiramidal) pueden persistir durante meses o años y síntomas de parkinsonismos pueden ocurrir hasta 15 años después de la infección aguda. Sin embargo, la severidad inicial del "status neurológico" no es indicativo necesariamente de la evolución posterior.

WNP: la parálisis flácida o poliomielititis también se asocia a una elevada morbimortalidad. Hay un amplio rango de afectación de la motoneurona, desde monoplejía a cuadriparesia flácida con insuficiencia

**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 Caneto 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 Servicio. Servicio 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*

respiratoria con una mortalidad por encima del 50%. Existe también el llamado síndrome postpolio provocada por una progresiva denervación que puede ocurrir hasta en el 78% de los casos que sobreviven al cuadro agudo.

**Comentario:** El VWN va a continuar siendo una importante fuente de morbilidad y mortalidad y entre los individuos que sobreviven pueden quedar secuelas a largo plazo que tienen y van a tener una gran repercusión en la salud pública y en

la economía. El marcado neurotropismo demostrado por las cepas de VWN responsables de los brotes registrados recientemente en la cuenca mediterránea hace suponer que la circulación del VWN en España debe traducirse en la aparición de casos de meningitis y encefalitis vírica que suelen quedar sin diagnóstico etiológico. En nuestro país todavía es una infección infra-diagnosticada muy probablemente, pero tenemos el vector, el famoso "mosquito tigre" (*Aedes albopictus*) y también se ha detectado un importante porcentaje de serología positiva en diversos estudios epidemiológicos realizados en España, por lo que deberíamos estar atentos y elevar nuestro índice de sospecha diagnóstica para esta infección. **Ángel Domínguez Castellano.**

*JJ Sejvar. The Long-Term Outcomes of Human West Nile Virus Infection. Clin Infect Dis 2007; 44: 1617-1624.*

### Tratamiento de la endocarditis por enterococo con ampicilina y ceftriaxona: una atractiva opción a contemplar

Este trabajo ha sido un estudio multicéntrico español realizado en 13 hospitales que logró reclutar consecutivamente 43 pacientes con endocarditis infecciosa (EI) definidas (25 nativas y 18 protésicas) por *Enterococcus faecalis* a lo largo de 9 años (1995-2003). Todos ellos fueron tratados con la pauta de 12 g/d de ampicilina (2 g cada 4 h) y 4 g de ceftriaxona (2 g/12 h) durante 42 días y 21 lo fueron por presentar una cepa con resistencia a aminoglicósidos de alto nivel (RAAN) (grupo A) y 22 sin ese fenotipo (grupo B) pero con condiciones (edad, insuficiencia renal leve, hipopausia, medicación concomitante, etc) que a juicio del clínico presuponian una mayor toxicidad por aminoglicósidos. En el grupo A hubo 6 muertes durante el tratamiento (28.6%) y 3 pacientes (14.3%) fueron operados por insu-

ficiencia valvular, mientras que en el grupo B las cifras fueron de 4 (18.2%) y 4 (18.2%) respectivamente, aunque otros 2 pacientes fallecieron durante el seguimiento (sin comprobarse recaída). Ningún paciente con EI por *E. faecalis* con RAAN recidivó y en cambio 2 pacientes con cepas sin RAAN recayeron (9.1%), aunque uno fue por violación de protocolo (se trató con 2 g/d de ceftriaxona y solo durante 28 días) y fue retratado (y curado) luego con la pauta correctamente aplicada. No hubo ningún caso de toxicidad renal y solo hubo que suspender un tratamiento por toxicidad dermatológica y fiebre.

**Comentario:** La EI por enterococo se ha asociado tradicionalmente a un mayor número de fracasos debido a la tolerancia exhibida por este germen frente a betalactámicos. La adición de un aminoglicósido (al menos durante las os primeras semanas) ha demostrado reducir el número de recidivas debido a un efecto sinérgico. La aparición de cepas de *E. faecalis* con RAAN suponía por tanto un escenario muy complicado para el tratamiento, hasta el punto de que las recomendaciones de expertos oscilaban entre pautas no validadas (ampicilina mas vancomicina mas aminoglicósido, ampicilina mas fosfomicina, daptomicina...) hasta inclusive la cirugía como primera opción terapéutica en este grupo de pacientes. Este estudio demuestra por fin y en la práctica clínica, el efecto sinérgico (ya visto en estudios in vitro y en el modelo experimental de EI en el conejo) de esta pauta antibiótica para cepas de *E. faecalis* con RAAN y su bondad en cuanto a su nula nefrotoxicidad. **Aristides de Alarcón González.**

*J Gavaldá, O Len, JM Miró et al. Treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Arch Intern Med 2007; 16: 574-579.*

### Curación de la infección por VIH con antirretrovirales: ¿realmente es imposible?

El hecho de que no se pueda erradicar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se debe principalmente a la prolongada vida media de los linfocitos T CD4+ con infección latente, los cuales constituyen un importante reservorio en el que aquél permanece largo tiempo a salvo de los antirretrovirales. Un equipo tan acreditado como el David Ho estimó hace años que tal vida media era 44,2 meses y que, según ello, un paciente con infección crónica por VIH necesitaba tomar terapia antirretroviral (TAR) durante 70 años para erradicar ésta por completo. No obstante, el estudio que aquí se comenta aporta datos más optimistas al respecto. Un grupo de investigadores del NIAID y la Universidad de Washington dirigidos por el Dr. Fauci ha evaluado el tiempo de desaparición del reservorio de células CD4+ con infección latente por VIH en siete pacientes que iniciaron el TAR durante la infección aguda y que mantenían suprimida la replicación viral plasmática una media de 40,4 meses después. El procedimiento que emplearon para ello consistió en efectuar múltiples leucoféresis, aislar las células CD4+ quiescentes (>350 millones cada vez), someterlas a co-cultivo y determinar con un ensayo específico el número de ellas infectadas por VIH capaz de replicarse. De este modo observaron que ya durante los primeros 12-24 meses de TAR el número de estas últimas cae hasta niveles tan bajos como 0,0025-0,015 células por millón de CD4+ (10-100 veces menores que los referidos previamente) y, con un análisis de regresión lineal, que la vida media de las mismas es de 4,6 (límites: 1,9-8,7) meses. Así pues, asumiendo que un paciente infectado por VIH tiene aproximadamente 1 millón de CD4+ con infección latente, serían necesarios 7,7 (límites: 3,1-14,4) años para eliminar completamente dichas células con infección proviral persistente.

**Comentario:** La relevancia de este estudio radica en haber mostrado que es potencialmente factible erradicar el VIH en un plazo asequible de tiempo cuando el TAR se inicia

muy precozmente durante la primoinfección. Pero, aunque ésta es una gran noticia, no conviene echar las campanas al vuelo, pues, como glosa el artículo editorial que le dedica la Revista (1), además de los linfocitos CD4+ quiescentes, el VIH pervive largo tiempo en otros reservorios como el tejido linfoide intestinal y determinadas células del sistema nervioso central, donde, a pesar del TAR, suele mantener una replicación residual capaz de perpetuar la infección. No obstante, este estudio tiene importantes implicaciones. En primer lugar, constituye un argumento a favor de iniciar el TAR durante la infección aguda y resalta la importancia de diagnosticar esta última. En segundo término, proscribiremos aún más a las ya denostadas interrupciones programadas del TAR que reavivan la replicación viral en todas las localizaciones. Por último, aboga por investigar más profundamente la acción conjunta del TAR y de otras terapias que, como el valproato, pueden contribuir a deplecionar los reservorios celulares del VIH. **Fernando Lozano de León.**

*Chung TW, Justement JS, Moir S, et al. Decay of the HIV reservoir in patients receiving antiretroviral therapy for extended periods: implications for eradication of virus. J Infect Dis 2007; 195: 1762-1764. (1) Margolis DM, Archin NM. Eliminating persistent HIV infection: getting to the end of the rainbow. J Infect Dis 2007; 195: 1734-1736.*

### Una aportación muy interesante para predecir de forma barata la reacción de hipersensibilidad al abacavir

Se analiza la relación existente en 392 pacientes VIH naïve entre el antígeno de histocompatibilidad HLA-B\*5701 y las variantes en la posición 245 del la transcriptasa inversa (TI) del VIH. La variabilidad de esta posición no se asocia a presión farmacológica y sí a la presencia del HLA-B\*5701 en el indi-

viduo infectado. De los 24 pacientes con B\*5701 positivos, sólo uno (4,2%) tenía la posición 245V (wild-type) y de los 368 con B\*5701 negativo, 278 (75,5%) tenía la posición 245V. La sensibilidad y especificidad de la presencia de variantes distintas a la 245V para predecir el HLA-B\*5701 fue 95,8% (IC 95%, 77-100%) y 75,5% (IC 95%, 71-80%) respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 20% y negativo 99,6%. Esta fuerte asociación se mantenía en pacientes tras haber recibido tratamiento antirretroviral.

**Comentario:** La posibilidad de predecir la eficacia de un tratamiento o que un paciente tenga un afecto adverso es un gran avance que será rutina en un futuro no muy lejano y que se debe a la farmacogenética. El problema estriba en la disponibilidad de la realización de estudios genéticos y su posible relación coste-eficacia. La ventaja de este trabajo, de confirmarse estos resultados, es que con una prueba de rutina (estudio genotípico de resistencia) que ya se hace a todos los pacientes naïve podría predecir quien no tiene el B\*5701 (aquellos con la 245V) e identificar a los individuos que se pueden tratar con seguridad con abacavir. Un artículo interesante que da pie a que usando un método conocido, el estudio de resistencia genotípico, nos pongamos a trabajar y confirmar en nuestro medio estos resultados y su utilidad en la clínica diaria. **Jesús Santos González.** *Chui CKS, Brumme ZL, Brumme CJ, et al. A Simple Screening Approach to Reduce B\*5701 - Associated Abacavir Hypersensitivity on the Basis of Sequence Variation in HIV Reverse Transcriptase. Clin Infect Dis 2007; 44: 1503-1508.*

### Inhibidores de proteasas y riesgo de infarto de miocardio ¿los únicos responsables?

Estudio prospectivo observacional de 23.437 pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de 11 cohortes de 21

países de Europa, EEUU y Australia. Se determinaron las tasas de incidencia de infarto de miocardio (IM) durante el seguimiento y la asociación de este riesgo con la duración del tratamiento antirretroviral (TAR) y uso de inhibidores de proteasas (IP) y no análogos de nucleósidos (NN). Al final del seguimiento, 93,6% habían estado expuesto a algún tipo de TAR, 79,4% a IP, (mediana 4 años), y 63,7% a NN (mediana 2,6 años). La incidencia global de IM fue de 3,65 /1000 personas-año. En el momento del evento, 90,4% de los pacientes habían estado expuestos a IP (mediana 3,7 años) y 60,9% a NN (mediana 2,1 años). La incidencia de IM aumentó con la duración de exposición al TAR: RR ajustado por año de uso de TAR: 1,16% (95% IC: 1,09 - 1,23). La incidencia de IM aumentó de 1,53 por 1000 personas/año en los no expuestos a IP a 6,01 por 1000 personas/año en los expuestos a IP durante más de 6 años. Tras ajustar por exposición a otros fármacos y a factores de riesgo cardiovascular conocidos (excluidos los niveles de lípidos), el RR de IM por año de exposición a IP fue de 1,16 frente a 1,05 por año de exposición a NN. Además, el RR de IM por año de exposición a IP en no tratados previamente con NN fue de 1,15 (95% IC: 1,06 - 1,25) frente a 0,94 (95% IC: 0,74 - 1,19) por año de exposición a NN en no tratados previamente con IP. Tras ajustar por niveles séricos de lípidos, se redujo el efecto de exposición para cada clase de droga a 1,10 y 1 respectivamente. No hubo asociación entre nadir de linfocitos CD4+ y el pico de viremia y riesgo de IM.

**Comentario:** El análisis anterior del estudio DAD, publicado en 2003, ya había demostrado una asociación entre la duración del TAR y el riesgo de IM. En este análisis, con 3 años más de seguimiento que el anterior, se demuestra que son los IP y no los NN los fármacos relacionados con este incremento de riesgo y, aunque el aumento en los niveles lipídicos (colesterol T, LDL) asociados al uso de IP pueden explicar en parte esta asociación,

no lo hacen totalmente, sugiriéndose que otros mecanismos relacionados con los IP podrían estar implicados. Las principales debilidades de este estudio son, el tratarse de un estudio observacional, no randomizado, que el número de pacientes-año de observación expuestos a NN es sensiblemente inferior al de IP y que no se analiza el impacto individual de los distintos IP en el riesgo de IM. **Dolores Merino Muñoz.**

*The DAD Study Group. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med 2007; 356: 1723-1735.*

### Factores que se asocian a largo plazo con la respuesta al tratamiento antirretroviral

En el contexto del ACTG A5001 se realiza este estudio prospectivo, aleatorizado y longitudinal de los 1083 pacientes que tenían carga viral y linfocitos CD4 basales, analizando los factores pretratamiento que se asocian a la respuesta al mismo a la semana 144. Los factores primarios basales que se analizaron fueron los linfocitos CD4, la carga viral, el género, la raza y la edad usando el modelo multivariable de Cox y el modelo de regresión lineal. Resultados: los factores que se asociaron con una respuesta virológica rápida fueron una carga viral plasmática baja, la edad avanzada y una cifra de linfocitos CD4 baja. El factor que se asoció a alcanzar la indetectabilidad en la semana 144 fue la edad ( $p=0,018$ ) y marginalmente una carga viral basal baja ( $p=0,074$ ). El incremento de linfocitos CD4 fue de 288 cel/ $\mu$ l desde la basal a la semana 144 y se asoció con carga viral plasmática elevada ( $p<0,001$ ) y ser joven ( $p=0,006$ ). La Hemoglobina, el Índice de Masa Corporal, los linfocitos CD8 y el porcentaje de linfocitos CD4 naive no fueron factores relacionados con la respuesta a la semana 144.

**Comentario:** La edad es un factor de suma importancia y se comporta

de una manera antagónica en la respuesta al tratamiento antirretroviral (TAR): a más edad mejor respuesta virológica y a menor edad mejor respuesta inmunológica. Esta asociación que encuentran los autores entre la edad y la respuesta virológica puede estar relacionada con una mejor adherencia al TAR y menos interrupciones del tratamiento en el grupo de edad mayor, como ha sido observado en otros ensayos. El ser joven es un factor independiente de una buena respuesta inmunológica, pero este efecto solo se constata en los hombres y no en las mujeres. Por otro lado también el género establece diferencias sobre el efecto de la carga viral basal y la respuesta de linfocitos CD4, que solo se observa en las mujeres que, como en otros estudios, tenían una viremia plasmática basal mas baja que los hombres. Los datos del presente estudio destacan el importante papel de la edad en la respuesta al TAR y las marcadas diferencias entre hombres y mujeres en dicha respuesta, hecho que probablemente deberá en el futuro tenerse en cuenta a la hora de establecer las guías de tratamiento. **Emilio Pujol de la Llave.**

*Bosch RJ, Bennett K, Collier A et al. Pretreatment Factors Associated with 3-year (144-Week) Virologic and Immunologic Responses to Potent Antiretroviral Therapy. J Acquire Immune Defic Syndr 2007; 44: 268-277.*

### AmBiLoad: "a mayor dosis mayor eficacia". La hipótesis rechazada

El estudio AmBiLoad compara la eficacia de dos dosis de anfotericina liposomal (AL), 3 mg/kg/día. vs. 10 mg/kg/día, en el tratamiento de 201 pacientes con infección fúngica invasiva (IFI) por hongos filamentosos, la mayoría aspergilosis (96%). Los resultados señalan que: 1) ambas dosis no difieren en eficacia, aunque hay una tendencia a mejores resultados en el grupo que recibe 3 mg/kg/día.: respuesta favorable de la IFI: 50% vs. 46%; y superviven-

cia a las 12 semanas 72% vs. 59% (IC 95%: -0.2-26%). Y 2) que la dosis de 3 mg/kg/día. es menos tóxica y mejor tolerada que la de 10 mg/kg/día.. Tiene menos nefrotoxicidad, e hipokaliemia y produce menos abandonos por efectos adversos (20% vs. 32%;  $p < 0.05$ ).

**Comentario:** Hace 10 años que aparecieron las formulaciones lipídicas de anfotericina. En estudios comparativos se demostró que eran menos tóxicas que la anfotericina deoxicolato (AD), especialmente la AL. Al mismo tiempo se asumió de manera bastante generalizada que eran más eficaces porque podían darse dosis más elevadas (1 mg/kg. vs. 5 mg/kg.) aunque no ha habido ningún estudio de eficacia comparada con AD. También se asumió que si se incrementaba la dosis, de 3-5 mg/kg. a 10 mg/kg, aumentaría la eficacia, incluso se recomendó en un documento de consenso (Enf Inf Mic Clín 2003; 21: 571). Como resultado de estos datos y asunciones prolíficamente difundidos las anfotericinas lipídicas se utilizaron ampliamente incluidas las dosis elevadas y alcanzaron los primeros lugares del gasto farmacéutico de muchos hospitales. Desafortunadamente para los pacientes que recibieron estos tratamientos la hipótesis no se ha confirmado. Es llamativa la ausencia de mención a estas cuestiones en la discusión del estudio AmBiLoad. En conclusión, 1) las hipótesis, incluso las que tienen una argumentación lógica, requieren la demostración científica; y 2) la dosis de elección AL es la de 3 mg/kg/día. **José Miguel Cisneros Herreros.**

*Cornely OA, Maertens J, Bresnik M et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis. 2007; 44: 1289-1297.*

**Importancia del tratamiento antifúngico precoz en el pronóstico de la candidemia**

Estudio retrospectivo que analiza el impacto sobre el pronóstico de la precocidad del tratamiento antifúngico en pacientes con candidemia. En total se incluyen 230 pacientes de ellos el 41% estaban ingresados en UCI en el momento del diagnóstico y el 24% tenían cáncer. El 56% de los aislamientos correspondieron a *Candida albicans*. Todos los pacientes recibieron tratamiento antifúngico con fluconazol entre el día 0 y el día 3 de la candidemia. El día 0 es el día en el que se extrae el hemocultivo diagnóstico. La distribución de pacientes en función del día de tratamiento fue la siguiente: día 0: 40%; día 1: 17%; día 2: 14% y día >3: 12%. La mortalidad durante el ingreso fue la variable de resultado principal. Resultados: la mortalidad de los pacientes con candidemia que recibieron tratamiento con fluconazol el día 0 fue del 15%, y en aquellos que lo recibieron posteriormente, es decir los días 1, 2 y 3 fue del 24%, 37% y 41% respectivamente. El análisis multivariado de los factores pronósticos seleccionó la demora en el inicio del tratamiento como un factor independiente de mortalidad, junto con el Apache.

**Comentario:** La elevada mortalidad de los pacientes con candidemia apenas se ha modificado tras dos décadas de estudios comparativos con los nuevos antifúngicos. Este interesantísimo estudio señala otra clave distinta para modificar el pertinaz mal pronóstico de la candidemia: la pericia clínica. Pericia clínica para indicar tratamiento antifúngico precoz y con ello alcanzar una mortalidad similar a la de las infecciones bacterianas (15% si se administra el día 0), y todo ello con el "viejo" fluconazol. En conclusión, el tratamiento antifúngico precoz mejora el pronóstico de los pacientes con candidemia, y en esta dirección se realizaron las recomendaciones de la SAEI sobre tratamiento antifúngico empírico (Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 609-614). Por lo tanto el tratamiento antifúngico empírico debe formar parte de los tratamientos empíricos en los pacientes con infecciones graves y con manifesta-

ciones clínicas que sugieran candidemia y/o factores de riesgo para la misma, y en la mayoría de los casos fluconazol sigue siendo el fármaco de elección. **José Miguel Cisneros Herreros.**

*Garey KW, Rege M, Pai MP et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional Study. Clin Infect Dis 2006; 43: 25-31.*

### Acinetobacter baumannii: esto es la guerra (de Irak)

Este trabajo muestra los resultados de la investigación epidemiológica del brote de infecciones por *A. baumannii - calcoaceticus* complex (AB) multirresistente (MR) ocurrido en militares estadounidenses heridos en la guerra de Irak evacuados a hospitales militares situados en Alemania y EEUU; las infecciones eran detectadas al ingreso en estos centros o poco después, lo que había originado la hipótesis de la posible adquisición de estas cepas en el campo de batalla. Los pacientes afectados fueron 70; todos ellos habían sido tratados previamente en otros dispositivos médicos antes de su evacuación. No se detectó colonización cutánea en soldados controlados estudiados a su llegada a dispositivos médicos en Irak. Se aisló AB de 7 muestras ambientales tomadas en los hospitales de campaña. En el estudio molecular, se encontraron varias cepas ambientales relacionadas genéticamente con las cepas epidémicas aisladas de pacientes. Los autores concluyen que la contaminación los hospitales de campaña y la diseminación en los distintos dispositivos sanitarios tuvieron un papel clave en el brote.

**Comentario:** Hay varios aspectos de la epidemiología de AB que son fuente de confusión frecuente. Como otras especies de *Acinetobacter* spp pueden ser erróneamente identificadas como AB por los métodos fenotípicos habituales (para una correcta identificación se requieren métodos moleculares), se han acha-

cado a AB infecciones comunitarias, colonización en sanos, contaminación ambiental fuera de los hospitales, etc, que seguramente se debían a otras especies, las cuales tienen una epidemiología distinta; en estos casos, las cepas son sospechosamente multisensibles. Obviamente, AB debe proceder del ambiente, pero las cepas de AB MR están circunscritas al ámbito hospitalario, por ahora. Esta confusión llevó a plantear hipótesis peregrinas cuando se detectaron los primeros casos de infección por AB MR en soldados evacuados de la guerra de Irak(1): Desde guerra biológica a presencia de estas cepas en el campo de batalla... Nada de eso, AB MR estaba en los hospitales donde se atendía a estos pacientes cerca del campo de batalla, y al ser trasladados a los hospitales de Alemania y EEUU ya lo llevaban consigo; después, se produjeron brotes en esos hospitales, pero eso ya es otra historia. Por cierto, entre los dispositivos médicos donde se atendió a pacientes antes de ser evacuados a Alemania y a EEUU está la base de Rota... **Jesús Rodríguez Baño.**

*Scott P, Deye G, Srinivasan A et al. An outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii - calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. Clin Infect Dis 2007; 44: 1577-1584.*

*(1) CDC. Acinetobacter baumannii infections among patients at medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. MMWR 2004; 53: 1063-1066.*

## El cambiante papel de Entecavir en la coinfección VIH-VHB

Tres pacientes (A, B y C) coinfectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B (VHB) recibieron monoterapia con entecavir (ETV) durante 12, 18 y 2 meses respectivamente. A y C habían tomado años atrás tratamiento antirretroviral (TAR) incluyendo lamivudina

(3TC), mientras que B no había recibido nunca TAR. Tal como era de esperar, en los tres se obtuvo una importante reducción de la viremia del VHB. Lo que sorprendió a los autores fue que también descendió la carga viral del VIH (aproximadamente 1 log), con el correspondiente aumento del recuento de linfocitos CD4, pues un estudio previo indicaba que ETV carecía de actividad antirretroviral (1). Para profundizar en los mecanismos implicados en este fenómeno y en sus posibles consecuencias deletéreas, se efectuaron minuciosos ensayos fenotípicos y genotípicos sobre los aislados de VIH de los pacientes A/C, así como sobre cepas de referencia. Estos análisis permitieron comprobar que ETV posee una modesta actividad antirretroviral inhibiendo la transcriptasa inversa de forma similar a como lo hacen 3TC y emtricitabina (FTC). Además, en el paciente A, pero no en el C, el tratamiento con ETV indujo la aparición de la mutación M184V, motivando que dicha cepa de VIH mostrara resistencia a 3TC a FTC y a ETV. El correspondiente estudio filogenético sugirió que la presencia de esta mutación no correspondía a la reaparición de una cepa archivada con resistencia inducida durante el tratamiento remoto con 3TC, sino que había aparecido durante el tratamiento con ETV. **Comentario:** Este trabajo fue presentado en el CROI 2007, ha sido muy comentado y, debido a la posibilidad de que el tratamiento induzca la mutación M184V en algunos casos, ha motivado que se modifiquen varias importantes guías que hasta ahora recomendaban tratar con ETV a los pacientes coinfectados por VIH y VHB que no precisaran TAR. Aunque el estudio en sí mismo (3 pacientes, solo 2 analizados en profundidad) es de escaso valor estadístico, la repercusión que ha tenido indica la encomiable preocupación por el "primum non nocere" que caracteriza a la práctica clínica actual. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes coinfectados deberán ser tratados con la combinación tenofovir mas 3TC/FTC mas un tercer antirretro-

viral, mientras que en los pocos casos en que el TAR no esté indicado, quedan como opciones el interferón pegilado y el adefovir (aunque la estructura de este último es similar a la del tenofovir no se ha observado que induzca la mutación K65R). La posibilidad de añadir ETV a un TAR eficaz que incluya 3TC se está estudiando en la actualidad y los resultados a 48 semanas son altamente alentadores (2). **Salvador Pérez Cortés.**

*MA McMahon, BL Jilek, TP Brennan et al. The HBV drug Entecavir - Effects on HIV-1 replication and resistance. N Eng J Med 2007; 356: 2614-2621.*

*(1) Inaimo SF, Sifer M, Bisachi GS et al. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1444-8.*

*(2) M Pessoa y cols. Entecavir in HIV-HBV Co-Infection: Week 48 Results (ETV-038). 45º ICAAC, Washington, DC. 16-19 de Diciembre de 2005. Abstract H-415.*

## Diarrea grave por Clostridium difficile: mejor con vancomicina

Se trata de un estudio comparativo aleatorizado doble ciego que compara la eficacia clínica de vancomicina (125 mg oral cada 6h) con la de metronidazol (250 mg oral cada 6h) en el tratamiento de la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) en un solo hospital norteamericano, entre 1994 y 2002; la aleatorización se hizo estratificando a los pacientes en función de si la DACD se consideró grave o no, en función de una puntuación creada para este estudio. Se aleatorizaron 172 pacientes, siendo incluidos en el análisis 150 (69 tenían DACD grave). La tasa de curación fue significativamente superior en el grupo tratado con vancomicina que en los que recibieron metronidazol (97 % vs 84 %, p = 0.006); en los subgrupos, no hubo diferencias significativas en los casos no graves (98% vs 90%) pero sí en los graves (97% vs 76%). Ambas pautas fueron bien toleradas. La

tasa de recurrencias fue inferior en los tratados con vancomicina, aunque sin alcanzar diferencias significativas.

**Comentario:** Aunque el análisis de los resultados de este estudio no se realiza siguiendo las directrices actuales de los ensayos clínicos y no ofrecen el famoso NNT (número necesario para tratar), el estudio tiene varios aspectos que merecen su comentario. Es un ensayo independiente (*rara avis*, por tanto), es el primer estudio publicado aleatorizado y doble ciego que compara vancomicina y metronidazol en la DACD, y estratifica los pacientes por la gravedad del cuadro. Los resultados van en consonancia con lo esperado en base a la impresión generalizada y a algunos datos observacionales: vancomicina es superior en la DACD grave. La tasa de fracasos de metronidazol en los casos graves no es aceptable. Hace años, SL Gorbach (1) incluyó el tratamiento de la DACD con metronidazol como uno de los tratamientos que recomendaría para una suegra, pero no para una madre; mientras no haya más datos, si mi madre tuviera una DACD grave le indicaría vancomicina. También a mi suegra. **Jesús Rodríguez Baño.**

Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, David MB. *A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity.* Clin Infect Dis 2007; 45: 1302-7.

(1) Gorbach SL. *Drugs for your mother-in-law, not your mother.* Infect Dis Clin Pract 1997; 1: 46.

### La importancia del tratamiento inicial en bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: desde el principio, tratamiento fuerte y duro

Estudio retrospectivo con el objetivo de identificar los factores de

riesgo relacionados con la mortalidad en pacientes con bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (E-BLEEs). Definen tratamiento inicial inadecuado (TII) cuando el tratamiento con un fármaco activo se inicia después de 72 horas de la recogida del correspondiente hemocultivo positivo. Se incluyen 186 bacteriemias por E-BLEEs: 104 por *Escherichia coli*, 58 por *Klebsiella pneumoniae* y 24 por *Proteus mirabilis*. La mortalidad global a los 21 días fue del 38,2%, resultando predictores de la misma (análisis multivariante) el TII (odds ratio -OR- 6,28; intervalo confianza -IC- 95% 3,18 - 12,42) y la ausencia de un foco identificado como origen de la infección (OR 2,69; IC 95% 1,38 - 5,27). Los pacientes con tratamiento inadecuado (fundamentalmente oximino - cefalosporinas y quinolonas) tuvieron una mortalidad tres veces mayor que los pacientes con tratamiento adecuado (59,5% frente a 18,5%; OR 2,38; IC 95% 1,76 - 3,22). El 15,7 % fallecieron dentro de las primeras 76 horas. Los pacientes tratados con carbapenémicos tuvieron los mejores resultados en cuanto a mortalidad. En los pacientes con TII que se cambiaron posteriormente a tratamiento apropiado la mortalidad siguió siendo muy importante (52 %). El TII ocurrió en el 47,8 % de los casos, especialmente en los pacientes que habían recibido antibióticos previos, en el 34,3 % el fármaco recibido para tratar la bacteriemia por E-BLEEs fue del mismo tipo que el recibido previamente.

**Comentario:** Estudio que resalta la importancia del inicio precoz de tratamientos activos frente a bacteriemias por E-BLEEs para mejorar el pronóstico de las mismas. Destaca la elevada mortalidad asociada con las bacteriemias por E-BLEEs, siendo el tratamiento inadecuado el principal factor independiente asociado con dicha mortalidad. Igualmente importante es conocer la antibioterapia previa recibida como factor de riesgo para la selección de E-BLEEs y, además, para realizar un tratamiento inicial inadecuado, por lo que resulta fundamental su

consideración para planificar la terapia empírica consiguiente. Para poder actuar sobre este factor es fundamental el conocer la distribución local de patógenos y sus patrones de resistencia, así como implantar protocolos de actuación donde se recojan todas las posibles circunstancias que faciliten la optimización del tratamiento empírico (factores de riesgo para patógenos resistentes, antibioterapia previa, etc.). Esta línea entra de lleno en el campo de acción de la Comisión de Infecciones de nuestros hospitales, desde donde se deberían conocer estos aspectos y actuar en consecuencia con los correspondientes protocolos de antibioterapia empírica. **Juan Enrique Corzo Delgado.** Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. *Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum -  $\beta$ -lactamase - producing Enterobacteriaceae: Importance of inadequate initial antimicrobial treatment.* Antimicrobial Agents Chemother 2007; 51: 1987-1994.

### Prótesis vasculares infectadas, no siempre es necesaria su retirada

Estudio descriptivo de una serie de 14 pacientes para evaluar el manejo conservador de prótesis vasculares infectadas (13 implantes extrabdominales y 1 intraabdominal). Como criterio de inclusión se requería que el paciente estuviese hemodinámicamente estable y la prótesis funcional mediante pruebas de imagen. Los 14 pacientes se etiquetaron de infección precoz (aparece en los dos primeros meses tras el implante protésico). El 100% presentó fiebre y exudado purulento por la herida. En 10 casos el diagnóstico se consideró de infección definida (cultivos positivos de heridas y/o aspirados periprotésicos) y en 4 como infección probable (cuadro clínico y pruebas de imagen compatibles con cultivos negativos). Microbiológicamente hubo un claro predominio de estafilococos coagulasa negativos (80%

de los cultivos positivos). Los 14 pacientes presentaron colección periprotésica en las pruebas de imagen. El tratamiento conservador incluía desbridamiento de la colección, de forma abierta o percutánea si la misma era de tamaño superior a 4 cm., y antibioterapia prolongada (parenteral 4 semanas y oral entre 3-6 meses [media 4 meses]). Tras un seguimiento posterior de al menos dos años el 78,5% curaron, un caso recidivó la infección repitiéndose el protocolo de actuación con posterior éxito.

**Comentario:** Aunque, evidentemente con importantes limitaciones secundarias a las propias características del estudio (escaso número de pacientes, sólo se contemplan infec-

ciones muy precoces tras el implante, etc.), el principal interés del mismo radica en plantear un abordaje conservador frente a un problema que hasta ahora se planteaba con retirada del implante y posterior revascularización, con la consiguiente comorbilidad asociada a este proceso largo y complejo. El protocolo de actuación parece sensato y similar al considerado en otras infecciones protésicas (articulares), de las que probablemente se puedan "exportar" modelos de actuación al campo de los implantes vasculares. En este ámbito existe escasa evidencia adecuada, tanto del diagnóstico como del tratamiento, por lo que las opciones conser-

vadoras exitosas deben ser especialmente "bienvenidas". Como se comenta en el editorial que acompaña al trabajo original el objetivo final debe ser el poder ofertar la mejor alternativa posible a cada paciente y, si se puede, intentar salvar la prótesis vascular. **Juan Enrique Corzo Delgado.**

*Martínez-Vázquez C, Sopena B, Oliveira I, et al. Infección asociada a prótesis vascular: manejo exitoso sin retirada de prótesis. Rev Clin Esp 2007; 207: 317-321.*

*Cobo J. El reto de la prótesis vascular infectada. ¿Es posible el éxito sin su retirada?. Rev Clin Esp 2007; 207: 315-316.*

## Novedades:

El año pasado se publicó traducido al español la obra *Enfermedades Infecciosas - Principios y Práctica. GL Mandell, JE Bennett, R Dolin ed. 6ª edición. Elsevier España. Madrid 2006*, probablemente el libro de Enfermedades Infecciosas más consultado a nivel mundial en el momento actual. La obra aparece solo un año después de la edición en inglés, se edita en 3 volúmenes (que la hace más cómoda), la traducción es de calidad y se mantiene completa la magnífica iconografía a todo color de la edición original. Se acompaña de un CD con todas las tablas e imágenes, aunque el texto en este soporte se mantiene en inglés. Los extensos capítulos (en ocasiones demasiado) se apoyan en una amplia documentación bibliográfica, hecho que siempre nos parece una virtud y que otros libros de intención similar en España deberían tener en cuenta. Así es que, la obra es una buena herramienta para la gran mayoría de infectólogos de lengua castellana. Especialmente en España donde unidades asistenciales de Enfermedades Infecciosas están extendidas por todo el estado (fenómeno irreversible y sin duda en expansión), pero la especialidad de Enfermedades Infecciosas no es reconocida oficialmente (al contrario de lo que ocurre en la mayoría de los países del resto de Europa y América). Uno de los graves perjuicios que ello implica, es el que no haya formación MIR específica en Enfermedades Infecciosas y por ello, las iniciativas de autoformación en esa disciplina son más necesarias. El libro pues, puede ser utilizado como fuente de consultas puntuales o -porqué no- para empezar a leerlo en la página 1 y acabarlo en la 3661. Ya saben, establezcan un periodo de tiempo y dividan 3661 entre el número de días que corresponda y ese es la media de páginas que hay que leerse diariamente, un interesante, productivo -incluso divertido- desafío.

**Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas**, calle Reposo 6, bajo 6, 41002 Sevilla.. Teléfono 954389553. Fax 954389553. Correo electrónico: [secretariatecnica@saei.e.telefonica.net](mailto: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 porqué 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 **Gilead, Merck Sharp & Dohme y Schering Plough**.