



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

CONTENIDO ■ Volumen 8, número 5 ■ Septiembre - Octubre 2007

La progresión de la fibrosis en los coinfectados por VIH y VHC es más rápida aún de lo que pensábamos	33
La cirrosis compensada en pacientes VIH y VHC: primeras noticias del tema	34
¿Corticoides, antivirales o ambos en la parálisis facial periférica?	34
En terapia de inicio, Raltegravir es al menos, tan eficaz como el tratamiento estándar	35
Linezolid rifampicina es mucho mejor que linezolid solo en infecciones sobre cuerpos extraños	35
Bacteriemia persistente por <i>Staphylococcus aureus</i> : de lo malo, lo peor	36
Los beneficios de la vacuna antineumocócica son mayores de lo que parece	36
Darunavir/ritonavir, nueva opción para pacientes con infección por el VIH multitratados: análisis conjunto de los POWER 1 y 2	37
Darunavir/ritonavir, al menos tan eficaz como lopinavir/ritonavir en pacientes con menos experiencia terapéutica: el TITAN	37
Estudios DUET 1 y 2, estudios estándar de rescate avanzado	38
La relación entre el inicio del tratamiento antibiótico y el riesgo de embolismos cerebrales en la endocarditis infecciosa: el tiempo cuenta	38
La importancia de repetir hemocultivos en pacientes con bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	39
Referencias clave en... Infecciones en Implantes Ortopédicos	40
Novedades	40

La progresión de la fibrosis en los coinfectados por VIH y VHC es más rápida aún de lo que pensábamos

Estudio prospectivo en el que se incluyeron a 184 pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC) que disponían de al menos dos biopsias hepáticas durante su seguimiento (entre Enero de 1998 y Julio de 2006) y que no presentaban un diagnóstico de cirrosis en la primera biopsia (por este motivo se excluyeron a 10 pacientes). Para la medición de la fibrosis hepática se utilizó el índice de actividad histológica modificada de Ishak que clasifica la fibrosis en seis estadios. La mediana de tiempo entre ambas biopsias fue de 2,9 años. La mayoría de los pacientes, un 77%, partían de mínima o ninguna fibrosis en la primera biopsia hepática. Sin embargo, una cuarta

parte de los sujetos progresaron al menos dos estadios de fibrosis entre ambas biopsias. En el análisis multivariante, ninguno de los factores que se incluyeron en el estudio, incluido el no realizar tratamiento frente al VHC, se asoció a una mayor progresión de la fibrosis hepática excepto el tener niveles elevados de aspartato aminotransferasa.

Comentario: La progresión de la fibrosis había sido estimada en estudios transversales a partir de una sola biopsia hepática y considerando como fecha de adquisición del VHC el primer año de adicción a drogas por vía parenteral. Además, en estos estudios con una sola biopsia, se asumía que la progresión de la fibrosis era lineal y uniforme en todos los estadios de la enfermedad. Sin embargo, todas estas consideraciones podían no ser del todo ciertas. De ahí la importancia de conocer, mediante la realización de dos biopsias, la evolución de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados. Casi al mismo tiempo que se publicaba este artículo de

Sulkowski et al. en AIDS, se publica en J Viral Hepat (1) otro estudio en el que se observaba también una progresión muy rápida de la fibrosis hepática en un alto porcentaje de los pacientes con biopsias secuenciales (el 28% de los pacientes coinfectados progresaron al menos dos estadios de fibrosis a pesar de presentar niveles elevados de CD4). El desarrollo de pruebas diagnósticas no invasivas como la elastometría transitoria permitirá monitorizar de forma más estrecha la progresión de la hepatopatía en estos individuos.

José Angel García García.
Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus coinfecting adults. AIDS 2007; 21: 2209-2216.

(1) Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, et al. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. J Viral Hepat 2007; 14: 806-811.

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 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. Juan Gálvez Acebal***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla***Dr. José Ángel García García***Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Valme. 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. Rosario Palacios Muñoz***Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. 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. 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*

La cirrosis compensada en pacientes VIH y VHC: primeras noticias del tema

Estudio retrospectivo con el objetivo de conocer la incidencia y los tipos de descompensaciones y muerte en pacientes con cirrosis compensada coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus de la hepatis

C (VHC) y/o hepatitis B (VHB). Se incluye una población de 392 pacientes infectados por el VIH divididos en tres grupos: 140 pacientes mono infectados por VIH, 183 coinfectados sin cirrosis y 69 diagnosticados de cirrosis. Con un seguimiento mediano ligeramente superior a los tres años, las frecuencias de muerte observadas en los tres grupos fueron de 5 (3.6 %), 8 (4.4 %) y de 22 (31.9 %), respectivamente. La mortalidad en el grupo de pacientes con cirrosis compensada fue de 7,13 por cada 100 personas-año. La supervivencia de los pacientes tras la primera descompensación al primer y tercer año fueron del 48% y 18.1%, respectivamente. El único factor que se asoció a menor mortalidad en el estudio multivariante tras la primera descompensación, fue el uso de una terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA).

Comentario: Es la primera vez que tenemos información publicada sobre una cohorte de pacientes coinfectados por VIH y VHC con cirrosis compensada, observándose una elevada morbilidad y mortalidad relacionada con la hepatopatía. Conocíamos a través de un trabajo realizado en el seno de la SAEI que los pacientes coinfectados sobreviven poco tiempo una vez tienen la primera descompensación, por lo que era muy importante tener información en los pacientes cirróticos previa a la descompensación. Sin embargo, la aportación de este artículo es limitada. Por un lado, se obvian muchas variables que pudieran tener importancia en el desarrollo de eventos relacionados con la hepatopatía como se ha observado en otros estadios de la enfermedad (el tratamiento frente al VHC -sorprendentemente ningún paciente recibió tratamiento-, método de diagnóstico de la cirrosis -no dejan claro si el diagnóstico de cirrosis se basó en criterios clínicos y/o histológicos-, estadio Child 5 versus 6, el TARGA durante el tiempo de cirrosis compensada -y no tras la descompensación que ya era conocido-). Por otro lado, se incluyen varias poblaciones de sujetos infectados por el VIH (mono infectados,

coinfectados no cirróticos y cirróticos) con el único afán de aumentar el número de pacientes incluidos en el estudio pero dificultando la comprensión del mismo y no exponiendo con claridad los resultados en la población de cirróticos compensada que era realmente lo interesante.

José Angel García García.

Bruno R, Sacchi P, Puoti M, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis in a cohort of patients with human immunodeficiency virus infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46: 297-303.

¿Corticoides, antivirales o ambos en la parálisis facial periférica?

La Colaboración Cochrane publicó en 2004 sendas revisiones sistemáticas sobre papel de los corticoides y de los antivirales en la parálisis facial periférica aguda idiopática o parálisis de Bell (PB), concluyendo que no existía evidencia suficiente para recomendar el uso de estos dos grupos de fármacos en esta entidad. Posteriormente, investigadores de 17 centros escoceses efectuaron un ensayo aleatorizado y doblemente enmascarado en pacientes con PB incluidos en las primeras 72 horas de clínica (1). Los cuatro brazos del estudio recibieron durante 10 días aciclovir (2 g/d) mas prednisolona (25 mg/12 h) N=134), aciclovir mas placebo (N=138), prednisolona mas placebo (N=138) y placebo mas placebo (N=141). El "odds ratio" de tener una recuperación completa de la parálisis a los 9 meses fue de 3,32 en los sujetos tratados con prednisolona (p<0,001) y de 0,61 en los que tomaron aciclovir (p=0,10). Casi al mismo tiempo se publicó un ensayo japonés aleatorizado en dos grupos de pacientes con PB de menos de una semana de evolución (2): 152 recibieron prednisolona (pauta decreciente, 10 días) mas valaciclovir (1 g/d, 5 días) y 144 prednisolona mas placebo. En los pacientes que tomaron valaciclovir se obtuvo una recuperación completa a los 6 meses en el 96,5 % de los casos, versus el 89,7

% en el grupo placebo ($p < 0,05$), pero esta diferencia solo se observó en el subgrupo con parálisis inicialmente completa o grave y siempre que el tratamiento se hubiera iniciado en los primeros 3 días tras el inicio de los síntomas.

Comentario: La PB es una enfermedad benigna que puede dejar secuelas con repercusión funcional y psicológica. Los ensayos comentados difieren en diseño, escala de valoración de la parálisis, dosis de prednisolona y antiviral elegido, pero de su lectura conjunta pueden extraerse conclusiones útiles: 1) El tratamiento corto y precoz con corticoides reduce la tasa de secuelas en la PB (una recuperación adicional por cada 9 pacientes tratados) y debe ser recomendado; 2) Valaciclovir administrado precozmente a dosis de virus de herpes simple reduce asimismo la parálisis residual, pero solo en los casos que inicialmente presentaban un déficit importante o completo (una recuperación adicional por cada 7 enfermos tratados), por lo que debe ser recomendado en este subgrupo que puede definirse utilizando alguna de las escalas disponibles, por ejemplo la de House-Brackmann y 3) Aciclovir (2 g/d) no es eficaz en esta indicación. **Salvador Pérez Cortés.**

(1) *FM Sullivan, IRC Swan, PT Doonan et al. Early treatment with prednisolone or aciclovir in Bells's palsy. N Eng J Med 2007; 357: 1598-1607.*

(2) *N Hato, H Yamada, H Kohno et al. Valacyclovir and prednisolone treatment of Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. Otolaryngology and Neurology 2007; 28: 408-413.*

En terapia de inicio, Raltegravir es al menos, tan eficaz como el tratamiento estándar

Peculiar ensayo clínico de 5 brazos donde se compara Raltegravir (RTG) -el primer inhibidor de la integrasa comercializado- en dosis de 100, 200, 400 y 600 mg dos veces al día comparado con efavirenz

(EFV) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana sin tratamiento previo. Todas las pautas incluían además tenofovir y lamivudina. Se incluyeron 41, 40, 41, 40 y 39 pacientes por brazo respectivamente. En la semana 48, el porcentaje de pacientes con RNA de VIH-1 plasmático inferior a 400 copias/ml fue de 97 %, 85 %, 98 %, 90 % y 80 % respectivamente. El mismo parámetro inferior a 50 copias/ml fue 85 %, 83 %, 88 %, 88 % y 87 %. En la semana 24 tampoco hubo diferencias significativas aunque en las semanas 2, 4 y 8 mas pacientes con RTG tenía RNA de VIH < 50 copias/ml. Cinco enfermos con RTG y 1 con EFV experimentaron insuficiencia virológica antes de la semana 48. Los efectos secundarios de RTG fueron muy escasos. EFV indujo mas síntomas neuropsiquiátricos y mas frecuentemente alteró las cifras de lípidos plasmáticos.

Comentario: De nuevo en este estudio aparecen resultados muy interesantes con RTG, en este caso como terapia de inicio. Fue tan eficaz como EFV y mejor tolerado. Cuando se aclare que dosis es la mejor, será interesante hacer de nuevo la comparación con muestras mas elevadas. En otro ensayo previo ya comentado aquí (AEI 2007; 8: 14), los efectos adversos de RTG no fueron distintos a los inducidos por el placebo y por lo que se comprueba ahora, produce menos alteraciones metabólicas que EFV. El año 2007 ha sido notable en cuanto al progreso de la quimioterapia antirretroviral. **Manuel Torres Tortosa.**

Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46: 125-133.

Linezolid rifampicina es mucho mejor que linezolid solo en infecciones so-

bre cuerpos extraños

En un modelo experimental de cerdo se estudio la eficacia en el tratamiento de infecciones de dispositivos metálicos provocadas con una cepa concreta de *S aureus*, de linezolid (LZ) solo comparado con LZ mas rifampicina (RF) y empleando una dosis mas baja y otra mas alta para cada antibiótico (en total 7 brazos: uno control, 2 con monoterapia con LZ en dosis baja y alta y 4 combinaciones de LZ y RF en distintas dosis). Se utilizaron 3 animales por régimen y 24 h después de la implantación de los dispositivos se iniciaron los distintos tratamientos durante 4 días. Se aspiró líquido del interior del dispositivo antes de la última dosis para cultivo y 5 días después de finalizar el tratamiento los dispositivos se retiraron para ser cultivados. La curación de la infección se definió con el porcentaje de cultivos estériles sobre el total del líquido aspirado y del dispositivo retirado. Ninguna infección fue curada con LZ solo. La frecuencia de curaciones de las distintas dosis de LZ con dosis bajas de RF fueron altas (entre el 67 al 92 %). Las curaciones fueron del 100 % (líquido aspirado) y del 100 % (cultivo del dispositivo) cuando se utilizó LZ con la dosis alta de RF.

Comentario: Otro elegante estudio experimental del grupo de trabajo que mas ha aportado en el conocimiento de la patogenia y el tratamiento de las infecciones en prótesis articulares (IPA) y dispositivos de fijación osteoarticular en los últimos años. Como ya demostró el mismo grupo con evidencia A1 (1), la RF es el antibiótico fundamental en el tratamiento de estas infecciones si la cepa causal es sensible y utilizandola siempre combinada. Valorando los resultados de este estudio, a pesar de determinados mensajes publicitarios, LZ mas RF parece mucho mas eficaz que LZ solo cuando se trata una IPA y se pretende conservar el implante. El papel clave que ocupa Rifampicina en el tratamiento de esta infección se explicó en una editorial hace ya

algún tiempo, pero continua siendo de recomendable lectura (2). **Manuel Torres Tortosa.**

A Trampuz, D Baldoni, Z Rajacic, R Landmann, W Zimmerli. Linezolid with and without Rifampin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Experimental Foreign-Body Infection. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago 17-20 de septiembre 2007. Poster B-811.

(1) Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection Study Group. JAMA 1998; 279: 1537-1541.*

(2) Zavasky DM, Sande MA. Reconsideration of rifampin: a unique drug for a unique infection. *JAMA 1998; 279: 1575-1577.*

Bacteriemia persistente por *Staphylococcus aureus*: de lo malo, lo peor

Estudio con el objetivo de conocer los factores de riesgo asociados a la bacteriemia persistente (BP) por *Staphylococcus aureus*, así como las características clínicas y pronósticas de la misma. Se consideró como persistente la bacteriemia con duración superior a 7 días, y como no persistente (BNP) la de duración inferior a 3 días, excluyéndose las bacteriemias de duración entre 4-6 días. El diseño es de un estudio retrospectivo de casos (84 pacientes con BP por *S aureus*) y controles (152 pacientes con BNP) con una relación 1:2. Los factores asociados con BP (análisis multivariante) fueron: resistencia a meticilina (odds ratio (OR) 5,22; IC 95% 2,63 - 10,38), presencia de catéter intravascular u otros dispositivos implantables (prótesis articulares, marcapasos u otros dispositivos cardíacos) (OR 2,37; 1,11-3,96), insuficiencia renal crónica (OR 2,08; 1,09-3,96), infección con más de dos localizaciones anatómicas (OR 3,31; 1,17-9,38) y endocarditis

(OR 10,30; 2,98-35,64). Otros datos relacionados con la BP, aunque no significativos en el estudio multivariante, fueron una mayor duración de la hospitalización, una tasa de mortalidad cruda más elevada y una mayor tasa de sepsis. El tiempo medio hasta la retirada de los diferentes dispositivos existentes fue mayor en el caso de la BP que en la BNP (4,94 frente a 1,64 días, $p < 0,01$). No hubo relación entre BP y menor susceptibilidad a vancomicina ni con la mortalidad relacionada.

Comentario: Uno de los principales problemas es definir la persistencia de la bacteriemia como tal, para ello los autores optan por periodos temporales bien delimitados (más de 7 días para BP y menos de 3 días para BNP), lo que clarifica conceptos y aporta mayor solidez a los resultados obtenidos. Se confirma la gravedad clínica de la BP por *S aureus*, gravedad que se refleja en una mayor duración del tiempo de hospitalización, mayor tasa de sepsis y mayor mortalidad cruda y relacionada con la propia bacteriemia. Otros factores a tener siempre en consideración ante la persistencia de la bacteriemia por *S aureus* son su relación con la endocarditis, así como la posibilidad de que existan otras localizaciones de la infección. Por último, un aspecto práctico y trascendente es que para minimizar el riesgo de BP por *S. aureus* es recomendable la retirada precoz de catéteres y otros dispositivos implantados. **Juan E. Corzo Delgado.**

Hawkins C, Huang J, Jin N, et al. Persistent Staphylococcus aureus bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. Arch Intern Med 2007; 167: 1861-1867.

Los beneficios de la vacuna antineumocócica son mayores de lo que parece

Estudio observacional de pacientes adultos ingresados por neumonía de adquisición comunitaria (NAC), durante un periodo de 2 años en 6 hospitales canadienses, para evaluar si la vacunación antineumocócica

(vacuna 23 valente) incide sobre la mortalidad relacionada y la necesidad de ingreso en Cuidados Intensivos (UCI). Sobre un total de 3415 pacientes con NAC (mediana de edad 75 años, 62% con neumonía grave), se comparan 2655 pacientes no vacunados frente a 760 (22%) vacunados. Mediante un modelo multivariante los factores relacionados con la mortalidad / necesidad de UCI fueron: vacunación antigripal, tabaquismo, comorbilidad, gravedad de la neumonía y vacunación antineumocócica. Globalmente, esta última se relacionó con una reducción de la tasa de mortalidad-ingreso en UCI del 21% (no vacunados) frente al 10% (vacunados) ($p < 0,001$), principalmente a expensas de disminuir la necesidad de hospitalización en UCI (<1% en vacunados frente al 13% en no vacunados). En los pacientes mayores de 65 años (2249 casos) la protección de la vacuna significó una tasa de mortalidad-ingreso en UCI del 17% en vacunados frente al 33% en no vacunados ($p < 0,001$). En los pacientes con bacteriemia neumocócica (95 casos: 10 vacunados y 85 no vacunados), la tasa de mortalidad-ingreso en UCI fue del 32% en los no vacunados frente al cero en los vacunados ($p = 0,06$).

Comentario: Neumococo sigue siendo el principal agente productor de NAC y presenta una importante tasa de complicaciones y mortalidad asociadas. A pesar de la disponibilidad de la vacuna anti-neumocócica desde hace varios años su implantación en población de riesgo sigue siendo subóptima, aunque se ha demostrado que dicha vacuna (23 antígenos) es efectiva en prevenir la enfermedad neumocócica invasiva. Al igual que éste, otros estudios han relacionado la vacuna con un efecto protector sobre la necesidad de hospitalización, la presencia de insuficiencia respiratoria e incluso la mortalidad, relacionando el efecto beneficioso de la vacuna con una "inmunidad parcial" que sería la responsable de atenuar los efectos de la infección neumocócica una vez establecida. Sin embargo, y a pesar de estos beneficios evidentes, es llamativo que sólo un 9% de los

pacientes tributarios de vacunación al alta hospitalaria recibieron la vacuna. En definitiva, una nueva llamada de atención sobre la importancia de insistir en la vacunación anti-neumocócica de los pacientes en riesgo. **Juan E. Corzo Delgado, Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community acquired pneumonia. Arch Intern Med 2007; 167: 1938-1943.**

Darunavir/ritonavir, nueva opción para pacientes con infección por el VIH multitratados: análisis conjunto de los POWER 1 y 2

Datos de eficacia y seguridad a 48 semanas de los estudios pivotaes de darunavir / ritonavir (DRV/rtv) (POWER 1 y 2), incluyendo en el análisis a los 131 sujetos que desde el inicio del tratamiento recibieron la dosis recomendada de DRV/rtv (600/100 mg bid). Se contrastan con 124 pacientes randomizados a la rama del inhibidor de la proteasa (IP) comparador (98% IP/rtv). Ningún caso recibió tipranavir y el uso de enfuvirtide (T-20) fue similar en ambos grupos. En las dos ramas los pacientes estaban inmunodeprimidos, tenían amplia exposición previa a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos y no análogos de los nucleósidos e IP, con ≥ 3 mutaciones primarias para IP en más de la mitad de los casos y ≥ 3 mutaciones asociadas a resistencia a DRV en la cuarta parte de ellos. La proporción de retiradas fue superior en la rama del IP comparador, sobre todo por fracaso virológico (67 vs 8%). Datos a 48 semanas por intención de tratar (DRV/rtv vs IP): descenso de la carga viral (CV) $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml (61 vs 15%; $p < 0,0001$) y CV < 50 copias/ml (45 vs 10%; $p < 0,0001$). Estas diferencias se mantenían en los subgrupos analizados (uso de T-20, CV basal, mutaciones primarias para IP y fármacos activos en la pauta) y el úni-

co factor predictor de fracaso con DRV / rtv fue la presencia de resistencia genotípica y/o fenotípica al mismo. La incidencia de efectos adversos en los pacientes con DRV / rtv fue inferior o similar a la del IP comparador, siendo baja en ambos grupos.

Comentario: En los estudios POWER, DRV / rtv, un nuevo IP recientemente comercializado, ha demostrado su eficacia frente a otros IP/rtv en pacientes muy experimentados. Esta eficacia, al igual que ocurre con otros IP / rtv, mejora al asociarle T-20 y sólo la presencia de resistencia basal a DRV/rtv lo invalida como buena opción de rescate. Por otro lado, la seguridad del fármaco es evidente con los resultados de sus estudios pivotaes. La próxima incorporación al arsenal terapéutico de fármacos antirretrovirales de nuevas familias ampliará las opciones de rescate en este tipo de pacientes, en los que se deberá mantener como objetivo terapéutico la supresión virológica. **Rosario Palacios Muñoz.**

Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir ritonavir at week 48 in treatment experienced patients with HIV-1 infection in Power 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet 2007; 369: 1169-1178.

Darunavir/ritonavir, al menos tan eficaz como lopinavir/ritonavir en pacientes con menos experiencia terapéutica: el TITAN

Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado y abierto que contrasta la eficacia y seguridad de darunavir / ritonavir (DRV/rtv) (n=298) vs. lopinavir / ritonavir (LPV/rtv) (n=297) en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que nunca antes habían recibido tratamiento previo con LPV / rtv, DRV / rtv, tipranavir / ritonavir

y enfuvirtide, y con menos exposición previa a tratamiento antirretroviral que los sujetos incluidos en los POWER. El punto final de análisis primario fue analizar la no inferioridad de respuesta terapéutica (carga viral (CV) de VIH < 400 copias/ml) entre ambos grupos a las 48 semanas. Retiradas por fracaso virológico durante el seguimiento: 38 (34 LPV / rtv vs. 4 DRV/rtv). Respuesta terapéutica por intención de tratar a las 48 semanas (DRV / rtv vs. LPV / rtv): CV < 400 copias / ml (77 vs. 68%; $p < 0,0001$), CV < 50 copias / ml (71 vs. 60%; $p < 0,005$), reducción $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml (77 vs. 69 %; $p = 0,028$) y modificación media de la CV (-1,95 vs. -1,72 \log_{10} cop / ml; $p = 0,046$). En cuanto al desarrollo de mutaciones de resistencias entre los pacientes con fracaso virológico durante el tratamiento también hubo diferencias (DRV/rtv vs. LPV / rtv): resistencias primarias a IP (21 vs. 36%) y mutaciones asociadas a resistencia a los análogos de nucleósidos (14 vs. 27%). LPV / rtv perdió eficacia en un 24% de los pacientes que recibieron dicho IP, mientras que DRV/rtv sólo lo hizo en el 11% de los pacientes asignados a su rama. La mayoría de efectos adversos fueron leves con escasas retiradas por este motivo. En el perfil lipídico sólo hubo diferencias en la hipertrigliceridemia que fue mayor con LPV/rtv.

Comentario: Este estudio pone de manifiesto la no inferioridad, incluso con mejores resultados, de DRV / rtv frente a LPV/rtv en pacientes pretratados, naïve a estos IP. Esta mayor eficacia de DRV/rtv que había sido demostrada por los POWER en pacientes muy experimentados, con el TITAN se hace extensiva a pacientes con enfermedad menos avanzada. Además, confirma la elevada barrera genética de este nuevo IP, con baja tasa de emergencia de mutaciones adicionales que confieran resistencia a IP y a ITIAN. DRV / rtv ofrece pues una elevada eficacia en todo el rango de pacientes con fracaso virológico y preservando futuras opciones terapéuticas. Los resultados del estudio ARTEMIS, comunicados en el último ICAAC (1), pueden posicionar

también a este nuevo IP como una opción en el tratamiento de primera línea. **Rosario Palacios Muñoz.** *Madruga JV Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir ritonavir at 48 weeks in treatment experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet 2007;370:49-58.* (1) **DeJesus E, et al. ARTEMIS: Efficacy and safety of lopinavir (BID vs QD) and darunavir (QD) in antiretroviral naïve patients. 47th ICAAC 2007. Abstract H-718b.**

Estudios DUET 1 y 2, estudios estándar de rescate avanzado

Estudios en fase III, randomizados y con placebo (n >1.200 pacientes), en pacientes multitratados que se rescatan con un nuevo no análogo (TMC-125 o etravirine) vs placebo más tratamiento optimizado que debería incluir darunavir. Estudio programado a 96 semanas pero con posibilidad de un análisis intermedio a las 24 semanas. Criterios de inclusión: carga viral (CV) >5.000 c/ml, ≥ 1 mutación a los no análogos, ≥ 3 mutaciones primarias a inhibidores de la proteasa (IP). Los pacientes presentaban enfermedad avanzada con casi un 60% en categoría C, CV alrededor de 5 log, linfocitos CD4 alrededor de 100 cells/ μ l y casi la mitad de los pacientes habían utilizado enfuvirtide. Dos tercios de los pacientes tenía ≥ 2 mutaciones a los no análogos y más del 60% ≥ 4 mutaciones primarias a los IP. A las 24 semanas en un análisis por intención de tratar tenían <50 copias/ml el 59% en el brazo del TMC-125 vs 41% en el brazo comparador (p<0,0001), con reducciones de la CV de 2,4 y 1,7 log respectivamente e incremento de 86 y 67 linfocitos CD4/ μ l. Los mejores resultados se conseguían en pacientes que usaban enfuvirtide de novo. La mayor diferencia entre ambos brazos se obtuvo en aquellos pacientes que no tenían ningún fár-

maco activo (45% vs 8%). Hubo también diferencias en la mortalidad global en los pacientes que re-usaban o no usaban enfuvirtide (8,3% brazo comparador y 3,8% brazo de TMC - 125). Los efectos adversos fueron similares a excepción de rash leve que fue más frecuente en el grupo del TMC-125 y que motivó la retirada en el 2% de los casos. Se identificaron 13 mutaciones asociadas a pérdida de actividad del TMC-125 la cual empezaba a ser significativa con más de tres. La mutación K103N no se asoció con resistencia a TMC-125.

Comentario: Este estudio diseñado ya hace algún tiempo es el primer gran estudio de rescate que se plantea con lo que actualmente aconsejan las guías: al menos dos fármacos activos. Los resultados son espectaculares ya a las 24 semanas lo que ha hecho a los autores comunicar los resultados en el IAS (por separado) y en el ICAAC (de forma conjunta) de este año y a la vez publicarlo en The Lancet de julio.

Alguna consideración: los pacientes estaban muy experimentados (similar a los TORO o los RESIST) con CD4 bajos y CV elevadas, con muchas mutaciones de resistencia y uso previo en un porcentaje considerable de enfuvirtide. El TMC-125 es activo frente a cepas que presentan la K103N y se necesitan al menos dos mutaciones para perder parte de su actividad. No hay afectación del SNC y su efecto secundario principal es el rash, el cual es leve y sólo motivo la retirada en el 2% de los casos. En resumen, un nuevo fármaco que entra en el mundo del tratamiento antirretroviral con darunavir, raltegravir y muy pronto con otro no análogo el ripilvirine (TMC-278). **Jesús Santos González.**

Valdez-Madruga J, Cahn P, Grinsztjn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment - experienced HIV-1 infected patients in DUET-1: 24 week results from a randomised, double - blind, placebo - controlled trial. On behalf of the DUET-1 study group. Lancet 2007; 370: 29-38.

Lazzarin A, Campbell T, Clotet B,

et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double - blind, placebo-controlled trial. On behalf of the DUET-2 study group. Lancet 2007; 370: 39-48.

Cahn P, Haubrich R, Leider J, et al. Pooled 24-week results of DUET - 1 and DUET-2: TMC125 (etravirine; ETR) versus placebo in treatment-experienced HIV-1-infected patients. On behalf of the DUET - 1 and DUET-2 study group. ICAAC 2007, Chicago. Abstract H-717.

La relación entre el inicio del tratamiento antibiótico y el riesgo de embolismos cerebrales en la endocarditis infecciosa: el tiempo cuenta

Estudio multicéntrico prospectivo de 1437 casos de endocarditis infecciosas izquierdas, recogidas entre los años 2000 y 2005, en 61 hospitales. Se excluyeron los casos posibles según los criterios de Duke, y los casos remitidos desde otros centros. El objetivo principal del estudio fue valorar la relación entre la incidencia de embolismos cerebrales y el inicio del tratamiento antibiótico. La variable principal fue el desarrollo de ictus embólico definido como la aparición de un déficit neurológico de distribución vascular durante un periodo superior a 24 horas pero no se recogieron datos de técnicas de imagen. Se analizaron múltiples variables clínicas y microbiológicas así como la fecha de inicio del tratamiento antibiótico adecuado. La incidencia de ictus embólico fue de 15,2% (219 / 1437), la mitad de los mismos ocurrieron hasta su ingreso y el resto después de instaurar la antibioterapia. La incidencia en estos últimos fue de 4,82/ 1000 pacientes-días durante la primera semana de tratamiento, disminuyendo a 1,71/1000 pacientes-días a partir de la segunda semana (p<0,001). Los factores de riesgo asociados con el desarrollo

de ictus fueron: la etiología por *Staphylococcus aureus* (OR 1,55 IC95% 1,10-2,17), la presencia de abscesos intracardiacos (OR: 1,56 IC95% 1,06-2,30) y de vegetaciones sobre válvula mitral (OR: 1,93 IC95% 1,49-2,50), siendo un factor protector la etiología por *Streptococcus* grupo *viridans* (OR: 0,59 IC95% 0,35-0,98). La reducción de la incidencia fue similar cuando se analizó en relación con la etiología, localización de las vegetaciones o tipo de válvula afectada. En el 40% de los pacientes fue necesario el tratamiento quirúrgico pero solo el 3,5% se intervino para evitar embolismos.

Comentario: Este estudio confirma, lo ya conocido en otros estudios con menor número de pacientes, que el tratamiento antibiótico adecuado, disminuye el riesgo de embolismos cerebrales a partir de la 2ª semana en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda. Esto supone que debemos iniciar precozmente el tratamiento antibiótico en aquellos pacientes con riesgo de presentar esta complicación. Los factores de riesgo encontrados son también conocidos, sin embargo los autores no consideran el tamaño (> 10 mm) y la movilidad de las vegetaciones, como ha sido observado por otros estudios. En cambio el tratamiento antiagregante y anticoagulante, no influyó en su incidencia, ni se hace ningún comentario respecto al riesgo de complicaciones neurológicas hemorrágicas. Otro aspecto interesante es el papel de la cirugía en estos pacientes, difícil de valorar, dado que la mayoría de los pacientes se intervinieron por motivos diferentes al riesgo de embolismos. Según estos resultados la indicación de intervenir a los pacientes con alto riesgo de embolismos, debe plantearse durante la primera semana de tratamiento, posiblemente en pacientes con endocarditis mitral causadas por *S.aureus* y vegetaciones grandes. **Juan Gálvez Acebal.**

Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B et al. The relationship between the

initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Am Heart J 2007; 154: 1086-1094.

La importancia de repetir hemocultivos en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

Este estudio analiza los factores de riesgo asociados a endocarditis infecciosa en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Se trata de un estudio de 66 casos y 132 controles anidados, sobre un total de 1107 pacientes adultos con bacteriemia por *S aureus* (BSA), diagnosticados en un hospital entre los años 2000 y 2005. Los casos se definieron según los criterios de Duke, incluyendo solo las endocarditis definidas. Los estudios ecocardiográficos se realizaron en función de la sospecha clínica. El 6% de los pacientes (66/1107) presentaban o desarrollaron una endocarditis. En el análisis multivariante el origen desconocido (OR: 4,2 IC95%: 1,9-9,3), la existencia de prótesis valvulares (OR: 9,2 IC95%: 3,2-26,2) la persistencia de la fiebre (OR: 3,1 IC95%: 1,0-9,0) y la bacteriemia durante más de 72 horas a pesar del tratamiento antibiótico adecuado (OR: 2,3 IC: 2,3-20,2) fueron factores de riesgo independientes. Además en el análisis univariante la existencia de marcapasos también lo fue (OR: 6,2 IC95%: 2,1-18,3). Los autores analizan también la mortalidad a 6 meses, que es del 35% para los casos y del 8% para los controles (OR: 6,5 IC95%: 2,9-14,8), así como los factores pronósticos utilizando estos mismos pacientes y variables similares, encontrando que solo la persistencia de la bacteriemia más de 72 horas se asoció con peor pronóstico a los 6 meses. **Comentario:** El riesgo de endocarditis en pacientes con BSA ha sido

ampliamente estudiado en los últimos años, siendo su frecuencia muy variable, entre el 5% y el 25%, dado que los estudios no son comparables, al considerar poblaciones diferentes y situaciones clínicas distintas, además los estudios ecocardiográficos especialmente transesofágicos tienden a utilizarse a los pacientes con mayor sospecha clínica y no de forma sistemática como recomiendan algunas guías. Como se señala en un editorial en este mismo número la incidencia real solo podremos conocerla en un estudio prospectivo de cohorte en el que se realice ecocardiografía transesofágica a todos los pacientes con BSA. Entre los factores asociados se han descrito la adquisición comunitaria, la ausencia de foco inicial, la adicción activa a drogas por vía intravenosa, la presencia de dispositivos intracardiacos, las lesiones cutáneo-mucosas de vasculitis sépticas y la persistencia de la fiebre y bacteriemia a pesar del tratamiento adecuado. En este último factor es donde coinciden la mayoría de los estudios más recientes como el comentado aquí (OR: 5,58-11,7), confirmando datos ya conocidos, junto con la presencia de dispositivos intravasculares como prótesis y marcapasos (este último no significativo en el multivariante posiblemente por el escaso número). Dado que en ocasiones el diagnóstico de endocarditis es difícil de sospechar clínicamente, la práctica sistemática de hemocultivos a las 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico puede ayudarnos a seleccionar a aquellos pacientes tributarios de un manejo diagnóstico y terapéutico más agresivo. **Juan Gálvez Acebal.**

Hill E, Vanderschueren S, Verhaegen J, et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with Staphylococcus aureus bacteriemia. Mayo Clin Proc, 2007; 82: 1165-1169.

Tleyjeh I, Baddour L. Staphylococcus aureus bacteremia and infective endocarditis: Old questions, new answers?. Mayo Clin Proc, 2007; 82: 1163-1164.

Referencias clave en... Infecciones en Implantes Ortopédicos:

1. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. Clin Infect Dis 2001; 33 Suppl 2: S94-S106.
2. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. Infection 2003; 31: 99-108.
3. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 2004; 351: 1645-1654.
4. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. Injury 2006; 37 Suppl 2: S59-S66.
5. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998; 279: 1537-1541.
6. Zavasky DM, Sande MA. Reconsideration of rifampin: a unique drug for a unique infection. JAMA 1998; 279: 1575-1577.
7. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. J Bone Joint Surg Am 1999; 81: 672-683.
8. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. J Clin Microbiol 1998; 36: 2932-2939.
9. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. J Clin Pathol 1999; 52: 118-123.
10. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. Am J Surg. 2004; 188 (1A Suppl): 57-66.

El listado de **Referencias Clave en...** de este número han sido redactadas por *Manuel Torres Tortosa*.

Novedades:

- Se ha difundido una nueva actualización (diciembre 2007) de las **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents** que redactan The Department of Health and Human Services de EEUU. Puede consultarse y descargarse en <http://www.aidsinfo.nih.gov/>.

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 **Gilead, Merck Sharp & Dohme y Schering Plough**.