



# AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

## CONTENIDO ■ Volumen 8, número 6 ■ Noviembre - Diciembre 2007

La respuesta virológica en la semana 4 de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes coinfectados por VIH y VHC augura la respuesta final .....	41
Las limitaciones de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia producida por cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente con CMI en el límite superior de la susceptibilidad .....	42
Toxicidad hematológica asociada al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH / VHC. ¿Qué factores la predicen? .....	42
Infecciones en marcapasos y factores de riesgo .....	43
Infecciones en dispositivos de electroestimulación: guías para su manejo .....	43
Más vale tarde que nunca: un marcador bioquímico podría facilitar el diagnóstico de la neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> .....	44
Nuevo <i>Plasmodium</i> en el Sudeste asiático: <i>Plasmodium knowlesi</i> .....	44
Tenofovir emtricitabina vs. Zidovudina lamivudina: Tercera entrega .....	45
Estafilococo coagulasa negativo y endocarditis: es más fiero el león de lo que pensábamos .....	45
Osteomielitis Vertebral por <i>Brucella</i> : Conocer bien, para reconocer y tratar precozmente .....	46
Reingresos precoces tras el alta hospitalaria por neumonía adquirida en la comunidad .....	46
Nuevas cefalosporinas para el tratamiento de infecciones producidas por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente .....	47
Tratamiento vía oral de la enfermedad por <i>Cytomegalovirus</i> .....	47
Novedades .....	48

### La respuesta virológica en la semana 4 de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes coinfectados por VIH y VHC augura la respuesta final

Estudio derivado del ensayo clínico multicéntrico denominado PRESCO en el que se incluyeron a 389 pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC) que iniciaron tratamiento con interferón pegilado alfa-2a 180 µg/semana más ribavirina a dosis de 1000 ó 1200 mg/día según tuviesen un peso menor o mayor de 75 Kg. Se denominó respuesta rápida virológica (RVR) a un nivel de ARN - VHC inferior a 50 UI/mL en semana 4 desde el inicio del tratamiento frente al VHC. Se consideró

respuesta virológica sostenida (SVR) si la carga viral del VHC era indetectable 24 semanas después de finalizar el tratamiento. En el análisis por intención de tratar, 83 de 237 (35%) y 110 de 152 (72.4%) pacientes con genotipos 1 ó 4 y 2 ó 3 alcanzaron SVR, respectivamente. El valor predictivo positivo (VPP) de SVR para los pacientes con RVR fue del 50%, 100%, 90% y 83% en pacientes con genotipo 1 con carga viral basal superior o inferior a 500000 UI/mL, 2/3 y 4, respectivamente. Los valores predictivos negativos fueron del 70%, 43% y 70% para los genotipos 1, 2/3 y 4, respectivamente.

**Comentario:** Los hallazgos observados en este trabajo afianzan los que ya previamente se conocían por los resultados obtenidos en pequeñas poblaciones o en estudios retrospectivos (como el que recientemente se ha publicado en Antiviral Therapy dirigido por la

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas) y tienen una importante utilidad clínica para el manejo de los pacientes coinfectados. En este sentido, la presencia de una RVR debería motivar tanto al paciente como a su médico a completar el tratamiento frente al VHC. Únicamente los pacientes con genotipo 1 con carga viral basal elevada presentaron un bajo VPP. Estos pacientes constituyen una gran proporción de individuos coinfectados de nuestro entorno. Por tanto, como recomiendan los autores, son necesarias nuevas estrategias para tratar a esta subpoblación, como pudiera ser el uso de tratamientos prolongados en el tiempo. Por otro lado, los pacientes con genotipo 2/3 tuvieron una SVR y un VPP similares independientemente de que fueran tratados durante 6 ó 12 meses, por lo que terapias de 24 semanas podrían ahorrar costes y efectos adversos en este subgrupo de individuos. **José Ángel García García.**

**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 de la Victoria. Málaga.

**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. 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

Martin-Carbonero L, Nuñez M, Mariño A, et al. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2008; 22: 15-21.

**Las limitaciones de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia producida por cepas de**

**Staphylococcus aureus meticilin resistente con CMI en el límite superior de la susceptibilidad**

Estudio realizado en el hospital Clinic de Barcelona sobre 414 episodios de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SAMR) documentadas a lo largo de 15 años. Todas las cepas fueron congeladas, y durante 2006 a todas se les determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) a vancomicina mediante E-test. El objetivo fundamental del estudio fue determinar si el tratamiento empírico con vancomicina (antes de tener el diagnóstico microbiológico definitivo) fue menos eficaz en pacientes con bacteriemia por cepas de SAMR con CMI a vancomicina de mas alto nivel, pero siempre dentro del rango actual de susceptibilidad (< 2 µg/mL). La distribución de la serie fue de 109, 213 y 92 pacientes para CMI a vancomicina de 1, 1.5 y 2 µg/mL respectivamente. No hubo diferencias significativas entre esos grupos en la presencia de variables demográficas, ni de condiciones predisponentes. Los factores que independientemente se asociaron con la presencia de shock séptico (SS) fueron sexo femenino, cirrosis, origen de la bacteriemia de alto riesgo (respiratorio, endovascular, abdominal o del sistema nervioso central) y ventilación mecánica; CMI a vancomicina de la cepa de 2 µg/mL se asoció con menor frecuencia de SS. Aunque en el análisis univariado los pacientes tratados empíricamente con vancomicina en cualquier rango de CMI o de forma inapropiado no tuvieron una Odds Ratio (OR) de muerte significativa, en el análisis multivariado se asocio con mortalidad la edad avanzada, tomar corticosteroides, el pronóstico de la enfermedad subyacente, el origen de la bacteriemia de riesgo intermedio o alto, el grupo de tratamiento empírico con vancomicina y CMI de 2 µg/mL o inapropiado y la presencia de SS.

**Comentario:** De nuevo, un estudio del Clinic ha conseguido entusiasmarlos. El artículo es conciso y se lee con facilidad, y en él se hace un notable derroche de conceptos que se explican convincentemente. Así, la menor asociación de SS con CMI a vancomicina elevadas se explica por el mayor grosor de la pared celular y la menor liberación de ácidos teicoicos de esas cepas. La no significación en el análisis univariado y si en el multivariado de las variables señaladas, se explica por la mayor presencia de SS y focos de origen de mayor riesgo en el grupo con CMI de 1 µg/mL. Y el mensaje fundamental del estudio: pacientes con bacteriemia por SAMR con CMI vancomicina de 2 µg/mL y tratados con ese antibiótico a dosis para niveles valle de ≥10 µg/mL, tiene una OR de mortalidad mucho mas alta que pacientes con CMI de 1 µg/mL. Se sugiere que podría intentarse aumentar dosis para conseguir niveles valle superiores y que es necesario clarificar si en esta situación, deben emplearse otras alternativas terapéuticas. **Manuel Torres Tortosa.**

Soriano A, Marco F, Martínez JA et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 15; 46: 193-200.

**Toxicidad hematológica asociada al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH / VHC. ¿Qué factores la predicen?**

Estudio retrospectivo multicéntrico andaluz cuyo objetivo fue identificar los factores predictivos de toxicidad hematológica grave (THG) secundaria al tratamiento con interferón pegilado (INF-PEG) y ribavirina (RBV) en 237 pacientes coinfectados por el VHC y el VIH. Se analizó la asociación entre diferentes factores y THG, definida ésta

como la aparición durante la terapia de alguna de las siguientes alteraciones analíticas: hemoglobina <10 gr/dl, neutrófilos <750 /mm<sup>3</sup> o plaquetas <50000 /mm<sup>3</sup>. Igualmente, se determinaron los predictores de anemia, neutropenia y plaquetopenia. Ochenta (34%) enfermos desarrollaron algún episodio de THG (anemia 13%; neutropenia 18%; plaquetopenia 11%). Cuatro (2%) sujetos suspendieron el tratamiento debido al desarrollo de THG. En el análisis multivariante, el uso de zidovudina (Odds Ratio Ajustada [ORA] 3.3; IC 95%, 1.6-10), un estadio de cirrosis (ORA 5.0; IC 95%, 1.6-16.6), un peso corporal basal <65 kg (ORA 2.5; IC 95%, 1.1-5), un tratamiento con INF-PEG alfa-2a (ORA 2.7; IC 95%, 1.1-6.6) y un nivel de hemoglobina basal < 14 gr/dl (ORA 2.7; IC 95%, 1.3-5.5) se asociaron con THG. Las variables basales asociadas específicamente con anemia fueron: uso de zidovudina, peso <65 kg y Hb <13 g/dl; con neutropenia: uso de nevirapina, peso <65 kg y neutrófilos < 2500 /mm<sup>3</sup>; y con plaquetopenia: cirrosis y plaquetas < 175000 /mm<sup>3</sup>. Ninguno de los 2 enfermos que presentaron una infección bacteriana alcanzó un nivel de neutrófilos < 750 /mm<sup>3</sup>.

**Comentario:** Estudio realizado gracias al esfuerzo de investigadores de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas que nos aporta información útil y novedosa sobre la THG secundaria a INF-PEG y RBV en sujetos coinfectados, la cual podemos resumir de la siguiente manera: 1) Aquellos pacientes que sean cirróticos, los que tengan bajo peso corporal y los que presenten niveles hematológicos basales bajos deberán ser monitorizados más estrechamente respecto a la aparición de THG durante el tratamiento. Además, el uso de zidovudina deberá ser evitado siempre que existan otras alternativas. 2) El tratamiento con INF-PEG alfa-2a se asocia con una mayor tasa de THG, especialmente de neutropenia y plaquetopenia. Este hallazgo podría ser consecuencia de las mayores concentraciones séricas observadas con peginterferon alfa-2a respecto a

peginterferon alfa-2b. Aunque este dato podría tener cierta relevancia en la práctica clínica, hasta la fecha no hay ningún trabajo que haya documentado diferencias de eficacia entre ambos antivíricos. 3) La ausencia de complicaciones infecciosas observada en pacientes con neutropenia grave apoya las últimas recomendaciones sobre un manejo más conservador del uso de factor estimulante de colonias en esta población. **José A. Mira Escartí.**

*Mira JA, López-Cortés LF, Merino D et al.; for the Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas de la SAEI. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfecting patients. Antivir Ther 2007; 12: 1225-1235.*

### Infecciones en marcapasos y factores de riesgo

Las infecciones en dispositivos de electroestimulación cardíaca han crecido de manera exponencial en los últimos años, muy por encima de lo que sería explicable por el aumento en el número de indicaciones. En el presente trabajo procedente de la Clínica Mayo, los autores hacen un estudio de casos (29) y controles (58) que obtienen de los 12.799 marcapasos implantados allí entre los años 1991 y 2003. Casi todos eran infecciones en el generador (85%) y hubo un 10% de endocarditis asociada a MP, en su mayoría (60%) causadas por estafilococos. Los factores asociados a un mayor número de infecciones en el estudio univariado fueron la existencia de una infección previa, neoplasia subyacente, múltiples manipulaciones, el uso de un catéter central (generalmente enfermos de hemodiálisis), tratamiento previo con esteroides y la existencia de más de dos cables, siendo la profilaxis antibiótica (generalmente con cefalozina) un factor protector. En el estudio multivariado solo mostraron asociación independiente con la infección los dos últimos factores, manteniendo

su influencia protectora la profilaxis antibiótica.

**Comentario:** El estudio está diseñado de manera impecable, pero la baja tasa de infecciones registradas (0,2%) hace que algunos factores que no han alcanzado la significación, como la diabetes o el desarrollo de hematoma post-implantación hayan podido ser infravalorados. **Aristides de Alarcón González.** *Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. Clin Infect Dis 2007; 54: 166-173.*

### Infecciones en dispositivos de electroestimulación: guías para su manejo

En este artículo de los mismos autores de la División de Enfermedades Infecciosas de la Clínica Mayo analizan todas las infecciones atendidas allí entre los años 1991 y 2003, en su mayoría casos referidos desde otros hospitales (hasta un 69%) e incluyendo marcapasos (MP) y desfibriladores (DAI). En total son 189 (138 MP y 51 DAI) infecciones, 52% estrictamente locales y 48% con bacteriemia acompañante, en su mayoría producidas por estafilococos (71%), que se manejaron de manera no conservadora, La explotación del sistema se realizó en el 96% de los casos (90% mediante tracción percutánea y 10% mediante cirugía), lo que contribuyó a unos resultados notables: tan solo 3,7% de mortalidad y un 5% de recidivas. En el artículo se dan también unas orientaciones para el tiempo de tratamiento antimicrobiano post extracción dependiendo del tipo de infección (entre 7-10 días para infecciones locales y 2-4 semanas para infecciones con bacteriemia) y de los gérmenes implicados (más tiempo para *S. aureus*) y también para la realización del segundo implante (entre 7 y 14 días).

**Comentario:** El artículo está muy bien escrito por la precisión de los datos que aporta y las recomendaciones son razonables si bien tan solo son el fruto de una elucubración, sin datos objetivos que las

sustenten. Así, en la experiencia del grupo para el estudio de las infecciones cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas no hay razón alguna para no realizar el reimplante en el mismo acto de la explantación. Ello ahorra tiempo de hospitalización, horas de quirófano y da un menor número de recidivas. Pero claro, nosotros no somos americanos...

**Aristides de Alarcón González.**  
Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1851-1859.

### Más vale tarde que nunca: un marcador bioquímico podría facilitar el diagnóstico de la neumonía por *Pneumocystis carinii*

Estudio prospectivo observacional no aleatorizado para comparar los niveles plasmáticos de S-adenosyl-methionine (AdoMet) en pacientes infectados por el VIH diagnosticados de neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) y pacientes VIH con otras infecciones pulmonares (tuberculosis e infecciones bacterianas). La AdoMet es un intermediario bioquímico que interviene en reacciones de metilación y en la síntesis de las poliaminas. Las especies de *Pneumocystis* (junto con algunas rickettsias y amebas) tienen requerimientos inusualmente elevados de AdoMet al ser incapaces de sintetizar este compuesto. En ratas con infección por *P. carinii* se produce una depleción plasmática de AdoMet superior al 99%. Se incluyeron 56 pacientes VIH con neumonía a los que se obtuvo sangre para determinación de AdoMet a lo largo de las primeras 36 horas de tratamiento. De ellos, 28 tenían PCP y 28 neumonía de otra etiología (19 neumonía bacteriana y 9 tuberculosis pulmonar). 8 pacientes del grupo PCP y 7 del no-PCP estaban en tratamiento antirretroviral. Dos pacientes del grupo PCP estaban reci-

biendo profilaxis anti-PCP. La media de CD4 era significativamente inferior en el grupo PCP ( $33,4 \pm 29,4$  cels/mm<sup>3</sup> vs.  $181,5 \pm 195,9$  cels/mm<sup>3</sup>). La concentración plasmática media de AdoMet el día 0 fue de 14,5 nM (rango <5-58) en los pacientes con PCP y de 141 nM (rango 67-249) en los pacientes con neumonía no-PCP. No hubo ningún valor que se solapase entre ambos grupos y para puntos de corte situados entre 59 nM y 66 nM, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos fueron obviamente del 100%. A lo largo del tratamiento efectivo de la PCP los valores de AdoMet aumentaron en el 96% de los pacientes; no variaron en el grupo no-PCP. Las concentraciones de AdoMet fueron significativamente bajas en todos los pacientes con PCP, incluso en aquellos con clínica leve, muy precoz o con lavado bronquioalveolar negativo.

**Comentario:** Este interesante estudio, ampliación de otro publicado por los mismos autores en Lancet en 2003, aporta un marcador bioquímico plasmático que supone una ayuda interesante en el diagnóstico y seguimiento de la PCP en pacientes VIH. Aunque la serie estudiada es corta, los datos aquí publicados arrojan una efectividad diagnóstica excelente. Los autores comentan que en pacientes con cirrosis hepática pueden encontrarse niveles bajos de AdoMet, circunstancia que podría suponer una limitación en nuestra población en la que sería necesario validar estos resultados. No se ha publicado ningún otro marcador que posea similar efectividad. La técnica para la determinación de las concentraciones plasmáticas de AdoMet no está comercializada y su coste es alto actualmente (300 dólares USA). Sin embargo, parece evidente que su comercialización a gran escala abarataría notablemente el precio. Aunque estamos muy habituados a manejar PCP y su incidencia ha disminuido extraordinariamente con los nuevos tratamientos antirretrovirales, no cabe duda de que en muchos casos las dificultades diagnósticas persisten y se requiere

el uso de procedimientos invasivos. Un marcador rápido y fiable sería de gran utilidad práctica. Habrá que estar atentos al futuro de la S-adenosyl-methionine.

**Jesús Gómez Mateos.**  
Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-Adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 467-471.

### Nuevo *Plasmodium* en el Sudeste asiático: *Plasmodium knowlesi*

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y distribución geográfica de este nuevo *Plasmodium* en Malasia, tras detectarse allí 4 casos fatales. Se realizó un test de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detectar *Plasmodium* spp en muestras de sangre de 960 ingresados con el diagnóstico de paludismo en hospitales de Sarawak (Malasia) desde 2001 a 2006, junto con 54 pacientes más procedentes de otros distritos y áreas del país. Se encontraron casos de todas las especies de *Plasmodium* y algunas parasitaciones mixtas. Se detectó ADN de *P. knowlesi* en 266 casos (un 27,7% de las muestras). De éstas, un 86% habían sido diagnosticadas de malaria por *P. malariae*, mientras que solo se encontró ADN de ésta especie en el 0,4% de los casos. La infección por *P. knowlesi* se distribuyó tanto por la isla de Borneo como por la península malaya. En las muestras archivadas de los 4 casos fatales se detectó solo ADN de *P. knowlesi*. Estos pacientes habían tenido una hiperparasitemia y habían debutado con intenso dolor abdominal, fiebre y sudoración, desarrollando posteriormente una disfunción hepatorenal severa que les llevó al exitus. Este parásito replica cada 24 horas, por lo que es imprescindible un diagnóstico rápido y el inicio de una terapia precoz.

**Comentario:** *Plasmodium knowlesi* es un parásito palúdico que infecta a monos y que recientemente se ha

detectado en humanos en el Sudeste asiático. El vector es el *Anopheles latens* y su morfología microscópica es indistinguible del *P. malariae*. Por esta razón, los casos de malaria producidos por *Plasmodium knowlesi* son diagnosticados erróneamente como *P. malariae*. Se han descritos casos en Tailandia, Myanmar y Malasia. La malaria por *P. malariae* suele tener muy buen pronóstico y se trata con clooquina oral. Por tanto, dado que no existe una rutina diagnóstica establecida para la malaria por *P. knowlesi*, al no disponerse en la mayoría de los centros de RCP específica, parece recomendable que en aquellos pacientes residentes o viajeros procedentes del sudeste asiático que presenten una malaria con importante afectación general, y que se informe como producida por *P. malariae* con alta parasitación deberían recibir una tratamiento intravenoso como la malaria grave por *P. falciparum* y no solo cloroquina. **Ángel Domínguez Castellano.**

*Cox-Singh J, Davis TME, Lee KS, et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis 2008; 46: 165-171.*

### Tenofovir emtricitabina vs. Zidovudina lamivudina: Tercera entrega

Resultados a las 144 semanas del estudio 934, ensayo clínico que compara la eficacia y tolerancia de tenofovir (TNF) y emtricitabina (FTC) con zidovudina (ZDV) y lamivudina (3TC), ambos brazos combinados con efavirenz en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sin tratamiento antirretroviral previo. Previamente se habían publicado los resultados a las 48 y 96 semanas. En la semana 144, significativamente más pacientes del grupo TNF/FTC (71 %) tenían carga viral (CV) de VIH < 400 copias/ml, que el correspondiente a ZDV/3TC (58 %). Pero es de destacar que las diferencias entre ambos brazos de pacientes con CV < 50 copias/ml

(64 % vs. 56 % respectivamente;  $p=0,08$ ) y aumento medio de linfocitos CD4+/mm<sup>3</sup> (312 vs 271 respectivamente;  $p=0,09$ ) no alcanzaron la significación, aunque ello si ocurrió en el análisis de la semana 48 (1). Los pacientes del brazo TNF/FTC tuvieron menos alteraciones de los lípidos sanguíneos, conservaron más grasa en miembros a lo largo del tiempo y suspendieron el tratamiento por efectos secundarios con menos frecuencia (5 % vs. 11 %;  $p=0,01$ ) que los del brazo ZDV / 3TC. La resistencia a EFV se desarrolló por igual en ambos brazos (mutación K103N en el 77 %) aunque la M184V/I fue algo más frecuente con ZDV/3TC. Ningún paciente desarrolló la mutación K65R.

**Comentario:** Así es que, la combinación TNF, FTC y EFV se mostró algo superior a ZDV, 3TC y EFV a largo plazo, aunque esta última pauta sigue siendo válida en determinados pacientes. Resulta llamativo que con ZDV/3TC el número de pacientes con CV < 400 y CV < 50 copias/ml era prácticamente el mismo (58% y 56 %). La comparación que nos parece de interés en estos momentos en pacientes sin tratamiento previo sería TNF/FTC vs. abacavir (ABV) / 3TC, dado que ambos se puede dar en un comprimido una vez al día y, con la determinación previa HLA-B\*5701, se podrían excluir de la inclusión prácticamente todos los potenciales casos de hipersensibilidad a ABV. **Manuel Torres Tortosa.**

*Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine / Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 47: 74-78.*

*(1) Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354: 251-260.*

### Estafilococo coagulasa

### negativo y endocarditis: es más fiero el león de lo que pensábamos

Con los datos de una amplia cohorte internacional que incluye más de 3000 episodios de endocarditis los autores analizaron 128 casos asentados sobre válvula nativa (EVN) y producidos por Estafilococo coagulasa negativo (ECN) en adultos no usuarios a drogas intravenosas. Este grupo de bacterias (*S epidermidis* en el 80 % de los episodios) fue la causa del 7,8 % del total de casos de EVN en el período estudiado. El 51 % de las infecciones eran de adquisición comunitaria (AC) y el resto se relacionaban con la atención sanitaria (RAS). La tasa global de meticilín resistencia fue del 41 % (58 % en las RAS y 22 % en las de AC), asociándose este fenotipo a mayor duración de la bacteriemia y a superior mortalidad intrahospitalaria. Respecto a comorbilidad, uso de catéteres, aparición de insuficiencia cardíaca congestiva, desarrollo de absceso intracardíaco y mortalidad intrahospitalaria las EVN por ECN fueron similares a las producidas por *S aureus*, mientras en duración previa de síntomas se parecían más a las causadas por *S viridans*. Precisarón cirugía (sobre todo por insuficiencia cardíaca) el 60 % de los casos, una tasa superior a la de las producidas por *S. aureus* y por *S viridans* (33 y 44 % respectivamente). La mortalidad intrahospitalaria de los casos fue del 25 %, similar a la de las endocarditis por *S aureus* (27 %) y muy superior a las causadas por *S viridans* (7 %). En el análisis multivariante, la mortalidad se relacionó con la persistencia de la bacteriemia, la aparición de insuficiencia cardíaca, la meticilín resistencia y la coexistencia de enfermedad crónica (OR's: 2,65; 3,35; 2,81 y 2,86 respectivamente).

**Comentario:** ECN se ha considerado hasta ahora una causa infrecuente de EVN, pero en los últimos años este agente está emergiendo como responsable de un número creciente de casos de esta complicación. La presente serie, con las limitaciones

inherentes a su carácter retrospectivo y a estar recopilada en centros de referencia, apoya esta tendencia. Además, aporta datos epidemiológicos y clínicos de gran interés sobre la EVN por ECN entre los que destacan el origen comunitario de la mitad de los casos, su considerable morbimortalidad y el frecuente retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas. Para reducir este último, los clínicos estamos obligados a ser cuidadosos antes de atribuir el aislamiento de ECN en los hemocultivos a una contaminación, incluso, por supuesto, en pacientes sin factores clásicos de riesgo como catéteres y otros dispositivos artificiales. **Salvador Pérez Cortés.**

*VF Chu, CW Woods, JM Miró et al. Emergence of coagulase - negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. Clin Infect Dis 2008; 46: 232-242.*

### Osteomielitis Vertebral por *Brucella*. Conocer bien, para reconocer y tratar precozmente

Aunque la incidencia de la Brucelosis en España ha descendido de forma drástica en los últimos años, esta sigue siendo la zoonosis más importante en amplias áreas del planeta. Dentro de las complicaciones focales de la brucelosis, las osteoarticulares son sin duda las más frecuentes. En los adultos las complicaciones osteoarticulares afectan preferentemente al esqueleto axial, siendo la Osteomielitis Vertebral (OV) la localización más frecuente después de los 30 años. En las series más amplias de la literatura la OV por *Brucella* (OVB) representa entre el 5-27% de las complicaciones focales y el 35-50% de las complicaciones osteoarticulares. A pesar de su alta incidencia existe una información escasa, sesgada y muy heterogénea acerca de esta frecuente complicación de la brucelosis. Los autores realizan un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de una amplia cohorte de pacientes de brucelosis, 96 de los cua-

les (10,4%) presentaban VO. Todos los pacientes fueron estudiados, tratados y seguidos de una forma homogénea. A pesar de una clínica sugerente (95% referían, dolor lumbar inflamatorio y 92% fiebre) la demora diagnóstica media fue de 12,7 semanas. Un 8,3% de los pacientes tenían déficit motor en el momento del diagnóstico, 27,1% masa epidural y 10,4% abscesos del psoas. Un 65,6% de los casos fueron tratados médicamente y el resto requirieron tratamiento médico - quirúrgico. La mortalidad atribuible fue del 2,9% y un 6,2% de los pacientes presentaron secuelas funcionales graves. No hubo diferencias significativas en el pronóstico entre los pacientes tratados con doxiciclina - estreptomycinina y los tratados con doxiciclina - rifampicina.

**Comentario:** Se trata de la serie más amplia descrita hasta el momento acerca de esta frecuente y severa complicación de la brucelosis. Además de profundizar en aspectos clínicos y diagnósticos, los autores hacen una estimación muy fiable de la incidencia en base a una cohorte muy rigurosa de pacientes con brucelosis. A pesar de su carácter retrospectivo y base hospitalaria, el trabajo aclara el pronóstico de esta forma focal, revisa la literatura y puede resultar muy útil para tomar decisiones clínicas respecto al tratamiento. La limitación fundamental estriba en que el nº de pacientes tratados con doxiciclina - estreptomycinina fue muy superior al de los tratados con doxiciclina - rifampicina. Lo cual impide de una forma definitiva aclarar cuál sería la pauta antibiótica de elección para la OVB, pregunta que posiblemente tarde mucho en ser contestada dada la dificultad de hacer un ensayo clínico en este tipo de patología. **Juan de Dios Colmenero Castillo.** *Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A et al. Clinical Findings, Therapeutic Approach, and Outcome of Brucellar Vertebral Osteomyelitis. Clin Infect Dis 2008; 46: 426-433.*

### Reingresos precoces tras

### el alta hospitalaria por neumonía adquirida en la comunidad

A raíz de un estudio multicéntrico norteamericano diseñado para conocer los resultados de la aplicación en la práctica clínica de pautas de reducción del tiempo de administración parenteral de antibióticos y, por consiguiente, del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes que ingresaron con una neumonía adquirida en la comunidad, surgió este subestudio con el objetivo de analizar las causas y los factores de riesgo de los reingresos ocurridos en los pacientes que fueron dados de alta tras el ingreso del estudio principal. Setenta (12%) de los 577 pacientes que recibieron el alta hospitalaria tras el ingreso por neumonía adquirida en la comunidad reingresaron en los siguientes 30 días. El tiempo mediano (Q1-Q3) desde el alta hospitalaria hasta la fecha del reingreso fue de 8 (4-13) días. Catorce (20%) y 52 (74%) de los 70 pacientes que reingresaron lo hicieron por problemas relacionados con la neumonía que causó el primer ingreso o por comorbilidad asociada, respectivamente. La patología cardiovascular fue la principal causa de reingreso, ocurriendo en 19 (27%) de los pacientes que reingresaron. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad entre los pacientes que reingresaron y los que no lo hicieron [5 (7.1%) vs. 19 (3.7%), respectivamente;  $p=0.64$ ]. Los factores independientemente asociados a reingreso fueron el tener un bajo nivel educativo, estar desempleado y tener una coronariopatía o una broncopatía crónica asociadas.

**Comentario:** La aplicación en la práctica clínica de pautas más cortas en el tiempo de tratamiento intrahospitalario frente a las neumonías adquiridas en la comunidad está dirigida a reducir el gasto sanitario y el desarrollo de patología nosocomial asociada. En este estudio podemos observar que el número de pacientes que reingresaron tras el alta hospitalaria fue tan sólo

del 12%. Sin embargo, es necesario destacar que uno de cada cinco pacientes tuvo que reingresar como consecuencia del empeoramiento de la neumonía que le llevó a ingresar por primera vez. En este sentido, es importante valorar el soporte socio-sanitario extrahospitalario y la comorbilidad asociadas para la aplicación de estas pautas cortas de tratamiento antibiótico intrahospitalario en las neumonías adquiridas en la comunidad con criterios de ingreso hospitalario. Por ello, es necesario apostar, como se está realizando en muchos centros de nuestra área, por el desarrollo de una mayor actividad en consultas externas que faciliten el alta hospitalaria precoz y, a su vez, un seguimiento más estrecho en los días siguientes al alta, sobre todo, de aquellos pacientes más frágiles y que pudieran desarrollar a corto plazo complicaciones asociadas a la neumonía.

#### José Angel García García

Jasti H, Mortensen EM, Obrosky DS et al. Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 550-556.

### Nuevas cefalosporinas para el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

Ensayo clínico (EC) doble ciego en el que se compara ceftobiprol 500 mg vs vancomicina 1gr ambos cada 12 h y durante 7 a 14 días en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTB), esto es, heridas infectadas, abscesos o celulitis.

Cuando hubo absceso, el drenaje del mismo tuvo que hacerse antes del tratamiento o bien dentro de las 48 h de iniciado este. Se asoció aztreonam o metronidazol ante la sospecha o confirmación de infección por gérmenes Gram negativos. La distribución global por gérmenes (aproximada) fue *S aureus* 80 %

(26 % meticilin resistente (SAMR) y 51 % meticilin sensible (SAMS)),

*S epidermidis* 3,7 %, *S pyogenes* 6 % y otros gérmenes en porcentajes muy bajos. Se randomizaron 784 pacientes y fueron clínicamente evaluables 282 de ceftobiprol (grupo C) y 277 de vancomicina (grupo V). El tratamiento indujo una frecuencia de curación para los grupos C y V respectivamente: a) por análisis con intención de tratar 77,8 % y 77,5%; b) evaluables clínicamente 93,3 % y 93,5 %; c) evaluables microbiológicamente 94,2 % y 93,5 %. Ninguna diferencia fue significativa. La interrupción del tratamiento por efectos adversos fue baja y similar en ambos grupos.

**Comentario:** Ceftobiprol es una cefalosporina diseñada con mucha afinidad para la PBP2a (la PBP que confiere resistencia a meticilina) y por tanto muy activa para SAMR. Se administra 2 veces al día y parece tener bajo potencial para seleccionar resistencia. Pero este estudio tiene -a nuestro juicio- el mismo grave defecto que otros muchos que recientemente evalúan nuevos fármacos para infecciones por Gram positivos: Vancomicina no es el tratamiento de elección de infecciones producidas por SAMS ni por *S pyogenes* y en cambio fue el tratamiento utilizado en el grupo control para esas infecciones en este estudio. Por tanto Ceftobiprol o Vancomicina son muy eficaces y en grado similar en el tratamiento de las IPTB que se incluyen en el estudio, pero se ha perdido una buena oportunidad para definir mejor la utilidad de ceftobiprol en este contexto. **Manuel Torres Tortosa.**

Noel GJ, Strauss RS, Amsler K et al. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 37-44.

### Tratamiento vía oral de la enfermedad por *Cytomegalovirus*

Estudio prospectivo y observacional que compara la eficacia de valganciclovir oral (VG) con ganciclovir iv. (GC) en el tratamiento de la enfermedad por *Cytomegalovirus* (CMV) en receptores de trasplante de órgano sólido. El estudio se realizó en España, en el seno de la RESITRA entre 2003 y 2005, mediante el seguimiento de una cohorte de 3476 receptores de trasplante. Resultados: La respuesta favorable a VG (n=112 pacientes) comparado con GC (n= 213 pacientes) fue del 84% vs. 85.8% en el global de pacientes. Al desagregar según el tipo de indicación la respuesta favorable fue la siguiente: tratamiento anticipado (n= 84 y 100 pacientes) 84.5% vs. 88%; síndrome viral (n=20 y 78) 85% vs. 88%; y enfermedad focal (8 y 58) 75% vs. 91%. Ninguna diferencia fue significativa. VG no se retiró en ningún caso por efectos adversos.

**Comentarios:** Los resultados de este estudio: a) sugieren por primera vez que VG es eficaz y seguro en el tratamiento anticipado de la enfermedad por CMV y del síndrome viral. La muestra es insuficiente para poder decir nada en la enfermedad focal. VG evita el ingreso y la vía venosa central necesaria para el tratamiento con GC, en los pacientes con replicación viral sin enfermedad y en los que tienen síndrome viral. b) producen la satisfacción de ver como es posible aprovechar la oportunidad sin igual que ofrece nuestro sistema sanitario para realizar investigación en trasplantes, al sostener la mayor red de asistencia pública de trasplantes y al mismo tiempo, facilitar los fondos para realizar investigación en red. **José Miguel Cisneros Herreros.** O Len, J Gavalda, JM Aguado et al. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 20-27.

### Novedades:

- La *Infectious Diseases Society of America* ha difundido una nueva guía de práctica clínica sobre tratamiento de la Aspergilosis. Es de acceso libre en la Web y puede consultarse en *TJ Walsh, EJ Anaissie, DW Denning et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-360.*

- Se ha vuelto a difundir una nueva actualización (29 de enero de 2008) 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/>. La versión previa es de diciembre de 2007, y una actualización tan rápida parece ser debida fundamentalmente a que se han cambiado las pautas recomendadas como de primera elección en pacientes sin tratamiento previo y a la inclusión de aspectos de nuevos fármacos antirretrovirales. Lamentablemente no se incluye en esta actualización, la tabla de los ensayos clínicos fundamentales que marcan las recomendaciones de pacientes sin tratamiento previo.

**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**.