



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

CONTENIDO ■ Volumen 9, número 3 ■ Mayo - Junio 2008

El significado de las complicaciones cerebrovasculares de las endocarditis infecciosa	17
La iatrogenia en forma de bacteriemia asociada a catéter	18
Ácido úrico: ¿otro factor predictor de respuesta del tratamiento de la hepatitis C?	18
LDL-colesterol: ¿otro factor predictor de respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados? . . .	19
La cohorte D:A:D nos vuelve a sorprender: turno para el abacavir y la didanosina	19
Los antibióticos no previenen la infección de la necrosis pancreática	19
El tratamiento con rifampicina en endocarditis por <i>Staphylococcus aureus</i> : "Primun non noscere"	20
Prometedora pauta de inicio en QD en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	21
Sarcoma de Kaposi en la era del tratamiento antirretroviral, ¿ha mejorado el pronóstico?	21
Tratamiento antifúngico combinado, nueva opción terapéutica frente a la Mucormicosis	21
Tratamiento del <i>Clostridium difficile</i> , ¿mejor la vancomicina que el metronidazol?	22
Repercusión clínica de la heterogeneidad genotípica de <i>Rickettsia conorii</i>	22
La morbilidad se mantiene en el tiempo en pacientes portadores y colonizados por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente	23
Colistina mas rifampicina para infecciones graves producidas por <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente	23
Novedades	24

El significado de las complicaciones cerebrovasculares de las endocarditis infecciosa

Este estudio tiene como objetivo determinar la incidencia de embolismos cerebrales y sus factores de riesgo en pacientes con endocarditis infecciosa. Se trata de un análisis prospectivo, realizado en 2 hospitales de Suecia, de pacientes con endocarditis infecciosa izquierda; a todos se les realizó RNM o TAC cerebral dentro de los 10 primeros días de ingreso, así como estudio de LCR en la primera y última semanas de tratamiento, excepto contraindicación o rechazo del paciente; además de los estudios habituales en LCR, se determinaron marcadores de daño cerebral como proteína neurofilamentosa (NFL) y proteína acida fibrilar glial (GFAP). Se incluyeron 60 pacientes, al 97% se les realizó ecocardiografía transesofágica. El 65% de los pacientes presentaron alteraciones en la RNM/TAC cerebral y/o elevación

de marcadores de daño cerebral, en su mayoría infartos embólicos. Los factores de riesgo asociados fueron la etiología por *Staphylococcus aureus* y el tamaño de las vegetaciones. Solo 6 pacientes presentaban complicaciones hemorrágicas y en ningún caso relacionada con tratamiento anticoagulante previo. Se intervinieron el 33%, ninguno de los 8 pacientes con infartos cerebrales intervenidos, una media de 8 días más tarde sufrieron deterioro neurológico tras la intervención. La mortalidad hospitalaria fue del 2% y del 13% a los 12 meses del episodio agudo.

Comentario: Las complicaciones neurológicas de las endocarditis ensombrecen el pronóstico de estos pacientes, dado que limita algunas decisiones terapéuticas, como el tratamiento quirúrgico, se aconseja demorarlo en caso necesario, entre 2 y 4 semanas. Este estudio, muy riguroso en su diseño, aporta datos importantes en el sentido que demuestra que su frecuencia puede incrementarse en función de la sensibilidad de la técnica utilizada; el

hallazgo de un 65% de pacientes con estas alteraciones es mayor del doble de lo que se comunica en otras series, aunque el significado clínico en muchos casos es incierto, alrededor de la mitad eran suclínicos. Otro dato interesante es la ausencia de deterioro clínico en los pacientes intervenidos precozmente, si bien el número es escaso, confirma otros estudios recientes donde se ha observado que la cirugía en pacientes con infartos poco extensos, realizada en las primeras 48-72 horas no conlleva peor pronóstico. La mortalidad observada es muy baja teniendo en cuenta la frecuencia de estas complicaciones, y con independencia de las características de la serie, probablemente refleja una amplia experiencia y un abordaje multidisciplinar y coordinado en el manejo de estos pacientes tan complejos. **Juan Gálvez Acebal.** *Snygg U, Gustafsson L, Rosengren L et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: A prospective study using magnetic resonance imaging and neuroche-*

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*

mical brain damage markers. Clin Infect Dis 2008; 47: 23-30.

La iatrogenia en forma de bacteriemia asociada a catéter

En los últimos años, las guías y los artículos publicados recomiendan el uso de la vía subclavia para reducir el riesgo de infecciones, por delante de las vías yugular interna (conside-

rada de forma global todos los accesos) y femoral. Dentro de la canalización de la vía yugular interna, los mismos autores, habían publicado previamente una más alta incidencia de bacteriemia asociada a catéteres con acceso central que posterior por la presencia de las secreciones orofaríngeas. Sin embargo, no estaba aclarado si, a pesar de lo anterior, el acceso central de la vía yugular interna era preferible a la vía femoral en cuanto al riesgo de bacteriemias. Por ello, se realizó este estudio prospectivo en una Unidad de Cuidados Intensivos de Tenerife en el que se comparó la incidencia de bacteriemias asociadas a catéter en función de si la canalización de la vía venosa central fue a través de la vena femoral o de la vena yugular interna con acceso central. Se consideró como bacteriemia asociada a catéter cuando concurrían un hemocultivo positivo, aislamiento del mismo germen en la punta del catéter y datos de infección sistémica (hipotensión, fiebre o escalofríos). Durante un periodo de cuatro años, se canalizaron 208 vías femorales y 515 vías yugulares internas con acceso central. El número de bacteriemias asociadas a catéter fue de 16 (7.7%) y 22 (4.3%), respectivamente. En cuanto a los microorganismos aislados, 17 (77.2%) y 7 (43.7%) fueron bacterias Gram positivas en los grupos con vía femoral y yugular, respectivamente. La incidencia de bacteriemias asociadas a catéter fue significativamente superior en el grupo de vías femorales respecto a las de la vía yugular (9.52 vs. 4.83 por cada 1000 catéteres-día; riesgo relativo (intervalo de confianza 95%) = 1.93 (1.03-3.73); p=0.04).

Comentario: A pesar de los resultados, los mismos autores defienden que la decisión de canalizar una determinada vía central debería estar en función de la experiencia de cada médico. De hecho, es este un aspecto importante que no se incluyó en el estudio y que podría ser una limitación para sus resultados. Del mismo modo, no se realizó una selección randomizada de cada caso sino que se dejaba a

la decisión del propio médico el canalizar una u otra vía. En cualquier caso, son importantes todos los estudios dirigidos a intentar reducir la iatrogenia, en este caso en forma de infecciones, que puede darse en los pacientes que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos. **José Ángel García García.** Lorente L, Jiménez A, García C, et al. *Catheter-related bacteremia from femoral and central internal jugular venous access. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 867-871.*

Ácido úrico: ¿otro factor predictor de respuesta del tratamiento de la hepatitis C?

Estudio retrospectivo de 153 pacientes (85 genotipo 1 ó 4 y 68 genotipo 2 ó 3) con hepatitis C tratados con interferón pegilado (IPG) y ribavirina (RVB) que analiza el ácido úrico como factor predictivo de respuesta. Niveles de ácido úrico >5,8 mg/dl son predictores de una menor respuesta al tratamiento (OR 0,46; IC95% 0,30-0,72).

Comentario: Es bien conocida la relación entre la resistencia insulínica (RI) y la infección crónica por virus C la cual está en el centro de la patogenia del síndrome metabólico. Además, la respuesta al tratamiento con IPG mas RVB está disminuida en pacientes con RI. Los niveles de ácido úrico tienden a estar elevados en pacientes obesos e hipertensos, componente ambos del síndrome metabólico. La relación patogénica es incierta. En este estudio, con las limitaciones de ser retrospectivo, nos muestra como una analítica de rutina como es la determinación de la uricemia basal previa al inicio del tratamiento podría ser un factor predictivo del mismo. Sería interesante comprobar esta hipótesis con estudios prospectivos junto con el resto de factores predictivos incluso en otras poblaciones como los pacientes coinfectados. **Susana Puerta Fernández.** Pellicano R, Puglisi G, Ciancio A, et al. *Is Serum Uric Acid a Predicti-*

ve Factor of Response to IFN Treatment in Patients With Chronic Hepatitis C Infection?. *J Med Virol* 2008; 80: 628-631.

LDL-colesterol: ¿otro factor predictor de respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados?

Estudio retrospectivo de 260 pacientes coinfectados de diez hospitales españoles que se trataron con interferon pegylado (INF peg) y Ribavirina (RVB) y de los se disponían niveles de LDL-colesterol basal. Se analiza la relación de dichos niveles con la respuesta viral sostenida (RVS). Los niveles de LDL >100 mg/dl se relacionan con una RVS al tratamiento (OR: 2,51; IC 95%: 1,40-4,87). Esto se mantiene para genotipos 1 y 4 (OR: 2,19; IC 95%: 1,04-4,66) no así para genotipos 2 y 3.

Comentario: Es bien conocida la relación entre los niveles basales de LDL-colesterol elevados y la mejor respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes mono infectados. En este nuevo estudio del grupo Hepavir de la SAEI demuestra esta relación en pacientes coinfectados, algo que no se había evaluado previamente. A pesar de ser retrospectivo, los autores no encuentran relación de la RVS con los distintos tipos de tratamiento antirretroviral, a pesar de que algunos fármacos como los inhibidores de proteasa se asocian a incremento de los niveles de LDL-colesterol. En este estudio se han descartado los pacientes en tratamiento hipolipemiente. El no alcanzar significación estadística en individuos con genotipos 2,3 parece deberse al pequeño número de la muestra. Los mismos autores recomiendan la confirmación de estos resultados en estudios prospectivos. Como en otros aspectos de la coinfección; diagnósticos, pronósticos o terapéuticos, esta población y sus médicos siguen los pasos del camino abierto ya por los sujetos mono infectados. **Susana Puerta Fer-**

nández.

Del Valle J, Mira JA, De los Santos I, et al. Baseline serum low-density lipoprotein cholesterol levels predict response to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. AIDS 2008; 22: 923-930.

La cohorte D:A:D nos vuelve a sorprender: turno para el abacavir y la didanosina

En este artículo se presentan los hallazgos del grupo de estudio D:A:D al analizar la relación entre el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) con el riesgo de desarrollar un infarto agudo de miocardio (IAM). Realizan varios modelos de regresión de Poisson para cuantificar la relación entre el uso acumulado, reciente (actual o en los 6 meses previos) y pasado de zidovudina, estavudina, didanosina (ddI), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC), y el desarrollo de IAM. No incluyen el tenofovir ni la emtricitabina por considerar los autores que el tiempo medio de exposición a dichos fármacos no era suficiente en el momento del estudio. El análisis se llevó a cabo ajustando por factores de riesgo cardiovascular que no se modifican con el tratamiento antirretroviral (TAR), por cohorte, año del evento y el uso de otros antirretrovirales. Durante un seguimiento de 157.915 personas-año, se observaron 517 IAM. Mientras que los análogos de timidina y el 3TC no se relacionaron con el desarrollo de IAM, sí que lo hicieron el uso reciente (no el acumulado) de ddI y de ABC, manteniéndose dicha asociación tras ajustar por el riesgo cardiovascular calculado a 10 años (RR 1,49, IC 95% 1,14-1,95 con ddI y RR 1,89, IC 95% 1,47-2,45; p=0,0001 con ABC).

Comentario: De todos es conocido la asociación del TAR con el desarrollo de alteraciones metabólicas y el consiguiente incremento, no sólo del riesgo cardiovascular

sino también de la incidencia de eventos coronarios. La mayor cohorte prospectiva que analiza el riesgo cardiovascular y la incidencia de IAM en pacientes VIH en TAR es la cohorte D:A:D, con 33.347 sujetos en seguimiento procedentes de once cohortes. Los últimos datos de la misma confirmaron la asociación entre el uso de inhibidores de la proteasa y un riesgo elevado de IAM, en parte atribuibles a la dislipemia (1). Nos sorprenden ahora al comunicar la asociación del ABC, uno de los ITIAN más benignos desde el punto de vista metabólico, con el desarrollo de IAM. Aunque, al tratarse de un estudio observacional, no se puede establecer una relación causal, viniendo de dónde vienen sí que habría que tener en cuenta estos resultados, eso sí con cautela y a la espera de más datos que confirmen, o no, estos hallazgos. En el mismo número de la revista, laboratorios GSK aporta datos de sus ensayos clínicos en los que no encuentra dicha asociación y, por su parte, las administraciones sanitarias aconsejan individualizar la toma de decisiones y analizar otros factores de riesgo cardiovascular modificables como el tabaco especialmente en los pacientes con mayor riesgo de IAM. **Rosario Palacios Muñoz.**

D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D Study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008; 371: 1417-1426.

(1) Friis-Møller N, et al, for The D:A:D Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-1735.

Los antibióticos no previenen la infección de la necrosis pancreática

Los autores realizan un metaanálisis, de los ensayos clínicos publicados hasta mayo del 2007 (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Li-

brary, The Cochrane controlled trials register) sobre la influencia del uso antimicrobianos frente a placebo, en la prevención de la infección de la necrosis pancreática en pacientes con pancreatitis aguda grave, comprobada mediante pruebas de imagen. Solo 7 ensayos clínicos reunieron los criterios de inclusión; 4 de estos estudios eran multicéntricos y fueron realizados desde los años 1993 a 2007; en conjunto se incluyeron 467 pacientes y se utilizaron diferentes pautas de antimicrobianos: 4 con carbapenemas y 3 con betalactámicos solos y fluorquinolonas o asociados a metronidazol. Existió infección de la necrosis pancreática en el 17,8% de los pacientes tratados con antimicrobianos frente al 22,9% de los tratados con placebo, siendo esta diferencia no significativa (RR: 0,81; IC 95% 0,54-1,22; p=0,32), tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad (9,3% vs 15,2%) RR: 0,70; IC95% 0,42-1,17; p=0,17. Así mismo no se observaron diferencias en cuanto al tipo de estudio (unicéntrico o multicéntrico, doble ciego ó no) o tipo de antimicrobiano utilizado.

Comentario: El uso de antimicrobianos en esta situación ha sido motivo de debate durante muchos años. Se han realizado varios metaanálisis, en los que la mayoría observaban una menor incidencia de infección de la necrosis pancreática con el uso de antimicrobianos, los últimos estudios señalaban además una ventaja de los carbapenemas en relación al resto de los antimicrobianos utilizados basados en su mejor penetración en la necrosis pancreática. A pesar de algunas limitaciones este estudio es el primero que contradice a los anteriores, desaconsejando el uso sistemático de antimicrobianos. La razón posiblemente es que incluye a dos recientes ensayos clínicos con mejor diseño que los anteriores que a su vez estaban basados en estudios con muestras pequeñas, criterios de inclusión heterogéneos y menor representación de casos graves. Algunos estudios anteriores incluían tanto la administración de anti-

microbianos por vía intravenosa, como digestiva (descontaminación selectiva) No se hace referencia en cambio respecto de si la administración previa de antimicrobianos influyó en el desarrollo de infecciones por microorganismos multirresistentes o candidiasis. **Juan Gálvez Acebal.**

Bai Y, Gao J, Zou D; Li Z. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 2008; 103: 104-110.

El tratamiento con rifampicina en endocarditis por *Staphylococcus aureus*: "Primum non nocere"

Los autores de este trabajo, realizado en un hospital americano durante los años 2004 a 2005, comparan retrospectivamente una serie de 42 casos de endocarditis por *Staphylococcus aureus*, tratados con terapia estándar (betalactámicos o vancomicina con ó sin aminoglicósidos) mas rifampicina frente a 42 controles tratados exclusivamente con terapia estándar. Los pacientes que recibieron rifampicina presentaban con mayor frecuencia endocarditis izquierda (33% vs 7%) y uso de gentamicina (81% vs 17%), el resto de las características generales de la serie no ofrecía diferencias significativas. Sin embargo es destacable que el número de casos resistentes a meticilina fue del 76% y 81% respectivamente y el número de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) fue del 50 y 64%. Los pacientes tratados con rifampicina tuvieron mayor mortalidad (21% vs 5%), mas recidivas (21% vs 9%) y la bacteriemia fue más duradera (5,2 vs 2,1 días). Se intervinieron mayor número de pacientes en el primer grupo (21%) que el segundo (5%). Además tanto las reacciones adversas, fundamentalmente hepatotoxicidad (21% vs

2%), como interacciones medicamentosas (52% vs 0%) también fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con rifampicina. Nueve de los 42 casos tratados con rifampicina desarrollaron resistencia al fármaco durante el tratamiento, al cabo de una media de 16 días de tratamiento.

Comentario: La escasa evidencia disponible solo ha demostrado la utilidad de rifampicina, en el tratamiento de endocarditis asociadas a material protésico, en el tratamiento oral de endocarditis derechas en ADVP y en algunos casos clínicos cuando se asocia a la terapia estándar, a pesar de ello se continua utilizando rifampicina en el tratamiento pacientes graves con sepsis por *S aureus*, incluidas endocarditis, como demuestra este artículo. Aunque la serie descrita tiene peculiaridades, como el elevado número de casos ocasionados por *S aureus* resistente a la meticilina en los que las opciones terapéuticas disponibles tienen una eficacia limitada, no parece que la simple adición de rifampicina en endocarditis sin las circunstancias antes señaladas ofrezca ventajas. En cambio más de la mitad de los pacientes tratados con dicho fármaco presentaron efectos adversos, interacciones con otros fármacos y desarrollo de resistencias lo que debe obligar a considerar detenidamente en cada caso el riesgo - beneficio de su utilización, en espera de mejores evidencias. A pesar de las limitaciones del trabajo, como el tipo de estudio y las características de la población, los resultados están en consonancia con una reciente revisión sistemática al respecto (1). **Juan Gálvez Acebal.**

Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2463-2467.

(1) *Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of Staphylococcus aureus infections: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2008; 168: 805-819.*

Prometedora pauta de inicio en QD en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Estudio piloto, no randomizado, de un solo brazo, en el que se incluyeron 112 pacientes *naïve* que iniciaron tratamiento antirretroviral (TAR) con abacavir más lamivudina coformulado (ABC-3TC) más atazanavir (300 mg) potenciado con 100 mg de ritonavir (ATV/r). Los linfocitos CD4 basales estaban alrededor de 200 células/ μ L y la carga viral (CV) basal alrededor de 5 \log_{10} . No se realizó determinación prospectiva de HLA-B*5701. Por sospecha de reacción de hipersensibilidad a ABC se podía cambiar ABC-3TC a zidovudina-3TC (ZDV-3TC) y por ictericia o hiperbilirrubinemia el ATV se podría cambiar a fosamprenavir. En un análisis por intención de tratar a las 48 semanas el 77 % presentaban CV < 50 copias/ml sin diferencias en función de la CV basal (más o menos de 5 log), hubo un incremento medio de 188 CD4/ μ L, el 9% cambió el ABC-3TC y el 5% el ATV/r. Cuatro pacientes presentaron fracaso virológico sin aparición de mutaciones asociadas a resistencia a alguno de los fármacos. El impacto metabólico (perfil lipídico y resistencia insulínica) y morfológico fue escaso aunque 4 pacientes precisaron hipolipemiantes.

Comentario: El estudio no es comparativo pero sí aporta datos de interés de esta pauta en QD. La eficacia es similar a la de otros estudios con este combo de análogos y también a la del estudio Castle de ATV/r con tenofovir - entricitabina (TNF- FTC). Un inhibidor de la proteasa potenciado como ATV protege de la aparición de resistencias si existe fracaso. Como era de esperar hubo poco impacto metabólico y morfológico. ¿Alguna ventaja más de esta pauta? Posibilidad de simplificarla suspendiendo el ritonavir cosa que no se podría hacer si la combinación fuera TNF -

FTC. **Jesús Santos González.** *Elion R, deJesus E, Sension M, et al. Once-Daily Abacavir / Lamivudine and Ritonavir-Boosted Atazanavir for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral-Naïve Patients: A 48-Week Pilot Study. HIV Clin Trials 2008; 9: 152-163.*

Sarcoma de Kaposi en la era del tratamiento antirretroviral, ¿ha mejorado el pronóstico?

Estudio multicéntrico, realizado en varios hospitales españoles, en el que se analiza la evolución de 98 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sarcoma de Kaposi (SK) que se trataron con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) y tratamiento antirretroviral (TAR) con un seguimiento medio de 28 meses (6,6-73,2). Durante ese tiempo fallecieron 29 pacientes (14,6 % paciente/año), en tres casos por progresión del SK, 7 por linfomas y 2 por otros tumores. Tras la discontinuación de la DLP se incluyeron 61 pacientes con un seguimiento de más de 4 años para valorar las recidivas. Hubo un 13,5 por 100 / pacientes / año de recidivas, la mayoría en el primer año, asociándose a un recuento de linfocitos CD4 basales superior a 200/ μ L y a un menor recuento al final del seguimiento; este factor fue también el único que se asoció a la mortalidad.

Comentario: Aunque es un estudio retrospectivo aporta datos interesantes de los pacientes con SK en la era del TAR. Tener un SK incluso actualmente no es baladí. Durante el primer año hay muchas recidivas y mucha mortalidad. La recidiva asociada a pacientes con mayor recuento de linfocitos CD4 basales se explicaría por el hecho de que esos SK tienen que ver más con la propia patogenia del SK que con la inmunodepresión. Es sorprendente la cantidad de segundas neoplasias, sobre todo procesos linfoproliferativos. Los autores lo explican por la posible relación

con el herpes virus asociado a la patogenia del SK: HHV-8. Queda en el aire el posible papel que pueda jugar la DLP aunque este factor no sale en los análisis estadísticos realizados. **Jesús Santos González.** *Martín-Carbonero, Palacios R, Valencia E, et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. Clin Infect Dis 2008; 47: 410-417.* *Dupin N, Giudice P. Treatment of Kaposi Sarcoma in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. Clin Infect Dis 2008; 47: 418-420.*

Tratamiento antifúngico combinado, nueva opción terapéutica frente a la Mucormicosis

Estudio retrospectivo de todos los casos de mucormicosis rinoorbitocerebral ingresados en dos grandes hospitales americanos desde 1994 hasta 2006. Las variables y puntos finales de análisis fundamentales son la supervivencia y tipo de tratamiento antifúngico prescrito. Resultados: 41 casos de mucormicosis: 21 rinoorbitaria (ROM) y 20 ROM mas cerebral (ROCM) probadas con biopsia; Factores de riesgo: Diabetes 83%, cáncer 34%, esteroides 46%, neutropenia 12%, trasplante 10%, el 59% tenían crecimiento en el cultivo. Pautas de tratamiento de inicio: anfotericina B (n=15, AmB), AmB complejo lipídico (22, ABCL), AmB liposomal (7, LamB), de los cuales 7 recibieron tratamiento combinado con Caspofungina (5 ABCL y 2 LamB). Supervivencia al mes del alta: Monoterapia evaluables 45% (14/31), todos 41% (14/34); Terapia combinada 100% (6/6), todos 86% (6/7).

Comentario: La mucormicosis continúa siendo una infección poco frecuente, a pesar del incremento asociado a la población inmunocomprometida, la localización sinoorbitocerebral es la más frecuente, con una mortalidad muy alta (> 50%) con el tratamiento estándar basado en polienos. Su rareza implica que no es probable un ensayo clínico

con diferentes pautas de tratamiento y las evidencias deben de venir de la mano de estudios retrospectivos como este y algunos casos aislados (1) que lo apoyan. Además nos refleja los usos clínicos de los diferentes polienos en función de los años, país y toxicidad. El editorial (2) hace una crítica acertada, sobre todo en el tipo de formulaciones lipídicas usadas, pero difícil de constatar por la rareza del proceso.

Manuel Márquez Solero.

Caitlin Reed et al. *Combination Polyene-Caspofungin Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral mucormycosis. Clin Infect Dis* 2008; 47: 364-371.

(1) L Vazquez et al. *Successful treatment of rhinocerebral zygomycosis with a combination of caspofungin and liposomal amphotericin b. Haematologica* 2005; 90: e109-e110.

(2) Thomas J Walsh and Dimitrios P. Kontoyiannis. *What is the Role of Combination Therapy in Management of Zygomycosis?. Clin Infect Dis* 2008; 47: 372-374.

Tratamiento del *Clostridium difficile*, ¿mejor la vancomicina que el metronidazol?

Estudio observacional prospectivo que analiza la respuesta clínica y microbiológica al tratamiento con vancomicina y/o metronidazol durante 10 días de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*. Se incluyeron 52 pacientes con diarrea y presencia de *C. difficile* en heces. Treinta y cuatro y 18 individuos iniciaron tratamiento con metronidazol y vancomicina orales, respectivamente. Diez (29%) de los pacientes que iniciaron metronidazol cambiaron a vancomicina después del tercer día de terapia por persistencia de los síntomas. Se analizó la concentración del microorganismo en heces previo, durante y tras el tratamiento. Una respuesta subóptima fue considerada aquella en la que no había una reducción de al menos 1 log de la concentración basal del microorganismo. Siete de

los 10 (70%) sujetos que cambiaron su tratamiento de metronidazol a vancomicina tuvieron una respuesta subóptima. Seis (86%) de ellos tuvieron niveles indetectables del microorganismo en heces después de 4 días con vancomicina. La erradicación de *C. difficile* al 5º día del tratamiento fue observada en un 53% y 30% de los pacientes tratados con vancomicina y metronidazol, respectivamente. Sin embargo, al final del tratamiento, los porcentajes de erradicación fueron similares (87.5%). No hubo diferencias entre ambas terapias en cuanto a mortalidad o recidivas a los 3 meses tras el diagnóstico de infección por *C. difficile*.

Comentario: Los resultados observados están en consonancia con publicaciones previas que han observado una más rápida resolución de los síntomas con vancomicina oral frente a metronidazol. Sin embargo, este estudio tiene algunas limitaciones: tamaño muestral pequeño, hay diferencias en algunas variables entre ambos grupos de tratamiento -edad, episodios previos de diarrea por *C. difficile*, niveles de albúmina o estancia previa en Unidades de Cuidados Intensivos-, y se desconocen las dosis y duración de los tratamientos administrados con detalle. La causa de esta menor respuesta inicial del metronidazol podría ser debido a una dosis baja del fármaco o a sus propiedades farmacocinéticas, por lo que hubiera sido de gran utilidad la medición de niveles de fármacos en heces. También pudo influir la diferente respuesta del metronidazol en función del tipo de *C. difficile* así como la severidad de la enfermedad. En cualquier caso, para poder responder a nuestra pregunta serán necesarios estudios prospectivos randomizados que aclaren el mejor tratamiento en cada situación. **José Angel García García.**

Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. *Comparison of clinical and microbiological response to treatment of Clostridium difficile-associated disease with metronidazole and vancomycin. Clin Infect*

Dis 2008; 47: 56-62.

Repercusión clínica de la heterogeneidad genotípica de *Rickettsia conorii*

Se trata de un estudio descriptivo sobre 140 pacientes con fiebre botanosa mediterránea (FBM) vistos entre 1994 y 2006 en 13 hospitales del sur de Portugal. Se obtuvo el germen causal en todos los casos, por aislamiento en hemocultivos (93), o mediante PCR en la biopsia cutánea (47). El subsecuente análisis molecular permitió establecer que 71 episodios estaban causados por la cepa Malish (CM) de *Rickettsia conorii*, mientras que los restantes 69 correspondían a la cepa de la Fiebre Manchada Israelí (CFMI). Cruzando estos datos etiológicos con los clínicos, se efectuaron dos comparaciones. En la primera se analizaron detenidamente las diferencias entre los cuadros producidos por ambas cepas, destacando para la CFMI una menor frecuencia de picadura de garrapata conocida (32 vs 63 %) y de mancha negra (38 vs 60 %), así como una mayor tasa de síntomas digestivos (60 vs 30 %), alteración de los análisis "hepáticos" y letalidad (29 vs 13 %). En la segunda se establecieron los factores de riesgo para mortalidad, destacando entre los favorables la presencia de fiebre o exantema (OR's 0,11 y 0,12) y entre los deletéreos, entre muchos otros, la infección por CFMI, el exantema petequiral, el etilismo y la hiperbilirrubinemia (OR's 2,81; 10,93; 6,99 y 45,53).

Comentario: Este trabajo de nuestros vecinos infectólogos es interesante y probablemente extrapolable a la FBM que vemos en Andalucía, aunque la alta mortalidad reportada por los autores induce dudas respecto a que estemos hablando de lo mismo (¿Sesgo de selección?). Por otra parte, la inclusión en el artículo de hipótesis fisiopatológicas complica su interpretación y además tengo dudas razonables de que el análisis multivariante de factores de riesgo de mortalidad esté correctamente realizado. Desde mi punto de

vista la principal virtud de este estudio es recordarnos que la especie *Rickettsia conorii* no es una entidad homogénea, sino que incluye cepas con distinta virulencia que pueden distinguirse utilizando biología molecular pero no mediante la serología convencional. Por lo tanto, la mortalidad de la FBM depende, no solo de factores del huésped, sino también, y probablemente más, del genotipo del agente causal. La relevancia de estas pequeñas diferencias genéticas condujo al grupo del Dr. Raoult a proponer hace unos años el reconocimiento de cuatro subespecies en *Rickettsia conorii* (1). **Salvador Pérez Cortés.** *R de Sousa, A França, SD Nóbrega et al. Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal Rickettsia conorii infection in portuguese patients. J Infect Dis 2008; 198: 576-585.* (1) *Y Zhu, PE Fournier, M Eremeeva and D Raoult, Proposal to create subespecies of Rickettsia conorii based on multi-locus sequence typing and an emended description of Rickettsia conorii. BMC Microbiology 2005; 5: 11.*

La morbilidad se mantiene en el tiempo en pacientes portadores y colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

Estudio de cohorte, retrospectivo, de pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SAMR) durante al menos un año. Criterios de inclusión microbiológicos. Pacientes hospitalizados y ambulatorios de un solo hospital. Puntos finales de análisis: infecciones y mortalidad atribuibles a SAMR entre 1-2 años después del primer aislamiento. Resultados: 281 pacientes, 52% infectados y 48% colonizados (63% nasal), comorbilidad 100% diabéticos seguido de Neoplasias 20%, Insuficiencia renal terminal 15% y otros <10%. Facto-

res de riesgo: Ingreso en el último año 68%, Heridas 64%, Cirugía en los 6 meses previos 39% y otros. El 23% desarrollan 93 infecciones por SAMR (Neumonía 39%, tejidos blandos y catéter 14% respectivamente, bacteriemia primaria 11%, otros 23%; 24% cursan con bacteriemia) 91% de los aislamientos son fenotípicamente iguales al primer SAMR aislado. El riesgo de infección es significativamente mayor entre 1-2 años respecto a los años subsiguientes.

Comentario: Los autores a partir de datos propios que evidencian un elevado riesgo de infección (33%) durante el primer año de portador de SAMR, diseñan este estudio retrospectivo, con solo estudio fenotípico, que demuestra que este riesgo se mantiene en el segundo año. La realización del estudio en un solo hospital y la ausencia de estudio molecular y cromosómico no permiten afirmar con absoluta seguridad que la misma cepa inicial sea la responsable de los eventos clínicos sucesivos. Sus conclusiones apoyan que tras el alta de un evento clínico por SAMR no termina el problema y que en pacientes con riesgo (diabéticos, insuficiencia renal, úlceras o heridas crónicas) la presencia de SAMR precisa un enfoque multidisciplinario donde el Infectólogo y Medicina Preventiva deben colaborar con la especialidad correspondiente. **Manuel Márquez Sole-ro.**

R Datta, SS Huang. Risk of Infection and Death due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Long-Term Carriers. Clin Infect Dis 2008; 47: 176-181.

Colistina mas rifampicina para infecciones graves producidas por *Acinetobacter baumannii* multiresistente

Estudio descriptivo de 29 pacientes afectos de infecciones graves pro-

ducidas por *Acinetobacter baumannii* multiresistente que fueron tratados con colistina mas rifampicina. Diez y nueve pacientes tenían neumonía asociada a ventilador y 12 bacteriemia (2 ambas). El tratamiento empleado fue colistina iv 2 millones UI/8 h mas rifampicina 10 mg/kg/12 h iv. La edad media de los pacientes fue de 47 + 14 años. Todas las cepas fueron susceptibles a colistina. La duración media del tratamiento fue de 17,7 + 10,4 días (7-36). Se apreció una respuesta clínica y microbiológica en el 76 % de los casos y la mortalidad global relacionada con la infección fue de 21 %. Tres de los 29 pacientes (10 %) desarrollaron nefrotoxicidad relacionada con colistina; los 3 tenían insuficiencia renal previa y ninguno precisó diálisis. No se observó neurotoxicidad.

Comentario: A pesar de ser una serie de casos, la información que aporta este estudio puede ser útil para médicos que tratan a pacientes con infecciones producidas por bacterias multiresistentes en situaciones clínicas casi desesperadas. La sinergia de rifampicina y colistina contra *A baumannii* multiresistente ha sido previamente demostrada *in vitro* y la utilidad de la asociación en algunos casos, pero esta es la serie mas amplia descrita hasta este momento. El estudio no describe si hubo toxicidad por rifampicina a esas dosis. Colistina es un fármaco relativamente seguro si se usa con las precauciones debidas (evaluar antecedentes y función renal basal, no asociar con otra medicación con potencial nefrotóxico, vigilancia). En infecciones con focos supurativos extirpables es fundamental que estos sean eliminados. En suma, hay que "sudar la camiseta" para sacar adelante enfermos con este tipo de infecciones. **Manuel Torres Tortosa.**

Bassetti M, Repetto E, Righi E et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 417-420.

Novedades:

- Se ha publicado el artículo *O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 2008; 36: 1330-1349. Erratas en: Crit Care Med. 2008; 36: 1992.*

- La International AIDS Society ha difundido recientemente dos artículos de gran interés. El primero de ellos es la actualización de las pautas de tratamiento antirretroviral que esa Sociedad hace cada 2 años: *Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2008; 300: 555-570.* Y el segundo: *Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Clin Infect Dis 2008; 47: 266-285.*

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 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**.