



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

CONTENIDO ■ Volumen 9, número 5 ■ Septiembre - Octubre 2008

<i>Escherichia coli</i> productor de beta - lactamasas de espectro extendido en la comunidad: un verdadero problema . . .	33
Transmisión de la tuberculosis pulmonar no bacilífera	33
Tras el rebufo del D:A:D. Más sobre el abacavir	34
La mortalidad por neoplasias en la cohorte D:A:D. El paciente inmunodeprimido en riesgo	35
Otro mensaje de insuficiencia del tratamiento con vancomicina en pacientes con bacteriemia por SAMR	35
La resistencia es un riesgo no despreciable, que asumimos al suspender un tratamiento antiretroviral basado en no análogos	36
El SAMR en las residencias, un problema al que no nos atrevemos mirar	36
Las endocarditis relacionadas con los cuidados sanitarios una entidad emergente	37
Las estatinas son buenas aliadas de los pacientes con neumonía	37
Maraviroc, nueva opción para pacientes pretratados con infección por el VIH R5: análisis conjunto de los Motivate 1 y 2	38
Maraviroc, buena opción de rescate en un amplio espectro de pacientes: subanálisis de los Motivate 1 y 2	38
Infección e infarto de miocardio, el turno del neumococo	39
Vacuna frente a la malaria	39
Novedades	40

Escherichia coli productor de beta - lactamasas de espectro extendido en la comunidad: un verdadero problema

Este estudio, realizado en 11 hospitales españoles de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), incluye: (1) un estudio de casos y controles para comprobar a nivel multicéntrico los factores de riesgo encontrados en un estudio previo realizado en nuestra área para las infecciones comunitarias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (EcBLEE), y (2) un estudio observacional clínico de los 122 casos incluidos. Los factores de riesgo encontrados fueron: edad > 60 años, sexo femenino, diabetes, infecciones urinarias recurrentes, procedimientos sobre el aparato urinario, y el uso previo de aminopenicilinas, cefalosporinas o quinolonas. El 93% de los casos fueron infecciones urinarias, y precisaron

ingreso el 10% de los casos. En los pacientes con cistitis, tanto fosfomicina como amoxicilina / clavulánico (A/C) obtuvieron altas tasas de curación (93% en ambos casos) en pacientes con cepas sensibles a estos antimicrobianos; sin embargo, mientras que todas las cepas fueron sensibles a fosfomicina, sólo el 65% lo fueron a A/C, y en los pacientes con cepas no sensibles, la tasa de curación con A/C fue significativamente menor (56%, $p=0,02$).

Comentario: Este trabajo confirma que las infecciones comunitarias por EcBLEE existen con frecuencia similar en todo el país, que los factores de riesgo son los arriba especificados, que suponen un verdadero problema clínico, y que el tratamiento con fosfomicina parece eficaz en los pacientes con cistitis. La probabilidad de curación con A/C es menor porque la resistencia a este antimicrobiano no es infrecuente. Otra conclusión es que los trabajos multicéntricos, como bien sabemos en SAEI, son capaces de responder a preguntas que difícil-

mente son abordables con estudios unicéntricos. Aún quedan muchas preguntas por responder, principalmente en cuanto a las alternativas a las carbapenemas para el tratamiento de infecciones graves y al control de la diseminación de estas bacterias en la comunidad y en los hospitales. El siguiente problema es la emergencia y diseminación en nuestro país de cepas productoras de la BLEE CTX-M-15, que tienen tendencia a ser epidémicas y suelen ser resistentes a A/C, quinolonas, aminoglucósidos... pero ese es otro tema. **Jesús Rodríguez Baño.** Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended - spectrum - lactamase producing - *Escherichia coli*. Arch Intern Med 2008; 168: 1897-1902.

Transmisión de la tuberculosis pulmonar no bacilífera

Aunque los pacientes con tuberculosis pulmonar que tienen bacilosco-

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. 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*

pia de esputo negativa son menos infectivos que los bacilíferos también contribuyen a la transmisión. El objetivo del estudio (realizado en Holanda) ha sido evaluar el "peso" que tienen estos casos en la transmisión global de la tuberculosis. Hasta ahora se habían publicado solo estudios moleculares que abarcaban como mucho 40-70 "cluster", de ahí la importancia de este gran estudio que analiza un amplia cohorte de más de 13000 pacientes, en el que estudian casi

400 "cluster" con 1300 pacientes con cultivo positivo de 1996 a 2004. Conviene recordar que en Holanda se utiliza el microscopio de fluorescencia en más del 80% de los casos, que es más sensible que el microscopio convencional. El primer paciente de cada "cluster" se consideró el caso índice y los otros fueron casos secundarios. Además del estudio molecular (fingerprint de DNA y RFLP) se realizó el estudio de contactos clásico. El principal resultado del estudio fue que el 12,6% de los casos secundarios son atribuibles a transmisión procedente de pacientes con baciloscopia negativa y cultivo positivo. La tasa relativa de transmisión de los pacientes con baciloscopia negativa en relación a los que la tuvieron positiva fue de 0,24. Un hallazgo curioso fue que los casos secundarios de pacientes no bacilíferos tuvieron también baciloscopia negativa (odds ratio 1,86). La razón de este resultado no está clara, aunque una posible explicación podría ser la coinfección por el VIH, dado que dicha infección se acompaña de una alta tasa de casos con baciloscopia negativa. Desafortunadamente el "status" de la infección VIH era desconocido para la mayoría de los pacientes de la cohorte. El genotipo Beijing, que tiene una alta virulencia, fue más frecuente en los casos con baciloscopia positiva (9%) que los casos con baciloscopia negativa (4,3%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por último los pacientes secundarios de no bacilíferos fueron más viejos que los secundarios de bacilíferos.

Comentario: Según los datos del estudio, casi el 13% de la transmisión tuberculosa procede de pacientes con baciloscopia negativa y cultivo positivo, por lo que un paciente en este estado no debería considerarse como no contagioso. Por ello los autores del estudio recomiendan, sobre todo en países con baja incidencia de tuberculosis, incluir también estos casos en el estudio de contactos. **Ángel Domínguez Castellanos.**
A Tostmann, SV Kik, NA Kalis-

vaart, et al. Tuberculosis Transmission by Patients with Smear - Negative Pulmonary Tuberculosis in a Large Cohort in The Netherlands. Clin Infect Dis 2008; 47: 1135 - 1142.

Tras el rebufo del D:A:D. Más sobre el abacavir

Se realiza un análisis en los pacientes incluidos en el estudio SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) para comprobar si son reproducibles los resultados del estudio D:A:D (1) e intentar dar una explicación biológica al fenómeno. Se realizó el análisis en la rama de tratamiento para detectar diferencias en el uso de análogos en desarrollo de alteraciones electrocardiográficas, enfermedad cardiovascular (ECV) y exceso de riesgo. También se analizaron cambios en biomarcadores [proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, interleukina 6 (IL6), Amiloide A y P...]. A la entrada del estudio los pacientes que recibían ABC presentaban mayores niveles de PCR y del IL-6. Así mismo el riesgo de desarrollar ECV en el análisis multivariante era el doble en los pacientes que usaban abacavir (ABC) frente a los que no usaban ni ABC ni didanosina (ddI). **Comentario:** En este estudio solamente recoge 19 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y los autores reconocen la falta de potencia para comprobar los resultados del D:A:D. Pero aportan otros datos como es la estratificación por otro tipo de eventos distinto de IAM, ECV mayores (IAM, ictus, cirugía coronaria, enfermedad vascular periférica...), dónde si la asociación con el ABC parece clara. El otro aspecto es un mayor incremento de los biomarcadores en los pacientes con ABC en el momento de entrar en el estudio. Este hecho, en opinión de los autores avalaría la hipótesis de que el ABC de alguna manera produciría fenómenos inflamatorios a nivel vascular que conducirían a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. **Jesús Santos González.**
The SMART/INSIGHT and the

D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS 2008; 22: F17-F24.

(1) D:A:D Study Groups 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; 376: 1417-1426.

La mortalidad por neoplasias en la cohorte D:A:D. El paciente inmunodeprimido en riesgo

Se realiza un análisis de la mortalidad por neoplasias asociadas al sida (NAS) y de neoplasias no asociadas al sida (NNAS) de 23.437 pacientes seguidos 104.921 / pacientes - año. La mortalidad por NAS descendió de 20,1/1000 pacientes - año (IC 95%: 14,4 - 25,9) cuando los linfocitos CD4 más recientes estaban en <50 células / μ L a 0,1 / 1.000 pacientes - año (IC 95 %: 0,03 - 0,3) cuando los linfocitos CD4 estaban > 500 células / μ L. En esos mismos grupos la mortalidad por NNAS fue de 6,0 (3,3 - 10,1) al 0,6 (0,4 - 0,8) por 1.000 / pacientes - año. Otros factores predictores de mortalidad para NAS fueron el grupo con prácticas homosexuales, mayor edad, diagnóstico de la neoplasia en años previos y sida previo, y para NNAS linfocitos CD4 bajos, mayor edad, uso de tabaco, mayor tiempo de tratamiento antirretroviral, infección activa por virus de la hepatitis B y diagnóstico de la neoplasia en los primeros años de entrar en la cohorte.

Comentario: En los últimos meses se ha comentado mucho lo importante que es para el paciente VIH estar suprimido con lo que se evitaría fenómenos inflamatorios crónicos que interviene con seguridad en la patogenia de algunos de los eventos son sida (1). Esta nueva entrega de la cohorte D:A:D nos pone en guardia de algo que ya intuimos, los pacientes con CD4 bajos tienen más riesgo de fallecimiento de NAS

y de NNAS que aquellos con linfocitos CD4 elevados. La principal limitación de este estudio es que solamente incluye aquellas neoplasias que evolucionan de forma fatal, aunque los autores argumentan tras un análisis detallado que es la inmunodepresión uno de los factores principales no solamente del fallecimiento sino de la aparición de la neoplasia. Cada vez tenemos más datos de lo importante que es para el paciente con infección VIH tener una carga viral indetectable y una buena situación inmunológica para que su pronóstico vital se equipare a la población general.

Jesús Santos González.

The Data Collection on Adverse Events of Anti_HIV Drug (D:A:D) Study Group. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. AIDS 2008; 22: 2143-2153.

(1) Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. PLoS Med 2008; 5: e203.

Otro mensaje de insuficiencia del tratamiento con vancomicina en pacientes con bacteriemia por SAMR

Estudio de cohortes retrospectivo realizado en un hospital de Nueva York donde se analizaron de forma retrospectiva todas las bacteriemias producidas por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SAMR) y se analizó si el tratamiento con vancomicina (V) fracasó más en los casos con CMI a V \geq 1,5 mg/l. Se incluyeron enfermos adultos no neutropénicos que tuvieron al menos 48 h de tratamiento con V y que supervivieron al menos 24 h tras inicio del tratamiento y el fracaso del tratamiento incluía la mortalidad a los 30 días de la bacteriemia, fracaso microbiológico y recurrencia de la infección en 60 días. Se incluyeron 92 pacientes. Hubo 7 casos CMI a

V \leq 0,75 mg/l, 17 con CMI=1 mg/l, 57 con CMI=1,5 mg/l y 9 con CMI=2 mg/l. Las variables que se asociaron de forma independiente con fracaso del tratamiento con V fueron CMI a V \geq 1,5 mg/l, nivel de APACHE II \geq 20, presencia de endocarditis y peso del paciente \geq 112 kg.

Comentario: Este estudio se llevó a cabo por una beca de un laboratorio que comercializa un antibiótico alternativo a V para infecciones por SAMR y el primer firmante del artículo fue el investigador principal de la beca. Los autores señalan esto y que ese laboratorio aportó el soporte económico pero no tuvo nada que ver en el diseño, análisis e interpretación de los resultados. Dicho eso, otra de las limitaciones de este estudio es que muchos pacientes fueron tratados con V mas otro antibiótico (hubiera sido mejor incluir solo los tratados exclusivamente con V). En cualquier caso, nosotros estamos convencidos que el tratamiento con V de pacientes con bacteriemia por SARM con CMI de las cepas en el rango superior del límite de susceptibilidad es de eficacia muy limitada y se necesitan tratamientos alternativos a la monoterapia con V, sobre todo por lo demostrado en trabajos de calidad metodológica superior a este (Ver **Avances en Enfermedades Infecciosas** 2007; 8:42). Pero también somos conscientes que este tema está sesgado por intereses comerciales. Repetimos: Son necesarios nuevos estudios con suficiente calidad metodológica e independientes, para aclarar que alternativas terapéuticas son superiores a V en este tipo de infecciones. **Manuel Torres Tortosa.**

TP Lodise, J Graves, A Evans et al. Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia Treated with Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3315-3320.

La resistencia es un riesgo no despreciable, que

asumimos al suspender un tratamiento antiretroviral basado en no análogos

Es un subestudio de los pacientes que participaron en el ACTG 5170 (1) de Interrupción controlada de tratamiento (SIT), que suspendieron un tratamiento antiretroviral basado en no análogos, la suspensión se realizó mediante un proceso de desescalamiento de análogos de 48 h, el punto de corte de la carga viral (CV) de VIH-1 < 400 copias/ml. Se incluyen 54 pacientes a los que se le realiza determinaciones repetidas de CV con niveles de detección en 400 y 50 copias/ml, a todos ellos se le realiza cuando la CV supera las 5000 copias/ml una secuenciación estándar y ultrasensible (codones 103 y 181) en caso de ser negativa, repetidas hasta la 48 semana o reintroducción del tratamiento antiretroviral; se acompaña de un estudio de niveles plasmáticos de efavirenz (EFV) y nevirapina (NVP). Resultados: n=54, para la mayoría era su primer tratamiento (32), es más común tener niveles subterapéuticos con NVP (40%) que con EFV previo al SIT, CV= 50 copias/mL en 43 pacientes, el resto 51-400 copias/mL al final del tratamiento. Tras la SIT, alcanzan una CV>5000 copias/mL a las 4 semanas (41%) y 8 semanas (85%). Mutaciones de resistencia se detectan en el 20% (45% por secuenciación estándar), eran predictores de resistencia una CV 51-400 cop/mL (OR, 4.9; 95% CI, 1-25.4; p=0.05) y unos niveles subterapéuticos de no análogos (OR, 6; 95% CI, 1.2-32.4; p=0.03). La K103N se detecta en la mayoría de los casos a las 36 y 48 semanas.

Comentario: Si bien el uso de las suspensiones controladas de tratamiento está en la actualidad desaconsejada, este estudio y otro recientemente publicado (2) nos ayudan a comprender la cinética viral tras la suspensión y manejar pacientes que han suspendido un esquema basado en no análogos. La suspensión simultánea 3 o dos días antes que los análogos no protegen del

desarrollo de R, la supresión debe ser máxima para evitar el desarrollo precoz de R y la K103N permanece detectable en el tiempo. **Manuel Márquez Solero.**

CB Hare, J Mellors et al. Detection of Nonnucleoside Reverse - Transcriptase Inhibitor - Resistant HIV-1 after Discontinuation of Virologically Suppressive Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2008; 47: 421-424.

(1) DJ Skiest, Z Suet et al. Interruption of Antiretroviral Treatment in HIV-Infected Patients with Preserved Immune Function Is Associated with a Low Rate of Clinical Progression: Prospective Study by AIDS Clinical Trials Group 5170. J Infect Dis 2007; 195: 1426-1436.

(2) Fox Z, Phillips A et al. Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non - nucleoside reverse transcriptase inhibitor - based regimen. AIDS 2008; 22: 2279 - 2289.

El SAMR en las residencias, un problema al que no nos atrevemos mirar

Estudio transversal con el objetivo de conocer la prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) en nueve residencias de Cataluña y Baleares. Se incluyeron 1377 individuos y se recogieron muestras únicas nasales de todos los pacientes y de 82 úlceras de decúbito de aquellos sujetos que las presentaban durante el mes de Noviembre de 2005. El 71% eran mujeres y la mediana de edad fue de 81 años. La demencia y la diabetes fueron las patologías más frecuentes entre la población (40% y 23%, respectivamente). La prevalencia de SAMR fue del 16.8% (15.5% de los cultivos nasales y 59% de los recogidos de las úlceras). No se observó ningún caso de infección por SAMR durante la recogida de las muestras. Las variables independientemente asociadas con la colonización por SAMR fueron la presencia de dispositivos

médicos (sondaje vesical, sonda nasogástrica o vía intravenosa), la edad de 85 ó más años, tratamiento previo antibiótico, presencia de úlcera de decúbito, vivir en una residencia con <150 camas, un índice de Charlson de 2 ó más y el haber sido trasladado desde un hospital de agudos. Los autores terminan proponiendo algunas medidas para paliar la transmisión en las residencias y el cribaje del SAMR en todo paciente que ingrese en el hospital procedente de una residencia.

Comentario: Estudio donde se aportan datos de prevalencia en residencias de España del SAMR. Actualmente, estos parecen lejos de las cifras que se recogen en la cohorte de Veteranos (45%). Sin embargo, nuestra población sigue envejeciendo y con una progresiva mayor comorbilidad y dependencia, por lo que es esperable un aumento de la prevalencia de SAMR en las residencias en los próximos años y, como consecuencia, en los hospitales de agudos y crónicos. En este sentido, la población que se recoge en el estudio no tiene un alto grado de dependencia ni de comorbilidad asociada como hubiese sido de esperar, por lo que serán necesarios otros estudios en otras áreas de la geografía española para conocer la verdadera magnitud del problema en nuestro país, cuya cifra podría ser aún mayor que la descrita. Otras limitaciones del estudio son que no tiene en cuenta la colonización intermitente por SAMR -ya que sólo se procesó una única muestra por paciente- y que la publicación llega con una demora de tres años desde que se realizó la recogida de datos. **José Ángel García García.** *Manzur A, Gavalda L, Ruiz de Gopegui E, et al. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 867-872.*

Las endocarditis relacionadas con los cuidados sanitarios una entidad

emergente

El presente trabajo describe una serie de 83 casos de endocarditis infecciosa (EI) relacionadas con la asistencia sanitaria, considerando como tales tanto las que fueron diagnosticadas durante la hospitalización por otras causas, como fuera del hospital en relación con algún procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo realizado hasta 6 meses antes del diagnóstico de endocarditis (denominadas estas últimas como "nosohusuales"). En conjunto supuso el 28,4% de los casos atendidos en un hospital terciario de Cataluña, durante los años 2.000 a 2.007. El 80,7% de los casos fue considerado como nosocomial estricto, mientras que el 19,3% fue "nosohusial". El origen más frecuente de estos casos fue la bacteriemia relacionadas con catéteres (39%) seguida de la cirugía cardíaca (12%) y la hemodiálisis (9,6%). Consecuentemente los microorganismos causales más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* (34%), *Enterococcus* spp. (23%) y *Staphylococcus coagulans* negativo (22%). Solo el 48% de los pacientes padecían alguna cardiopatía predisponente y casi la mitad de los mismos eran portadores de válvulas protésicas. El 22% de los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico pero en otro 30% la intervención no pudo llevarse a cabo por elevado riesgo quirúrgico. El 85% de los pacientes tuvieron un curso complicado con una mortalidad global del 45,8%, más elevada en los casos nosohusuales, especialmente cuando la etiología fue *S aureus* (57%) y éste era resistente a meticilina (87,5%). Los factores pronósticos de mortalidad intrahospitalaria fueron el ictus, la insuficiencia cardíaca congestiva y el tratamiento quirúrgico necesario pero no realizado. La etiología enterocócica en cambio fue un factor protector.

Comentario: La EI es una entidad en continuo cambio, una de las características de los últimos años es el incremento paulatino de casos relacionados con la asistencia sani-

taria, ya sea en pacientes hospitalizados o durante la realización de procedimientos invasivos. Esta serie con casos recientes, describe muy bien una población de pacientes cada vez más frecuentes en nuestros hospitales, de edad avanzada y con múltiples enfermedades crónicas, en los que el diagnóstico de endocarditis puede ser complejo, por su presentación clínica no tradicional. Aunque muchos pacientes eran portadores de prótesis valvulares llama la atención la ausencia de cardiopatía predisponente en muchos casos. Describen los autores un claro predominio de pacientes con infecciones relacionadas con manipulaciones cardiovasculares y etiología estafilocócica lo que justifica en gran parte su gravedad, siendo difícil hasta el momento realizar otras medidas preventivas que las ya conocidas. El pronóstico además se ensombrece ante la imposibilidad de realizar en muchos casos, tratamiento quirúrgico, por el elevado riesgo operatorio. Todas estas características justifican el elevado número de complicaciones y una mortalidad tan elevada, reflejo de una realidad clínica actual, que contrasta con cifras de mortalidad inferiores al 20% comunicadas en otras series.

Juan Gálvez Acebal.

Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. Clin Infect Dis 2008; 47: 1287 - 1297.

Las estatinas son buenas aliadas de los pacientes con neumonía

Se han publicado simultáneamente dos trabajos sobre la misma cuestión, en dos revistas distintas y con métodos diferentes. El primero es un estudio prospectivo de 1007 pacientes ingresados por neumonía comunitaria (NAC) en hospitales de Edimburgo (1), mientras que el segundo es un análisis retrospectivo sobre 29.900 ciudadanos daneses hospitalizados por el mismo

motivo (2). La mortalidad global a los 30 días en ambos estudios fue de 9,6% y 15,44% respectivamente, pero en ambas series resultó significativamente menor en los pacientes que tomaban previamente estatinas, tal como se puso de manifiesto en los respectivos análisis multivariantes (OR's 0,46 y 0,63). En (1), el consumo de estatinas se asoció a una menor tasa de derrame pleural o empiema, hallazgo no observado en (2). En ninguno de los dos trabajos el tratamiento previo con ácido acetilsalicílico, IECA's o ARA-II modificó la mortalidad. La toma previa de beta-bloqueantes se asoció a una mayor mortalidad en (1), mientras que tuvo un efecto protector en (2). En los dos estudios los pacientes que tomaban estatinas tenían un nivel de proteína C reactiva al ingreso menor que los no tratados y además, en (1), dicho nivel descendió más rápidamente durante el tratamiento antibiótico. En (2), el efecto beneficioso de las estatinas sobre la supervivencia fue superior en los pacientes de mayor edad y en los que tuvieron bacteriemia, resultando más relevante durante las primeras semanas de tratamiento hospitalario.

Comentario: Estos dos trabajos, concordantes en sus principales resultados, se añaden a varios estudios anteriores que han sugerido un efecto favorable del tratamiento previo con estatinas sobre la mortalidad de los pacientes con infección grave (sepsis, bacteriemia y neumonía). El hecho de que el consumo de otras drogas cardiovasculares no se asociara a resultados similares tiende a descartar el sesgo del "usuario saludable" que ha sido la principal crítica planteada a trabajos con diseño menos exhaustivo. El efecto protector de las estatinas sobre las graves consecuencias de la infección bacteriana se debe verosímelmente a sus acciones antiinflamatorias, ampliamente revisadas en un comentario editorial (3), que además sugiere la lógica posibilidad de asociar estos fármacos a los antimicrobianos utilizados en las infecciones serias. Aunque esto último es una hipótesis que requiere de ensayos aleatorizados para su confirmación, mientras tanto resulta razona-

ble y conveniente mantener el tratamiento con estatinas en aquellos pacientes que ya las tomaban cuando ingresan con infecciones bacterianas asociadas a importante morbi-mortalidad. **Salvador Pérez Cortés.**

(1) *JD Chalmers, A Singanayagam, MP Murray, AT Hill. Prior statin use is associated with improved outcome in community acquired pneumonia. Am J Med 2008; 121: 1002-1007.*

(2) *RW Thomsen, A Rils, JB Kornum, et al. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia. Arch Intern Med 2008; 168: 2081-2087.*

(3) *K Haldar. Targeting the host to control an infection disorder. Arch Intern Med 2008; 168: 2067-2068.*

Maraviroc, nueva opción para pacientes pretratados con infección por el VIH R5: análisis conjunto de los Motivate 1 y 2

Este artículo presenta los datos de eficacia y seguridad a 48 semanas de los estudios Motivate 1 y 2: ensayos clínicos paralelos, multinacionales, randomizados, doble ciego, controlados con placebo y en fase 3, de maraviroc (MVC) qd o bid, en contraste con placebo, junto a una terapia viral optimizada basada en la historia terapéutica y en los estudios de resistencias en pacientes con VIH R5, previamente tratados con las tres familias clásicas de antirretrovirales, o bien con resistencias a ellas. El 61% de los pacientes preseleccionados tenían VIH R5, de los cuales se randomizaron 1075 y 1049 recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio. En las tres ramas los pacientes estaban inmunodeprimidos y tenían cargas virales elevadas. La proporción de retiradas fue superior con el placebo, sobre todo por falta de eficacia (68 vs. 39 y 35%), pero la suspensión por efectos adversos fue similar en los tres grupos (4-5%). A las 48 semanas tanto el descenso de la car-

ga viral como el ascenso de los linfocitos CD4 fue más pronunciado en las ramas de MVC qd y bid que en la rama de placebo (-1,68 y -1,84 vs. -0,79 log₁₀ cop/ml; 116 y 124 vs. 61 cél/μL; p<0,001 respectivamente) y el tiempo hasta el fracaso fue menor con placebo. La incidencia de efectos adversos fue mayor con MVC que con placebo, pero baja en cualquier caso.

Comentario: Aunque el tratamiento de rescate en pacientes con infección por el VIH que han recibido múltiples regímenes terapéuticos y que presentan resistencias a distintos grupos de antirretrovirales sigue siendo difícil, el objetivo debe ser conseguir la supresión virológica. La incorporación al arsenal terapéutico de fármacos antirretrovirales de nuevas familias ha ampliado las opciones de rescate en este tipo de pacientes y permite, en la mayoría de los casos, construir regímenes con al menos dos fármacos activos. El análisis inicial de los estudios Motivate demuestra que en pacientes previamente tratados que están recibiendo un régimen optimizado, añadir MVC en contraste con placebo, se asocia a una reducción significativa de la carga viral y a un mayor incremento del recuento de linfocitos CD4. Por otro lado, el perfil de seguridad del fármaco parece favorable en cuanto al desarrollo de efectos adversos, eventos definitivos de SIDA y éxitos. El principal handicap de este nuevo fármaco, el primer antagonista de los correceptores CCR5 es la necesidad de que el VIH tenga un tropismo R5, lo que descarta para uso a aquellos sujetos infectados por virus con tropismo X4 o dual, tropismos que precisamente se asocian a estadios más avanzados de la enfermedad.

Rosario Palacios Muñoz.

Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008; 359: 1429-1441.

Maraviroc, buena opción de rescate en un amplio

espectro de pacientes: subanálisis de los Motivate 1 y 2

Análisis global de los datos a 48 semanas de los Motivate 1 y 2 en función del sexo, raza, subtipo, genotipo delta32 del CCR5, carga viral en el screening, uso de T-20 en la terapia optimizada, recuento basal de linfocitos CD4, número de fármacos activos administrados junto a maraviroc (MVC) o placebo, uso por primera vez de los fármacos seleccionados para la terapia optimizada y tropismo basal. Evalúan los cambios en el tropismo viral y en el recuento de linfocitos CD4 al fracaso. Analizan también la evolución de las transaminasas en pacientes coinfectados por VHB y/o VHC. En todos los subgrupos se observó un beneficio terapéutico de MVC frente al placebo, incluidos los pacientes con bajo recuento basal de linfocitos CD4, con carga viral elevada y sin agentes activos en la terapia optimizada. Se demostró un beneficio adicional del uso junto a MVC de otro fármaco nuevo y potente. En cuanto al subanálisis de los pacientes coinfectados por virus hepatotropos, no se observó mayor incidencia de hepatotoxicidad en contraste con los datos basales.

Comentario: Este análisis de los resultados de los estudios Motivate 1 y 2 en función de distintas variables pone de manifiesto la eficacia y seguridad de MVC en un amplio espectro de pacientes con infección por el VIH R5. Cabe destacar la ausencia de hepatotoxicidad habida cuenta de lo previamente publicado con otros antagonistas de los correceptores CCR5. No obstante, también es cierto que en ambos ensayos clínicos se incluyeron pocos pacientes coinfectados por el VHC. En definitiva, los datos globales y los subanálisis de ambos ensayos clínicos indican que MVC es una buena opción en pacientes con amplia historia terapéutica, generalmente en estadios más tardíos de la enfermedad, siempre y cuando su VIH tenga tropismo R5. Dado que dicho

tropismo predomina en las fases iniciales de la infección el uso de MVC más precozmente podría ser potencialmente ventajoso. En cualquier caso, el uso óptimo de éste como de otros nuevos antirretrovirales requiere estudio y vigilancia continuada por investigadores y clínicos. **Rosario Palacios Muñoz, Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et al. Subgroup analyses of Maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008; 359: 1442-1455.**

Infección e infarto de miocardio, el turno del neumococo

Estudio caso-control que tiene como objetivo evaluar la asociación entre vacunación antineumocócica (VA) y el riesgo de infarto de miocardio (IAM). Los candidatos fueron obtenidos de dos bases de datos de un hospital terciario canadiense, donde se recogían de una parte todos los datos demográficos y clínicos de los pacientes ingresados y de otra los pacientes que habían recibido la VA. La población de estudio comprendía todos los pacientes admitidos en el hospital desde 1997 a 2003 con factores de riesgo para infarto de miocardio. Se consideró caso cuando existía uno ó más factores de riesgo, sin enfermedad arteriosclerótica previa y habían sufrido IAM durante el periodo de estudio y controles cuando presentaban similares características pero no habían sufrido IAM. Se eligieron 4 controles por cada caso, pareados de acuerdo con la edad, sexo y fecha de ingreso. Se consideró la VA recibida dentro de los 10 años previos a su ingreso. Se incluyeron 999 casos y 3996 controles. En el análisis multivariante se incluyeron otras variables como enfermedad pulmonar crónica obstructiva, insuficiencia renal crónica, esplenectomía previa, infección neumocócica anterior y diabetes mellitus. Los casos padecían con mayor frecuencia insuficiencia renal crónica (10,1% vs 3%) y diabetes (15,4% vs 5%). Tras los oportu-

nos ajustes para corregir los posibles factores de confusión, los pacientes que habían sufrido IAM habían recibido la VA con menor frecuencia que los controles (OR: 0,53, IC 95%: 0,40-0,70), cuando se estratificó de acuerdo con el tiempo desde la vacunación hasta el ingreso, el efecto protector fue mayor en los que habían recibido la VA antes de un año de sufrir el IAM.

Comentario: La relación entre infección y cardiopatía isquémica es conocida desde hace años. Diversos estudios observaron la relación entre diferentes infecciones como las ocasionadas por *Chlamydia pneumoniae* o el virus de la gripe, mediante la complicación de placas arterioscleróticas por un mecanismo inflamatorio. Los autores de este trabajo ponen de manifiesto el efecto protector de la vacunación antineumocócica sobre el infarto agudo de miocardio, especialmente en aquellos pacientes que llevaban vacunados más de un año. La relación entre infección neumocócica y eventos cardiovasculares agudos ha sido observada en otros estudios; se piensa que dicho efecto podría estar ocasionado tanto por la similitud entre los determinantes antigénicos de la pared del neumococo y de las LDL, facilitando la aterogénesis, como por la respuesta inflamatoria aguda local y sistémica desencadenada por la infección. En cualquier caso estos datos deben interpretarse con cautela, dado que se trata de una población de un solo área, en la que es posible que los pacientes vacunados, tengan en general una vida más saludable, con mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, por lo que habrá que confirmarlo en estudios prospectivos. **Juan Gálvez Acebal, Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JCh, Lantier L, Smieja M, Pilon D. Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. CMAJ 2008; 179: 773-777.** **Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, et al. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac event. Clin Infect**

Dis 2007; 45: 481-482.

Vacuna frente a la malaria

Los esfuerzos por lograr una vacuna eficaz frente a la malaria se iniciaron hace 50 años y cada vez se están obteniendo mejores resultados. Prueba de ello es este trabajo, en el que se demuestra que la vacuna RTS,S/AS01E, se perfila como una buena opción en niños de entre 5 y 17 meses. Estudios previos, como los de Pedro Alonso, habían demostrado que la vacuna RTS,S (dirigida a una proteína del circosporozoíto) administrada con el adyuvante AS02A conseguía una tasa de protección frente a la malaria clínica del 30% en niños de entre 1 y 4 años. En este trabajo se ha probado otro adyuvante el "AS01E" en niños más pequeños. En el estudio han participado 894 niños de entre 5 y 17 meses de Kilifi (Kenia) y Korongwe (Tanzania). Se seleccionaron de forma randomizada para recibir bien la vacuna RTS,S/AS01E o la vacuna contra la rabia. De los 809 niños que completaron el protocolo del estudio, 32 de los 402 vacunados desarrollaron malaria, frente a 66 de los 407 que recibieron vacuna frente a la rabia. El punto final de análisis primario fue la aparición de fiebre y parasitemia superior a 2500 parásitos/microlitro. La media de seguimiento fue de 8 meses. La tasa de eficacia de la vacuna RTS,S/A01E fue del 53% tras la regresión Cox (intervalo confianza 95%: 28-69, p<0,001). Se produjeron menos efectos adversos entre los receptores de la vacuna RTS,S / AS01E que en el grupo control. **Comentario:** Estos resultados esperanzadores demuestran que esta vacuna previene, con un porcentaje creciente, la malaria más severa, y que protege, sin riesgos, a niños y a recién nacidos, la franja de edad donde la enfermedad es más letal. Un dato importante que aporta el estudio es que la nueva vacuna tendría la misma tolerancia y eficacia administrada junto al resto de vacunas infantiles como las que protegen del sarampión, la polio o la difteria.

Esta posibilidad facilitará mucho las campañas de inmunización infantil en África y abaratará los costes. También ha demostrado que la vacuna puede mejorarse. Ahora se ha utilizado una fórmula mejorada con un nuevo adyuvante, y se ha logrado una mejor respuesta y protección. Sin embargo, una de las dudas que aún se deben despejar es

el tiempo de protección. Aún no se sabe si la vacuna es capaz de proteger a largo plazo. En un próximo ensayo se vacunará a 16.000 niños de siete países africanos: Mozambique, Tanzania, Kenia, Gabón, Ghana, Gambia y Malawi. Será el último requisito antes de la comercialización definitiva de la vacuna. Sólo entonces se sabrá si esta vacu-

na es capaz de controlar la epidemia de la malaria. **Ángel Domínguez Castellano.**

P Bejon, J Lusingu, A Olotu et al. Efficacy of RTS,S/AS01E Vaccine against Malaria in Children 5 to 17 Months of Age. N Eng J Med 2008; 359: 2521-2532.

Novedades:

Se ha vuelto a difundir una nueva actualización (03 de noviembre 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 consultar se 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 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**.