



# AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

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

Depósito Legal SE-99-2000. ISSN 1576-3129. Todos los derechos reservados

## CONTENIDO ■ Volumen 9, número 6 ■ Noviembre - Diciembre 2008

Aumenta el número de bacteriemias y se hacen más difíciles de tratar .....	41
Babesiosis adquirida por transfusión sanguínea .....	41
Tiempo de incubación prolongado para el diagnóstico de la infección periprotésica tardía .....	42
El valor diagnóstico de distintos procedimientos preoperatorios en la infección periprotésica tardía .....	43
El papel de la cirugía en el tratamiento de la endocarditis infecciosa: sí pero ... ..	43
Linezolid "no es inferior al comparador", aunque la mortalidad sea mayor... o cómo maquillar los resultados de un pésimo estudio .....	44
Continúa sin poderse demostrar que daptomicina sea superior a la terapia estandar en pacientes con bacteriemia por SAMR .....	45
¿Es de utilidad la PCR cuantitativa en las infecciones bacterianas?. Diagnóstico de la Brucelosis en escenarios difíciles .....	45
Osteomielitis en el pie diabético: Una información útil para optimizar el diagnóstico .....	46
Infección por VIH: ¿screening sistemático de la población? .....	46
Vacuna conjugada heptavalente antineumocócica: eficaz asimismo para la prevención de la meningitis .....	47
Fe de erratas .....	47

### Aumenta el número de bacteriemias y se hacen más difíciles de tratar

Estudio prospectivo con el objetivo de conocer la incidencia y las características epidemiológicas de las bacteriemias de un hospital de tercer nivel de Israel entre 1997 y 2004. Se incluyeron 6096 episodios, de los cuales el 45% fueron de adquisición hospitalaria, un 9,2% en menores de 18 años y la proporción por sexos similar. Los microorganismos Gram negativos fueron los más frecuentes mientras que los anaerobios fueron responsables de menos del 1% de los aislamientos. La incidencia de bacteriemias se incrementó durante el tiempo del estudio de 10,21 a 14,16 casos por cada 1000 ingresos. Este incremento fue fundamentalmente debido a las infecciones nosocomiales y a los microorganismos Gram negativos (6,38 a 10,36 casos/1000 ingresos,  $p < 0,001$ ), destacando en este último apartado las bacteriemias secundarias a *A. baumannii*. No hubo un

aumento significativo global de las infecciones por Gram positivos ( $p=0,352$ ). En cuanto al perfil de resistencias, hubo un aumento significativo de microorganismos Gram negativos resistentes a ciprofloxacino entre 1997 y 2004 (20 % a 27,5 %,  $p=0,003$ ), así como del número de Gram positivos resistentes a oxacilina, aunque en este último caso no se alcanzó la significación estadística. La tasa de mortalidad global fue del 26,2 %, con un incremento del 22,4 % al 27,1 % entre 1997 y 2004 ( $p=0,056$ ).

**Comentario:** Este estudio aprovecha una base de datos dirigida a la vigilancia epidemiológica para extraer datos clínicos que, por tanto, deben ser valorados con cautela. No se recogen variables tan importantes como la mortalidad secundaria a las infecciones ni aspectos concretos de algunos microorganismos como las infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, cada vez más frecuentes en nuestro medio. Además, el perfil

de bacteriemias varía de unas regiones a otras y los resultados del estudio probablemente no coincidan con los hallazgos que pudiéramos encontrar en nuestros hospitales. Sin embargo, este estudio pone de manifiesto un problema que es universal y que continuará incrementándose en los próximos años en una población con una edad más elevada y con mayor número de procedimientos invasivos. **José Ángel García García.**

*D Marchaim, R Zaidenstein, T Lazarovitch et al. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. Eur J Clin Microbiol - Infect Dis 2008; 27: 1045-1051.*

### Babesiosis adquirida por transfusión sanguínea

El presente trabajo analiza, a través de datos provenientes del sistema de vigilancia de la FDA norteamericana, los exitus provocados por babesiosis transfusional. Hay que indicar que no existen test comercializados

**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. 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. José Antonio Girón González**

*Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta del Mar. Cádiz*

**Dr. Jesús María Gómez Mateos**

*Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.*

**Dr. Rafael Luque Márquez**

*Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. 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*

para la detección de Babesia en sangre donada. Ocho de los nueve exitos por babesiosis adquiridos por transfusión, comunicadas desde 1997, ocurrieron en los últimos 3 años (2005-7) y solo uno en 1998. Los receptores desarrollaron los síntomas entre 2,5 y 7 semanas después de la transfusión y fallecieron durante los 2 primeros meses. La investigación realizada por la FDA demostró que la causa de muerte en todos los casos fue la babesiosis. Todos los donantes estaban asintomáticos en el momento de la donación y no recordaban picaduras previas.

**Comentario:** Existen más de 100 especies del protozoo *Babesia* spp, todas con reservorio animal, habitualmente roedores o ganado. Se transmiten al hombre por la picadura de una garrapata *Ixodes* infectada y raramente por transfusión de sangre de donante infectado. La enfermedad humana se produce habitualmente por *Babesia microti* (principalmente en EEUU) y *Babesia divergens* (Europa). La mayoría de pacientes debuta con un síndrome tipo gripal con fiebre, artromialgias, náuseas y vómitos, pero algunos pacientes pueden estar asintomáticos. Las formas más severas presentan anemia hemolítica con fallo multiorgánico. Son indicadores de babesiosis severa las parasitemias elevadas (10 %), la presencia de hemólisis con o sin coagulación intravascular diseminada, el compromiso renal, pulmonar o hepático y la presencia de infarto esplénico. Tienen mayor riesgo de enfermedad grave los pacientes mayores de 50 años, los pacientes con asplenia o VIH o con patología tumoral de base y los pacientes que reciben terapia inmunosupresora. El diagnóstico se realiza mediante frotis de sangre periférica, teniendo en cuenta la posibilidad de falsos negativos con parasitemias bajas y que las formas en anillo se pueden confundir con las de *Plasmodium falciparum*. Se pueden utilizar técnicas de PCR que aumentan la sensibilidad y la serología puede ser útil en el diagnóstico, pero sabiendo que en las infecciones agudas no se desarrollan anticuerpos hasta pasada una semana tras el inicio de los síntomas. Se recomienda tratamiento en los pacientes sintomáticos con frotis o PCR positiva y en los pacientes asintomáticos habría que valorar el tratamiento si el frotis o PCR se mantienen positivos durante más de 3 meses. El aumento de muertes comunicadas por babesiosis adquiridas por transfusión sanguínea en Estados Unidos sugiere un incremento en la incidencia de esta infección en los últimos años. Los

clínicos deberían incluir a la babesiosis en el diagnóstico diferencial de todo paciente febril tras transfusión sanguínea, especialmente si son inmunodeprimidos, incluso en aquellas áreas en las que la infección por *Babesia* no sea endémica, ya que los donantes sí pueden provenir de dichas zonas. **Ángel Domínguez Castellano.** *DM. Gubernot, CT. Lucey, KC. Lee, et al. Babesia Infection through Blood Transfusions: Reports Received by the US Food and Drug Administration, 1997-2007. Clin Infect Dis 2009; 48: 25-30.*

**Tiempo de incubación prolongado para el diagnóstico de la infección periprotésica tardía**

Estudio realizado en hospitales alemanes y diseñado para evaluar prospectivamente el valor de la incubación de las muestras hasta los 14 días en el diagnóstico de la infección de prótesis articulares (IPA) tardía. Se incluyeron 284 pacientes con sospecha de IPA de cadera o rodilla. Durante la intervención quirúrgica de revisión se tomaron 5 pares de muestras (10 en total) de tejido periprotésico, 5 para procesamiento microbiológico y 5 para examen histológico. El diagnóstico de infección fue establecido cuando al menos en 2 o más muestras se cultivo un microorganismo de forma inequívoca o cuando se cultivo solo en una muestra con criterios histológicos de positividad (> 5 neutrófilos en al menos uno de 10 campos de gran aumento (x 400)). IPA fue diagnosticada en 110 pacientes. A los 7 días de incubación de las muestras se habían diagnosticado solo el 73,6 %. Fue preciso esperar hasta el día 13 de incubación para obtener crecimiento de algunos gérmenes productores de IPA. Las especies detectadas precozmente fueron sobre todo estafilococos mientras gérmenes detectados más tarde fueron sobre todo *Propionibacterium* spp, aunque también corinebacterias y *Peptostreptococcus* spp. En ambas poblaciones

(precoces y tardías) hubo una correlación inequívoca entre los resultados histopatológicos y los cultivos, demostrándose que se trataba de verdaderas infecciones.

**Comentario:** Resulta gratificante y estimulante comprobar, como en la era de la sofisticada tecnología (no al alcance de cualquiera) y de la abundancia de ensayos clínicos mediodios con antibióticos, la imagenación, el rigor y una metodología sencilla pero certera, consagran conceptos importantes que son útiles para el manejo de pacientes afectados de infecciones severas. El 26,4 % de las IPA tardías de esta serie se diagnosticaron alargando el periodo de incubación de las muestras a los 14 días y hubieran quedado sin diagnóstico si aquel hubiera sido solo de 7 días. Por otro lado, se demuestra de nuevo que, gérmenes que son habitualmente considerados como contaminantes son una causa importante de IPA y este concepto es clave tenerlo en cuenta para no cometer errores diagnósticos de gran trascendencia. **Manuel Torres Tortosa.**

*Schäfer P, Fink B, Sandow D et al. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. Clin Infect Dis 2008; 47: 1403-1409.*

### El valor diagnóstico de distintos procedimientos preoperatorios en la infección periprotésica tardía

Estudio realizado en el mismo hospital del comentario anterior. Ahora se analiza el valor diagnóstico de la determinación de proteína C reactiva sérica, el estudio de líquido sinovial obtenido por aspiración directa y 5 biopsias sinoviales de 145 rodillas con prótesis total y sospecha de infección periprotésica tardía. Las biopsias fueron obtenidas de forma percutánea con el forceps de biopsia artroscópico sin introducir líquido en la rodilla; posteriormente se realizó una artroscopia para evaluar

si se había dañado alguna estructura y se tomaron entonces 5 biopsias para estudio histopatológico. Los criterios de infección de prótesis articular (IPA) fueron los mismos a los descritos en el comentario previo. El valor discriminativo de la PCR fue de 13,5 mg/l. Todos los procedimientos anteriores se realizaron por tanto, previamente al acto quirúrgico de revisión de la prótesis; en ese momento se tomaron biopsias para estudio combinado micro e histopatológico que fue la prueba utilizada como referencia para la valoración de las anteriores. Todas las muestras procesadas para cultivo, se incubaron durante 14 días. Un total de 40 rodillas fueron diagnosticadas de IPA (27,6 %). Se señala de forma respectiva la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica de las distintas técnicas. Aspiración de líquido articular: 72,5 %, 95,2 %, 85,3 %, 90,1 % y 89 %; PCR: 72,5 %, 80,9 %, 59,2 %, 88,5 % y 78,1 %; examen bacteriológico inicial: 77,5 %, 98,1 %, 93,9 %, 92 % y 92,4 %; examen histológico inicial: 90 %, 95,2 %, 87,8 %, 96,1 % y 93,8 % y biopsia quirúrgica (referencia): 100 %, 98,1 %, 95,2 %, 100 % y 98,6 %. No se produjeron lesiones de importancia en la realización de las biopsias percutáneas.

**Comentario:** Este es un interesante estudio y bien realizado. Demuestra la sólida experiencia de los autores en el tema que tratan. Aclara la utilidad diagnóstica en la IPA tardía, de las distintas técnicas preoperatorias. Ellos señalan que la potencial yatrogenia de las biopsias cerradas tiene menos importancia dado que en todos los casos se trataba de prótesis inestables donde la cirugía ulterior estaba ya indicada. En caso de implantes estables lo recomendable es la aspiración de líquido articular como primer paso. Una explicación de la baja sensibilidad de la PCR es el elevado número de pacientes con artritis reumatoidea en la serie con valores elevados de PCR (16) sin IPA (15). **Manuel Torres Tortosa.** *Fink B, Makowiak C, Fuerst M et*

*al. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. J Bone Joint Surg Br 2008; 90: 874-878.*

### El papel de la cirugía en el tratamiento de la endocarditis infecciosa: sí pero ...

Revisión sistemática de los estudios publicados en los últimos años, en los que se analiza el papel del tratamiento quirúrgico en pacientes con endocarditis infecciosa. De los 82 posibles trabajos, se eligieron solo 5 estudios en función de la calidad de los mismos (datos demográficos, información microbiológica, estudios ecocardiográficos, datos de cirugía, evolución). Todos los estudios analizados eran cohortes uni ó multicéntricas, que incluían un total de 3.409 pacientes, recogidos desde 1980 hasta la actualidad. En todos los casos se llevó a cabo un análisis propensivo, con objeto de determinar en cada caso, un índice de "propensión" de ser sometido a tratamiento quirúrgico y poder emparejar posteriormente los casos de acuerdo con dicho índice, con independencia de si se llevó a cabo o no la cirugía, comparándolos posteriormente. Con dicho procedimiento resultó que fueron intervenidos entre el 28,9% y el 41,7% de los pacientes con endocarditis protésica y entre el 20,8% y el 49,3% de los pacientes con endocarditis nativa. Dos estudios demostraron una mejor supervivencia en los intervenidos con endocarditis nativa, HR=0,4 (0,18-0,9) y RR=0,3 (0,18-0,49); otros dos estudios, uno en endocarditis nativa y otro en protésicas mostraron datos conflictivos, pues la cirugía constituyó incluso un factor pronóstico de mortalidad, en uno de ellos. En el quinto estudio no existieron diferencias estadísticamente significativas.

**Comentario:** La única forma de conocer con la mayor exactitud posible el papel de un tratamiento es mediante el ensayo clínico metodo-

lógicamente correcto, algo difícil de conseguir en entidades como la endocarditis infecciosa, por tal motivo se han intentado desarrollar métodos que disminuyan el inevitable sesgo de selección que tienen los estudios descriptivos. El más utilizado en los últimos años para determinar el impacto de la cirugía en la endocarditis, ha sido el análisis propenso. A pesar de los resultados conflictivos obtenidos, este trabajo será de referencia obligada al tratar este tema, especialmente de cara a diseñar nuevos estudios, para que tengan en cuenta las limitaciones de los anteriores. Como señalan los autores deberían incluir el mayor número de casos en el menor tiempo posible, algo que solo puede llevarse a cabo en el seno de estudios prospectivos multicéntricos, aumentando la calidad de las variables analizadas, incluidas las que son tiempo - dependientes, como la propia cirugía o el desarrollo de algunas complicaciones como embolismos o insuficiencia cardíaca y utilizar un análisis que minimice el sesgo de selección y los factores de confusión. A pesar de que el nivel de evidencia es bajo, el papel de la cirugía en esta entidad parece obvio en situaciones como la insuficiencia cardíaca severa consecutiva al deterioro de la función valvular ó la infección persistente no controlada con el tratamiento antimicrobiano adecuado, sin embargo es incierto su papel en otras situaciones como pacientes estables con etiología por microorganismos virulentos ó vegetaciones voluminosas; aunque la gran incógnita es cual el momento más adecuado para llevarla a cabo. Hasta entonces continuaremos decidiendo en la necesidad de tratamiento quirúrgico caso por caso, basados en opiniones de expertos y nuestra experiencia. **Juan Gálvez Acebal.**  
*Tleyjeh IM, Kashour T, Zimmerman V et al. The role of valve surgery in infective endocarditis management: A systematic review of observational studies that included propensity score analysis. Am Heart J 2008; 156: 901-909.*

**Linezolid "no es inferior**

**al comparador", aunque la mortalidad sea mayor... o cómo maquillar los resultados de un pésimo estudio**

En este estudio aleatorizado y abierto se incluyeron pacientes con sospecha de infección de catéter vascular (que se retiró), a los que se administró linezolid o vancomicina (7-28 días); se permitía pasar a los últimos a oxacilina iv/oral en caso de cepas sensibles. Se permitía añadir amikacina o aztreonam. Los pacientes podían tener bacteriemia o sólo infección de partes blandas (IPB) relacionada con el catéter (¿?). Poblaciones analizadas: ITT (recibieron al menos una dosis; 735 pacientes), mITT (se aisló un gram positivo), ME-1 ("evaluables", no se especifican los criterios; 484 pacientes), MME-1 (aquellos con IPB excluyendo a los que sólo se aisló una coagulasa negativa de una sola muestra), y la ME-2 (bacteriemia con el mismo microorganismo en sangre y catéter o exudado; sólo 169 pacientes). El objetivo primario fue la erradicación microbiológica en la población MME-1 y ME-2 tras el tratamiento (¿?). Suspendieron el tratamiento por efectos adversos 48 con linezolid y 25 del grupo control (13% vs 7%,  $p=0,004$ ; el cálculo es mío, no consta en el estudio). No hubo diferencias en la erradicación microbiológica (89% en ambos brazos en MME-1, y 86% con linezolid vs 90% en el grupo control en la población ME-2), mostrando linezolid no ser inferior en la IPB. La mortalidad en la población ITT fue del 21,5% con linezolid y del 16% en el brazo control ( $p=0,05$ ); en el análisis por subgrupos, hubo mayor mortalidad en el brazo de linezolid en el subgrupo de pacientes con cultivo negativo.

**Comentario:** Este estudio es, sencillamente, incomprensible. Así que se estudian pacientes con sospecha de infección de catéter, pero la mayoría solo tiene infec-

ción del punto de inserción sin bacteriemia... situación que, como todos sabemos, es un verdadero problema clínico de una gravedad terrible... Los autores parecen afanarse en que no sea posible entender las poblaciones que se analizan. El objetivo primario del estudio no puede ser más rebuscado: ¡erradicación microbiológica en la población con infección de partes blandas relacionada con catéter por gram positivos!, y es en estos pacientes en los que linezolid demuestra ser no inferior al comparador, gran hallazgo. Sin embargo, toda la discusión se centra en la bacteriemia, que sólo tienen una minoría de pacientes... Pero lo peor es que en la población ITT se mueren más pacientes en la rama de linezolid (hallazgo que motivó alarmas de la FDA y EMEA, y la no aprobación del fármaco para bacteriemia (1,2). Esto de acuerdo en que esto no es fácil de explicar, porque parece que la mayor mortalidad ocurre en los pacientes en los que no se aisló microorganismo alguno. Pero hablamos de mortalidad, y antes de decir que se demuestra no inferioridad en no se qué población para no se qué objetivo habría que aclarar esto. ¿Será esta la causa de que el ensayo haya estado en la cocina tanto tiempo? (los resultados se conocen al menos desde marzo de 2007, fecha de la alarma de la FDA). Pues se les ha quemado: artículos como este sólo sirven para confirmar mi convencimiento de que la tiranía de los ensayos clínicos es muy peligrosa. Más les hubiera valido ser sinceros, mostrar los resultados tal como fueron, y abrir el debate de porqué puede haber ocurrido lo que ocurrió.  
**Jesús Rodríguez Baño.**  
*Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter - related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. Clin Infect Dis 2009; 48: 203-212*  
 (1) FDA. Information for health-care professionals. Linezolid (marketed as Zyvox). FDA alert (3/16/2007). Disponible en: <http://fda.gov/Cder/drug/InfoSheets/HCP/linezolidHCP.pdf>

(2) *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa. Linezolid (Zyvoxid): restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Disponible en: [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI\\_2007-07.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2007-07.pdf).*

### Continua sin poderse demostrar que daptomicina sea superior a la terapia estandar en pacientes con bacteriemia por SAMR

De los mismos datos de un ensayo clínico muy publicitado (1), aunque metodológicamente con deficiencias inaceptables (2), se analiza ahora el resultado de comparar daptomicina (D) con vancomicina mas gentamicina (VG) a baja dosis (1 mg/kg/8 h, 4 días) en pacientes afectados de bacteriemia producida por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR). Con D se trataron 45 pacientes y con VG 43. El porcentaje para ambos grupos de éxito fue del 44,4 % y 32,6 % y de mortalidad 27 % y 19 % respectivamente (diferencias no significativas). Tampoco hubo diferencias al analizar separadamente los enfermos afectados de bacteriemia no complicada, complicada o con endocarditis. La frecuencia de suspensión de tratamiento por efectos adversos también fue similar en ambos grupos (3 de 45 vs. 7 de 43). En los pacientes tratados con V los niveles valle medios fueron de 14,9 mg/l. Ambos tipos de tratamiento fracasó en todos los pacientes afectados de endocarditis izquierda (5 y 4).

**Comentario:** Parece mentira que, con el grave problema clínico y sanitario que supone las infecciones producidas por SAMR, los estudios que pretenden aclarar cual es el mejor tratamiento para estas infecciones contengan tantas deficiencias en su diseño, lo cual imposibilita el

obtener alguna conclusión útil. En el trabajo aquí comentado, el número de pacientes incluidos era de 98 (45 vs. 43). ¡Y el número de autores participantes 54!. En nuestro criterio, dado que es claramente evidente que D es muy inferior a la terapia estándar de las infecciones producidas por *S aureus* meticilina sensible, el ensayo clínico original (1) nunca debió haberse realizado. Y si exclusivamente solo con infecciones por SAMR pero con un volumen muestral cuatro veces superior al del estudio aquí comentado. Entonces muchas cosas estarían ahora mas claras. **Manuel Torres Tortosa.**

*Rehm SJ, Boucher H, Levine D et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to Staphylococcus aureus: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1413-1421.*

(1) *Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al. S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355: 653-665.*

(2) *Torres Tortosa M, Caballero Granado FJ, Canueto J. Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355: 2153-2154.*

### ¿Es de utilidad la PCR cuantitativa en las infecciones bacterianas?. Diagnóstico de la Brucelosis en escenarios difíciles

Los métodos convencionales de diagnóstico como el hemocultivo y las pruebas serológicas tienen importantes limitaciones para el diagnóstico de la brucelosis en pacientes permanentemente expuestos como veterinarios o ganaderos y en los que han padecido la enfermedad recientemente. Los métodos

moleculares cualitativos son muy sensibles pero pueden detectar DNA bacteriano de microorganismos no viables y por tanto pueden producir resultados falsamente positivos en estas situaciones. La determinación de una elevada carga bacteriana circulante podría ayudar a diferenciar entre enfermedad activa y enfermedad pasada o autolimitada. Con este fundamento los autores desarrollan y estudian la eficacia diagnóstica de un método de PCR cuantitativa en tiempo real en una muestra bien seleccionada de 46 pacientes con brucelosis inequívocamente activa (hemocultivo positivo o evidencia de complicación focal) y 64 controles básicamente representados por sujetos asintomáticos permanentemente expuestos o con antecedentes de brucelosis reciente. Tras demostrar que en las condiciones descritas la técnica es altamente reproducible, los autores usando curvas ROC llegan a la conclusión que una carga bacteriana = a 5x10<sup>3</sup> copias/ml permite diferenciar con bastante precisión a ambos grupos, ya que con este cut-off el área bajo la curva fue de 0.963 con una sensibilidad del 93.5% y una especificidad del 98.4%.

**Comentario:** A pesar de su aparente contundencia, estos prometedores resultados deben considerarse preliminares, en tanto no se comprueba su validez externa en otros laboratorios. En cualquier caso, la tecnología molecular sigue lentamente abriéndose paso en el diagnóstico microbiológico moderno. Las técnicas cuantitativas han revolucionado el diagnóstico y control terapéutico de las enfermedades virales y promete ser también de utilidad en algunos escenarios especiales de enfermedades bacterianas. Lamentablemente las pruebas siguen siendo aún caseras y por tanto muy dependientes del operador, por lo que en tanto no se comercialicen, solo están al alcance de grupos expertos en Centros de Referencia. **Juan de Dios Colmenero Castillo.** *Queipo-Ortuño MI, Colmenero JD, Bravo MJ et al. Usefulness of a quantitative real-time PCR assay using serum samples to discriminate between inactive, serologically*

positive and active human brucellosis. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 1128-1134.

## Osteomielitis en el pie diabético: Una información útil para optimizar el diagnóstico

Los autores hacen un metaanálisis de la eficacia de todos los métodos habitualmente usados en el diagnóstico de la osteomielitis del pie diabético y proponen unas normas útiles para la práctica clínica. La prueba a hueso es de baja sensibilidad, 60%, sin embargo su especificidad es alta 91%. La radiología convencional es muy poco eficaz; sensibilidad 54% y especificidad 68% y las técnicas isotópicas adolecen de una inaceptable falta de especificidad 28-68%. De las técnicas de imagen solo la resonancia nuclear magnética (RNM) tuvo una eficacia diagnóstica superior al examen clínico (sensibilidad 90% y especificidad 79%). Los autores concluyen que en presencia de infección activa una prueba a hueso positiva puede considerarse suficiente para el diagnóstico de osteomielitis y que en los casos dudosos en estudio debe completarse con RNM.

**Comentario:** Las ulceraciones en el pie diabético son un problema común, con frecuencia complejo y potencialmente grave. Consumen una gran cantidad de recursos sanitarios y son actualmente la causa más frecuente de osteomielitis. La osteomielitis en el pie diabético requiere un tratamiento complejo y prolongado por lo que su diagnóstico debe ser lo más preciso posible. Sin embargo, este diagnóstico es con frecuencia difícil ya que los problemas neurológicos, mecánicos y vasculares determinan lesiones múltiples y complejas de las estructuras osteoarticulares del pie que hacen difícil el diagnóstico diferencial. Este artículo de obligada lectura por su rigor metodológico en la selección de los trabajos que se han empleado en el metaanálisis. Sin embargo, sus conclusiones deben

pasarse por el tamiz de las limitaciones de esta metodología cuando, como sucede en este estudio, se incluyen pocos trabajos al exigirse una certeza diagnóstica muy elevada; osteomielitis confirmada histológica y/o bacteriológicamente con biopsia ósea. **Juan de Dios Colmenero Castillo.**

*Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. Clin Infect Dis* 2008; 47: 519-527.

## Infección por VIH: ¿screening sistemático de la población?

El American College of Physician publica una guía clínica en torno a la necesidad o no de realizar un screening para valoración de la infección por VIH en todo enfermo que acuda a una consulta médica. Con este propósito seleccionan dos guías clínicas desarrolladas en Estados Unidos, procedentes de la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) y de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ambas difieren entre sí; mientras que la guía USPSTF recomienda el screening de la infección por VIH en embarazadas, individuos en riesgo para la infección por VIH o en aquellos que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual, clínicas antituberculosas o que se encuentran en prisión; la de los CDC recomienda el estudio sistemático en todos los individuos de 13 a 64 años, salvo que la prevalencia de la infección por VIH en la población sea menor de un 0,1 %. La diferencia entre ambas procede de la ausencia de evidencia hasta el momento de los beneficios del screening de VIH en la población general (USPSTF) frente a la demostración de que el diagnóstico de la enfermedad se realiza hoy en fases tardías de la infección en un porcentaje elevado de casos (cuantificado en un 38%), de que estos sujetos no diagnosticados pueden

transmitir la enfermedad al no ser conscientes de la misma y de que los programas de screening a toda la población podrían reducir la transmisión desde una media de 1,12 a 0,95, 0,35 y 0,12 parejas en varones con contactos homosexuales, varones heterosexuales o mujeres heterosexuales, respectivamente (CDC). Basados en estos datos, la guía establece que debe realizarse screening de todos los individuos que acudan a una consulta médica, más aún teniendo en cuenta que para prevalencias de la infección superiores al 0,1 %, la realización del test es coste-efectiva. Si bien en la recomendación anterior la guía es concluyente, no lo es en la necesidad de repetir tal screening, que aconseja que se realice de modo anual y exclusivamente en enfermos de alto riesgo.

**Comentario:** El screening basado en conductas de riesgo ha fallado para identificar una proporción importante de enfermos en fases precoces de la infección y ello por dos motivos: 1) Un estudio de la Administración de Veteranos estadounidense ha precisado que, incluso en enfermos con conductas de riesgo identificables, sólo un tercio tenía realizado screening para VIH. 2) En torno a un 10-20% de individuos con infección por VIH no indica que presente ninguna conducta de riesgo. Finalmente, es evidente que la aplicación sistemática del screening en embarazadas ha disminuido drásticamente la transmisión vertical de la infección por VIH. Existen sin embargo algunas sombras en el planteamiento, cuya solución requeriría el análisis en diversas zonas geográficas: 1) El grado de aceptación por parte de la población del screening sistemático. 2) Si atendemos a razones de coste, el conocimiento de la prevalencia en la población en la que se trabaje (superior o inferior al 0,1 %). La propia guía aconseja el análisis en una muestra de 4000 individuos: si no se detecta ningún caso en dicha muestra, el intervalo de confianza al 95% sería menor del 0,1%. En dicho caso, debiera suspenderse el screening sistemático. 3) La necesidad de tests de screening cuyo re-

sultado se pueda proporcionar en un plazo breve; desafortunadamente las pruebas de diagnóstico rápidas (fundamentalmente tests en saliva, cuyos resultados están disponibles en 60 minutos) presentan aún porcentajes relativamente elevados de falsos positivos. 4) Y por último, la efectividad que pudiera tener el screening en la reducción de las conductas de riesgo. **José Antonio Girón González.**

*Qassem A, Snow V, Shekelle P et al. Screening for HIV in Health Care Settings: A Guidance Statement From the American College of Physicians and HIV Medicine Association. Ann Intern Med 2009; 150: 125-131.*

### Vacuna conjugada heptavalente antineumocócica: eficaz asimismo para la prevención de la meningitis

Trabajo realizado a partir de las historias clínicas de diversas áreas estadounidenses en las que se aplica sistemáticamente, a partir del año 2000, la vacunación antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) a niños de 2 a 23 meses de edad y a aquellos de 24 a 59 meses con riesgo de enfermedad neumocócica. Se realiza el análisis de las tasas de meningitis neumocócica detectadas en la población de cualquier edad de dichas zonas geográficas desde 1998 hasta 2005. El análisis incluye 1379 casos de meningitis neumocócica. La incidencia de dicha meningitis disminuyó desde 1,13 a 0,79 casos por 100.000 habitantes entre 1998-1999 y 2004-2005 (disminución del 30,1%,  $p < 0,001$ ). La eficacia de la vacuna se demostró entre los niños vacunados (disminución del 64%) y entre adultos mayores de 65 años (disminución del 54%). La evaluación de

los serotipos causantes de la meningitis permitió observar que aquellos contenidos en la vacuna (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y aquellos otros relacionados con los anteriores (6A, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19B, 19C, 23A y 23 B) disminuyeron de modo significativo, mientras que se observó un incremento de las meningitis causadas por los serotipos no relacionados 19A, 22F y 35B. La proporción de neumococos no susceptibles a penicilina, meropenem y cefotaxima disminuyó entre 1998 y 2003, pero se incrementó entre 2004 y 2005.

**Comentario:** La valoración de la vacuna antineumocócica en la prevención de la meningitis neumocócica adolecía de un escaso número de episodios. Dado que el número de fármacos activos para el tratamiento de la meningitis neumocócica es relativamente limitado, la importancia de este artículo es evidente. La vacuna antineumocócica PCV7 muestra una disminución franca del número global de casos en el periodo inicial de su empleo (hasta 2003). Sin embargo, se aprecia una tendencia al aumento de los mismos en estos últimos años, causados por serotipos no incluidos en la vacuna. Estos datos son similares a los detectados para la enfermedad invasiva en general en los artículos previos. De cualquier modo, la tasa de casos continúa siendo significativamente inferior a la que existía con anterioridad a la vacunación sistemática de niños. Más aún, se aprecia una disminución de la incidencia de la enfermedad no sólo en la población vacunada, sino entre aquellos mayores de 65 años; el número de casos en otras edades fue pequeño como para alcanzar valor estadístico. Uno de los aspectos más interesantes del trabajo es el análisis de las modificaciones en la sensibilidad anti-

biótica de los aislados. En la etapa anterior a la vacunación rutinaria, el porcentaje de cepas de neumococo causantes de meningitis y resistentes a penicilina, meropenem y cefotaxima era en las áreas estudiadas de 28%, 17% y 12%. En el periodo 2004-2005, los porcentajes de sensibilidad intermedia o resistencia se redujeron hasta el 18 y 10% para penicilina, 4 y 8% para meropenem y 6 y 3% para cefotaxima. Todas las cepas fueron sensibles a vancomicina y el 99% a levofloxacino y rifampicina. Esta observación probablemente está en relación con el hecho de que la implantación de la vacuna ha llevado a la reducción del reservorio nasofaríngeo de cepas resistentes. Sin embargo, la exposición continuada a antibióticos promoverá probablemente la aparición de cepas resistentes entre los serotipos no incluidos en la vacuna. Si bien inicialmente se consideró que la capacidad invasiva de los serotipos no incluidos sería menor, la demostración de su aumento relativo pone en entredicho esta hipótesis. Y los datos de tendencia de los dos últimos años del estudio apoyan esta idea. De modo que el empleo de la vacunación no debe hacer modificar la necesidad de una política responsable de empleo de antibióticos. En la actualidad se encuentran en fase 3 los ensayos clínicos sobre las vacunas de 10 -PCV10- (que incluye adicionalmente los serotipos 1, 5 y 7F) y de 13 -PCV13- serotipos (además de aquellos de la PCV10, se añaden 3, 6A y 19A). Esta última podría haber controlado el 50% de los casos ocurridos en el último año del estudio. **José Antonio Girón González.**

*Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med 2009; 360: 244-256.*

**Fe de erratas:** El texto de la presente comunicación, presentada en el X congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, fue publicada en el número oficial de comunicaciones del congreso, de forma errónea. Por ello se publica de nuevo aquí con el texto corregido.

**Título: Factores asociados con mayor rigidez hepática evaluada mediante elastometría transitoria en pacientes coinfectados por VIH/VHC.**

**Autores:** del Valle J<sup>1\*</sup>, Macías J<sup>1</sup>, Camacho A<sup>2</sup>, Merino D<sup>3</sup>, de los Santos I<sup>4</sup>, Arizcorreta A<sup>5</sup>, Ríos-Villegas MJ<sup>6</sup>, Téllez F<sup>7</sup>, Gutiérrez-Valencia A<sup>8</sup>, Fajardo JM<sup>9</sup>, García C<sup>10</sup>, Ojeda G<sup>11</sup>, López-Ruz MA<sup>12</sup>, Romero A<sup>13</sup>, y Pineda JA<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla; <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; <sup>3</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; <sup>4</sup>Hospital de la Princesa, Madrid; <sup>5</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; <sup>7</sup>Hospital de la Línea, La Línea de la Concepción; <sup>8</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>9</sup>Hospital Infanta Elena, Huelva; <sup>10</sup>Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera; <sup>11</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; <sup>12</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; <sup>13</sup>Hospital de Puerto Real, Puerto Real.

**Introducción:** La fibrosis hepática consecuencia de la infección crónica por VHC progresa más rápidamente en pacientes coinfectados por VIH/VHC que en individuos mono infectados por VHC. Las causas para este curso acelerado en pacientes coinfectados no han sido aclaradas. La rigidez hepática (RH) valorada mediante elastometría hepática transitoria se correlaciona con la fibrosis hepática. El análisis de los factores asociados con la RH podría ayudarnos a esclarecer los mecanismos de progresión más rápida de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC.

**Objetivo:** Evaluar la RH mediante elastometría hepática transitoria y los factores asociados en pacientes coinfectados por VIH/VHC.

**Material y métodos:** Seiscientos un pacientes coinfectados por VIH/VHC atendidos en 13 centros hospitalarios españoles fueron incluidos en este estudio transversal. La variable desenlace fué la RH evaluada mediante elastometría transitoria. Se recogieron las variables clínicas, analíticas y virológicas relacionadas con la coinfección por VIH/VHC. Aquellos valores de RH  $\geq 7.2$  kPa fueron considerados indicativos de fibrosis hepática significativa, mientras que aquellos valores  $\geq 14.6$  kPa fueron considerados diagnósticos de cirrosis hepática.

**Resultados:** Cuatrocientos noventa y siete pacientes (83%) eran varones. En el momento de la evaluación de la RH, 44 (7%) pacientes no habían recibido nunca tratamiento antirretroviral. Por otro lado, 158 (26%) pacientes habían sido tratados con interferón pegilado más ribavirina y 27 (4.5%) alcanzaron la respuesta virológica sostenida (RVS). Trescientos sesenta y dos pacientes (62%) tenían un recuento de células CD4+  $\geq 350$  células/mm<sup>3</sup>. Respecto al genotipo del VHC, la distribución fue la siguiente: 1, 306 (59%); 2, 7 (1%); 3, 113 (22%) y 4, 88 (17%). Un total de 367 (61%) pacientes mostraron fibrosis hepática significativa, y 170 (28%) cirrosis. En el análisis univariante se relacionaron con fibrosis significativa el sexo varón [313 (63%) vs. 54 (52%),  $p=0.04$ ], la exposición al tratamiento antirretroviral [345 (62.5%) vs. 20 (45.5%),  $p=0.03$ ], ser portador de genotipos 1-4 del VHC [251 (63%) vs. 62 (52%),  $p=0.02$ ], la presencia de RVS [10 (37%) vs. 357 (62%),  $p = 0.009$ ], el recuento de células CD4+  $< 350$  células/mm<sup>3</sup> [151 (69%) vs. 200 (55%),  $p=0.001$ ], y el nivel de ALT  $\geq 50$  UI/L [213 (68%) vs. 144 (53%),  $p < 0.001$ ]. Los factores asociados de forma independiente con la fibrosis significativa fueron el nivel de células CD4+  $< 350$  células/mm<sup>3</sup> [Odds Ratio Ajustada (ORA): 1.73; intervalo de confianza del 95% (IC): 1.16-2.58,  $p=0.007$ ] y el nivel de ALT  $\geq 50$  UI/L [ORA: 1.67; IC: 1.14-2.45,  $p=0.009$ ]. Por otro lado, los factores asociados a cirrosis en el análisis univariante fueron el sexo varón [151 (30%) vs. 19 (18%),  $p=0.01$ ], la no exposición a TARGA de inicio [80 (35%) vs. 53 (23%),  $p=0.004$ ], el recuento de células CD4+  $< 350$  células/mm<sup>3</sup> [90 (41%) vs. 74 (20%),  $p < 0.001$ ] y el nivel de ALT  $\geq 50$  UI/L [114 (36%) vs. 52 (19%),  $p < 0.001$ ]. Dichos factores permanecieron asociados de forma independiente con la cirrosis en el análisis multivariante, a excepción del sexo varón. No se encontró relación entre la RH y las diferentes pautas de antirretrovirales.

**Conclusión:** Los valores más elevados de RH en pacientes coinfectados por VIH/VHC se asocian con un menor recuento de células CD4, los niveles más elevados de ALT y la no exposición a TARGA de inicio.

**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.

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, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Schering Plough y Wyeth**.