

que se condujo este estudio, es poco probable que la resistencia de novo a linezolid sea un fenómeno frecuente en cepas de ERV, puesto que 181 cepas de ERV aisladas de pacientes que no habían recibido linezolid, no presentaron resistencia a este antimicrobiano.

Según nuestro conocimiento, no se han reportado cepas resistentes a linezolid en Chile, no obstante lo cual sería importante empezar a probar la susceptibi-

lidad a este antimicrobiano, puesto que ya hay casos en que se está usando como tratamiento.

Una vez más se demuestra que el uso de un antimicrobiano provoca una presión selectiva que conduce a la aparición de resistencia a éste, incluso al poco tiempo de uso y a pesar de que los estudios farmacológicos previos hablan de una muy baja frecuencia de aparición de resistencia.

*Stephanie Braun J.*

Diarrea asociada a antimicrobianos

***Clostridium difficile*-associated diarrhea: Epidemiological data from western Australia associated with a modified antibiotic policy.** Thomas C, Stevenson M, Williamson J, Riley T. Clin Infect Dis 2002; 35: 1457-62.

Se trata de la continuación de un trabajo previo en el cual los autores reportaron un incremento gradual de la incidencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) entre los años 1983 y 1992 correlacionado con un aumento en el uso de cefalosporinas de tercera generación. En el presente estudio, describen las características epidemiológicas de 773 pacientes con cultivo de deposición positivo o citotoxina de *C. difficile* para el período comprendido entre 1993 y 2000, bajo la perspectiva de un cambio significativo en las políticas hospitalarias de uso de antimicrobianos. Ambos trabajos fueron realizados en el Sir Charles Gairdner Hospital (Australia), manteniendo las técnicas diagnósticas previas.

**Resultados.** La incidencia general para esta cohorte fue de 1,88 casos por 1.000 egresos. Las mujeres y los mayores de 60 años presentaron una significativa mayor incidencia. Se demostró una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de DACD entre los años 1998 y 1999, que persistió en el 2000. El uso de cefalosporinas de tercera generación decreció de 20.000 gramos en 1993 a 1.223 gramos en 2000. El año 1997 se dejó de usar en el hospital

ceftazidima y cefotaxima, siendo ceftriaxona la única cefalosporina de tercera generación en uso desde ese momento.

**Comentario.** Cabe destacar de este trabajo varios aspectos: por una parte, la envidiable capacidad de obtener y guardar información, así como la rigurosidad que demuestran al momento de hacer cambios en las políticas de uso de antimicrobianos. Sin embargo, las medidas que utilizan son bastante “gruesas” (tasas generales de DACD y consumo global de antimicrobianos, no definiendo las DDD), que pueden orientar hacia lo que está ocurriendo, pero no permiten un análisis más preciso. Por otra parte, y esto lo reconocen los autores en su discusión, no hay certeza que todos los casos incluidos correspondan realmente a cuadros de diarrea aguda, debido al carácter retrospectivo del estudio. Por último, en relación a las técnicas utilizadas para el diagnóstico, el cultivo por sí solo, de *C. difficile* en deposición, no demuestra la actividad toxigénica de éste, y es un punto no aclarado por los autores en material y métodos.

De todas formas es un trabajo muy interesante, y puede servir de apoyo para quienes quieren implementar un programa de control de antimicrobianos, así como para aquellos que aspiran a contener costos de hospitalización y reducir morbilidad asociada a DACD.

*Beatrice Hervé E.*

Diagnóstico de meningitis bacteriana mediante reacción de polimerasa en cadena.

**Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis.**

Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Clin Infect Dis 2003; 36: 40-5.

**Diseño.** Estudio de diagnóstico prospectivo.

Este trabajo apunta a mejorar nuestra capacidad de decisión clínica respecto a la etiología bacteriana de una meningitis. Si bien existen múltiples trabajos de RPC para diferentes etiologías, en este trabajo se utiliza el partidador “universal” que amplifica la región más conservada de las bacterias a nivel del gen del

16S ARN. Se recolectaron muestras de LCR obtenidas por punción lumbar o por derivación de LCR, las muestras fueron sometidas a los exámenes habituales y el remanente fue congelado para análisis posterior. La amplificación de ADN se realizó por termociclador para una secuencia de 241 pares de bases con un límite de detección estimado de < 3,25 UFC/ml. Los registros médicos de los pacientes fueron revisados dividiéndose en tres grupos: “no infeccioso”, “infeccioso” y “con aumento de leucocitos en LCR”. Se consideró grupo infeccioso los que tenían cultivo positivo o tinción de Gram con bacterias. El grupo “infeccioso” consistió de 17 pacientes y fue el con mayor leucorraquia y estadía hospitala-

ria. En este grupo, la RPC de amplio rango bacteriano (BRB-PCR) resultó positivo en los 17 pacientes (2 de estos tenían cultivo negativo y tinción de Gram de LCR con bacterias). En el grupo de leucorraquia (37 pacientes) resultó un paciente con BRB-PCR positiva, éste correspondía a un paciente al que ya se había tomado una muestra que fue incluida en el grupo infectado, pero la siguiente fue incluida en el de leucorraquia por presentar cultivo y tinción de Gram sin microorganismos. La sensibilidad del método para encontrar infección fue de 100% (IC 81,6%-100%) y la especificidad de 98,2% (IC 90,7%-99,7%) por lo que el valor predictor negativo correspondió a 100% (IC 93,6%-100%).

**Comentario.** La fortaleza de este trabajo apunta a la gran correlación que hubo entre el resultado del examen y el diagnóstico final del paciente. No se especifica en el trabajo si las personas que revisaron las fichas habían tenido acceso a los exámenes, lo que podría haber producido cierto sesgo. De confirmarse estos resultados, este examen permitiría sus-

pende rápidamente los antimicrobianos según el resultado del examen. Otro punto importante es que se describen casos de pacientes recibiendo antimicrobianos con RPC(+) lo que revela la posibilidad de contar con un examen útil en esta situación. Las debilidades van en otros aspectos de las decisiones clínicas: igual se debe esperar los resultados de microbiología puesto que no aporta datos sobre el esquema antibacteriano a utilizar y, por último, en el caso de los pacientes con derivaciones ventriculares presenta limitaciones al menos iguales que el cultivo, dada la escasa posibilidad de diferenciar la infección de la colonización de la derivación ventricular. En vista de los diferentes trabajos que han mostrado efectividad de distintos RPC para distintas bacterias y las nuevas técnicas de RPC que otorgan resultados con mayor rapidez, se hace planteable a futuro el uso de distintas RPCs simultáneas o quizás más razonable, un esquema secuencial buscando diagnóstico clínico, microbiológico y de resistencia.

Mario Calvo A.

Resultados definitivos de primer estudio clínico con bloqueadores de fusión.

**Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor for drug-resistant HIV infection in North and South America.**

29 de mayo de N Engl J Med.

**Diseño.** Ensayo clínico multicéntrico aleatorio-controlado fase III.

Lugar de realización: 48 sitios en E.U.A., Canadá, México y Brasil.

Este trabajo, conocido como TORO-1, se ha discutido en las últimas reuniones de infectología sin contar aún con los datos definitivos. El protocolo tiene como objetivo estudiar la efectividad de este péptido sintético ya conocido por su potencia y mecanismo de acción en la fusión entre el virus y el linfocito CD4, que es un mecanismo totalmente diferente al de los anti retrovirales (ARVs) ya existentes. Los pacientes eran un grupo de pacientes ya tratados, que debían haber recibido 6 meses o más de terapia previa con al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa (INTR), un inhibidor no nucleósido (INNTR) y al menos dos inhibidores de la proteasa (IP). Podían haber estado recibiendo terapia ARV estable o ningún ARV en el momento de la selección y tener una carga viral (CV) de al menos 5.000 copias de ARN-VIH 1 durante el *screening*. Se comparó dos grupos que recibieron un esquema optimizado de tres a cinco ARVs diseñado según la historia previa de ARVs del paciente y los resultados de genotipificación y fenotipificación. Los pacientes fueron asignados al azar en una razón de 2:1 a recibir este esquema optimizado más enfuvirtide 90 mg c/12 horas sbc, o sólo la terapia ARV optimizada. La randomización se realizó según CV < 40.000 o > 40.000 copias/mm<sup>3</sup>. Se definió como falla

virológica una caída de la CV menor de 0,5 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> en mediciones consecutivas en la semana 6 de tratamiento, una caída de la CV menor de 1,0 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> en mediciones consecutivas en la semana 14 de tratamiento o una caída de la CV de al menos 2,0 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> desde el basal, en mediciones consecutivas que se haya seguido de un rebote mayor a 1,0 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> en mediciones consecutivas en relación al promedio de los dos valores de CV obtenidos en la semana 6 de tratamiento. Los pacientes con fracaso después de la semana 8 de tratamiento volvían a realizarse genotipificación y fenotipificación. En base a estos resultados se optimizaba el régimen permitiéndose esquemas de más de cinco fármacos; a todos los pacientes que cayeran en esta situación se les ofrecía recibir enfuvirtide. El objetivo primario fue la disminución de la CV a la semana 24 de tratamiento desde el basal. Los resultados secundarios consideraron la categoría de la respuesta virológica, tiempo hasta falla virológica y el cambio en los CD4. El estudio contempló un análisis de seguridad donde se incluyeron además los pacientes enrolados en el estudio TORO-2 que usó un protocolo de administración del fármaco, similar al descrito. El análisis se realizó por intención de tratamiento. Un total de 491 pacientes utilizaron el medicamento en estudio (326 en grupo enfuvirtide y 165 en el control) la mayoría de los pacientes tenía susceptibilidad a menos de dos ARV y la única diferencia basal era que el tratamiento con al menos cinco IPs era reportado un poco más en el grupo de enfuvirtide (49,4% v/s 39,4%). La adherencia al esquema de tratamiento fue mayor al 85%. A la semana 24 habían caído en el criterio de falla virológica 106 pacientes del grupo control (64,2%) y 37 pacientes en el grupo enfuvirtide

(11,3 %). La disminución de CV fue de  $0,764 \log_{10}$  copias/ $\text{mm}^3$  en el grupo control y  $1,696 \log_{10}$  copias/ $\text{mm}^3$  en el grupo de enfuvirtide. El porcentaje de pacientes con CV  $< 400 \log_{10}$  copias/ $\text{mm}^3$  fue de 16,4% en el grupo control y 31,7% en el grupo enfuvirtide. Un aumento de CD4 de 32,1 en el grupo control y 76,2 en el grupo enfuvirtide. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeran a suspensión de tratamiento fueron vómitos, náuseas y diarrea. Las reacciones locales a la inyección fueron leves, hubo 2 casos de hipersensibilidad al fármaco y en este contexto un caso de glomerulonefritis membranoproliferativa en relación al esquema completo de tratamiento.

**Comentario.** Este estudio demuestra el aporte del enfuvirtide como un nuevo fármaco con un mecanismo de acción diferente a los ya conocidos y por lo tanto, con un perfil de resistencia diferente. A pesar

de ser un gran aporte, si vemos que en el grupo enfuvirtide sólo 19,6% de los pacientes tenía CV  $< 50 \log_{10}$  copias/ $\text{mm}^3$ , podemos concluir que un buen porcentaje de los pacientes caerá tarde o temprano en falla virológica. Por tanto podemos intuir que el problema de la resistencia en pacientes multitratados es un tema que difícilmente será resuelto del todo. El hecho que se requiera inyección subcutánea hará que este fármaco se encuentre prácticamente fuera de la primera línea de tratamiento, si bien, este mismo hecho puede ser una ventaja en los pacientes en que la intolerancia digestiva sea de difícil manejo. La resistencia al fármaco es un hecho ya bien reportado que aparentemente el T-1249 logrará superar, al menos en parte. Dada la gran cantidad de ARVs actualmente en desarrollo, es complicado determinar el rol que a futuro tendrá cada una en el manejo del paciente con infección por VIH.

*Mario Calvo A.*