



Volumen 10, Número 3, Noviembre 2007

## Resúmenes SIIC

### ● REVISIÓN SOBRE LA UTILIDAD CLÍNICA DE LA NITAZOXANIDA PARA INFECCIONES GASTROINTESTINALES

Berna, Suiza

El amplio espectro de acción de la nitazoxanida incluye parásitos protozoarios, helmintos intestinales, bacterias anaerobias y virus; además, representa el único tratamiento efectivo conocido para la criptosporidiosis, es equivalente al metronidazol para la giardiasis y es eficaz en la amebiasis, ciclosporiasis, isosporiasis y microsporidiosis.

Expert Opinion on Pharmacotherapy 7(7):953-964, May 2006

*Autores:*

Mueller J, Mueller J, Esposito M

*Institución/es participante/s en la investigación:*

University of Berne

*Título original:*

Nitazoxanide, a Broad-Spectrum Thiazolide Anti-Infective Agent for the Treatment of Gastrointestinal Infections

*Título en castellano:*

Nitazoxanida, un Agente Tiazólido y Antiinfeccioso de Amplio Espectro para el Tratamiento de las Infecciones Gastrointestinales

#### Introducción

Las infecciones parasitarias y bacterianas del tracto gastrointestinal representan una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo. Las enfermedades causadas por parásitos intestinales incluyen los nematodos (*Ascaris*, *Trichuris*, *Ancylostoma*), cestodos (*Tenia*, *Hymenolepis*), trematodos (*Fasciola*, *Schistosoma*) y protozoos (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba*). Con excepción de la criptosporidiosis, varias drogas han sido empleadas para el tratamiento de estas enfermedades desde hace años, principalmente derivados benzimidazólicos y sulfonamidas. En el futuro, la resistencia a las drogas será un problema no sólo para las infecciones bacterianas sino también para las parasitarias.

La nitazoxanida (NTZ) es un análogo nitrotiazólico introducido en el mercado a mediados de la década del 90, y representa el agente antiparasitario más nuevo formulado para uso en seres humanos.

#### Nitazoxanida

Los tiazólidos son una familia de drogas esencialmente derivadas de la NTZ; ésta tiene actividad de amplio espectro y demostró ser efectiva en seres humanos contra *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Trichomonas vaginalis*, *Vittaforma corneae*, *Encephalitozoon intestinales*, *Isospora belli*, *Blastocystis hominis*, *Balantidium coli*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana* y *Fasciola hepática*. Los estudios *in vitro* también mostraron actividad contra *T. vaginalis*, *Echinococcus multilocularis* y *E. granulosus* (metacestodos), *Neospora caninum*, *Besnoitia besnoiti* y *Sarcocystis neurona*. El espectro de actividad también incluye anaerobios como *Bacteroides* y

*Clostridium*, bacterias aeróbicas grampositivas y *H. pylori*.

El amplio espectro de la NTZ no se limita a las actividades antimicrobianas sino también a las antiinflamatorias, con informes limitados de efectos colaterales.

### Farmacodinamia

De acuerdo con estudios realizados en bacterias anaeróbicas, se ha postulado que la NTZ presenta un mecanismo de acción relacionado con la inhibición funcional de la piruvato ferredoxin oxidorreductasa, una enzima esencial en el metabolismo energético anaeróbico; sin embargo, podría tener otros objetivos de acción. El efecto sobre los parásitos intracelulares parece estar mediado por la parte bencénica más que por la región tiazólica.

Los tiazólidos también podrían interactuar con las proteínas de señalización específicas a través de su región de ácido salicílico. La interferencia con un número de vías de señalización suele conducir a la apoptosis.

La proteína disulfuro isomerasa (GPDI)-4 de *Giardia* es una enzima posiblemente involucrada en la interacción con tizoxanida (TZX). Estas enzimas catalizan la formación o ruptura de puentes disulfuro y pueden desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la conformación tridimensional de las proteínas. La actividad de GPDI-4 recombinante purificada se ve afectada en forma significativa por la adición de NTZ. Es desconocido el mecanismo de acción de NTZ contra los helmintos.

### Farmacocinética e interacciones farmacológicas

La NTZ se encuentra disponible como suspensión de 20 mg/ml o en comprimidos de 500 mg, ambos para su administración por vía oral. La dosis recomendada en niños entre 12 y 47 meses es de 100 mg/día durante 3 días; entre 4 y 11 años, de 200 mg/día durante 3 días y, en adultos, de 500 mg/día. Presenta buena absorción oral, que se duplica cuando la NTZ se toma con alimentos. Este agente es rápidamente hidrolizado por esterases plasmáticas en TZX, con niveles pico dentro de 1 a 4 horas. Más del 99% de la TZX se encuentra unida a proteínas plasmáticas, que posteriormente son glucuronizadas. Luego, el glucurónido es excretado por vía biliar o urinaria, con una vida media de eliminación urinaria de 7.3 horas.

Un estudio efectuado en 14 voluntarios mostró que el metabolismo de warfarina no se modifica por NTZ.

### Estudios clínicos

#### *Infecciones por protozoos*

*Criptosporidiosis*. Los estudios *in vitro* en *Cryptosporidium* mostraron que la TZX es ligeramente menos efectiva que la NTZ, en tanto que los ensayos en animales demostraron actividad moderada contra esta infección.

El primer estudio clínico en seres humanos se realizó en pacientes con sida y criptosporidiosis. Siete de 12 pacientes respondieron al tratamiento con NTZ durante 7 días. En otro ensayo, también efectuado en pacientes con sida, la eficacia de la droga dependió en gran medida del estado inmunológico de los sujetos. En el grupo con recuentos de CD4 = 50 células/mm<sup>3</sup>, 10 de 14 pacientes respondieron a la dosis de 500 mg 2 veces/día con resolución de la diarrea y muestras negativas de materia fecal, mientras que 9 de 10 sujetos respondieron a 1 g, 2 veces/día. Sólo 3 de 15 pacientes del grupo que recibió placebo tuvieron muestras negativas de materia fecal. En sujetos con recuentos de CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>, no se observó mejoría sustancial.

En trabajos posteriores realizados en adultos y niños inmunocompetentes con criptosporidiosis y diarrea persistente, se observó resolución de la diarrea luego de 7 días en 39 de 49 pacientes tratados con NTZ, sin diferencias significativas entre adultos y niños.

Dos estudios aleatorizados y realizados en Zambia en niños con desnutrición moderada a grave y diarrea persistente (inmunocompetentes) o crónica (sida) mostraron que el tratamiento con 100 mg 2 veces/día, durante 3 días, se asoció con resolución de la diarrea luego de 7 días en pacientes sin infección por VIH, en tanto que 13 de 25 presentaron resultados negativos de materia fecal durante el seguimiento. Esto marcó una mejoría significativa frente a placebo (5 de 22 pacientes con resolución de la diarrea y ninguno con resultados negativos de materia fecal durante el estudio). Ningún paciente del grupo con NTZ falleció, en comparación con las 4 defunciones de niños del grupo tratado con placebo. Por el contrario, en los pacientes con infección por VIH, frecuentemente desnutridos, no se observaron diferencias en la respuesta clínica o parasitológica.

*Giardiasis.* Un estudio en adultos y adolescentes con diarrea por *Giardia* o *E. histolytica/dispar*, tratados con 500 mg de NTZ 2 veces/día por 3 días, demostró la resolución de la diarrea luego de 7 días de tratamiento con NTZ en 38 de 47 pacientes frente a 17 de 42 del grupo placebo. En 10 de 11 sujetos que sólo presentaban quistes de *Giardia* en la materia fecal, la resolución de la diarrea se verificó entre los días 7 y 10 en la mayoría de los tratados con NTZ. Sólo se obtuvieron resultados positivos en las muestras de materia fecal posteriores al tratamiento de 5 de 17 pacientes del grupo tratado con NTZ frente a todo el grupo que recibió placebo. Por lo tanto, señalan los autores, la NTZ es beneficiosa para el tratamiento de la diarrea por *G. duodenalis*. El metronidazol, la droga utilizada con mayor frecuencia para el tratamiento de las infecciones por *Giardia*, es altamente mutagénico y se ha informado un número de cepas resistentes. La NTZ podría desempeñar un papel en el tratamiento de la giardiasis resistente a metronidazol. Un informe de casos y varios estudios *in vitro* demostraron su actividad en este contexto. En el primer caso, un paciente con infección por VIH respondió a NTZ luego del fracaso terapéutico con metronidazol y albendazol. La cepa aislada de este paciente era resistente a ambas drogas *in vitro* pero no a NTZ.

*Otras infecciones por protozoos.* La NTZ mostró efectividad contra *E. histolytica/dispar* en estudios clínicos realizados en Egipto y México con tasas de curación entre 69% y 96%. En algunos de estos trabajos, también se observaron tasas de curación de 97% a 100% para *B. hominis*, de 100% para *I. belli*, de 77% para *B. coli* y de 71% para *C. cayetanensis*. Un informe de casos demostró la resolución de la infección por Microsporidias (*E. bienewisi*) en un paciente con sida.

#### *Infecciones por helmintos*

*Nematodos intestinales.* La NTZ es efectiva en la infección por *A. lumbricoides*.

Un estudio aleatorizado, realizado en niños entre 1 y 11 años en Perú, demostró tasas similares de reducción de huevos en materia fecal con NTZ (89%) y albendazol (91%). El mismo ensayo mostró mayor tasa de curación de *T. trichiura* con NTZ (89%) que con albendazol (58%). Otros trabajos demostraron que la eficacia de NTZ contra *Ascaris lumbricoides* en gran medida depende de la carga parasitaria intestinal: 100% con < 2 000 huevos/g de materia fecal, 82% con 2 000 a 10 000 huevos/g y 48% con > 10 000 huevos/g. La eficacia contra *T. trichiura* también depende de la carga parasitaria. También se observaron buenos resultados frente a *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis* y *Enterobius vermicularis*.

*Cestodos intestinales.* Los estadios adultos de cestodos que colonizan el intestino son muy sensibles a NTZ. En un estudio se logró la curación de 22 casos de infección por *T. saginata* con una dosis única de 25 mg/kg y 18 casos de infección por *H. nana* luego de una dosis única de 50 mg/kg. La NTZ demostró eficacia similar a la de NTZ con praziquantel, el tratamiento clásico para la infección por *H. nana*.

La infección por estadios larvarios de los cestodos es más difícil de curar. La actividad clínica de NTZ contra el estadio larvario de *Echinococcus* aún debe ser determinada. Además, no hay publicaciones sobre el tratamiento de la infección por *T. solium*.

*Trematodos.* Se obtuvieron buenos resultados en estudios en niños y adultos con infección por *Fasciola hepática*. Por lo tanto, se recomienda un esquema de 7 días con NTZ para la fasciolosis.

#### *Infecciones bacterianas*

Un estudio efectuado en 142 adultos internados con infección por *C. difficile* mostró una tasa de respuesta de 89.5% luego de 8 días de tratamiento con NTZ (500 mg 2 veces/día) frente a 82.4% con metronidazol (250 mg 4 veces/día).

#### *Actividad antiviral*

En 2005 se inició un estudio con NTZ como monoterapia en pacientes con hepatitis C crónica. El análisis de los primeros 20 pacientes incluidos mostró que 50% de aquellos tratados con 500 mg de NTZ 2 veces/día, administrados con alimentos, presentaron niveles séricos indetectables de ARN de virus de hepatitis C luego de 24 semanas de tratamiento frente a ninguno de los pacientes del grupo que recibió placebo.

## Seguridad y tolerabilidad

La NTZ demostró ser segura y es muy bien tolerada en las dosis recomendadas. La TZX no inhibe las enzimas CYP. En los estudios con NTZ efectuados en seres humanos no se informaron eventos adversos significativos. Los efectos colaterales suelen ser leves y transitorios, relacionados principalmente con el tracto gastrointestinal (dolor abdominal, diarrea y náuseas).

## Conclusiones

El amplio espectro de acción de la NTZ incluye parásitos protozoarios, helmintos intestinales, bacterias anaerobias y virus. Esta droga representa el único tratamiento efectivo conocido contra la criptosporidiosis. Además, la NTZ es equivalente a metronidazol para la giardiasis y es eficaz en la amebiasis, ciclosporiasis, isosporosis y microsporidiosis; esto sugiere que puede ser empleada como terapia empírica para la diarrea crónica y podría representar una importante opción terapéutica para pacientes sensibilizados a sulfonamidas.

La eficacia de la NTZ es equivalente a los benzimidazoles para el tratamiento de las infecciones por *Ascaris* y *Trichuris*. Más recientemente, demostró ser altamente eficiente para el tratamiento de la diarrea y enteritis por *C. difficile* y se observó acción antiviral en pacientes con hepatitis C.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de los siguientes parásitos es un nematodo?

- A. *Tenia*.
- B. *Giardia*.
- C. *Ascaris*.
- D. *Schistosoma*.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● OPTIMIZACION DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EN INFECCIONES DEL PIE EN PACIENTES DIABETICOS

Pittsburgh, EE.UU.

La mayoría de las infecciones leves a moderadas del pie en pacientes diabéticos las causan bacterias grampositivas y pueden tratarse en forma ambulatoria; en tanto que las formas graves suelen ser polimicrobianas y requerir internación y tratamiento con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa e intervención quirúrgica.

Drugs 67(2):195-214, 0 2007

*Autores:*

Rao N, Lipsky BA

*Institución/es participante/s en la investigación:*

University of Pittsburgh Medical Center

*Título original:*

Optimising Antimicrobial Therapy in Diabetic Foot Infections

Título en castellano:

Optimización de la Terapia Antimicrobiana en Infecciones de Pie Diabético

## Introducción

Las infecciones del pie en pacientes diabéticos son una importante causa de morbimortalidad. La principal causa de internación relacionada con la diabetes mellitus (DBT) en los EE.UU. son las úlceras infectadas o isquémicas, que representan un 25% de estas internaciones. La infección suele aparecer luego de un traumatismo o ulceración del pie. Esta secuencia es la causa más común de amputación no traumática de miembros inferiores. La terapia antimicrobiana adecuada debe combinarse con la atención óptima de la herida, incluyendo intervenciones quirúrgicas en caso necesario.

## Fisiopatología

Cualquier infección de localización inframaleolar en un paciente diabético se considera infección de pie diabético, e incluye paroniquia, celulitis, fascitis necrotizante, gangrena infecciosa, tendinitis séptica, artritis séptica y osteomielitis. La lesión que conduce con mayor frecuencia a infección es la úlcera del pie. El factor más común que predispone a la ulceración del pie es la neuropatía periférica, que se acompaña de trastornos sensoriales, motores y autonómicos. Un factor secundario que favorece o agrava la infección es la enfermedad vascular periférica. El traumatismo mínimo pero repetido o la presión excesiva sobre un pie deformado que carece de óptima sensibilidad conducen a la ruptura de la barrera cutánea, en especial en un miembro isquémico; esto permite que las bacterias que colonizan la piel alcancen el tejido celular subcutáneo. En este contexto, muchos microorganismos no virulentos o un número pequeño de patógenos virulentos pueden causar infección invasiva, en especial en pacientes con una respuesta inmune local o sistémica deficiente. Los trastornos metabólicos e inmunológicos relacionados con la DBT conducen a la alteración de las respuestas inmunitarias específicas y no específicas. En general, la infección no es causa pero, con frecuencia, es consecuencia de la ulceración. La curación de la infección no cura la úlcera.

## Microbiología

Los cocos grampositivos son los organismos que colonizan la piel e infectan las heridas del pie en pacientes diabéticos. Los patógenos aislados con mayor frecuencia en sujetos con infecciones agudas de pie diabético no tratados recientemente con antibióticos comprenden *S. aureus*, pero también especies coagulasa negativos y, en menor medida, estreptococo beta hemolítico. En los pacientes con úlceras crónicas o que recibieron tratamiento previo son más frecuentes las infecciones polimicrobianas, que incluyen bacterias gramnegativas. En sujetos con infecciones graves, en especial con un miembro isquémico, suelen observarse bacterias anaerobias. La infección por *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) constituye un problema creciente en las infecciones del pie en sujetos diabéticos. Varios estudios sugieren que la evolución de estas infecciones es peor en presencia de SAMR. Otros microorganismos también pueden aislarse de las infecciones del pie en la diabetes, como *Enterococcus* spp y *Pseudomonas aeruginosa*, que pueden requerir cobertura antibacteriana específica. Estos agentes suelen ser parte de la flora de las infecciones de pie y de la infección mixta o, más frecuentemente, son gérmenes colonizantes. No obstante, cabe destacar que organismos relativamente avirulentos pueden tornarse verdaderos patógenos en infecciones de pie diabético. Debe considerarse el tratamiento antibiótico específico contra estas bacterias en caso de aislamiento repetido o de muestras asépticas de tejidos profundos, en altos recuentos de colonias en ausencia de otros patógenos o cuando el paciente se encuentre inmunocomprometido.

## Diagnóstico

Las heridas abiertas están colonizadas por microorganismos, por lo que el diagnóstico de la

infección es clínico y se basa en la presencia de secreción purulenta o al menos 2 signos de inflamación. Sólo las úlceras que presentan infección clínica requieren una adecuada obtención de muestras para cultivos y selección de la antibioticoterapia. Un estudio reciente realizado en Texas, EE.UU., señaló que 56% de las úlceras de pie diabético muestran signos clínicos de infección al momento de la presentación. Para la obtención de muestras para cultivo de úlceras se recomienda la realización de curetaje. En caso de secreción purulenta, se sugiere la aspiración de material; además, otras recomendaciones incluyen biopsia de tejidos profundos o de infecciones óseas y la obtención de hemocultivos en pacientes con compromiso sistémico.

Los criterios que sugieren que el resultado de los cultivos representa infección más que colonización incluyen crecimiento bacteriano  $> 10^5$  organismos por gramo de tejido, crecimiento de un microorganismo en cultivo puro, aislamiento repetido del mismo microorganismo, crecimiento de un organismo en muestras obtenidas de tejidos profundos en un contexto de inflamación y secreción purulenta, extendido con tinción de Gram con presencia de neutrófilos y microorganismos compatibles con los que desarrollaron en el cultivo.

La incidencia de compromiso óseo en pacientes con infección de pie diabético es de aproximadamente 20%, pero suele alcanzar hasta dos tercios de los casos en las infecciones graves. Las lesiones óseas no infecciosas (pie de Charcot) deben diferenciarse de aquellas de etiología infecciosa. Los hallazgos clínicos que sugieren osteomielitis comprenden la presencia de úlcera sobre hueso, de larga data y profunda, que no se cura luego de 6 semanas a pesar del empleo de antibióticos, drenaje apropiado y adecuado manejo de la herida, y eritrosedimentación acelerada o altos niveles de proteína C reactiva.

En los estadios iniciales de la osteomielitis, las radiografías pueden ser normales. El método de imágenes de preferencia para infecciones de hueso y tejidos blandos es la resonancia magnética nuclear. El método estándar para el diagnóstico de infección ósea es la obtención de muestras de tejido óseo para los estudios histopatológicos y cultivos. Cuando no se realiza cirugía, las muestras pueden obtenerse mediante aspiración o biopsia percutánea a través de piel no infectada.

## **Tratamiento**

La estrategia terapéutica comprende evaluar la necesidad de internación, antibioticoterapia apropiada, evaluación del compromiso vascular, debridamiento quirúrgico de ser necesario y descarga de peso en lesiones causadas por presión.

El empleo de terapia antimicrobiana tópica en la herida abierta infectada presenta la ventaja del empleo de dosis relativamente bajas del agente mientras se obtienen altos niveles en el sitio de la infección. Esta terapia puede emplearse en heridas abiertas con infecciones leves (superficial con celulitis limitada). Los autores identificaron 9 estudios que compararon los resultados del tratamiento con varias preparaciones tópicas para úlceras de pie diabético. No observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución clínica con ningún agente tópico en particular.

La absorción gastrointestinal de la mayoría de los antibióticos orales para tratar infecciones por cocos grampositivos (penicilinas, cefalosporinas y macrólidos) suele ser subóptima. Dos agentes antianaerobios orales –metronidazol y clindamicina– presentan buena biodisponibilidad. Las fluoroquinolonas tienen alta biodisponibilidad oral y excelente actividad contra bacterias gramnegativas aerobias y las más nuevas cubren mayor espectro, que incluye la mayoría de los grampositivos (diferentes de SAMR) y anaerobios. En caso de infecciones leves a moderadas, el tratamiento puede iniciarse con antibióticos por vía oral o pasar de un esquema inicial de tratamiento parenteral a oral.

Requieren terapia parenteral los pacientes en los que la vía oral no es apropiada, que deben recibir un antibiótico no disponible por vía oral o que presentan infecciones graves. En la mayoría de los casos se emplea la vía intravenosa (IV) pero la ceftriaxona puede administrarse por vía intramuscular, al menos durante pocas dosis. La comparación de varios estudios clínicos no mostró superioridad de un esquema sobre otros. Los autores señalan que en un estudio efectuado en 52 pacientes con infecciones de pie diabético muy graves, resistentes a antibacterianos convencionales, el agregado de fosfomicina por vía IV incrementó la probabilidad de preservación del miembro.

### **Estrategia terapéutica de las infecciones de pie en el paciente diabético**

Las recomendaciones de la IDSA están basadas en la opinión de expertos más que estudios controlados y aleatorizados. La mayoría de los esquemas de tratamiento iniciales son empíricos.

Las infecciones leves a moderadas suelen ser causadas predominantemente por grampositivos (*S. aureus* y estreptococo beta hemolítico) y pueden tratarse en forma ambulatoria con antibióticos por vía oral de espectro reducido, como dicloxacilina o cefalexina. En caso de alta prevalencia de SAMR, debe considerarse la posibilidad de infección hospitalaria (vancomicina, linezolid, daptomicina) o extrahospitalaria (clindamicina, doxiciclina, cotrimoxazol). En presencia de enterococos debe considerarse el tratamiento con amoxicilina y, ante *P. aeruginosa*, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam, cefoperazona, ceftazidima o cefepime o imipenem/cilastatina o meropenem.

En caso de infecciones crónicas graves y polimicrobianas se sugiere terapia inicial de amplio espectro con actividad contra grampositivos, gramnegativos y anaerobios. El resultado de los cultivos debe ser de utilidad para adecuar posteriormente el esquema antibiótico. Las infecciones graves requieren internación. Además del tratamiento antibacteriano, los pacientes deben recibir adecuado control glucémico y tratamiento de otras alteraciones metabólicas.

La duración de la terapia antibacteriana, requerida para diversos tipos de infecciones de pie diabético, no ha sido estudiada adecuadamente. El *IDSA Diabetic Foot Infection Guidelines Committee* recomendó que un esquema de 1 a 2 semanas suele ser suficiente en caso de infecciones leves a moderadas, mientras que las infecciones más graves pueden requerir 3 o 4 semanas de tratamiento. En caso de osteomielitis, la duración del tratamiento depende del grado de resección ósea. Cuando el hueso infectado no es resecado quirúrgicamente, la terapia debe durar 4 a 6 semanas.

### **Conclusión**

La infección es la complicación más grave de las afecciones del pie en los pacientes diabéticos y, en la actualidad, la causa más común de amputación de miembros inferiores en el mundo desarrollado. Algunas úlceras con infección leve pueden ser tratadas con antibacterianos tópicos y la mayoría de tipo leve a moderado, en forma ambulatoria con agentes orales. Las formas graves suelen requerir terapia por vía IV de amplio espectro, al menos en el inicio. Los patógenos más comunes en las infecciones del pie diabético son los cocos grampositivos aerobios. La incidencia de SAMR está en aumento, por lo que debe considerarse en especial si el paciente no mejora con la terapia antibacteriana inicial.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuáles son los patógenos aislados con mayor frecuencia en pacientes con infecciones agudas de pie diabético no tratados recientemente con antibióticos?**

- A. *S. aureus*.
- B. *Estafilococo coagulasa negativo*.
- C. *Streptococo beta hemolítico*.
- D. Todas son correctas.

**Respuesta Correcta**

## ● **NUEVOS AGENTES ACTIVOS *IN VITRO* FRENTE A 110 CEPAS TOXIGENICAS DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

Maywood, EE.UU.

El presente estudio evaluó la actividad *in vitro* de distintos agentes frente a *Clostridium difficile*. La necesidad de estudiar otros antimicrobianos se debe al aumento en la incidencia y gravedad de esta infección y a la aparición de otros microorganismos resistentes.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 51(8):2716-2719, Ago 2007

*Autores:*

Hecht DW, Galang MA, Gerding DN

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Loyola University Medical Center

*Título original:*

In Vitro Activities of 15 Antimicrobial Agents against 110 Toxigenic *Clostridium Difficile* Clinical Isolates Collected from 1983 to 2004

*Título en castellano:*

Actividad *in Vitro* de 15 Agentes Antimicrobianos frente a 110 Cepas Toxigénicas de *Clostridium difficile* Recolectadas entre 1983 y 2004

### **Introducción**

La principal causa infecciosa de diarrea intrahospitalaria en pacientes que utilizaron antibióticos previamente es el *Clostridium difficile*. Las drogas de elección para tratar la diarrea asociada con *C. difficile* (DACD) son vancomicina y metronidazol; sin embargo, recientemente se ha informado el aumento en el índice y la gravedad de la DACD, mayor gravedad del cuadro y mayor fracaso terapéutico luego del tratamiento con metronidazol. Además, los Centers for Disease Control and Prevention no recomiendan el uso de vancomicina en estos casos para prevenir la emergencia de enterococos y estafilococos resistentes a ésta. Por lo tanto, es necesario investigar nuevas drogas activas frente a *C. difficile*.

Actualmente, se evalúa la OPT-80 (conocida previamente como tiacumicina B), droga mínimamente absorbible, para el tratamiento de la DACD. El tinidazol, análogo estructural de metronidazol, tiene una biodisponibilidad del 100%, menor número de efectos adversos pero similar actividad *in vitro* frente a *C. difficile*, en tanto que rifalazil y rifaximina son derivados de rifamicina y se encuentran en investigación como drogas activas frente a DACD. La ramoplanina es un lipoglucodepsipéptido con escasa absorción a nivel del tubo digestivo, con buena actividad *in vitro* frente a *C. difficile*. Recientemente, en un ensayo prospectivo y aleatorizado, se comparó la nitazoxanida con metronidazol para el tratamiento de la DACD.

Otras drogas de amplio espectro que podrían tener impacto en el tratamiento de este trastorno serían doripenem –un carbapenem– y tigeciclina, una gliciliciclina. El objetivo del presente trabajo fue comparar la actividad *in vitro* de estos agentes frente a un amplia variedad de cepas toxigénicas de *C. difficile*.

### **Materiales y métodos**

Se seleccionaron cepas de *C. difficile* de acuerdo con las consideraciones de singularidad temporal, geográfica y genética mediante análisis de endonucleasas de restricción para identificar cepas de una colección internacional de más de 6 000 aislamientos efectuados desde 1983 hasta 2004,



provenientes de los EE.UU., Sudamérica y Europa. Las cepas de los EE.UU. provinieron de 7 estados del norte, noreste y de la región central del país. Las cepas ATCC 25285 (*Bacteroides fragilis*), ATCC 19741 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) y ATCC 700058 (*C. difficile*) fueron probadas como controles.

Se probaron los siguientes antibióticos: OPT-80, metronidazol, tinidazol, levofloxacina, doripenem, gatifloxacina, moxifloxacina, vancomicina, rifalazil, rifaximina, ramoplanina, meropenem, tigeciclina, nitazoxanida y tizoxanida. Además, estos fármacos se probaron con diferentes concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Los autores siguieron las pautas establecidas por el Clinical Laboratory Standards Institute y utilizaron el método de dilución en agar de referencia de anaerobios para las pruebas de sensibilidad.

## Resultados

Todos los antibióticos analizados tuvieron una CIM dentro de los rangos de control de calidad. Todas las cepas de *C. difficile* fueron inhibidas por concentraciones de metronidazol = 0.5 µg/ml (100% susceptibles) y el total, menos una cepa, fue inhibido por concentraciones de vancomicina de 4 µg/ml, perteneciente a un paciente de 84 años como parte de un estudio realizado en 1983. Rifalazil y rifaximina fueron los agentes más activos in vitro frente a *C. difficile* al inhibir el crecimiento de colonias con las concentraciones más bajas (= 0.0019 a 0.009 µg/ml); nitazoxanida y tizoxanida tuvieron similar actividad in vitro frente a todas las cepas analizadas, mientras que OPT-80 también tuvo buena actividad frente a todas las cepas de *C. difficile*. Ramoplanina presentó mayor actividad in vitro que vancomicina con una CIM90 de 0.5 µg/ml. Doripenem y meropenem tuvieron buena actividad con una CIM90 de 2.0 µg/ml, en tanto que la fluoroquinolona con mayor actividad frente a *C. difficile* fue levofloxacina, con una CIM = 32 µg/ml. Sin embargo, los aislamientos con CIM = 32 µg/ml se encontraron sólo desde 1990.

## Discusión

Los autores evaluaron la actividad de 15 antibióticos frente a distintas cepas de *C. difficile*, incluidos los que se utilizan en la actualidad como tratamiento para la DACD. Los 110 aislamientos fueron susceptibles a metronidazol. Según el presente estudio, los derivados de rifamicina (rifalazil y rifaximina) fueron los agentes más activos frente a *C. difficile*. Algunos ensayos previos demostraron la eficacia de rifalazil para curar y prevenir recaídas de DACD en hámster; en tanto que en un estudio italiano, rifaximina también demostró tener buena actividad in vitro frente a *C. difficile* en 9 de 10 pacientes con DACD. Sólo 3 cepas de *C. difficile* tuvieron CIM elevadas (> 256 µg/ml); 2 de ellas provenían de la Argentina en 1998 y 1 de Chicago en 1995.

El presente estudio demostró que las concentraciones relativamente bajas de agentes estructuralmente relacionados como nitazoxanida y tizoxanida son necesarias para inhibir la aparición de *C. difficile* (CIM90: 0.125µg/ml). Según un estudio prospectivo, aleatorizado y realizado a doble ciego, la nitazoxanida tiene eficacia similar que el metronidazol, lo que confirmaría la eficacia clínica consistente con estos resultados de sensibilidad in vitro.

Otros agentes antimicrobianos evaluados tuvieron actividad variable frente a los aislamientos de *C. difficile*. Meropenem y doripenem tuvieron actividad in vitro, frente a las cepas de *C. difficile*, dentro de un rango estrecho (0.5 µg/ml a 4 µg/ml). La eficacia de tigeciclina fue similar a metronidazol; no obstante, existe escasa información clínica respecto de este agente en relación con el riesgo de DACD. Las fluoroquinolonas tuvieron CIM elevadas para *C. difficile* y fueron las menos activas in vitro. De acuerdo con las cepas evaluadas en el presente estudio, el resto de las drogas tuvieron CIM similares en los últimos 21 años.

En conclusión, varios agentes nuevos, como otros utilizados generalmente para el tratamiento de la diarrea por *C. difficile*, tienen muy buena a excelente actividad y se justifica una evaluación de su eficacia clínica para el tratamiento de la DACD.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuáles fueron los agentes más activos frente a *C. difficile*?

- A. Rifalazil.
- B. Rifaximina.
- C. Meropenem.
- D. Las 2 primeras son correctas.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● EL TRATAMIENTO INICIAL CON MACROLIDOS MEJORA LA EVOLUCION DE LA NEUMONIA EXTRAHOSPITALARIA

Farmington, EE.UU.

La administración temprana de un antibiótico macrólido en pacientes con neumonía extrahospitalaria y septicemia se asocia con menor mortalidad a los 30 días y con menor riesgo de reinternación al mes del alta.

Chest 131(2):466-473, Feb 2007

*Autores:*

Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler DW  
*Institución/es participante/s en la investigación:*  
University of Connecticut School of Medicine

*Título original:*

Antibiotics for Bacteremic Pneumonia: Improved Outcomes with Macrolides but not Fluoroquinolones

*Título en castellano:*

Antibióticos para la Neumonía Bacteriémica. Mejor Evolución con los Macrólidos pero no con las Fluoroquinolonas

### Introducción

La neumonía es una infección muy frecuente y potencialmente grave: se estima que aproximadamente el 10% de los afectados fallecen en el transcurso de los 30 días que siguen al comienzo de los síntomas. Todavía no existen criterios unánimes en relación con el mejor tratamiento antibacteriano empírico de la neumonía extrahospitalaria (NEH) y se discute cuál es el mejor agente contra las infecciones por microorganismos atípicos. Varios trabajos de observación mostraron una mejoría en la evolución cuando se utilizan antibióticos eficaces contra estos gérmenes; por su parte, las normas vigentes recomiendan su utilización. Sin embargo, una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados y controlados no mostró tal beneficio. Tampoco se ha podido establecer con certeza si el tratamiento mencionado es útil en pacientes con NEH y septicemia cuando participan bacterias atípicas. En este trabajo se analizó el efecto de la terapia contra gérmenes atípicos en pacientes internados por NEH; también se evaluó la relación entre el tratamiento antibiótico inicial y la evolución en un amplio grupo de pacientes, beneficiarios del sistema Medicare. En particular, se compararon las fluoroquinolonas y los macrólidos.

### Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes dados de alta con el diagnóstico de NEH, septicemia o insuficiencia

respiratoria entre 1998 y 2001. Se excluyeron aquellos con infección por hongos y los que no recibieron tratamiento antibiótico en las primeras 24 horas de internación. Se estableció septicemia cuando se aisló en sangre un microorganismo en las primeras 36 horas de internación. El tratamiento antibiótico provisional pudo incluir macrólidos, fluoroquinolonas o tetraciclinas solos o en combinación con otros fármacos que no son eficaces en las infecciones por gérmenes atípicos. Se consideró terapia concordante cuando el patógeno aislado fue sensible al antibiótico utilizado. Se efectuó un análisis de variables múltiples para conocer la relación entre las características del tratamiento, la mortalidad, la duración de la internación, el índice de reinternación y el alta.

## Resultados

Se evaluaron 2 209 pacientes, 1 140 internados entre 1998 y 1999 y 1 069 entre 2000 y 2001. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus*, otras especies de estreptococo, *E. coli* y otros bacilos entéricos gramnegativos. Levofloxacina, ceftriaxona, cefotaxima, cefuroxima y la combinación de amoxicilina más ácido clavulánico fueron los antibióticos más utilizados como monoterapia. Las combinaciones de antibacterianos más comunes fueron azitromicina más ceftriaxona y esta última más levofloxacina.

Los pacientes de los 2 períodos fueron semejantes; sin embargo, el porcentaje de sujetos que recibió antibióticos en las primeras 8 horas de internación y el uso de fármacos contra microorganismos atípicos fue mayor en la cohorte asistida entre 2000 y 2001.

Los pacientes que no recibieron medicación contra gérmenes atípicos no tuvieron mayor riesgo de internación en salas de cuidados intensivos, fueron ligeramente de más edad y tendieron a presentar un índice de gravedad (PSI [pneumoniae severity index]) más alto. El tratamiento con 2 o más antibióticos y la terapia concordante durante las primeras 24 horas fueron más comunes en los sujetos que recibieron agentes contra microorganismos atípicos. La mortalidad a los 30 días fue inferior en los pacientes que recibieron tratamiento contra estos gérmenes; sin embargo, la mortalidad intrahospitalaria, la duración de la internación, el destino del paciente después de la internación y el índice de reinternación no fueron diferentes en aquellos que recibieron antibióticos contra patógenos atípicos.

La duración de la permanencia en el hospital y el destino del paciente al alta no fueron variables afectadas por el tipo de terapia. El tratamiento inicial con fármacos eficaces contra gérmenes atípicos se asoció con reducción del índice de mortalidad a los 30 días y del riesgo de reinternación al mes. Asimismo, el tratamiento antibiótico concordante, la terapia antibacteriana inicial, el PSI y la monoterapia al comienzo fueron parámetros predictivos de evolución. El 62% de los enfermos con PSI de clase V, el 60% de los de clase IV y el 56% de los de clases I a III recibieron tratamiento inicial con 2 o más antibióticos. El modelo que evaluó la asociación entre el tratamiento con un único antibiótico y la mortalidad sólo se realizó en pacientes con PSI de clase V. En estos casos no se observó una asociación significativa entre el tratamiento con un único fármaco y la mortalidad. Cuando el efecto del tratamiento se clasificó según la clase de antibióticos, sólo los macrólidos presentaron una asociación significativa con cualquiera de las variables de evolución. En comparación con los pacientes que no recibieron agentes contra los microorganismos atípicos, los tratados con macrólidos tuvieron una disminución sustancial del riesgo de mortalidad intrahospitalaria (odds ratio [OR]: 0.59,  $p = 0.01$ ), de la mortalidad a los 30 días (OR: 0.61,  $p = 0.007$ ) y del índice de reinternación a los 30 días del alta (OR: 0.591,  $p = 0.004$ ). Por el contrario, no se registraron asociaciones significativas entre las fluoroquinolonas o las tetraciclinas y la evolución.

Cuando el análisis se limitó a los pacientes que provenían de instituciones se observó la misma tendencia en relación con la mortalidad intrahospitalaria, la mortalidad a los 30 días y el uso de macrólidos. No obstante, el efecto no fue estadísticamente significativo, tal vez por el escaso número de enfermos con estas características. En los pacientes infectados por otras especies de estreptococos (no *S. pneumoniae*), por especies de *Haemophilus* y por *M. catarrhalis* (gérmenes que por lo general son menos sensibles a los macrólidos) también se detectó el mismo efecto sobre la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 30 días; empero, la magnitud de la significación estadística también se atenuó. La terapia con macrólidos durante 96 horas o más se acompañó por una mejoría sustancial de la mortalidad a los 30 días en comparación con los pacientes que no recibieron este tipo de medicación.

## Discusión

El trabajo presente revela que muchos factores se asocian en forma independiente con una mejor evolución en los sujetos con NEH y bacteriemia. La gravedad de la patología y la terapia inicial concordante son algunos de los parámetros de influencia. El tratamiento con un macrólido, aunque no con una fluoroquinolona, se acompañó por menor índice de mortalidad y de reinternación a los 30 días. A diferencia de lo que se registró en otros estudios, pero en coincidencia con los hallazgos de algunas investigaciones, la monoterapia también se acompañó por menor índice de mortalidad. Sin embargo, este fenómeno no se produjo en los pacientes con NEH más grave. Se estima que aproximadamente el 20% de los enfermos con NEH tiene infección primaria por un germen atípico; la mayoría de los pacientes son tratados en forma empírica. No obstante, una revisión sistemática y un metaanálisis de trabajos controlados no encontraron beneficio asociado con el tratamiento contra gérmenes atípicos. Por este motivo, las recomendaciones en cuanto a la terapia empírica aún son debatidas y muchos profesionales indican monoterapia con antibióticos beta lactámicos. Algunas investigaciones revelaron una mortalidad más baja en los pacientes con neumonía por neumococo y septicemia tratados con macrólidos más beta lactámicos, una situación que todavía no tiene explicación precisa. Sin embargo, añaden los autores, debe considerarse la posibilidad de infección mixta (un fenómeno sugerido por estudios serológicos) y la actividad no antimicrobiana de los macrólidos. Si bien tanto las fluoroquinolonas como los macrólidos son muy eficaces contra microorganismos atípicos, los últimos ejercen efectos inmunomoduladores. Los resultados de estudios efectuados en pacientes con fibrosis quística y con panbronquiolitis difusa avalan la eficacia clínica de este efecto no antimicrobiano.

Los estudios también mostraron que el beneficio asociado con los macrólidos es mayor cuanto mayor es la duración de la terapia. El efecto favorable relacionado con la azitromicina (uno de los macrólidos más utilizados) obedecería a su larga vida media.

Aunque los hallazgos de la presente investigación no son suficientes para establecer recomendaciones definitivas, el estudio muestra que el tratamiento con macrólidos se asocia con mejor evolución clínica en los pacientes con NEH. En conclusión, los resultados respaldan el uso de macrólidos en estos pacientes incluso cuando se identifica otro tipo de microorganismo. En estos casos, el tratamiento que incluye un macrólido mejora la evolución. Las observaciones, aunque insuficientes por ahora, avalan la realización de estudios en mayor escala para establecer el papel preciso que desempeñan estos antibióticos en el tratamiento de los pacientes con NEH. De hecho, la neumonía es una de las infecciones más frecuentes y una causa importante de mortalidad.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de los siguientes antibióticos se asocia con mejor evolución en los pacientes con neumonía extrahospitalaria y bacteriemia?**

- A. Fluoroquinolonas.**
- B. Macrólidos.**
- C. Beta lactámicos.**
- D. Todos ellos.**

**Respuesta Correcta**

## ● TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS, UNA INFECCION FRECUENTE EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Boston, EE.UU.

La onicomicosis es una infección muy común en personas de edad avanzada. Aunque por lo general es asintomática, debe ser tratada para evitar complicaciones. La terbinafina es la droga de elección en los sujetos con onicomicosis por dermatofitos.

Drugs & Aging 24(4):293-302, 0 2007

*Autores:*

Loo DS

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Boston University School of Medicine

*Título original:*

Onychomycosis in the Elderly: Drug Treatment Options

*Título en castellano:*

Onicomicosis en Personas de Edad Avanzada: Opciones de Terapia Farmacológica

### **Epidemiología y prevalencia**

La onicomicosis (OM) es la enfermedad más frecuente de las uñas. Su frecuencia aumenta con la edad y se estima que aproximadamente el 20% de los sujetos de más de 60 años presenta OM. El 90% de las infecciones es atribuible a dermatofitos (*Trichophyton rubrum*; *T. mentagrophytes*), el 8% obedece a otros hongos (*Aspergillus* y *Fusarium*) y el 2% estaría ocasionado por *Candida*. La OM de las uñas de los pies casi siempre es ocasionada por dermatofitos, mientras que la de las uñas de las manos más frecuentemente es ocasionada por levaduras.

### **Tipos clínicos de OM**

Existen 4 tipos de OM: subungueal distal y lateral –la forma clínica más común, subungueal proximal–, blanca superficial y candidiasis. Estas características clínicas son útiles para orientar el diagnóstico etiológico, para estimar el estado inmunitario del huésped y para indicar el mejor tratamiento.

La OM distal y lateral es, sin duda, la forma clínica más común; por lo general, el agente etiológico es *T. rubrum*. Las uñas tienen un color amarillento y hay hiperqueratosis subungueal y onicólisis. La OM blanca superficial suele ser ocasionada por *T. mentagrophytes*. La OM subungueal proximal por lo general se observa en pacientes con sida o con otros estados de inmunosupresión, aunque también puede detectarse en inmunocompetentes. *Candida albicans* es el hongo más común en la OM de las manos, especialmente en uñas dañadas de antemano. Puede asociarse con candidiasis mucocutánea crónica o con paroniquia crónica. Las características clínicas de la OM por *Candida* no suelen ser tan típicas.

### **Métodos diagnósticos**

La presencia de uñas distróficas no es un hallazgo suficientemente sensible ni específico, de manera tal que los estudios de laboratorio son esenciales para confirmar el diagnóstico. El examen histológico de la muestra obtenida de la uña suele efectuarse con ácido peryódico de Schiff; este procedimiento se asocia con una sensibilidad del 98.8%. El examen con hidróxido de potasio tiene una sensibilidad algo inferior. El cultivo es el procedimiento menos sensible.

### **Indicaciones de tratamiento**

La OM suele ser asintomática y muchas veces pasa inadvertida. No es una enfermedad grave y no suele interferir con las actividades cotidianas. Aunque no todos los pacientes deben ser tratados, las uñas infectadas constituyen un reservorio de hongos con la posibilidad de diseminación del agente patógeno y con aparición de otras lesiones micóticas. Además, las uñas enfermas pueden causar dolor o molestias en la movilidad y, en los pacientes con diabetes, con antecedente de celulitis y con insuficiencia venosa crónica periférica, la OM puede ser la puerta de entrada de una infección bacteriana secundaria.

### **Factores predictivos de escasa respuesta al tratamiento y de recurrencia**

Es importante detectar de antemano la presencia de factores asociados con fracaso terapéutico o recidiva; asimismo, las características del paciente y de la infección deben ser tenidas en cuenta en el momento de elegir la terapia sistémica o tópica. En la OM lateral, el engrosamiento de la uña y la distrofia son algunos de los factores que predicen escasa respuesta al tratamiento en sujetos de todas las edades. En pacientes de edad avanzada, la enfermedad vascular periférica, la diabetes, la inmunosupresión o el traumatismo también son factores que complican la terapia eficaz.

### **Medicaciones disponibles**

Se dispone de fármacos para uso por vía oral (terbinafina, itraconazol y fluconazol) y tópico (útiles cuando el compromiso de la uña se limita a los dos tercios distales). En general, los fármacos sistémicos se asocian con índices de curación micológica superiores al 50%; además, algunos tienen la ventaja de que se pueden utilizar en pulsos, por ejemplo durante una semana, varios meses seguidos.

Las lacas para aplicación tópica están indicadas cuando no hay compromiso de la matriz de la uña. El ciclopirox al 8% se prescribe en la OM por dermatofitos; se asocia con un índice de curación de aproximadamente el 34%. El fármaco debe aplicarse diariamente durante 48 semanas y la uña debe ser removida mensualmente. La amorolfina al 5% está indicada en la OM causada por dermatofitos, levaduras y hongos; se asocia con un índice de curación micológica del 60% a 76%. Este fármaco debe aplicarse 1 o 2 veces por semana durante 6 meses en la OM de las manos y durante 1 año en la de las uñas de los pies.

### **Parámetros de evolución (curación micológica, clínica y total)**

La curación micológica es la negativización del examen microscópico y del cultivo a pesar de que las uñas persistan con alteraciones morfológicas. Los estudios incluyeron distintos parámetros para evaluar la mejoría, de manera tal que es muy difícil comparar un trabajo con otro y determinar la eficacia de los agentes disponibles. La curación clínica es la desaparición de las lesiones morfológicas, mientras que la curación total se define en presencia de una "uña libre de enfermedad". En esta revisión el autor eligió como parámetro evolutivo la curación micológica.

### **Estudios de tratamiento de OM en sujetos de edad avanzada**

Un estudio abierto, aleatorizado y a simple ciego comparó la eficacia del itraconazol y de la terbinafina en 101 pacientes de 60 años o más. La mitad recibió terbinafina en dosis de 250 mg por día durante 12 semanas (continuas), mientras que la otra mitad fue tratada con itraconazol, 200 mg 2 veces por día, 1 semana por mes (3 pulsos). Al sexto mes, el 26% de los pacientes tratados con terbinafina y el 45% de los que recibieron itraconazol debieron recibir ciclos adicionales de terapia. A los 18 meses, los índices de curación micológica fueron del 64% y 62.7%, respectivamente, mientras que la eficacia clínica resultó del 62% y 60.8%, en igual orden. Cinco pacientes tratados con terbinafina refirieron efectos adversos gastrointestinales y cutáneos, mientras que 7 de los que fueron tratados con itraconazol presentaron manifestaciones digestivas, cutáneas, sedación y elevación de las enzimas hepáticas. Todos los efectos adversos fueron leves y reversibles. Sin embargo, en opinión del autor, 18 meses no es un tiempo suficiente para establecer la eficacia del tratamiento a largo plazo ni la posibilidad de recurrencia.

En un subanálisis de pacientes de 65 años o más se evaluó la utilidad de la remoción de la uña en combinación con el tratamiento farmacológico. En el estudio, el objetivo principal de análisis fue determinar la eficacia y la seguridad de la terbinafina en sujetos ancianos.

El 64% de los pacientes sometidos sólo a farmacoterapia tuvo curación micológica, el 41.3% presentó curación clínica y el 28% logró la curación completa hacia la semana 48 de tratamiento.

En el grupo sometido a remoción y tratamiento médico, los porcentajes fueron 63.4%, 53.7% y 39%, respectivamente. Los efectos adversos más comunes asociados con el uso de terbinafina fueron las náuseas, la sinusitis, las artralgias y la hipercolesterolemia. No se detectaron interacciones farmacológicas a pesar de que el 64% de los pacientes recibía simultáneamente antihipertensivos, el 25% tomaba hipoglucemiantes y el 47% estaba tratado con hipolipemiantes.

### **Fármacos por vía oral para el tratamiento de la OM por dermatofitos**

La información en conjunto sugiere que la terbinafina es la droga de elección para el tratamiento de la OM por dermatofitos. Un metanálisis de 36 estudios clínicos controlados reveló índices de curación micológica del 76% en pacientes que recibieron terbinafina, del 63% en los tratados con pulsos de itraconazol, del 59% en los que recibieron itraconazol continuo y del 48% en los tratados con fluconazol. Todos estos fármacos son costosos, de manera tal que la relación entre costo y eficacia es muy importante a la hora de seleccionar un agente determinado. A los 4 años, la terbinafina se asoció con una eficacia del 63% a 77% y el itraconazol continuo con el 76%. La curación a los 3 años con el itraconazol en pulsos fue del 47%. El fluconazol en dosis de 150 mg 1 vez por semana se acompañó de un índice de mejoría al año y medio del 81%.

### **Agentes por vía oral para la OM por *Candida***

El papel de *C. albicans* en la OM es discutible. Si bien diversas especies de *Candida* son patógenos primarios en individuos con compromiso inmunitario (pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, candidiasis mucocutánea, inmunosupresión iatrogénica) no parecen ser patogénicas cuando se las cultiva a partir de material ungueal en sujetos inmunológicamente normales. En conjunto, los estudios sugieren que la infección por *Candida* podría ser secundaria o presentarse simultáneamente con la infección por dermatofitos, no reconocida inicialmente. Un estudio en 44 pacientes con OM por *Candida* mostró que la terapia en pulsos con itraconazol (400 mg por día durante 1 semana de cada mes) se asoció con un índice de curación micológica del 100%. La terbinafina, en dosis de 250 mg por día, se asoció con curación micológica del 83.3% en los sujetos tratados durante 3 meses y del 100% en los tratados durante 6 meses.

### **Agentes por vía oral para otros hongos (no dermatofitos)**

Debido a que son infecciones infrecuentes no se dispone de abundante información. Una revisión de 59 sujetos con infección por *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* y *Aspergillus*, entre otros, mostró índices menores de curación con las drogas convencionales para uso sistémico. Las lacas ungueales, en cambio, produjeron mejores resultados.

### **Papel de la terapia combinada**

La utilización de terbinafina o itraconazol en combinación con laca de amorolfina al 5% o ciclopirox al 8% puede elevar el índice de curación micológica o clínica. Asimismo, la terapia combinada puede ser especialmente útil en pacientes con determinados factores de riesgo, que respondieron mal al tratamiento o que presentaron recurrencias. Sin embargo, no se dispone de información a largo plazo en relación con esta modalidad de tratamiento.

### **Perfil de seguridad y evaluación**

Ocasionalmente, la terbinafina y el itraconazol pueden causar hepatotoxicidad, de modo tal que no están indicados en pacientes con enfermedad hepática activa o crónica. En opinión del autor, en sujetos sin estos antecedentes no está indicada la determinación de enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento.

El itraconazol es un fuerte inhibidor del sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 3A4; por lo tanto, puede asociarse con elevación de la concentración plasmática de drogas que habitualmente se utilizan en personas de edad avanzada, entre ellas, antiarrítmicos, benzodiazepinas, antagonistas de los canales de calcio, estatinas e hipoglucemiantes. El itraconazol está contraindicado en pacientes tratados con midazolam, triazolam, lovastatina y simvastatina porque el riesgo de eventos cardiovasculares graves aumenta considerablemente.

Por el contrario, la terbinafina es un inhibidor del CYP2D6 y por ello se asocia con un riesgo sustancialmente más bajo de interacciones farmacológicas.

## Conclusión

Los pacientes de edad avanzada tienen factores de riesgo particulares que los predisponen a una mala respuesta al tratamiento de la OM. Sin embargo, es importante tratar la enfermedad en sujetos ancianos y diabéticos para evitar infecciones bacterianas secundarias. La terbinafina es la droga de elección para la OM por dermatofitos, ya que se asocia con los índices más altos de curación, con el riesgo más bajo de interacciones farmacológicas y con menor costo. En las OM por *Candida* o por otros agentes no hay indicios de que una terapia sea superior a otra. Las lacas para uso local no son convenientes en pacientes de edad avanzada por la incomodidad del tratamiento; sin embargo, pueden ser útiles en sujetos con OM blanca superficial, concluye el autor.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál es el tratamiento de elección de la onicomicosis en personas de edad avanzada?**

- A. Itraconazol por vía oral.
- B. Terbinafina por vía oral.
- C. Amorolfina al 5% en aplicación tópica.
- D. Ciclopirox al 8% por vía tópica.

### Respuesta Correcta

---

## ● REGIMENES AHORRADORES DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA Y RIESGO DE EFECTOS METABOLICOS: ESTUDIO ACTG A5095

Honolulu, EE.UU.

Se evaluaron los cambios producidos en los parámetros metabólicos y perímetros corporales (cintura, cadera y brazo) tras el inicio del tratamiento con regímenes ahorradores de IP en pacientes VIH positivos sin tratamiento previo.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS) 44(5):540-550, Abr 2007

*Autores:*

Shikuma CM, Yang Y, Gulick RM

*Institución/es participante/s en la investigación:*

University of Hawaii at Manoa

*Título original:*

Metabolic Effects of Protease Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimens Given as Initial Treatment of HIV-1 Infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095)

*Título en castellano:*

Efectos Metabólicos de los Regímenes Ahorradores de Inhibidores de la Proteasa para el Tratamiento Inicial de la Infección por VIH-1 (Estudio Clínico de SIDA A5095)



## Microrresumen

En el presente estudio clínico multicéntrico –*AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) 5095–, se evaluaron los cambios producidos en los parámetros metabólicos y perímetros corporales (cintura, cadera y brazo) tras el inicio del tratamiento con regímenes ahorradores de IP en pacientes VIH positivos sin tratamiento previo.

### Introducción

Los pacientes que reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) presentan trastornos metabólicos como dislipidemia, insulinoresistencia y cambios en la distribución de la grasa corporal. Las probables consecuencias metabólicas a largo plazo constituyen un factor importante para la elección de las drogas antirretrovirales iniciales. Los primeros inhibidores de la proteasa (IP) producían importantes alteraciones de los niveles de triglicéridos (TG), de colesterol total (CT) y del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), sin modificar el perfil del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Los últimos IP introducidos en el mercado –entre ellos, atazanavir– no se asocian con grandes alteraciones del perfil metabólico. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI [*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) también alteran el perfil metabólico de estos pacientes.

En el presente estudio clínico multicéntrico –*AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) 5095–, se evaluaron los cambios producidos en los parámetros metabólicos y perímetros corporales (cintura, cadera y brazo) tras el inicio del tratamiento con regímenes ahorradores de IP en pacientes VIH positivos sin tratamiento previo, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos para recibir tratamiento con efavirenz (EFV), zidovudina (ZDV) y lamivudina (3TC) con o sin abacavir (ABC).

### Métodos

*ACTG A5095*. En este estudio, controlado, a doble ciego y aleatorizado, se compararon 3 regímenes ahorradores de IP como tratamiento inicial del VIH-1: ZDV/3TC/ABC; ZDV/3TC + EFV; y ZDV/3TC/ABC + EFV. Fueron incluidos pacientes infectados por VIH-1 sin tratamiento previo y con carga viral > 400 copias/ml. Aquellos que recibieron ZDV/3TC/ABC fueron retirados tempranamente del estudio debido a que se observó mayor tasa de fracaso virológico y luego, aquellos que mantenían una carga viral < de 200 copias/mL, fueron invitados a incorporarse a un grupo de evaluación de la eficacia virológica del EFV o tenofovir (TDF) sumado al triple esquema nucleósido.

*Análisis metabólicos*. Se controlaron los niveles plasmáticos de TG, glucemia, LDLc y HDLc, insulina y lactato, y se registraron los perímetros corporales (cintura, cadera, brazo y muslo) en todos los participantes, al ingreso del estudio y cada 24 semanas. Los autores compararon los cambios metabólicos y corporales presentados durante las 96 semanas de estudio en los tres grupos de pacientes.

*Métodos estadísticos*. Para la evaluación de los datos, se empleó el análisis por intención de tratar. Los cambios producidos dentro de cada grupo fueron analizados con la prueba de Wilcoxon. También se emplearon otras pruebas; entre ellas, la de Kruskal-Wallis, la prueba exacta de Fisher, de  $\chi^2$ , y de Wald. Todos los valores de *p* se establecieron a 2 colas, sin ajuste por pruebas múltiples. Los análisis se realizaron con el *software* SAS versión 9.1. Los pacientes que al inicio del estudio o durante éste se encontraban en tratamiento hipolipemiente o antidiabético fueron excluidos de los análisis comparativos. Los valores promedio de lípidos ajustados por edad y sexo al inicio y en la semana 96 fueron comparados con los parámetros de la población general estadounidense.

### Resultados

#### *Características basales*

Entre marzo de 2001 y noviembre de 2002 se incluyeron 1 147 individuos como parte del estudio ACTG A5095. La mediana de seguimiento de los dos grupos tratados con EFV fue de 144 semanas (2.8 años), la del grupo que recibió 3 nucleósidos, de 36 semanas y la del correspondiente al régimen intensificado, de 79 semanas. Al ingreso, los participantes presentaron un recuento de

CD4 promedio de 240 células/mm<sup>3</sup> y un promedio de carga viral (log<sub>10</sub> copias/ml) de 4.86. El 81% de los participantes eran varones; el 43% de la población eran blancos no hispanos; el 33% eran negros no hispanos; y el 22%, hispanos independientemente de la raza. La edad promedio de la población fue de 37 años. Las muestras analizadas provinieron principalmente de sujetos de raza blanca (p = 0.005). No se registraron diferencias significativas en los parámetros corporales o metabólicos iniciales entre los grupos estudiados. El 40.4% de los participantes fumaba al ingresar al estudio; este porcentaje se redujo al 36.5% en la semana 96.

#### *Medicación metabólica concomitante y diagnóstico clínico durante el estudio*

Al ingreso, 25 participantes estaban medicados con hipoglucemiantes. Durante las siguientes 96 semanas, 8 pacientes comenzaron a recibir esta medicación. A su vez, 17 pacientes estaban medicados con hipolipemiantes al ingresar al estudio y 72 iniciaron tratamiento hipolipemiante durante las siguientes 96 semanas. Se informaron 3 casos de acidosis láctica y la muerte de un paciente coinfectado con el virus de la hepatitis C.

#### *Cambios de la glucemia e insulinoresistencia*

Se observó durante las primeras 24 semanas del estudio un aumento moderado de los niveles de glucemia y el índice de HOMA (insulinoresistencia) en todos los grupos evaluados. Ambos grupos tratados con EFV presentaron aumento de la glucemia (sin diferencia significativa entre grupos; p > 0.047) según los análisis de la semana 0 a la 96. Los pacientes tratados con el régimen intensificado de ZDV/3TC/ABC + TDF no presentaron cambios significativos en los valores de glucemia en las mediciones efectuadas entre las semanas 24 y 96; sin embargo, aquellos que recibieron intensificación consistente en ZDV/3TC/ABC + EFV tuvieron un leve aumento, no significativo, de la glucemia y el HOMA (ACLARAR?)(sin diferencias significativas entre los grupos).

#### *Cambios en los niveles de lípidos*

Durante las primeras 24 semanas, el grupo que recibió ZDV/3TC/ABC no mostró cambios significativos en los niveles de TG y LDLc. No obstante, los 2 grupos que recibieron EFV presentaron un aumento significativo de los parámetros lipídicos (TG, CT, LDLc y HDLc). Los análisis de la semana 0 a 96 revelaron un incremento leve de los parámetros lipídicos en ambos grupos tratados con EFV, sin diferencias significativas entre ellos. Los análisis provenientes de los regímenes de intensificación durante las semanas 24 a 96 señalan que con TDF no hubo cambios significativos en ningún parámetro lipídico, en tanto que con EFV hubo incrementos modestos en los todos los parámetros lipídicos evaluados (P < 0.004).

#### *Cambios en los niveles de lactato*

Todos los grupos presentaron aumentos en los niveles de lactato durante las primeras 24 semanas de estudio, sin diferencias significativas entre ellos. Entre las semana 0 y 96, ambos grupos tratados con EFV presentaron un aumento de los niveles de lactato (p < 0.001), sin diferencias significativas entre ellos. A partir de la semana 24, no se registraron incrementos significativos en los niveles de lactato con el agregado de EFV o TDF.

#### *Mediciones corporales*

Los participantes tratados con EFV presentaron un incremento en todas las mediciones (abdominal, cadera, muslo, brazo) durante las primeras 48 semanas de estudio, con posterior estabilización del peso y el perímetro abdominal y retorno a los valores iniciales del perímetro de la cadera, muslo y brazo. En ningún grupo se registraron cambios significativos en el índice de masa corporal al inicio, en las semanas 24 y en la 96. Durante el tratamiento de intensificación con EFV o TDF (semanas 24 a 96), se observó un descenso significativo del perímetro del brazo en los pacientes tratados con EFV. No se registraron diferencias significativas en las otras determinaciones.

#### *Parámetros metabólicos según las pautas de tratamiento y la población general*

Los valores lipídicos al ingreso del estudio y en la semana 96 ajustados por edad y sexo fueron superiores a la norma estadounidense establecida para la población general. Al ingreso, los participantes tuvieron niveles promedio de TG más elevados que la población general y fueron aun más altos a la semana 96; en cambio, los valores promedio de LDLc y HDLc al ingreso fueron inferiores a las normas vigentes para la población estadounidense, mejoraron durante el estudio y

fueron más bajos aún en la semana 96.

La presencia de 3 de las siguientes anormalidades componen los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico según el *National Cholesterol Education Program* (NCEP): obesidad abdominal (perímetro abdominal mayor de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres), hipertrigliceridemia ( $> 150$  mg/dl), HDLc  $< 40$ mg/dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres, glucemia en ayunas  $> 110$  mg/dl y presión arterial  $> 130/85$  mm Hg.

Antes de iniciar la TARGA, la población en estudio presentó índices menores de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y obesidad abdominal en comparación con la población general. Luego de 96 semanas de tratamiento, se observó una tendencia a la "normalización" de los valores de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, bajo HDLc y perímetro abdominal respecto de los valores del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) y un aumento porcentual de pacientes con hipertrigliceridemia. El porcentaje de participantes con síndrome metabólico en la semana 96 fue similar al registrado en la población general.

## Discusión

El objetivo del presente trabajo fue comparar los efectos metabólicos del EFV respecto de los análogos nucleósidos. Durante las primeras 24 semanas, se observó un aumento en los niveles de glucemia, insulinemia y lactato en todos los grupos tratados. A su vez, se produjeron aumentos moderados de lípidos en los pacientes tratados con EFV respecto del grupo que recibió el esquema con tres nucleósidos (ZDV/3TC/ABC).

La similitud de los cambios observados en todos los grupos en la glucemia, el nivel de ácido láctico y la insulinoresistencia sugieren que estos cambios se deben más a los efectos directos del esquema con nucleósidos o al eficaz control de la replicación del VIH que a la influencia del EFV. El aumento de los niveles de lactato observado con los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI [*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]) se debe a la toxicidad mitocondrial. Los pocos casos de acidosis láctica notificados durante el estudio concuerdan con lo registrado en otros trabajos de investigación. Los cambios en la glucemia se mantuvieron dentro de parámetros aceptables según las normas vigentes, con un aumento promedio de 87 mg/dl al inicio del estudio a 94 mg/dl en la semana 96. No obstante, estos cambios deben tenerse en cuenta como factores de riesgo independientes para el diagnóstico de diabetes tipo 2 en jóvenes. Además, se ha informado que hay asociación entre la duración del tratamiento con NRTI e insulinoresistencia; es posible que las 96 semanas de estudio no hayan sido suficientes para evaluar el impacto a largo plazo de estas drogas sobre la regulación glucémica.

La infección por VIH genera por sí misma dislipidemia (reducción del HDLc y LDLc y aumento de TG). Los primeros IP aumentaban los niveles de TG, LDLc y CT y mantenían el HDLc sin cambios significativos. Los IP más recientes (atazanavir) causan menos alteraciones metabólicas. Los esquemas de antirretrovirales con NNRTI elevan los niveles de TG y LDLc y HDLc.

Los niveles lipídicos tuvieron incrementos moderados en todos los grupos. Los pacientes tratados con EFV presentaron mayores alteraciones lipídicas respecto de aquellos tratados con NRTI. Los aumentos del CT y HDLc fueron mayores en el grupo tratado con EFV en comparación con el de ZDV/3TC/ABC. Sin embargo, la magnitud de estos incrementos fue tal que se observaron descensos similares en el índice CT/HDLc en los 3 grupos.

El grupo tratado con ZDV/3TC/ABC no presentó efectos en los niveles de LDLc a corto plazo (24 semanas), mientras que el que recibió EFV tuvo aumentos importantes en los niveles de colesterol. La falta de elevación de los niveles de LDLc fue informada previamente en otras investigaciones. Los niveles de LDLc, luego de 96 semanas de tratamiento, estuvieron por encima del valor basal. No obstante, estos valores fueron inferiores a los recomendados por las normas del NHANES e indica que los regímenes con antirretrovirales ahorradores de IP no elevan los niveles de LDLc por encima de lo observado en personas no infectadas por VIH. En cambio, los niveles de TG basales se encontraron por encima de los niveles recomendados por las normas vigentes y se elevaron más luego de las 96 semanas de tratamiento. Al inicio del estudio, el porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia fue comparable a los establecidos por el NHANES, pero se elevó marcadamente en la semana 96. En conjunto, estos resultados sugieren que los trastornos lipídicos de importancia en pacientes infectados con VIH tratados con esquemas ahorradores de IP radican más en el aumento de TG y los niveles bajos de HDLc (aunque éstos mejoran) que en el incremento del LDLc.

La patogénesis de estos trastornos lipídicos luego de iniciada la TARGA es compleja y parcialmente conocida. Los pacientes con VIH en TARGA tienen un índice aumentado de lipólisis, con aumento de ácidos grasos libres. La hipertrigliceridemia se asocia con lipodistrofia secundaria a VIH e insulinoresistencia. Los autores no hallaron correlación entre los niveles de TG y cambios en los perímetros corporales, pero sí observaron que hubo asociación entre TG y el índice de HOMA. Los niveles disminuidos de HDLc se asocian con marcadores de enfermedad por VIH avanzada (carga viral elevada, bajo recuento de CD4 y antecedentes de enfermedad marcadora de sida en individuos sin TARGA).

La adición de ABC al régimen de ZDV/3TC + EFV no mostró diferencias significativas en los parámetros metabólicos estudiados. El régimen intensificado con TDF no se asoció con cambios en ningún parámetro metabólico, mientras que el régimen intensificado con EFV produjo aumentos moderados de niveles lipídicos. Los aumentos del CT y HDLc fueron tan marcados en el grupo tratado con EFV que no se observaron cambios en el índice de CT/HDLc entre los grupos tratados con EFV y TDF.

Se registró un elevado porcentaje de fumadores entre los participantes. El índice de fumadores de este estudio (36.5%) supera al de aquellos entre los 25 y 44 años referido por el *Center for Diseases Control* (CDC) en el año 2003 (28.4%).

La solidez del trabajo se basa en el gran número de participantes incluidos en la cohorte y la uniformidad de los fármacos nucleósidos utilizados que permitió establecer los efectos del EFV y ABC. Entre las limitaciones del estudio, los autores mencionan que no se extendieron las conclusiones más allá del contexto de las drogas antirretrovirales utilizadas.

En conclusión, los 3 grupos tratados con esquemas ahorradores de IP (ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC + EFV y ZDV/3TC/ABC + EFV) tuvieron aumentos moderados de la glucemia e insulinoresistencia luego de 24 semanas de tratamiento, sin diferencias significativas entre los grupos. Los pacientes tratados con regímenes que incluyeron EFV presentaron elevaciones moderadas de los diversos componentes del perfil lipídico estudiados en comparación con los pacientes tratados con un esquema triple de NRTI.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuáles son los trastornos lipídicos más importantes observados en esquemas ahorradores de inhibidores de la proteasa (IP)?**

- A. *Disminución de TG, aumento de HDLc y aumento de LDLc.*
- B. *Aumento de TG, aumento de HDLc y aumento de LDLc.*
- C. *Aumento de TG, disminución de HDLc.*
- D. *Ninguna es correcta.*

**Respuesta Correcta**

---

## ● ACTUALIZACION SOBRE HERPES ZOSTER

Londres, Reino Unido

El herpes zóster es una manifestación clínica de la reactivación de la infección latente por varicela zóster. Constituye una causa de considerable morbilidad, especialmente en los ancianos, y puede ser mortal en los pacientes inmunocomprometidos.

BMJ 334(7605):1211-1215, Jun 2007

*Autores:*

Wareham DW, Breuer J

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Queen Mary's School of Medicine and Dentistry

*Título original:*

Herpes Zoster

*Título en castellano:*

Herpes Zóster

### **Introducción**

El herpes zóster es la manifestación clínica de la reactivación de la infección latente por el virus varicela zóster. Constituye una causa de considerable morbilidad, especialmente en los ancianos, y puede ser fatal en los pacientes inmunocomprometidos. El dolor causado por esta enfermedad puede ser muy intenso y debilitante, con gran impacto en la calidad de vida e importantes costos económicos. En este trabajo, los autores realizaron una revisión de la enfermedad y plantean una guía práctica para el manejo del herpes zóster y sus secuelas.

### **¿Qué es el herpes zóster?**

El herpes zóster es una erupción exantemática y dolorosa, usualmente unilateral, causada por el virus varicela zóster. Este generalmente persiste alojado en forma asintomática en los ganglios de las raíces dorsales de aquellas personas que han tenido varicela, y se reactiva de su estado de latencia en aproximadamente el 25% de los casos. El virus viaja a través de las fibras nerviosas sensitivas y genera lesiones vesiculares en el dermatoma innervado por el nervio afectado. El herpes zóster es más común en sujetos con disminución de la respuesta inmune mediada por células, entre los cuales se encuentran los pacientes ancianos, con linfomas, en tratamiento prolongado con corticoides y aquellos infectados por VIH. A diferencia del herpes simple, no se conocen factores disparadores.

### **¿Qué tan común es el herpes zóster en la práctica general?**

Los estudios realizados en la población general muestran que la incidencia del herpes zóster aumenta con la edad desde aproximadamente 2-3/1 000 pacientes al año en personas de 50 años y hasta 8/1 000 pacientes al año en aquellos mayores de 70 años.

### **¿Cuáles son las manifestaciones clínicas?**

La replicación y la transmisión del virus en los nervios y la piel conducen a los síntomas característicos de la enfermedad, el dolor y la erupción cutánea. En algunos pacientes, la erupción es precedida por una fase prodrómica que dura entre 48 y 72 horas, que consiste en dolor punzante y parestesias en la región del nervio afectado. A veces, esto puede llegar a confundirse con episodios de angina de pecho, colecistitis aguda o cólicos renales, de acuerdo con el

dermatoma comprometido. La erupción del herpes zóster es típicamente vesicular, afecta un solo dermatoma y dura de 3 a 5 días hasta que las lesiones se convierten en pústulas y luego en costras.

En los pacientes inmunocompetentes, los sitios más frecuentes de reactivación son los nervios torácicos, seguidos por la rama oftálmica del nervio trigémino, el cual puede progresar hasta involucrar las estructuras del ojo. Si el virus afecta la rama mucocutánea del VII par craneal, el cual inerva el pabellón auricular y un lado de la lengua, o al VIII par craneal, la aparición de lesiones en el pabellón auricular, la parálisis facial y los síntomas auditivos y vestibulares asociados, se conocen como síndrome de Ramsay Hunt.

### **¿Cómo se diagnostica el herpes zóster?**

Usualmente el diagnóstico es clínico. Sin embargo, el zóster inicial o de las regiones sacra y cervical podría ser difícil de diferenciar del herpes simple. En estos casos, el diagnóstico puede ser confirmado mediante el envío de muestras de las costras para un análisis virológico, pero el tratamiento no debería dilatarse hasta la confirmación de los resultados.

La reactivación del virus varicela zóster en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos que han sido sometidos a trasplante de médula ósea o de algún órgano sólido, podrían involucrar el intestino, el hígado u otras vísceras. A pesar de que la característica erupción cutánea metamérica es común, algunos casos se presentan con dolor abdominal y sin erupción cutánea. En casos de ausencia de erupción cutánea, el diagnóstico puede ser confirmado por la detección del virus en sangre mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

### **¿Qué tan grave es el herpes zóster?**

La erupción se acompaña de dolor importante, que en algunos pacientes no cede incluso después de meses o años. Este dolor prolongado asociado al zóster, usualmente definido como dolor persistente por más de 4 meses luego de que la erupción cutánea ha desaparecido, se conoce como neuralgia posherpética, y es la complicación más frecuente del herpes zóster. El dolor puede ser debilitante, exacerbado por el roce y puede conducir a la depresión, pérdida del empleo y el aislamiento social. Se han propuesto algunos factores de riesgo para esta complicación: edad mayor de 50 años, sexo femenino, presencia de pródromos, erupción cutánea diseminada o grave, dolor intenso en la fase aguda y virus detectable mediante PCR.

### **¿Cómo se trata el herpes zóster?**

Muchos estudios han comparado distintos tratamientos, con el objetivo de conseguir la reducción de la intensidad del dolor, ya sea de la fase aguda o de la neuralgia posherpética.

#### *Antivirales sistémicos*

Los metaanálisis y los ensayos aleatorizados y controlados sugieren que el tratamiento con drogas antivirales orales como el aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir, iniciado dentro de las primeras 72 horas del comienzo de la erupción cutánea, reducen la gravedad y la duración del dolor agudo, así como la incidencia de neuralgia posherpética. La brivudina, un análogo de los nucleósidos, ha mostrado ser tan efectivo como el famciclovir, pero superior al aciclovir con respecto a la curación de las lesiones agudas y a la reducción de la incidencia de neuralgia posherpética. La farmacocinética de los antivirales orales difiere considerablemente; por lo tanto, debería tenerse en cuenta la capacidad del paciente de adherirse a un régimen de múltiples dosis al seleccionar un agente determinado para el tratamiento. La terapia con antivirales es efectiva en un estadio temprano cuando el virus aún se replica. Debería darse a pacientes que se presentan dentro de las 72 horas del inicio de la erupción cutánea y a todos aquellos sujetos mayores de 50 años en los que se observan nuevas vesículas o complicaciones. El herpes zóster oftálmico debería tratarse siempre con antivirales y controlarse además con un oftalmólogo. Asimismo, el herpes zóster visceral requiere de la inmediata internación hospitalaria y tratamiento con aciclovir por vía intravenosa en dosis de 10 mg/kg cada 8 horas o 30 mg/kg/día.

### *Corticosteroides*

El agregado de prednisolona por vía oral al tratamiento con aciclovir ha demostrado reducir el dolor, acelerar la cicatrización de las lesiones y permitir el retorno más rápido a las actividades diarias. Este tratamiento también debería ser considerado para los pacientes ancianos con dolor intenso e invalidante.

A pesar de que los corticoides por vía oral son beneficiosos en el ataque agudo, no han demostrado tener un efecto en la prevención de la neuralgia posherpética. El papel que desempeñan los corticoides en el manejo del herpes zóster es discutible y se esperan los resultados de alguna revisión sistemática acerca de su eficacia en la neuralgia posherpética.

### *Antidepresivos tricíclicos*

Estas drogas han sido utilizadas por largo tiempo en el tratamiento de los dolores neuropáticos crónicos. Su uso en la fase aguda del herpes zóster en los pacientes ancianos ha sido evaluado en un ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo acerca de la amitriptilina. Los efectos sobre la reducción del dolor agudo no fueron estudiados, pero se ha comunicado una disminución en la prevalencia de la neuralgia posherpética a los 6 meses.

### *Otras drogas*

Pese a que los analgésicos opioides y los antiinflamatorios no esteroideos son utilizados ampliamente en el tratamiento de los síndromes dolorosos agudos, solamente la oxicodona y el tramadol han sido objeto de ensayos clínicos para el manejo del herpes zóster. La oxicodona reduce el dolor agudo, pero no existen pruebas que demuestren su eficacia en la prevención de la neuralgia posherpética. Por el contrario, el tramadol es eficaz en el tratamiento de esta última, pero no ha sido estudiado para el tratamiento agudo. Un estudio aleatorizado y controlado ha demostrado que la gabapentina reduce el dolor agudo causado por el herpes zóster.

### *Tratamiento del zóster oftálmico agudo*

El herpes zóster que afecta la primera rama del nervio trigémino es particularmente agresivo y debe ser tratado con antivirales incluso si han transcurrido más de 72 horas del inicio de los síntomas. Las drogas antivirales deberían ser acompañadas por cremas oftálmicas y corticoides.

### *Tratamiento de la neuralgia posherpética*

Se han planteado varias recomendaciones de acuerdo con una revisión sistemática realizada por un comité de expertos de la *American Academy of Neurology*. Los antidepresivos tricíclicos, la gabapentina, la pregabalina, la oxicodona, la morfina y los parches de lidocaína fueron todos clasificados como moderada a altamente efectivos. Los tratamientos que consisten en estimulación eléctrica transcutánea y la acupuntura también fueron evaluados y demostraron ser ineficaces.

### **¿Se puede prevenir el herpes zóster?**

Una vacuna de virus vivos atenuados ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención de varicela en niños y fue introducida en el calendario de vacunación de los EE.UU. a partir de 1996. Se ha encontrado también que la vacuna fue eficaz para reducir el número de casos de herpes zóster en pacientes mayores de 60 años y la incidencia de neuralgia posherpética.

### **Investigación actual**

El herpes zóster y la neuralgia posherpética representarán importantes problemas clínicos en el futuro inmediato. Varias áreas necesitan ser investigadas, entre las cuales se encuentran el desarrollo de biomarcadores para identificar a las personas con riesgo de presentar neuralgia posherpética. La investigación acerca de la patogénesis molecular del virus varicela zóster y los mecanismos que provocan la latencia ayudarán al diseño de agentes antivirales más eficaces y al desarrollo de vacunas inactivas para su uso en pacientes inmunocomprometidos.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuáles son las características clínicas del síndrome de Ramsay Hunt?**

- A. Afección de la rama oftálmica del nervio trigémino.*
- B. Afección de la rama oftálmica del nervio trigémino más parálisis facial.*
- C. Lesiones del pabellón auricular, parálisis facial y síntomas auditivos y vestibulares asociados.*
- D. Afección de la rama oftálmica del nervio trigémino más síntomas auditivos.*

**Respuesta Correcta**