



Volumen 9, Número 2, Julio 2006

Resúmenes SIIC

● ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C

Durham, EE.UU.

En este estudio los autores evalúan la seguridad y eficacia de un novel tratamiento para enfermos portadores crónicos de VHC.

Journal of Hepatology 44(1):88-96, Ene 2006

Autores:

McHutchison J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

The Duke Clinical Research Institute and Division of Gastroenterology, Duke University Medical Center

Título original:

A Phase I Trial of an Antisense Inhibitor of Hepatitis C Virus (ISIS 14803), Administered to Chronic Hepatitis C Patients

Título en castellano:

Ensayo Clínico de Fase 1 con un Inhibidor Antisense del Virus de la Hepatitis C (ISIS 14803) Administrado a Pacientes con Hepatitis C Crónica

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una causa común de hepatopatía crónica, cirrosis y enfermedad hepática terminal que requiere trasplante y que afecta a 170 millones de personas en el mundo. Además, existen proyecciones que indican que esta situación se acrecentará en los próximos años.

Actualmente se emplea con cierto éxito terapéutico interferón pegilado asociado a ribavirina pero constantemente se buscan innovaciones terapéuticas para mejorar la relación costo-beneficio del tratamiento.

La terapia con antisense se basa en el empleo de ácidos nucleicos, generalmente oligonucleótidos, con el fin de interrumpir el proceso de traslación del ARN objetivo. Uno de estos nucleótidos es el ISIS 14803, que se complementa con la región de inicio de la traslación dentro de los ribosomas y puede reducir el ARN VHC. Esta molécula también contiene 5-metilcitosina, que tiene efecto antiinflamatorio.

En este estudio se evalúa la seguridad y la eficacia de ISIS 14803 en portadores de VHC considerados malos candidatos para el tratamiento estándar.

Material y métodos

Este es un estudio abierto, monocéntrico, donde cohortes de 3 pacientes fueron tratadas con dosis escalonadas (0.5, 1.0, 2.0 o 3.0 mg/kg) de ISIS 14803. La dosis de la medicación fue administrada en infusión intravenosa durante 2 horas. Cada paciente recibió la dosis inicial seguida de una semana de período de lavado. Luego los pacientes recibieron dosis trisemanales durante 4 semanas y fueron luego evaluados por un período adicional de 2 meses. Luego de completar el tratamiento de la

Fueron incluidos 28 pacientes portadores de infección crónica por VHC, documentada por la presencia de anticuerpos anti-VHC en suero y niveles cuantificables de ARN VHC, que no eran candidatos apropiados para recibir tratamiento con esquemas basados en interferón, incluyendo a quienes no habían respondido a esta terapéutica.

Quienes presentaban hepatopatías descompensadas o crónicas o coinfección con VHB o HIV fueron excluidos, al igual que quienes padecían comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, neurológicas, autoinmunes o tiroideas clínicamente significativas. En todos los pacientes incorporados al estudio se había efectuado una biopsia hepática que mostraba hepatitis crónica, presentaban adecuados niveles de hemoglobina (> 11 g/dl) y recuento de plaquetas $> 100\,000/\text{mm}^3$ y creatininemia, bilirrubina y recuento de glóbulos blancos dentro de límites normales.

Se efectuaron evaluaciones de seguridad y eficacia. Antes de iniciar el tratamiento, y luego con frecuencia semanal, se determinaron hemograma, análisis de orina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, fracciones del complemento (C3a, C5a y Bb). Antes y después de la primera dosis individual se determinaron niveles plasmáticos de interferón (IFN-gamma), factor de necrosis tumoral alfa (TNF) e interleuquina 4 (IL-4). Se determinó el ARN VHC cuantitativo mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) con un límite de detección de 100 copias/ml. Se efectuó análisis genotípico del VHC y se evaluó la farmacocinética de ISIS y su excreción urinaria tras administración oral o subcutánea utilizando, para determinarlo, electroforesis en gel.

Resultados

Se incorporaron 28 pacientes de mediana edad, en su mayoría varones, que cumplían con los criterios de admisión en el estudio; 20 de ellos recibieron tratamiento intravenoso, en tanto que 8 recibieron tratamiento por vía subcutánea.

Todos presentaban elevaciones de los niveles de transaminasas así como de ARN VHC. Veinticuatro de los 28 pacientes habían sido previamente rotulados como sin respuesta al interferón. La dosis máxima de ISIS utilizada inicialmente fue de 2 mg/kg debido a que se decidió reducirla por la elevación de las cifras de transaminasas (ALT) observadas en 2 pacientes. Un tercer paciente también presentó elevación de enzimas hepáticas pero ninguno de los tres mostró secuelas en el seguimiento a largo plazo. Las siguientes cohortes de pacientes recibieron dosis escalonadas de 1, 2 y 3 mg/kg; esta última dosis se administró una vez que se supo con certeza de la inocuidad individual de las dosis inmediatamente inferiores. Los individuos admitidos a quienes se les administró ISIS por vía subcutánea recibieron dosis de 0.5, 1 y 2 mg/kg.

Tres pacientes que recibieron dosis de 2 mg/kg mostraron reducción de ARN VHC mayores a 1 unidad de logaritmos; ninguno de quienes recibieron cualquiera de los otros niveles de dosis mostraron reducciones semejantes. La reducción del ARN VHC en esos 3 individuos se asoció con elevación en los niveles de ALT.

El patrón de reducción de los niveles de ARN VHC difirió en esos 3 individuos. En uno, la reducción se inició y progresó paulatinamente luego del inicio del tratamiento con un régimen de 3 veces por semana, alcanzando niveles bajos en 45 días; en otro paciente, la reducción se produjo luego de la séptima dosis de 1 mg/kg y alcanzó su nadir luego de 44 días. En el último paciente de la serie los niveles de ARN VHC inicialmente se elevaron para recién bajar luego de recibida la última dosis de ISIS.

Estos pacientes que vieron reducirse su ARN VHC y otros 2 más presentaron elevaciones de ALT que alcanzaron un pico de entre 411 y 830 U/l. En cada uno de ellos esta elevación tuvo características distintivas. Junto con la elevación de ALT se observó, en estos mismos 5 individuos, elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la gamma glutamil transpeptidasa, sin modificaciones en los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina.

No se observaron modificaciones en ninguna de las restantes variables de laboratorio estudiadas. Tres pacientes refirieron fatiga y cefalea durante el período de elevación de transaminasas séricas; dos pacientes refirieron náuseas.

En un paciente se efectuó biopsia hepática 22 días después del pico de elevación de transaminasas. La histopatología demostró la presencia de un intenso infiltrado inflamatorio en los espacios portales. Otra biopsia se efectuó en otro paciente 222 días después de uno de los picos de ALT. Esta mostró hepatitis periportal sin signos de hepatotoxicidad. Más allá de las elevaciones de ALT, el tratamiento con ISIS se toleró bien y, con exclusión de los fenómenos irritativos en sitios de administración subcutánea, los síntomas más frecuentemente relatados fueron cefalea ($n = 25$), fatiga ($n = 15$), dolor ($n = 9$), náuseas y artralgias ($n = 6$, cada una) seguidos por mialgias, dispepsia, diarrea y constipación. No se observaron modificaciones anormales en los otros parámetros bioquímicos y no hubo abandonos de tratamiento asociados con eventos adversos.

La administración endovenosa de este oligonucleótido produjo una $C_{m\acute{a}x}$ que se obtuvo al momento del fin de la infusión y la vida media de distribución fue de alrededor de 40 a 70 minutos. La $C_{m\acute{a}x}$ tras la administración subcutánea fue 4 a 13 veces más baja pero el área bajo la curva (ABC) fue de 45% a 110% de la obtenida por la vía endovenosa. No se observaron fenómenos de acumulación de la droga; se excretó por la orina < 3% de la dosis administrada.

Discusión

Este primer estudio con tratamiento antisense en VHC fue ideado para evaluar principalmente su patrón de seguridad; excepto por el aumento en los niveles de ALT observado en algunos individuos, el perfil de seguridad de ISIS 14803 es similar al de otros oligonucleótidos. Se destacaron los efectos inespecíficos y las manifestaciones locales en los sitios de administración subcutánea, que fueron reacciones leves y bien toleradas.

Los cinco pacientes que mostraron elevación de los valores de ALT cursaron dicho evento en forma asintomática. Esta elevación de ALT es única para fármacos de este tipo ya que ello no había sido comunicado durante el uso de drogas de su género tanto en humanos como en animales.

El hallazgo de un proceso inflamatorio periportal demostrado en una única muestra de tejido hepático obtenido por biopsia del órgano podría sugerir que el fármaco, por su conocido efecto proinflamatorio, podría ser la causa de la elevación de las transaminasas.

No existen asimismo indicios para sospechar la etiología autoinmune del compromiso hepático temporario asociado a la droga ensayada y no hubo modificaciones en los niveles de IL-4, TNF o IFN en ninguno de los casos que hicieran sospechar que estas citoquinas proinflamatorias jugaran un papel principal.

Para los autores es muy llamativo el hecho de que tres pacientes hayan visto reducida su carga de VHC, y especulan que ello podría deberse a la interacción entre ISIS 14803 y el ARN VHC. Sin embargo, aseguran que existen indicios que sindician otros mecanismos como causales de esta reducción.

Finalmente concluyen que se necesitan más estudios para evaluar la relación entre la reducción de VHC y la elevación de ALT en pacientes tratados con ISIS 14803 y determinar cuál efecto es consecuencia del otro.

● EL ANALISIS DE RESISTENCIA VIRAL ES BENEFICIOSO EN TODOS LOS PACIENTES CON INFECCION POR HIV

Boston, EE.UU.

El análisis de resistencia genotípica en pacientes con infección crónica que no recibieron terapia antirretroviral con anterioridad se asocia con beneficios importantes de relación costo-eficacia y podría mejorar la evolución clínica de estos pacientes. Por lo tanto, esta estrategia debería incorporarse a la práctica convencional.

Clinical Infectious Diseases 41(9): 1316-1323, Nov 2005

Autores:

Sax P y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital

Título original:

Should Resistance Testing Be Performed for Treatment-Naive HIV-Infected Patients? a Cost-Effectiveness Analysis

Título en castellano:

¿Debería Realizarse Estudio de Resistencia en los Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana que Nunca Recibieron Tratamiento? Análisis de Costo y Eficacia.

Introducción

La resistencia primaria a drogas antirretrovirales, que aparece en sujetos infectados por el virus de

la inmunodeficiencia humana (HIV) que nunca fueron tratados con estos fármacos, es consecuencia de la transmisión de cepas resistentes a partir de un individuo infectado. Los pacientes que se contagian con estas cepas virales, una vez tratados, tardan más tiempo en lograr la supresión virológica y presentan mayor riesgo de fracaso terapéutico. Un estudio al respecto realizado en los EE.UU. reveló que la frecuencia de resistencia primaria es aproximadamente del 8.3%.

Los estudios genéticos para identificar resistencia son útiles especialmente en individuos en quienes el tratamiento no se asocia con los resultados esperados, dado que permiten establecer nuevas alternativas terapéuticas y de mayor eficacia. En cambio, la aplicabilidad de esta metodología en enfermos que van a comenzar la terapia antirretroviral es un punto de mayor discusión. En efecto, ningún trabajo controlado ha establecido con precisión el beneficio de esta conducta; tampoco se tiene mucha información sobre la evolución clínica de los pacientes infectados por cepas del virus con resistencia primaria; además, en general, los profesionales no suelen solicitar estas pruebas, sumamente costosas en comparación con los otros estudios de laboratorio utilizados en estos pacientes. Sin embargo, hay indicios de que las mutaciones de resistencia pueden persistir durante períodos prolongados; por lo tanto, los estudios genotípicos podrían ser muy útiles para seleccionar el tratamiento con mayor posibilidad de producir el efecto deseado. La *International AIDS Society* de los EE.UU. recomienda en sus pautas más recientes el estudio de resistencia antes del inicio del tratamiento en pacientes infectados en el transcurso de los 2 años previos cuando el índice de prevalencia basal excede el 5%.

En este artículo se determinan los beneficios clínicos, los costos y la relación costo-eficacia de esta estrategia en la selección de la terapia antirretroviral inicial en pacientes con infección crónica por HIV de reciente diagnóstico.

Métodos

Se aplicó un modelo previamente publicado de enfermedad por HIV basado en información disponible de estudios clínicos y de vigilancia de resistencia primaria. El objetivo fue establecer la evolución clínica a largo plazo y los costos en una población de sujetos con infección por HIV, sin tratamiento previo con antirretrovirales y sometidos a estudio de resistencia antes de iniciar la terapia antiviral, en comparación con una población tratada sin previa evaluación de resistencia genotípica.

Los pacientes presentaban infección crónica; sus características clínicas en términos de edad, sexo, recuento de CD4 y carga viral eran similares a las de la población general en el *AIDS Clinical Trial Group* 384.

Los beneficios se expresaron en años de vida ajustados por calidad (QALY [*quality-adjusted life-years*]) para reflejar las mejorías logradas en la supervivencia y en la calidad de vida relacionadas con la aplicación de las pruebas de resistencia primaria. Se incluyó en el modelo la expectativa de vida, la expectativa de vida ajustada por calidad y los costos a lo largo de la vida. Se utilizaron análisis de sensibilidad para determinar la influencia de diversos parámetros.

El modelo de costo y eficacia de prevención de las complicaciones del sida simula la progresión y evolución de la enfermedad por HIV en una población de sujetos con infección crónica. Los datos utilizados provienen del *Multicenter AIDS Cohort Study* (1995), en el cual se plantean por mes tres situaciones posibles para cada paciente: infección crónica, episodio clínico agudo, o muerte. Los riesgos de progresión de la enfermedad HIV/sida se establecieron mensualmente mediante el análisis de densidad de incidencia; éste incluyó la reducción del recuento de linfocitos T CD4⁺, las probabilidades de aparición de una infección oportunista y el riesgo de muerte por HIV/sida. En pacientes no tratados y en quienes el tratamiento no evoluciona satisfactoriamente, la carga viral determina el índice de descenso de CD4; a su vez, este es el parámetro que mejor predice la posibilidad de aparición de infecciones oportunistas agudas, refieren los autores. Los datos actuales señalan que la terapia antirretroviral tiene un efecto protector independiente de la cantidad de linfocitos CD 4; por lo tanto, en el modelo, el riesgo específico de infecciones oportunistas y de muerte se redujo a 54%, en comparación con el de sujetos no tratados con el mismo recuento de CD4.

A partir de datos clínicos se considera que los pacientes que reciben terapia antirretroviral presentan una probabilidad asociada con el tratamiento de alcanzar la supresión virológica y de incrementar simultáneamente los niveles de células T CD4⁺. En el modelo actual, el recuento de CD4 y la aparición de infecciones oportunistas fueron los parámetros que determinaron el momento de iniciar los esquemas de profilaxis y la terapia antirretroviral. Para obtener resultados de evolución a largo plazo, se analizaron en el modelo un millón de personas en las dos estrategias

—sin estudio de resistencia primaria o con estudio de resistencia primaria—.

Se considera que el índice de resistencia es aproximadamente del 8.3%; del 4.7% frente a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), del 1.7% para inhibidores no nucleosídicos de esta enzima (NNRTI) y del 1.9% para inhibidores de la pro teasa (PI). En el modelo sólo se consideraron pacientes con resistencia a una única clase de drogas, pero se asumió que la resistencia a NRTI generalmente aparece en el contexto de resistencia a múltiples fármacos. En los análisis de sensibilidad se modificaron las consideraciones basales según la variación de los índices de resistencia.

Se calculó la probabilidad de alcanzar la supresión de la replicación viral en esquemas que incluían al inicio efavirenz o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia genotípica o sin ésta. Se consideró que el 75% de la población no evaluada recibiría el primero de estos esquemas (con efavirenz) y que el 25% sería tratado con el segundo (con el PI). Para los pacientes evaluados con pruebas de resistencia, la elección del esquema inicial se basó en el estudio genotípico; la eficacia estimada para la terapia de primera línea varió entre una supresión virológica mayor del 75% a las 48 semanas en pacientes sin resistencia a PI o NRTI y que se encontraban recibiendo esquemas que incluían lopinavir/ritonavir y el 19% en aquellos con resistencia a NNRTI que recibieron esquemas iniciales con efavirenz. Se trabajó bajo la teoría de que los pacientes sin resistencia podrían recibir 5 líneas secuenciales de terapia: 1 línea basada en NNRTI; 2 con PI (con mínima resistencia a PI luego de un primer fallo); 1 esquema a base de enfuvirtide; y 1 régimen final de rescate sin este último fármaco. Se acepta, en general, que los últimos esquemas tienen menor eficacia que los iniciales. Los pacientes estudiados con pruebas de resistencia basal a PI eran sólo elegibles para recibir 1 línea de tratamiento con un PI, mientras que aquellos con resistencia basal a NNRTI no fueron aptos para terapia con NNRTI.

Los costos directos del tratamiento en términos de atención médica de rutina y de enfermedad aguda se estimaron a partir de la información brindada por el *AIDS Cost and Services Utilization Survey*; además, se incorporaron los datos del estudio más reciente, el *HIV Cost and Services Utilization Study*. Se consideró que el gasto asociado con una prueba de resistencia es de \$400 según el *Brigham and Women's Hospital*. Los costos de la medicación se calcularon a partir del *Drug Topics Red Book* de 2001, mientras que la información relacionada con la calidad de vida se obtuvo a partir del *HIV Cost and Services Utilization Study*.

Resultados

Sin estudios de resistencia primaria, los pacientes tuvieron una expectativa de vida ajustada por calidad de 168.3 meses, con un costo en el transcurso de la vida de \$336 600. Cuando se efectuó análisis de resistencia primaria en el momento del diagnóstico inicial, la expectativa de vida ajustada por calidad aumentó a 169.3 meses y los costos se elevaron a \$338 600. Estos incrementos produjeron un aumento en la relación costo-eficacia asociado con la realización de pruebas de resistencia primaria de \$23 900 por QALY, en comparación con la estrategia de no hacer esta evaluación.

Sin embargo, en términos de resistencia de clase específica (asociada con cada clase de droga) el beneficio no fue homogéneo en todos los grupos evaluados. De esta manera, los pacientes con infección por HIV resistente a NNRTI o a NRTI fueron los que obtuvieron mayor beneficio a partir de esta estrategia, en comparación con aquellos en los que no se efectuó estudio de resistencia. Los pacientes infectados por cepas de HIV resistentes a PI tuvieron un beneficio mucho menor, fundamentalmente debido a que las terapias con refuerzo con PI conservan algo de la actividad contra las cepas resistentes a estas drogas, de modo que la diferencia entre los sujetos en los que se realiza o no prueba de resistencia se reduce sustancialmente (meses de vida ajustados por calidad, QALM [*quality-adjusted life-month*], de 14.1 para NNRTI, 13.8 para NRTI y 4.9 para PI). En los análisis de sensibilidad y en el modelo de prevalencia de resistencia, en comparación con los pacientes sin pruebas, la frecuencia global de resistencia varió entre el 0.25% y 10%, en tanto que el beneficio clínico también se modificó considerablemente (QALM: 0.03 a 1.2). Asimismo, el incremento en el cociente entre costo y eficacia asociado con el procedimiento varió notablemente en términos de QALY ganados. En cambio, la consideración de distintos índices de infección por virus resistentes a NRTI, NNRTI o PI dentro de espectros clínicamente posibles se asoció con cambios mínimos en el cociente entre costo y eficacia. La relación se mantuvo favorable en los análisis de sensibilidad en los que se modificó la prevalencia de resistencia y el costo del procedimiento.

Al evaluar un amplio espectro de respuesta virológica (desde un 10% a 90%), el cociente costo-beneficio asociado con la prueba de resistencia varió entre \$66 300 a \$24 400 por QALY ganado.

Como se mencionó, en el análisis basal se asumió que el 75% de los pacientes comienza el tratamiento con un esquema que incluye efavirenz, mientras que el 25% restante recibe un régimen basado en lopinavir/ritonavir. Cuando la primera proporción se modificó en una escala de 100% a 0%, el cociente costo-eficacia sólo se modificó levemente. Por último, en diversos modelos adicionales se constató que el beneficio asociado con la determinación de resistencia estuvo levemente influido por otros parámetros analizados; entre ellos, la utilización de un esquema de base con un PI (y no 2) en todos los pacientes, de enfuvirtide como cuarta línea de tratamiento (y no quinta), y la eficacia de la terapia con NNRTI en sujetos con resistencia primaria o secundaria a NRTI.

Discusión

La prevalencia de resistencia primaria en pacientes infectados por HIV se ubicó entre el 8% y 10% en estudios realizados en los EE.UU. y Europa. Si bien el fenómeno es reconocido desde hace tiempo, el estudio genético antes de iniciar el tratamiento no se recomienda rutinariamente en pacientes con infección crónica; esta conducta sólo se adopta en sujetos con infección reciente o cuando se estima que la prevalencia de resistencia es superior al 5%. El costo elevado de la prueba es uno de los motivos principales por los cuales no se realiza estudio genético de modo sistemático. Además, tampoco hay indicios firmes de que su inclusión mejore la evolución clínica. No obstante, se sabe que los pacientes infectados por cepas resistentes pueden presentar menor supresión virológica cuando reciben terapia combinada; de hecho, se ha constatado que las mutaciones de resistencia pueden persistir durante meses o años.

Según se refiere en el presente estudio, si se considera una prevalencia de resistencia basal superior al 1%, la prueba de resistencia en el momento del diagnóstico o antes de comenzar la terapia antiviral parece constituir una estrategia sumamente favorable en términos de costo-eficacia, dado que brinda la posibilidad de seleccionar el tratamiento óptimo y, con ello, de prolongar la vida de los pacientes. Aunque para la gran mayoría de los enfermos –infectados por cepas no resistentes– esta evaluación no se asocia con beneficios adicionales, en los otros casos ofrece ventajas notables. En términos de costo, cabe mencionar que el gasto de una única determinación de resistencia no eleva considerablemente los gastos que ocasiona la asistencia de por vida del paciente con infección por HIV. El costo aproximado de \$400 representa menos del 5% de los costos anuales en terapia antirretroviral y menos del 0.2% del gasto total de asistencia. Se puso de manifiesto en este estudio que la relación costo-eficacia se incrementa considerablemente cuando la prevalencia de resistencia se eleva, lo cual es evidente cuando se evalúan las cifras estimadas en la mayoría de los trabajos al respecto. Por ejemplo, para una prevalencia del 8.3% el estudio de resistencia para pacientes con un diagnóstico reciente se acompaña de un cociente entre costo y eficacia de \$23 900 por QALY ganados. Esta cifra está en el espectro de otras intervenciones comunes en infección por HIV; entre ellas, análisis de resistencia después del fracaso terapéutico, terapia antirretroviral combinada y profilaxis para infección por complejo *Mycobacterium avium*.

En una revisión reciente se estimó que el índice de resistencia primaria global era del 15.2%; con un 9.1% para los NNRTI. Si se contemplan estas cifras de prevalencia más altas, las ventajas de efectuar análisis de resistencia son aún mayores, señalan los expertos. No obstante las limitaciones inherentes al diseño del estudio, los resultados, en opinión de los autores, demuestran indudablemente que el estudio de resistencia es muy beneficioso en términos de relación costo-eficacia. Además, la relación favorable no se limita a pacientes con infección reciente, dado que por lo general es difícil determinar con precisión el momento en que se produjo el contagio. Aunque el beneficio es más importante cuando la prevalencia supera el 5%, el médico clínico no puede estimar fácilmente esta situación en la comunidad; de modo que el análisis de resistencia genotípica debería efectuarse en todos los pacientes con diagnóstico reciente de infección por HIV y sus resultados aplicarse en la selección del tratamiento antirretroviral.

Autoevaluación de Lectura

Señale en el caso de qué antirretroviral es menos beneficioso el análisis de resistencia genética en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV):

- A. Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI).
- B. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI).
- C. Inhibidores de proteasa (PI).
- D. El análisis de resistencia genética no es útil en ninguna circunstancia.

[Respuesta Correcta](#)

● BUENA EFECTIVIDAD Y TOLERANCIA DE LA COMBINACION DE AMOXICILINA Y SULBACTAM

Buenos Aires, Argentina

La combinación amoxicilina/sulbactam en diferentes concentraciones es efectiva y bien tolerada para tratar un amplio espectro de infecciones respiratorias, urinarias, ginecológicas y obstétricas, de piel y partes blandas, intraabdominales, otitis media aguda y gonorrea.

Chemotherapy 52(4): 200-204, May 2006

Autores:

Soutric J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Medical Department, Laboratorios Bagó SA

Título original:

Review of Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Studies with a Modern Combination of Amoxicillin/Sulbactam

Título en castellano:

Revisión de Estudios Farmacocinéticos, Farmacodinámicos y Clínicos con una Moderna Combinación de Amoxicilina/Sulbactam

Introducción

La combinación amoxicilina/sulbactam –compuesta por un antibiótico bactericida de amplio espectro y un inhibidor de las beta lactamasas– se encuentra disponible en casi todos los países latinoamericanos, Corea y China. Esta combinación demostró ser útil para el tratamiento de diversas infecciones provocadas por diferentes microorganismos, en especial los productores de beta lactamasas.

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

La amoxicilina es resistente a la hidrólisis ácida gástrica y esto le confiere un mejor perfil farmacológico que la ampicilina. Su administración por vía oral determina una mayor biodisponibilidad, por lo que el intervalo entre las tomas puede ser mayor. Tiene actividad bactericida contra los estreptococos, en particular contra *Streptococcus pneumoniae*.

El sulbactam –en comparación con el ácido clavulánico– presenta mayor estabilidad en solución acuosa. Permite el empleo por vía intravenosa e intramuscular, es activo contra lactamasas clases II a VI y, a diferencia del ácido clavulánico, es menos inductor de beta lactamasas. Además, posee un efecto bactericida intrínseco contra *Neisseria gonorrhoeae* y *Acinetobacter*.

La combinación amoxicilina/sulbactam se halla disponible para uso clínico en diferentes proporciones de beta lactámico/inhibidor de beta lactamasas: en el caso de las tabletas para administración oral, 1/1 y 7/1, en la suspensión oral, 1/1 y 4/1 y en las presentaciones para administración parenteral (intramuscular e intravenosa), 2/1.

Los estudios farmacocinéticos mostraron niveles plasmáticos adecuados frente a los microorganismos más frecuentes en la práctica clínica luego de la administración oral de amoxicilina/sulbactam en adultos y niños sanos, y luego de la administración por vía intramuscular en mujeres embarazadas.

Los capilares glomerulares renales filtran la amoxicilina y el sulbactam y, además, presentan secreción tubular activa, que determina niveles detectables de ambos componentes en orina. Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos mediante curvas de tiempo-muerte (*time-killing curves*) y análisis de poder inhibitorio en orina con formulaciones de amoxicilina/sulbactam de 500 mg/500 mg y de 875 mg/125 mg. Esto permitió confirmar la adecuada biodisponibilidad de la combinación contra los microorganismos más comunes en las infecciones respiratorias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*) y urinarias (*Escherichia coli*).

El suero de voluntarios que recibieron una única dosis por vía oral de la combinación de amoxicilina/sulbactam 500 mg/500 mg, correspondiente a 4 horas posteriores a la dosis (50% del intervalo entre dosis), inhibió el crecimiento de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad normal o baja a la penicilina y de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* no productores de beta lactamasas. Además, la formulación 875 mg/125 mg de amoxicilina/sulbactam presentó actividad inhibitoria/bactericida del suero correspondiente al 33% del intervalo entre dosis contra *Streptococcus pneumoniae* sensible, intermedio y resistente y contra *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* negativos o positivos para beta lactamasas. Estos estudios demostraron que la combinación amoxicilina/sulbactam concuerda con los criterios de Craig para la dosificación de antibióticos beta lactámicos en infecciones respiratorias.

Respecto de las infecciones urinarias, las concentraciones de amoxicilina/sulbactam poseen actividad inhibitoria contra *Escherichia coli*, aun las cepas resistentes a la combinación de acuerdo con los *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS).

Estudios clínicos

Los estudios clínicos realizados con diferentes formulaciones de amoxicilina/sulbactam concuerdan con los trabajos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Un metaanálisis de 30 estudios clínicos confirmó la utilidad de la formulación 500 mg/500 mg de amoxicilina/sulbactam para la profilaxis quirúrgica y para el tratamiento de diversas infecciones: respiratorias, urinarias, obstétricas, intraabdominales, de la piel y partes blandas y enfermedad gonocócica.

La otitis media aguda, una de las infecciones infantiles más frecuentes, constituye la principal causa de consultas clínicas en este grupo de edad. La combinación amoxicilina/sulbactam también es eficaz para esta infección y para la neumonía extrahospitalaria.

Debido a que los 3 patógenos del tracto respiratorio más frecuentes se tornan resistentes a ciertos antibióticos, se diseñó, sobre la base de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, una formulación de tabletas para administración por vía oral de amoxicilina sulbactam 7/1 y de suspensión oral de 4/1 para ingerir 2 veces por día para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio.

Si bien existen diversas guías internacionales y recomendaciones para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria, y se ha propuesto el empleo de diferentes antibióticos como drogas de primera línea para infecciones respiratorias, la amoxicilina aún constituye la droga de elección para estas afecciones. Se ha demostrado la eficacia de la combinación amoxicilina/sulbactam para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria y para las exacerbaciones de la bronquitis crónica. Mansilla y colaboradores evaluaron más de 300 niños con otitis media aguda y demostraron la utilidad de la combinación amoxicilina/sulbactam. Resultados similares obtuvieron Casellas y colaboradores en un estudio clínico aleatorizado, ciego y comparativo entre la combinación amoxicilina/sulbactam y amoxicilina/ácido clavulánico en 289 niños con la misma enfermedad. Al mismo tiempo, se demostró que la combinación amoxicilina/sulbactam posee una relación beneficio/riesgo similar a amoxicilina/ácido clavulánico. La primera combinación también resultó eficaz en estudios realizados en mujeres con infecciones del tracto urinario inferior y en niños con infecciones del tracto urinario alto y bajo.

También fue evaluado el poder inhibitorio en orina contra 200 cepas de *Escherichia coli* aisladas de pacientes adultos voluntarios con infecciones urinarias altas y bajas de 10 centros de 8 países latinoamericanos luego de una única dosis administrada por vía oral de las formulaciones de 500 mg/500 mg y 875 mg/125 mg de la combinación amoxicilina/sulbactam. Así pudo demostrarse la actividad inhibitoria frente a cepas altamente resistentes, de acuerdo con los NCCLS. Asimismo, se corroboró la eficacia y tolerabilidad del esquema terapéutico por vía parenteral seguido de la administración por vía oral en pacientes con endometritis y aborto séptico.

Conclusiones

Los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y clínicos demostraron la utilidad del empleo de la combinación amoxicilina/sulbactam en diferentes concentraciones para tratar un amplio espectro de infecciones, como otitis media aguda, infecciones respiratorias altas y bajas que incluían exacerbación de la bronquitis crónica y neumonía extrahospitalaria, infecciones urinarias altas y bajas, ginecológicas y obstétricas, gonorrea, infecciones de la piel y partes blandas e intraabdominales.

El amplio espectro de acción antibacteriana de la combinación amoxicilina/sulbactam determina que pueda emplearse como tratamiento empírico en el marco de la atención primaria, donde no suele existir la posibilidad de un diagnóstico microbiológico *a priori* y donde es necesario comenzar el tratamiento con un antibiótico efectivo contra los microorganismos más comunes. Además, la combinación amoxicilina/sulbactam posee un buen perfil de tolerabilidad. Más favorable aún es la nueva formulación para administración cada 12 horas, que mejora la adhesión al tratamiento. La combinación amoxicilina/sulbactam demostró ser útil y bien tolerada para el tratamiento de infecciones provocadas por diferentes microorganismos, principalmente para especies productoras de beta lactamasas, concluyen los autores.

utoevaluación de Lectura

Señale qué tipo de infecciones pueden tratarse efectivamente con la combinación amoxicilina/sulbactam:

- A. **Gonorrea.**
- B. **Neumonía extrahospitalaria.**
- C. **Infecciones urinarias altas y bajas.**
- D. **Otitis media aguda.**

[Respuesta Correcta](#)

PATOGENOS CAUSALES Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS EN NIÑOS INTERNADOS

Calgary, Canadá

Las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen una importante causa de internación en niños. Suelen ser polimicrobianas, por lo que requieren tratamiento con antibióticos de amplio espectro y, en ciertos casos, drenaje quirúrgico.

Pediatric Drugs 8(2):99-111, 2006

Autores:

Vayalumkal J

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University of Calgary, Alberta Children's Hospital

Título original:

Children Hospitalized with Skin and Soft Tissue Infections: A Guide to Antibacterial Selection and Treatment

Título en castellano:

Niños Internados con Infecciones de Piel y Partes Blandas. Guía para la Selección del Antibacteriano y el Tratamiento

Introducción

Una causa frecuente de internación en la población pediátrica son las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB). Para tratar de identificar los organismos causales y decidir la estrategia terapéutica resultará útil recabar información respecto del inicio de los signos y síntomas, la progresión de la enfermedad, infecciones previas, cualquier asociación con trauma, cirugía reciente, síntomas sistémicos, riesgos ambientales y mordeduras.

En pacientes con lesiones cutáneas necróticas, dolorosas, rápidamente progresivas, con crepitación gaseosa, olor pútrido y signos generales de toxemia deben considerarse las infecciones necrotizantes por *Clostridium perfringens* u otros *Clostridium* spp.

Esta forma de presentación asociada con eritema intenso puede sugerir la infección por ciertas cepas de estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHA) muy virulentas.

Clasificación

Las infecciones superficiales abarcan la epidermis y la dermis, y las profundas, la hipodermis, las fascias y el tejido muscular. La mayoría de las infecciones superficiales no requieren internación, pero pueden evolucionar a infecciones profundas graves en caso de tratamiento inapropiado.

Las infecciones extrahospitalarias simples suelen ser provocadas por un único patógeno, mientras que las intrahospitalarias por lo general son polimicrobianas y causadas por microorganismos que colonizan el ambiente nosocomial.

Etiología

En los niños, los organismos causales más frecuentes de las IPTB extrahospitalarias suelen ser las bacterias grampositivas, especialmente estafilococos y estreptococos de la flora normal o que colonizan la piel en forma transitoria.

La foliculitis es la inflamación papular o pustular de los folículos pilosos y los forúnculos son abscesos dolorosos originados en estos últimos. Estas infecciones suelen ser causadas por *Staphylococcus aureus*.

La erisipela, provocada por el EBHA, es una infección cutánea superficial y dolorosa, con gran componente inflamatorio, de bordes bien marcados y que se localiza con mayor frecuencia en las piernas o la cara. Suele asociarse con fiebre, adenopatías y linfangitis. La aparición de dolor intenso y síntomas sistémicos puede sugerir una infección más profunda (hipodermatitis) o la presencia del síndrome de shock tóxico con compromiso multiorgánico.

El impétigo es una infección superficial. Las lesiones de impétigo no bulloso, causadas principalmente por *S. aureus* y EBHA, poseen una base eritematosa con costras melicéricas indoloras; se presentan en la cara y extremidades y pueden diseminarse por autoinoculación. Para su tratamiento pueden utilizarse antibióticos tópicos u orales y no suele requerir internación. El impétigo bulloso, provocado por cepas de *S. aureus* productoras de toxinas, puede presentarse como una lesión solitaria exudativa o como conjuntos de ampollas. En caso de mostrar áreas extensas de descamación, los niños pueden requerir internación y antibióticos por vía parenteral, pues puede incrementarse el riesgo de sobreinfección.

El síndrome estafilocócico de la piel escaldada, caracterizado por ampollas que se erosionan con facilidad, es mediado por toxinas. En ocasiones, la exfoliación puede afectar toda la superficie del cuerpo. Esta exfoliación aparece en un niño que no presenta compromiso sistémico. Debe diferenciarse de otros trastornos exfoliativos graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. El diagnóstico se realiza por la presencia de separación medioepidérmica en la zona granulosa en la biopsia cutánea en el síndrome de la piel escaldada.

La celulitis es una infección de la piel y el tejido subcutáneo caracterizada por eritema, edema, dolor y aumento de temperatura que se esparce con bordes irregulares. En los niños suele afectar los miembros inferiores en forma secundaria a una lesión traumática y puede extenderse en profundidad si no se trata en forma adecuada. Suele ser provocada por EBHA, otros estreptococos o *S. aureus*. La celulitis periorbitaria o preseptal es la infección de los tejidos anteriores al tabique orbitario, en tanto que la celulitis orbitaria afecta a los tejidos postseptales y constituye una emergencia clínica y quirúrgica. La primera se presenta con edema periorbitario, eritema, calor y dolor, y la orbitaria se caracteriza por quemosis, limitación y dolor de los movimientos extraoculares, proptosis y reducción de la agudeza visual. Los factores que predisponen a la celulitis periorbitaria incluyen sinusitis e infecciones dentales. Las complicaciones de la celulitis orbitaria comprenden pérdida de visión, absceso retrobulbar o subperióstico, osteomielitis,

meningitis y trombosis del seno cavernoso.

Los abscesos del cuero cabelludo en neonatos suelen ser infecciones polimicrobianas secundarias al empleo de electrodos para la evaluación de la frecuencia cardíaca. También se suele observar en ellos abscesos mamarios y onfalitis (infección umbilical).

Esta última, de no ser detectada a tiempo, puede progresar a fascitis con compromiso vital. Las principales bacterias involucradas incluyen *S. aureus*, *E. coli* y *Klebsiella* spp.

Las infecciones por mordeduras de animales por lo general son polimicrobianas y pueden requerir internación. Las mordeduras de perros y gatos suelen involucrar microorganismos como *S. aureus*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus* spp y *Capnocytophaga canimorsus*.

Las mordeduras de gatos suelen ser profundas, difíciles de limpiar, por lo que conllevan un elevado riesgo de infección.

La fascitis necrotizante, provocada principalmente por EBHA y con frecuencia polimicrobiana, se caracteriza por la necrosis de tejidos blandos de rápida progresión, y dolor que no guarda proporción con los hallazgos del examen físico. Las características que pueden ser útiles para diferenciarla de la celulitis incluyen la presencia de erupción eritematosa generalizada, apariencia tóxica, fiebre y trombocitopenia. Un factor de riesgo para esta infección es la varicela y esto podría asociarse, aunque aún no ha sido confirmado, con el empleo de antiinflamatorios no esteroides.

La piomiositis se caracteriza por la formación de abscesos en el tejido muscular esquelético provocados por *S. aureus*, EBHA y, en pacientes inmunocomprometidos, por bacterias gramnegativas.

Las infecciones de las heridas quirúrgicas suelen involucrar la flora normal o colonización por bacterias nosocomiales.

Tratamiento

No existen estudios aleatorizados que definan la duración del tratamiento de las IPTB en los niños, aunque se recomienda, en caso de infecciones superficiales, que se aplique durante 7 a 10 días. Cuando se observa mejoría de la infección, además de ausencia de fiebre durante 48 horas, puede pasarse de la terapia parenteral a la oral.

Las infecciones forunculosas pueden requerir cloxacilina o cefalexina y, en los casos más graves, drenaje quirúrgico y terapia parenteral.

Los pacientes internados con erisipela pueden ser tratados con penicilina G, cefazolina o clindamicina. No se recomienda el uso de macrólidos como la eritromicina para el tratamiento empírico de EBHA por la resistencia creciente.

Los pacientes con impétigo bulloso con compromiso sistémico y lesiones o descamación extensas requieren internación y tratamiento inicial con cloxacilina o cefazolina luego de la toma de muestras del exudado y la base de las lesiones para el cultivo.

La terapia inicial para el síndrome de la piel escaldada debe estar dirigida contra *S. aureus*. Sin embargo, si el compromiso es extenso, los niños pueden requerir tratamiento similar al de los quemados y profilaxis antibiótica contra *S. aureus* y patógenos gramnegativos, con cloxacilina más gentamicina o cefotaxima más clindamicina.

La celulitis puede ser tratada con cefazolina o clindamicina durante 7 a 14 días. La celulitis periorbitaria secundaria a sinusitis puede tratarse con amoxicilina/ácido clavulánico o cefuroxima acetil y, si lo es a un trauma, la cefalexina o clindamicina pueden resultar más apropiadas. En caso de celulitis orbitaria puede emplearse cefotaxima o ticarcilina/ácido clavulánico, junto con el drenaje quirúrgico de los senos paranasales o abscesos retrobulbares.

Los abscesos neonatales mamarios y del cuero cabelludo requieren tratamiento con cloxacilina, cefazolina o clindamicina con aminoglucósidos sumado al drenaje. La onfalitis puede ser fatal por lo que debe realizarse un drenaje temprano y tratamiento con c loxacilina más gentamicina o piperacilina/tazobactam.

El tratamiento para niños internados por mordeduras de animales infectadas debería incluir ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico o piperacilina/tazobactam. Debe considerarse además la inmunización contra tétanos y rabia.

La fascitis necrotizante requiere desbridamiento quirúrgico temprano junto con profilaxis antibiótica con bencilpenicilina más clindamicina o piperacilina/tazobactam.

En la piomiositis también es necesario el desbridamiento quirúrgico temprano y tratamiento con cloxacilina o cefazolina y clindamicina, o vancomicina más metronidazol.

En caso de síndrome de shock tóxico asociado con piomiositis o fascitis necrotizante puede ser beneficioso el empleo de inmunoglobulina intravenosa.

Las infecciones de heridas quirúrgicas en niños deben tratarse con piperacilina/tazobactam o

cefalosporinas de tercera generación más clindamicina o metronidazol.

En las IPTB en niños es fundamental la realización de cultivo con antibiograma para guiar el tratamiento. Al considerar la terapia antibiótica debe tenerse presente la naturaleza polimicrobiana de estas infecciones en los niños internados.

Resistencia

La resistencia de *S. aureus* constituye un problema emergente en el manejo de las IPTB en niños. Además de la resistencia a la meticilina también puede presentar resistencia a la vancomicina. Recientes estudios en niños mostraron resultados promisorios con linezolid para tratar los microorganismos resistentes.

Inmunocompromiso

La recurrencia de las IPTB en el mismo niño debe hacer sospechar la presencia de deficiencias inmunológicas congénitas o adquiridas. Las IPTB en estos huéspedes suelen ser polimicrobianas y deben emplearse como tratamiento empírico antibióticos de amplio espectro con actividad antipseudomonas como piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos. Estos pacientes presentan riesgo elevado de infecciones por micobacterias y hongos. Por ello es muy importante tratar de obtener muestras para la identificación del patógeno involucrado.

Alergia a la penicilina

Los antibacterianos alternativos para tratar las IPTB en pacientes alérgicos a la penicilina incluyen clindamicina, vancomicina y linezolid.

Conclusión

Las drogas de elección para tratar los niños internados con IPTB extrahospitalarias incluyen beta lactámicos con actividad antiestafilocócica como la cloxacilina y la cefazolina. Las infecciones intrahospitalarias requieren antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefotaxima), piperacilina/tazobactam, aminoglucósidos y clindamicina o metronidazol para el tratamiento de gérmenes anaerobios. En las lesiones profundas es imperativo el drenaje quirúrgico y el desbridamiento de los tejidos necróticos. En pacientes inmunocomprometidos debe considerarse la presencia de patógenos poco comunes. Por último, la creciente resistencia bacteriana hace necesario el empleo de nuevos antibacterianos para tratar las IPTB en niños internados.

Autoevaluación de Lectura

Señale la opción correcta respecto de las infecciones de piel y tejidos blandos en niños internados:

- A. Las infecciones extrahospitalarias suelen ser polimicrobianas.**
- B. La erisipela es causada por *S. aureus*.**
- C. El diagnóstico del síndrome estafilocócico de la piel escaldada se realiza por la presencia de separación medioepidérmica en la zona granulosa en la biopsia cutánea.**
- D. Los patógenos intestinales suelen ser la causa del impétigo bulloso.**

Respuesta Correcta

● ATENCION INTEGRAL PARA MADRES DE NIÑOS CON DIARREA E INFECCION RESPIRATORIA

Zacatecas, México

La atención en el hogar de los niños con infección respiratoria aguda y diarrea aguda fue satisfactoria después de una consulta realizada con personal que practica la atención integrada a menores de 5 años.

Archivos de Investigación Pediátrica de México 8(1):12-18, Ene 2005

Autores:

Verver H y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Hospital General de Zacatecas, Servicios de Salud de Zacatecas,

Título original:

Cuidados en el Hogar a Niños con Diarrea, Infección Respiratoria Aguda después de una Atención Integrada

Título en castellano:

Cuidados en el Hogar a Niños con Diarrea, Infección Respiratoria Aguda después de una Atención Integrada

Introducción

A mediados de la década de 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que aproximadamente el 70% de las muertes en los niños menores de 5 años que se producen anualmente en los países en vías de desarrollo corresponden a 5 afecciones, de las cuales las diarreas agudas (DA) y las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen las 2 causas principales de mortalidad, dado que ocasionan una de cada 3 muertes en este grupo de edad. En México, la mayoría de las muertes secundarias a DA e IRA en los niños menores de 5 años se producen en el hogar, debido a consultas tardías a los centros asistenciales o a la desestimación de la gravedad del cuadro por el personal de la salud. La provisión de los cuidados adecuados en el hogar y la decisión oportuna para solicitar atención médica se relacionan con los conocimientos, las actitudes y las prácticas del responsable del cuidado del niño. Para poder brindar un cuidado correcto de los pacientes pediátricos con DA o IRA en el hogar es esencial que los servicios de salud proporcionen asesoramiento en cuanto a la prevención y a la educación de los padres en la consulta, para asegurar que reciban toda la información necesaria. La OMS considera un cuidado correcto del niño con DA o IRA en el hogar cuando se logran 4 aspectos fundamentales: 1) la identificación oportuna de los signos de alarma o la posible gravedad de la DA o la IRA; 2) la aplicación en el hogar de las medidas pertinentes para evitar o disminuir el riesgo de que el paciente agrave o produzca complicaciones; 3) la solicitud de atención médica oportuna ante la presencia de 1 o más signos de alarma de DA o IRA y 4) evitar que un niño enferme de DA o IRA. La estrategia de atención de los servicios de salud, denominada atención integrada (AI), proporciona la información necesaria a los responsables del cuidado de los niños y los jefes de familia para mejorar sus conocimientos, actitudes y prácticas en relación con la atención en el hogar de los pacientes pediátricos con DA o IRA. El objetivo de este estudio consistió en evaluar si el programa de educación brindado como parte de la AI en los servicios de salud mejoró los conocimientos y las prácticas erróneas vinculados con el cuidado de los niños con DA o IRA en el hogar.

Materiales y métodos

En un centro de salud urbano de Zacatecas, México, se realizó un ensayo longitudinal, cuasi experimental y comparativo durante el año 2000. El grupo de estudio consistió en 35 madres de niños menores de 5 años (20 pacientes con IRA y 15 con DA) que consultaron por primera vez al centro de salud. Como grupo control se incluyó a las madres de niños de la misma edad que vivían a la derecha de la casa del niño del grupo de estudio, cuyos hijos habían presentado IRA o DA en las últimas 2 semanas (11 madres de niños con IRA y 12 de pacientes con DA). La intervención consistió en la aplicación de AI por médicos capacitados, con énfasis en la formación de las madres. Las madres de los niños del grupo de estudio se entrevistaron antes de la AI y a los 6 y 12 meses después, a fin de conocer cómo atendieron a sus hijos durante la enfermedad; el grupo control se entrevistó en una sola ocasión. Después de la encuesta inicial, a ambos grupos se los

capacitó e invitó a acudir al centro de salud para la atención de los niños. El cuestionario se basó en el formato de las autopsias verbales del sector de salud de México que investiga sobre la identificación de los signos de alarma, el cuidado correcto en el hogar, la demanda de atención médica y se acompaña de una cédula de registro de datos generales. Para el cuestionario se recogió el testimonio de las madres (grabación y transcripción textual) y se efectuó el análisis posterior. El puntaje máximo total es de 16 puntos que corresponden a la suma de los ítem acerca de cuidados en el hogar, identificación de los signos de alarma, demanda oportuna de la atención médica y prevención. En una prueba piloto se validó la encuesta aplicada y se efectuaron las modificaciones producto del análisis de los resultados iniciales.

Se aplicaron estadísticas descriptivas, prueba de fiabilidad, análisis comparativo de medianas al inicio entre el grupo de estudio y el grupo control, de antes y después en el grupo de estudio y al final entre la última visita del grupo de estudio y el grupo control y pruebas de asociación para determinar el factor más determinante del buen cuidado en el hogar.

Resultados

Las características de las madres entre el grupo de estudio y el grupo control no mostraron diferencias significativas según la prueba de la U de Mann Whitney. Ninguno de los niños requirió internación y no se presentó la necesidad de excluir a las madres del ensayo. Los puntajes obtenidos antes de la capacitación en AI en el grupo de estudio y los correspondientes al grupo control no mostraron diferencias significativas y fueron poco satisfactorios en ambos grupos (prueba de la U de Mann Whitney).

Se observó una mejoría sustancial en los cuidados en el hogar de los niños con DA e IRA después de la implementación de la AI, lo cual se demostró en la encuesta realizada a los 6 meses después de la intervención (diferencia estadísticamente significativa entre la evaluación inicial y a los 6 meses,

$p < 0.0001$ con la prueba de Wilcoxon), con mantenimiento de estos resultados hasta la tercera encuesta realizada al año de la primera visita (ausencia de diferencias estadísticas con la prueba de Wilcoxon entre las evaluaciones a los 6 y 12 meses). Cuando se compararon todos los períodos con la encuesta inicial se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$ con la prueba de Fredman). El grupo de estudio mostró un beneficio superior con la intervención en los niños con IRA en comparación con aquellos con DA entre la entrevista inicial y a los 6 meses, con mantenimiento de los resultados hasta la tercera entrevista efectuada al año de la intervención. Las madres tenían más conocimientos previos sobre DA que sobre IRA. Los mayores beneficios en el grupo de niños con DA fueron en la demanda oportuna de atención médica y en la prevención de la enfermedad, ya que desde la primera entrevista obtuvieron puntajes satisfactorios en la identificación de los signos de alarma y en los cuidados brindados en el hogar. En el grupo de pacientes con IRA, todos los aspectos evaluados mejoraron pero con beneficios significativos en los cuidados en el hogar y en la demanda de atención médica oportuna.

Discusión y conclusión

Según los autores, las madres del grupo de estudio representan a la población, dada su similitud con aquellas mujeres del grupo control, como se demostró en la evaluación inicial. En la primera consulta se manifestó que la atención en el hogar no fue satisfactoria en ambos grupos, dado que no se encontraron diferencias significativas. Los 2 grupos en estudio no disponen de información y prácticas adecuadas para una correcta atención en el hogar, a pesar de que en México existen estrategias de capacitación en los centros de salud y en los medios de difusión masiva. La capacitación individual realizada por médicos entrenados en cada consulta basada en AI mostró, en este ensayo, una mejoría significativa en los cuidados en el hogar de los niños con IRA y DA, demostrada en la encuesta realizada a los 6 meses de la intervención, con mantenimiento de los resultados al año de la primera visita. Al comparar la consulta inicial con la segunda (6 meses después de la intervención) se observaron beneficios significativos después de la intervención, sin cambios sustanciales entre la segunda y la tercera visitas. Las intervenciones educativas en salud en relación con el cuidado de los pacientes pediátricos con IRA y DA están diseñadas como capacitaciones individuales y grupales que se sirven del contacto con los servicios de salud. En este estudio se aprovechó la presencia de la enfermedad para realizar la intervención educativa. El análisis de los resultados por enfermedad demostró que, en el caso de DA, las madres ya tenían conocimientos satisfactorios para identificar los signos de alarma y los cuidados en el hogar, por lo cual la intervención resultó más beneficiosa en la prevención de la enfermedad y la demanda oportuna de atención. En el caso de IRA, todos los aspectos mejoraron pero los beneficios fueron

superiores en los cuidados en el hogar y en la demanda de atención médica oportuna. En conclusión, la atención en el hogar de los niños con IRA y DA fue satisfactoria después de una consulta realizada por personal que practica AI al menor de 5 años. Los beneficios más importantes fueron posteriores a la consulta, con resultados observables a los 6 meses y sostenimiento hasta el año de la intervención. La propuesta realizada por los autores consiste en que se otorgue AI en cada consulta a los responsables de todos los niños menores de 5 años.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo fueron los resultados obtenidos en los cuidados en el hogar de los niños menores de 5 años con diarrea aguda o infección respiratoria aguda después de la aplicación de la estrategia de atención integrada para las madres con respecto a la entrevista inicial?

A. Similares.

B. Mejoría, no significativa.

C. Mejoría, significativa.

D. Empeoramiento, no significativo.

Respuesta Correcta

● MENOR DURACION DE LA DIARREA POR ROTAVIRUS CON NITAZOXANIDA DURANTE 3 DIAS

Tampa, EE.UU.

El tratamiento durante 3 días con nitazoxanida reduce la duración de la infección por rotavirus en niños internados por diarrea grave.

Lancet, Jun 2006

Autores:

Rosignol J

Institución/es participante/s en la investigación:

Romark Institute for Medical Research

Título original:

Effect of Nitazoxanide for Treatment of Severe Rotavirus Diarrhoea: A Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial

Título en castellano:

Efecto de la Nitazoxanida para el Tratamiento de la Diarrea Grave por Rotavirus: Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo

Introducción

El rotavirus constituye una causa frecuente de diarrea grave y de mortalidad en niños a nivel mundial. El tratamiento principal de la gastroenteritis por esta causa comprende la hidratación por vía oral y el mantenimiento de un adecuado balance hidro electrolítico. Si bien hasta la fecha no existe una droga disponible para el tratamiento de la infección por rotavirus, el racecadotril –un inhibidor de encefalinasas que actúa sobre la hipersecreción intestinal– parece reducir las deposiciones y la duración de la diarrea. Además, el empleo de probióticos en forma temprana

disminuiría la duración de la enfermedad y la eliminación del rotavirus. El empleo de calostro bovino hiperinmune de vacas inmunizadas con rotavirus humano también demostró reducir la duración y gravedad de la diarrea. Dentro de 2 a 3 años podría estar disponible una vacuna pero, hasta entonces, es primordial hallar un tratamiento efectivo.

La nitazoxanida fue aprobada en los EE.UU. para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en niños y adultos, y también es efectiva para el tratamiento de la diarrea por *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis* y *Clostridium difficile*. Este agente inhibió la replicación de varios virus en estudios *in vitro*, lo que condujo al desarrollo clínico de nitazoxanida para tratar la hepatitis B y C crónicas. Por ello, los autores realizaron un estudio para evaluar la actividad de tizoxanida –el metabolito activo circulante de nitazoxanida– contra el rotavirus en cultivo celular. Sobre la base de sus hallazgos, efectuaron un trabajo preliminar aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en pacientes pediátricos internados por gastroenteritis grave por rotavirus para evaluar el efecto de la nitazoxanida sobre la duración de la enfermedad.

Métodos

Estudios in vitro. Se agregó tizoxanida (10 µg/ml) o placebo a células en cultivo infectadas por rotavirus SA-11 de simio. Luego se realizó un examen microscópico de las células infectadas y no infectadas para detectar el efecto citopático inducido por la infección viral. La tizoxanida presentó efecto citoprotector en las células infectadas por rotavirus por al menos 24 horas luego de la infección.

Diseño del estudio. Los autores realizaron un trabajo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo para evaluar la efectividad de la suspensión oral de nitazoxanida en pacientes pediátricos internados por enfermedad grave por rotavirus.

El criterio de valoración principal fue el tiempo desde la primera dosis de nitazoxanida hasta la resolución de la enfermedad, definida como alivio de todos los síntomas gastrointestinales asociados con infección por rotavirus sin requerimiento de tratamiento antimotilidad o paliativo durante al menos 72 horas. Se realizó el seguimiento de los pacientes durante 14 días.

Pacientes. Fueron incluidos niños menores de 12 años internados en el Departamento de Gastroenterología del Hospital de Niños de El Cairo por diarrea acuosa grave (al menos 3 deposiciones líquidas diarias positivas para rotavirus). Fueron excluidos los pacientes con diarrea por otras causas o con enfermedades graves.

Procedimientos. Las muestras fecales fueron evaluadas para la detección de los patógenos causales. Los pacientes con muestras positivas para rotavirus fueron incluidos en el estudio. Se les realizó examen físico que incluyó la medición del peso corporal y de la temperatura antes de iniciar el tratamiento. Se administraron 10 ml de droga activa (200 mg de nitazoxanida) 2 veces por día durante 3 días en pacientes entre 4 y 11 años, 5 ml (100 mg de nitazoxanida) 2 veces por día en pacientes entre 12 y 47 meses y 0.375 ml/kg (7.5 mg/kg de nitazoxanida), 2 veces por día en pacientes < 12 meses. Además, recibieron terapia de reemplazo de fluidos y tratamiento nutricional.

Se registró el número y la consistencia de las deposiciones junto con la presencia de otros síntomas y efectos adversos durante los 7 días de estudio. Los pacientes retornaron al hospital el día 14 para la evaluación final.

Las muestras de materia fecal tomadas al inicio fueron examinadas mediante enzoinmunoensayo para la detección de virus entéricos que incluyeran rotavirus, adenovirus y norovirus. También se utilizó examen microscópico –para la visualización de parásitos y huevos–, tinción de Ziehl-Neelsen, inmunofluorescencia y cultivo para identificar causas bacterianas de diarrea.

Resultados

En el cultivo celular infectado con una unidad formadora de placa (UFP) por célula, tizoxanida inhibió la replicación de rotavirus con una concentración efectiva media (CE₅₀) de 0.5 µg/ml y un índice de selectividad > 100. El efecto antiviral fue observado con diferentes grados de infección. La tizoxanida (10 µg/ml) redujo el rendimiento viral en 94% (concentración de 1 UFP por célula), 93% (5 UFP/célula) y 88% (10 UFP/célula). No se detectaron virus en las células tratadas infectadas a una baja multiplicidad de infección (0.1 UFP/célula). La evaluación microscópica mostró un efecto citoprotector de tizoxanida. Respecto de su mecanismo de acción, parece tener

un efecto selectivo sobre la síntesis de proteínas estructurales del rotavirus.

Entre junio y agosto de 2005 fueron evaluados 222 niños con diarrea para participar en el estudio. En total, fueron incluidos 50 niños, quienes completaron el estudio. Doce niños fueron excluidos del análisis de eficacia debido a que presentaban otras causas de diarrea diferentes de rotavirus: 8 tenían infección por adenovirus, 1 por norovirus, 1 por *Giardia lamblia*, 1 por *Entamoeba histolytica* y un niño presentaba intolerancia a la lactosa. En esta población no fueron identificadas las causas bacterianas de la diarrea. En el análisis de eficacia fueron incluidos 38 niños, 21 varones y 17 niñas, con una media de edad de 15 meses, un peso medio de 8.2 kg, con desnutrición grave (n = 11), moderada (n = 11) y leve (n = 9), con una frecuencia media de deposiciones de 3 a 4/día (n = 5), 5 a 10/día (n = 26) y > 10/día (n = 7). La diarrea era líquida en todos los participantes y 30 niños presentaron vómitos. La duración media de la diarrea fue de 7 días al inicio del estudio y la de la internación, luego de la primera dosis de tratamiento, de 46 horas.

El tiempo entre la primera dosis hasta la resolución de la diarrea fue significativamente menor en los pacientes tratados con nitazoxanida que en aquellos que recibieron placebo. El tiempo medio entre la primera dosis y la resolución de la enfermedad fue de 31 horas en los niños tratados con nitazoxanida en comparación con 75 horas en el grupo que recibió placebo.

Dos de los niños tenían 5 y 7 años, respectivamente, mientras que el resto era menor de 24 meses. Para evitar sesgos debido a la inclusión de los 2 niños de mayor edad, los autores realizaron un análisis de eficacia por separado para el grupo de pacientes menores de 24 meses. Los resultados fueron similares en este subgrupo de pacientes.

Para identificar asociaciones potenciales entre factores demográficos o relacionados con la enfermedad y el tiempo entre la primera dosis hasta la resolución de la enfermedad para cada grupo de tratamiento se realizó análisis de regresión lineal. En los niños que recibieron placebo, un mayor tiempo entre la primera dosis y la resolución de la diarrea se asoció con menores Z scores de peso por edad, menor tiempo de internación al momento de la primera dosis y mayor duración de la diarrea al inicio. No se observaron estas relaciones en el grupo tratado con nitazoxanida, quizá debido al efecto del tratamiento.

No se detectaron eventos adversos significativos. Sólo 2 se comunicaron durante el estudio: un paciente presentó otitis media leve y otro, bronquitis leve; ambos pertenecían al grupo que recibió placebo.

Discusión

En cultivo celular, el metabolito activo de nitazoxanida –tizoxanida- presentó efecto antiviral contra el rotavirus. Esto fue confirmado *in vivo* en un estudio clínico a doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes pediátricos internados con infección grave por rotavirus: el tratamiento con nitazoxanida se asoció con una reducción significativa de la duración de la enfermedad. La mayoría de los niños presentaba desnutrición e inmunidad reducida. La duración de la diarrea al inicio del estudio (mediana de 6.5 días; 3 a 16 días) demuestra la gravedad de la enfermedad en esta población. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de las características demográficas, los síntomas (gravedad de la enfermedad), el estado nutricional, la duración de la diarrea al inicio del estudio o de la atención hospitalaria previa a la primera dosis de tratamiento.

En los países en vías de desarrollo, la morbilidad y mortalidad asociadas con la diarrea en la población pediátrica son elevadas; por ello, es fundamental un tratamiento para la enfermedad por rotavirus. La nitazoxanida ha estado disponible en Latinoamérica durante 10 años y más recientemente en India, donde se emplea como terapia de 3 días para un amplio espectro de infecciones intestinales por protozoos y helmintos. La actividad para tratar la enfermedad por rotavirus incrementa el valor de esta droga ya utilizada en países en vías de desarrollo para tratar otras infecciones. Si bien en esta zona se encuentran disponibles las pruebas rápidas de enzoinmunoanálisis por adsorción (ELISA) para el diagnóstico de rotavirus en muestras de materia fecal, en ausencia de estas pruebas podría considerarse el tratamiento empírico con nitazoxanida en casos de enfermedad grave donde se sospecha infección por rotavirus o *Cryptosporidium* (ambas afectan a niños con compromiso de la inmunidad y los síntomas pueden ser similares).

Conclusión

El tratamiento durante 3 días con nitazoxanida redujo la duración de la infección por rotavirus en niños internados con diarrea grave.

Autoevaluación de Lectura

Señale contra qué patógenos intestinales es efectiva la nitazoxanida:

A. *Cryptosporidium parvum*.

B. *Giardia lamblia*.

C. *Entamoeba histolytica*.

D. *Clostridium difficile*.

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Infectología , integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada