

Resúmenes SIIC

● REVISAN LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN PACIENTES VIH+

Lewiston, EE.UU.

En pacientes con infección por VIH varios factores pueden provocar trastornos del metabolismo de la glucosa, entre ellos los inhibidores de la proteasa, la lipodistrofia, factores virales, hepatitis C, drogadicción intravenosa y antipsicóticos atípicos.

Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 18(3):92-103, Mar 2006

Autores:

Larson R, Capili B, Eckert-Norton M

Institución/es participante/s en la investigación:

Internal Medicine, Niagara Falls Memorial Medical Center

Título original:

Disorders of Glucose Metabolism in the Context of Human Immunodeficiency Virus Infection

Título en castellano:

Trastornos del metabolismo de la Glucosa en el Contexto de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Introducción

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) mejoró en forma considerable la morbilidad y mortalidad por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Sin embargo, su empleo prolongado se asocia con trastornos metabólicos como alteración del metabolismo de la glucosa, dislipemia y lipodistrofia.

Antes del empleo de TARGA, la insulinoresistencia (IR), la alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) y la diabetes (DBT) se observaban en forma ocasional en pacientes con infección por HIV. En los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (IP) la prevalencia de DBT y ATG oscilan entre 7% y 13% y hasta 46%, respectivamente.

Fisiopatología

La IR –que puede considerarse el primer paso en el desarrollo de ATG y DBT- se define como el estado en el que una concentración de insulina dada se asocia con respuesta reducida de la glucosa. La IR temprana es compensada por un aumento de la secreción de insulina. Cuando la IR aumenta a pesar de ello, se observa ATG, luego alteración de la glucemia en ayunas (AGA) y finalmente DBT, cuando la insulina secretada es insuficiente para mantener la euglucemia.

La causa de la IR en el contexto de la infección por HIV parece ser multifactorial: IP, factores virales, distribución de la grasa, infección por el virus de la hepatitis C (VHC), abuso de drogas intravenosas y antipsicóticos de segunda generación (ASG).

Los IP contribuyen con la IR al inhibir en forma directa y reversible la actividad intrínseca del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) que interviene en la captación de glucosa estimulada por insulina en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. Como el transporte de glucosa es el paso

limitante de la disponibilidad corporal de glucosa, la acción de los IP resulta significativa. La IR precede a la disminución de peso y a la lipodistrofia en un promedio de 3.4 meses.

Los IP también contribuyen con la IR al interferir con la proteína celular ligadora de ácido retinoico tipo I (CRABP-I). La CRABP-I tiene interacción con el receptor activado por el factor proliferante de peroxisomas gamma (PPAR γ), que incrementa la diferenciación de adipocitos. La acción de PPAR γ sobre los adipocitos conduce a la disminución de la liberación de ácidos grasos libres (AGL) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) con un incremento de la acción de la insulina y mejoría de la IR. La inhibición de estas acciones por los IP conduce a IR.

Los IP pueden además deteriorar la función de la célula beta al inhibir los transportadores de glucosa GLUT1, GLUT2 y GLUT3.

Por tanto, debe tenerse en cuenta la posibilidad de la presencia de síndrome metabólico (SM) asociado con TARGA en pacientes HIV positivos con IR, redistribución grasa, dislipemia e hiperglucemia.

La presencia de infecciones bacterianas y virales así como los estados inflamatorios se asocian con reducción de la insulinosensibilidad (IS). Por lo tanto, la IR puede presentarse en la infección por HIV en forma independiente del uso de IP. La activación de citoquinas, como TNF α y otras moléculas derivadas de macrófagos y linfocitos puede afectar el metabolismo de los carbohidratos. Las proteínas del HIV Tat y Vpr pueden participar en la IR: Vpr inhibe la actividad PPAR γ e interfiere con la actividad transcripcional de la insulina y Tat activa el factor nuclear κ beta con inducción de TNF α lo que impide la captación de AGL por los adipocitos e inhibe al receptor de insulina, con reducción de la traslocación de GLUT4.

Es decir que la interacción de proteínas virales y de agentes antirretrovirales conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias que pueden desempeñar un papel en la etiología de la IR. Con TARGA, el perfil de células CD4 se transforma del subtipo *helper* 2 (Th2) al Th1, con secreción predominante de citoquinas inflamatorias.

En pacientes tratados con TARGA se ha descrito un síndrome lipodistrófico caracterizado por redistribución de la grasa: reducción de la grasa subcutánea, acumulación de grasa visceral o ambas. La lipodistrofia por HIV puede asociarse con IR, hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Puede observarse lipodistrofia en 40% de los pacientes tratados con IP por más de 1 año, que podría relacionarse con la patogenia de la IR. Actualmente se reconoce la importancia del tejido adiposo como órgano endocrino con efecto significativo sobre el metabolismo de la glucosa y la IS. Este tejido produce adipoquinas con funciones metabólicas, como adiponectina, leptina, TNF α , inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I), IL-6, entre otras.

Los niveles insuficientes de leptina se asocian con IR marcada e hiperlipidemia. La principal fuente de leptina circulante es la grasa subcutánea, que se reduce en la lipodistrofia por HIV. La leptina parece tener efectos similares a los de la insulina y su administración a personas con lipodistrofia corrige la IR parcialmente.

La adiponectina está reducida en presencia de IR, DBT2, SM, obesidad, lipodistrofia congénita y lipodistrofia por HIV. La adiponectina reduce la IR mediante la inhibición de las enzimas hepáticas gluconeogénicas y la inducción de la expresión de moléculas que intervienen en la oxidación de ácidos grasos y en el gasto de energía muscular. Esto reduce los triglicéridos musculares y hepáticos. La administración conjunta de adiponectina y leptina restaura por completo la IS en ratones.

La grasa visceral produce mayor cantidad de IL-6 que la grasa subcutánea. La IL-6 contribuye con la IR por la inhibición de moléculas de señalización de insulina como IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1) en hepatocitos.

El incremento de la grasa visceral y la disminución de la grasa subcutánea parecen participar de forma independiente en la etiología de la IR.

En pacientes que reciben TARGA, el aumento de la lipólisis y de los AGL predice la respuesta de la insulina a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

El aumento del flujo de AGL al hígado incrementa la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la concentración de triglicéridos hepáticos, con reducción de la sensibilidad y depuración de la insulina.

En el músculo esquelético, los productos del metabolismo de ácidos grasos y las citoquinas activan serina fosforilasas que inhiben la fosforilación de tirosina de las subunidades fosfoinositol 3 kinasa (PI3K), con la consiguiente IR.

Ciertos factores comórbidos pueden intervenir en la patogenia de la IR. La drogadicción IV provoca 23% de nuevas infecciones por HIV en EE.UU. y contribuye a trastornos endocrinos y metabólicos en ciertas poblaciones. En varios estudios la IR se asoció con adicción a la heroína. Los opiáceos exógenos podrían afectar la función de la célula beta.

La coinfección con el VHC también se asocia con IR. La prevalencia de infección por VHC oscila entre 4 y 92% en pacientes con HIV. Parece haber una correlación entre infección por VHC y DBT. La prevalencia de DBT es mayor en la infección crónica por VHC que en otras enfermedades hepáticas crónicas. La IR parece ocurrir en forma previa a la esteatosis hepática, que se produce como resultado de la alteración de la secreción de VLDL y reducción de la beta-oxidación. El VHC aumenta los niveles intrahepáticos de TNF α que inhibe la fosforilación de tirosina de IRS-1. Los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos también pueden presentar aumento de la incidencia de DBT, aumento de peso y dislipemia. La ganancia de peso y los cambios en la composición corporal son las principales causas de IR, ATG, DBT y dislipemia en pacientes tratados con ASG.

La evaluación metabólica previa a la indicación de TARGA debe incluir el perfil metabólico y la evaluación de los factores de riesgo cardiovasculares. Las recomendaciones incluyen estudiar la glucemia en ayunas, el colesterol total, HDLc, LDLc y triglicéridos antes de iniciar TARGA, luego de 3 a 6 meses y posteriormente, en forma anual. La PTOG está indicada en pacientes con SM con otros factores de riesgo para DBT2.

Tratamiento

En pacientes con trastornos preexistentes del metabolismo de la glucosa o con familiares de primer grado con DBT, debería considerarse evitar el empleo de IP o reemplazarlos por nevirapina, efavirenz o abacavir que se han asociado con mejoría a corto plazo de la IR.

Los pacientes con infección por HIV diabéticos deben ser tratados de acuerdo con las guías para DBT. En pacientes con DBT2 que requieran tratamiento con drogas, debería comenzarse con insulinosensibilizantes como metformina o tiazolidinedionas (TZD) que demostraron reducir la circunferencia de la cintura, la presión arterial y el riesgo cardiovascular en pacientes HIV positivos. Si debe agregarse una segunda droga, debe considerarse un secretágo de insulina como sulfonilurea o meglitinida. En caso de imposibilidad de lograr el control glucémico debería iniciarse insulina.

Además, la dieta y la actividad física (ejercicio aeróbico) podrían mejorar la IR y la dislipemia en pacientes con infección por HIV.

La metformina mostró reducciones significativas de la hiperinsulinemia, peso y presión diastólica en pacientes con HIV, IR y obesidad abdominal, con buena tolerancia y ausencia de acidosis láctica. Está contraindicada en pacientes con enfermedad renal y su combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa requiere vigilancia estrecha ya que ambos tienen el potencial de provocar acidosis láctica.

Las TZD (agonistas PPAR γ) incrementan el transporte y utilización muscular de glucosa y la diferenciación de adipocitos y parecen revertir los efectos adversos de los IP sobre la señalización de insulina. En pacientes con HIV, IR y disminución de grasa subcutánea mejoraron la hiperinsulinemia, los niveles de adiponectina y los AGL. Están contraindicadas en pacientes con transaminasas > 2.5 LSN.

Conclusión

La infección por HIV y el empleo de TARGA se relacionan con mayor incidencia de trastornos del metabolismo de la glucosa.

La hiperglucemia y la IR se asocian con complicaciones agudas y crónicas, incluyendo incremento del riesgo cardiovascular. En caso de que las modificaciones alimentarias y del estilo de vida no alcancen para lograr el control glucémico, deberían indicarse insulinosensibilizantes, secretágo de insulina o insulina. Los autores concluyen que aún hacen falta estudios de intervención a gran escala para determinar el tratamiento más apropiado para los trastornos del metabolismo de la glucosa en el contexto de la infección por HIV.

Autoevaluación de Lectura

Indique qué factores están implicados en la insulinoresistencia de pacientes con infección por VIH:

- A. Factores virales
- B. Inhibidores de la proteasa
- C. Lipodistrofia
- D. Todos

[Respuesta Correcta](#)

● LA PRAVASTATINA Y EL BEZAFIBRATO SON EFICACES EN PACIENTES VIH+ CON DISLIPEMIA

Bolonia, Italia

El tratamiento hipolipidémico, por ejemplo con pravastatina o bezafibrato, es seguro en el tratamiento de la hiperlipemia asociada con la terapia antiretroviral; además es más eficaz que reemplazar un inhibidor de proteasa por nevirapina o efavirenz.

Aids 19(10):1051-1058, Jul 2005

Autores:

Calza L, Manfredi R, Colangeli V

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Infectious Diseases, "Alma Mater Studiorum" University of Bologna, S. Orsola Hospital

Título original:

Substitution of Nevirapine or Efavirenz for Protease Inhibitor Versus Lipid-Lowering Therapy for the Management of Dyslipidaemia

Título en castellano:

Sustitución del Inhibidor de Proteasa por Nevirapina o Efavirenz En Comparación con Terapia Hipolipemiente en el Tratamiento de la Dislipemia

Introducción

La introducción de la terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa (IP) prolongó de manera considerable la supervivencia de los pacientes con infección por el HIV. Lamentablemente, un efecto adverso asociado con la terapia –hiperlipidemia– podría complicar la continuidad del tratamiento a largo plazo por el posible riesgo de enfermedad cardiovascular. De hecho, los estudios al respecto han comprobado mayor concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) y un aumento considerable de la probabilidad de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes tratados con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), en comparación con lo que sucede en la población general.

Las medidas que se adoptan primero en estos casos incluyen dieta y aumento de la actividad física; sin embargo, finalmente los IP son reemplazados por inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) o nucleosídicos (NRTI [*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) o se inicia el tratamiento con drogas hipolipemiantes específicas, como estatinas o fibratos.

El objetivo de este estudio consistió en comparar la eficacia y seguridad de la sustitución de IP por nevirapina o efavirenz respecto del agregado de un hipolipemiente (pravastatina o bezafibrato) al esquema de TARGA en marcha, en pacientes con infección por HIV con hiperlipidemia mixta y supresión virológica estable.

Métodos

La presencia de triglicéridos en sangre por encima de 200 mg/dl y de colesterol en ayunas superior a los 250 mg/dl definió a la hiperlipidemia mixta. El diagnóstico de síndrome de redistribución del tejido adiposo –lipodistrofia– se estableció por examen físico y por valoración del tejido en cara, glúteos, extremidades, abdomen, mamas y región dorsocervical.

Los pacientes se encontraban en tratamiento con el primer esquema de TARGA, que consistía en 2 NRTI más 1 o más IP, durante por lo menos 12 meses; debían presentar respuesta virológica sostenida (carga viral de menos de 50 copias/ml y recuento de linfocitos T CD4+ por encima de 350×10^6 células/ μ L durante al menos 6 meses) y diagnóstico de hiperlipidemia mixta (con lipodistrofia o sin ella) de por lo menos 6 meses de duración, sin respuesta favorable a las modificaciones de la dieta y a la actividad física regular durante los últimos 3 meses.

Se excluyeron pacientes que habían recibido cualquier NNRTI con anterioridad, terapia con un único o con 2 NRTI, abuso de drogas o alcohol, antecedentes genéticos de hiperlipidemia, enfermedad coronaria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad psiquiátrica grave, diabetes (glucemia en ayunas de más de 126 mg/dl), alteraciones de la función tiroidea, síndrome de Cushing, enfermedad aguda o crónica de hígado o riñón o miopatía y sujetos tratados simultáneamente con drogas hipolipemiantes, corticoides, andrógenos, estrógenos, diuréticos tiazídicos, beta bloqueantes, hormonas tiroideas o anticoagulantes. También se excluyeron pacientes con hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia grave (valores por encima de 750 mg/dl o de 350 mg/dl, respectivamente).

Los participantes fueron asignados a cambiar el IP por nevirapina (grupo A) o efavirenz (grupo B) en forma simultánea con el NRTI o a recibir un hipolipemiente: 20 mg diarios de pravastatina (grupo C) o 400 mg por día de bezafibrato (grupo D) sin cambios en el esquema TARGA, durante 12 meses. Los participantes fueron evaluados cada 3 meses con criterios clínicos y de laboratorio. El criterio principal de análisis fue el descenso en la concentración de triglicéridos y de colesterol total al año de tratamiento. Luego se tuvieron en cuenta las modificaciones en los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*]) y de LDLc en la carga viral, en el recuento de CD4 y los efectos adversos.

Resultados

El 60.6% de los 696 pacientes derivados al centro terciario presentó hipertrigliceridemia y en el 42.2% se detectó hipercolesterolemia. El 24.8% presentaba sólo hipertrigliceridemia, el 6.5% tenía hipercolesterolemia aislada y el 35.8%, hiperlipidemia mixta. El 31.9% mostró lipodistrofia asociada con dislipidemia en el 15.8% de los casos. En particular, el 13% presentaba hallazgos compatibles con lipoatrofia, el 10.5% con acumulación de tejido adiposo, mientras que en el 8.3% se observaba un trastorno mixto: pérdida de grasa periférica con acumulación central de tejido adiposo. La frecuencia de hipertrigliceridemia o de hipercolesterolemia en pacientes con lipoatrofia, acumulación de grasa o patrón mixto fue de 30.8%, 53.4% y 74.1%, respectivamente.

Entre 2001 y 2002, 142 de los 696 pacientes fueron incorporados en el estudio; sin embargo, la población final para evaluación estuvo integrada por 130 sujetos. Los NRTI incluyeron stavudina (46.1%), zidovudina (46.1%), lamivudina (52.3%), didanosina (47.7%), abacavir (5.4%) y tenofovir (2.3%). Los IP recibidos eran lopinavir/ritonavir en el 27.7%, nelfinavir (21.5%), indinavir (16.9%), indinavir/ritonavir (8.5%), saquinavir (13.8%), saquinavir/ritonavir (7.8%) y amprenavir/ritonavir (3.8%). El tratamiento llevaba aproximadamente 29.2 meses en promedio. Se observó lipoatrofia, acumulación de tejido adiposo y un patrón mixto en el 26.1%, 19.2% y 12.3% de los casos, respectivamente.

La concentración promedio de triglicéridos fue de 293 mg/dl, sustancialmente más alta en los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir en comparación con otros esquemas de IP potenciados o no ($p < 0.005$). Los niveles de colesterol fueron de 266.8 mg/dl, sin diferencias entre los esquemas con IP. La prevalencia de lipodistrofia tampoco difirió. Se detectó hiperinsulinemia concomitante (niveles de péptido C por encima de 4 ng/ml) en 13 pacientes (10%) pero no se observaron casos de hiperglucemia en ayunas entre los 130 sujetos evaluables.

Treinta y cuatro pacientes pasaron de IP a efavirenz (grupo B), 29 a nevirapina (grupo A) sin interrumpir la terapia con NRTI, 36 comenzaron a recibir pravastatina (grupo C) y 31, bezafibrato (grupo D) sin cambios en el esquema original de TARGA. En todos los casos se mantuvieron las recomendaciones en relación con la dieta y la actividad física.

Todos los grupos eran similares en edad, distribución por sexo, forma de contagio, estadio de la infección por HIV, recuento promedio de CD4, características y duración de la terapia antirretroviral y concentración inicial promedio de lípidos.

Luego de transcurridos los primeros 6 meses de seguimiento, los triglicéridos descendieron 26.4% en el grupo A, 9.8% en el grupo B, 42.3% en el grupo C y 47.2% en el grupo D. Los cambios se mantuvieron relativamente estables hacia el año: 25.2%, 9.4%, 41.2% y 46.6%, en igual orden. La disminución en los niveles de triglicéridos fue sustancialmente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiante respecto de los que cambiaron el IP por nevirapina o efavirenz ($p < 0.01$). Además, bezafibrato fue más eficaz –aunque sin diferencias estadísticamente significativas– que pravastatina sobre la hipertrigliceridemia. Al comparar las terapias de cambio, con el pasaje a nevirapina se logró un descenso más importante en la concentración de triglicéridos en comparación con efavirenz.

A los 6 meses, el colesterol disminuyó 28.5% en el grupo A, 11.4% en el grupo B, 44.2% en el grupo C y 36.8% en el grupo D. Al año, el descenso fue de 27.1%, 10.2%, 45.8% y 37.6%, en igual orden. Se registraron modificaciones semejantes en la concentración de LDLc, mientras que sólo se observó un leve aumento del HDLc en pacientes que recibieron terapia hipolipemiante. Las modificaciones en el colesterol total y LDLc fueron mayores en los sujetos asignados a pravastatina o bezafibrato en comparación con los tratados con nevirapina o efavirenz. Por su parte, el tratamiento con pravastatina fue más eficaz que bezafibrato sobre la hipercolesterolemia. Nevirapina se asoció con mayores reducciones en el colesterol total y LDLc que efavirenz.

Entre los pacientes que recibieron pravastatina o bezafibrato se observó un mayor porcentaje con niveles normales de triglicéridos (50.7%); en cambio, este objetivo sólo se alcanzó en el 19% de los que pasaron a nevirapina o efavirenz (*odds ratio* [OR] de 4.48, $p < 0.01$). Asimismo, la proporción de sujetos con colesterol normal fue sustancialmente mayor en los grupos C y D respecto de los grupos A y B (49.2% y 17.5%, OR de 4.62, $p < 0.01$). En el transcurso del estudio no se observaron otros cambios relevantes en la frecuencia o gravedad de las manifestaciones clínicas asociadas con la redistribución de las grasas.

Todos los esquemas fueron bien tolerados, con una incidencia semejante de efectos adversos, fundamentalmente de índole gastrointestinal –náuseas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia y diarrea– que aparecieron en el 10.3%, 11.8%, 8.3% y 6.4% de los participantes de los grupos A, B, C y D, respectivamente. Estas manifestaciones no requirieron cambios en el esquema terapéutico y no causaron interrupción de la droga en estudio. Seis pacientes tratados con efavirenz presentaron síntomas neuropsiquiátricos, ansiedad, insomnio y pesadillas; en todos los casos fueron leves o moderados y desaparecieron de manera espontánea en el transcurso de las primeras 6 semanas de tratamiento. Dos pacientes asignados a nevirapina y 1 de los tratados con efavirenz presentaron erupciones cutáneas maculo-papulosas y pruriginosas que motivaron la interrupción prematura del tratamiento. No se observaron casos de mialgias o miopatía, tampoco se detectó elevación de la concentración de CPK (*creatine-phosphokinase*). Dos pacientes tratados con nevirapina y 1 que recibió efavirenz mostraron una elevación leve de los niveles de alanina amino transferasa (en general, por debajo de las 120 U/l); sin embargo, la alteración no motivó la interrupción del protocolo.

Al año de observación, la eficacia virológica fue similar en todos los grupos de tratamiento. El 96.5% de los pacientes del grupo A, el 97% de los del grupo B, el 100% de los del grupo C y el 96.8% de los del grupo D tuvo una carga viral persistentemente baja, inferior a las 50 copias/ml. Igualmente, hacia los 12 meses, el recuento de linfocitos T CD4+ fue semejante en todos los grupos.

Discusión

Si bien todavía no se conocen con exactitud las verdaderas consecuencias clínicas de la hiperlipidemia asociada con el tratamiento antirretroviral, se han publicado algunos estudios que refieren un incremento significativo del riesgo de enfermedad coronaria prematura y de infarto de miocardio en sujetos jóvenes, HIV positivos y tratados con TARGA. De hecho, no existen dudas de que el síndrome de resistencia a la insulina, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la

concentración baja de HDLc y la adiposidad central contribuyen con un mayor riesgo cardiovascular en la población HIV negativa y, por lo tanto, podrían predisponer al mismo riesgo en pacientes infectados por el HIV.

Diversos trabajos analizaron posibles estrategias para aplicar en pacientes con hiperlipidemia inducida por IP, con la finalidad de reducir el riesgo de eventos coronarios prematuros. En este contexto, numerosas investigaciones demostraron que cuando el IP se reemplaza por nevirapina, efavirenz o abacavir en sujetos que tienen una respuesta virológica sostenida, la misma habitualmente se mantiene. En comparación con los IP, estos agentes reducen las concentraciones de lípidos, se asocian con un patrón de dosificación más favorable y, por lo general, inducen menos efectos adversos e interacciones farmacológicas, factores que en definitiva contribuyen a una mejor adhesión.

La terapia hipolipemiente es otra alternativa posible cuando las modificaciones en el estilo de vida o el cambio de tratamiento no son eficaces o no se pueden aplicar. Sin embargo, el tratamiento farmacológico de la dislipidemia en pacientes que reciben TARGA es problemático por las posibles interacciones farmacológicas, la toxicidad, la intolerancia y la escasa aceptación del paciente a recibir múltiples fármacos. Por lo general, cuando se decide por esta opción suele indicarse pravastatina o una dosis baja de atorvastatina como primera línea de tratamiento; la fluvastatina se deja como segunda alternativa. En cambio, señalan los autores, simvastatina y lovastatina deberían evitarse, porque estas drogas se asocian con mayor probabilidad de interacciones farmacológicas con los IP. No obstante, hasta la fecha se dispone de poca información en relación con el uso de TARGA en combinación con pravastatina, atorvastatina o fluvastatina; aunque la toxicidad no parece ser importante, el efecto hipocolesterolémico que se logra tampoco sería el óptimo. Por su parte, señalan los expertos, los fibratos representan las drogas esenciales para la terapia de pacientes con hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta. Los trabajos con estas drogas mostraron que gemfibrozil, bezafibrato o fenofibrato por lo general reducen sustancialmente la concentración de triglicéridos y de colesterol en sujetos con infección por HIV que en forma simultánea reciben antirretrovirales. En algunos estudios también se constató un efecto aditivo. En la presente investigación, el tratamiento con pravastatina o bezafibrato fue significativamente más útil que el pasaje de IP a análogos no nucleosídicos en controlar la hiperlipidemia. En especial, las drogas hipolipemientes disminuyeron más sustancialmente los triglicéridos, el colesterol total y el LDLc respecto del cambio de IP por efavirenz o nevirapina. En conclusión, si bien el reemplazo del IP por nevirapina o efavirenz simplifica la terapia antiviral, permite mantener la respuesta virológica y desciende los niveles de lípidos en sangre, el tratamiento farmacológico con pravastatina o bezafibrato en combinación con la TARGA en curso se asocia con mayor eficacia hipolipemiente.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál sería la mejor alternativa para revertir la hiperlipemia, en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratados con antiretrovirales?

- A. Reemplazar el inhibidor de proteasa por nevirapina**
- B. Reemplazar el inhibidor de proteasa por efavirenz**
- C. Agregar pravastatina o bezafibrato, sin modificar el tratamiento antiretroviral**
- D. Indicar simvastatina en dosis elevadas**

[Respuesta Correcta](#)

UNA ACTUALIZACION EN TRATAMIENTO ANTIFUNGICO COMBINADO

Estrasburgo, Francia

El uso combinado de antifúngicos es una nueva opción para combatir las micosis. Aunque existen pocos trabajos concluyentes, los datos existentes sugieren que el tratamiento combinado puede ser útil en algunos subgrupos de pacientes.

International Journal of Antimicrobial Agents 27(Supl. 1):25-30, Jun 2006

Autores:

Fohrer C, Nivoix Y, Nivoix Y

Institución/es participante/s en la investigación:

Departement d'Hematologie et d'Oncologie, Hopital de Hautepierre

Título original:

Antifungal Combination Treatment: A Future Perspective

Título en castellano:

Tratamiento Antifúngico Combinado: Una Opción para el Futuro

Tratamiento combinado: estado actual

Actualmente, las drogas de elección para el tratamiento de las micosis sistémicas no tienen una eficacia del 100%. Un estudio comparativo reciente demostró que sólo en el 53% de los pacientes con aspergilosis invasiva tratados con voriconazol se obtuvo una respuesta parcial o completa. Además, la mortalidad persiste elevada con un 30% en la aspergilosis invasiva, 39% para la candidiasis invasiva, 70% para las fusariosis y hasta un 80% en las zigomicosis. El fracaso clínico ha llevado al desarrollo de nuevos antifúngicos, al aumento en la dosificación y a la combinación de 2 o más de estos agentes.

Si bien está ampliamente aceptado que la combinación de 2 drogas antifúngicas puede ser efectiva, la criptococosis meníngea es el único ejemplo clínico de una micosis diseminada en la que se combina anfotericina B y flucitosina. En el resto de los casos se teme por el antagonismo entre la anfotericina B y los azoles, aunque estudios recientes demuestran un efecto sinérgico *in vivo* con la combinación de ambos. Sin embargo, con la aparición de las equinocandinas, el tratamiento combinado parece ser promisorio.

Beneficio teórico del tratamiento antifúngico combinado

Algunas de las ventajas del tratamiento combinado residen en el sinergismo resultante de la inhibición en los distintos estadios de una misma vía metabólica, aumento de la penetración celular de un agente por la acción de otra droga en la pared celular, acción en diferentes blancos moleculares, menor toxicidad debida a dosis individuales inferiores de cada fármaco, aceleración de la respuesta al tratamiento, reducción de los días de internación y disminución de la resistencia. La combinación de antifúngicos también puede llevar a un antagonismo o a elevada toxicidad, a la disminución de la eficacia de uno de los agentes y al aumento de las interacciones farmacológicas.

Datos *in vitro*

Los resultados de la susceptibilidad *in vitro* no predicen la eficacia en los pacientes debido a que los factores del huésped son decisivos en la respuesta al tratamiento. Los estudios *in vitro* donde se combinan antifúngicos también son debatidos. Los autores resumen algunos de los ensayos más importantes.

Candida spp

En un modelo *in vitro* de infecciones por *Cándida*, Lewis y colaboradores demostraron que el uso simultáneo de fluconazol y anfotericina B no provoca interacciones, mientras que la administración secuencial de ambos fármacos reduce de manera sustancial la actividad de anfotericina B contra *Candida spp*.

La asociación *in vitro* de anfotericina B y flucitosina muestra resultados contradictorios. Se ha demostrado sinergia con caspofungina y anfotericina B y con la primera droga y posaconazol en infecciones por *Candida* spp resistentes al fluconazol.

Otras levaduras

La combinación de anfotericina B con flucitosina es de primera elección en el tratamiento de la criptococosis meníngea; sin embargo, estudios *in vitro* muestran resultados discordes. La combinación de fluconazol y flucitosina no muestra antagonismo; lo opuesto sucede con la unión de anfotericina B y fluconazol, itraconazol o posaconazol para el tratamiento de la enfermedad por *Cryptococcus neoformans*. La asociación de caspofungina con anfotericina B o fluconazol fue sinérgica y aditiva pero no antagónica.

Aspergillus spp

Varios estudios demostraron que la única combinación no antagónica es caspofungina con anfotericina B o voriconazol. La combinación de flucitosina y anfotericina B ha ofrecido resultados contradictorios que muestran sinergia, antagonismo o indiferencia. También se observó antagonismo con la utilización simultánea de anfotericina B e itraconazol, mientras que no hay trabajos que avalen la combinación de anfotericina B con terbinafina.

Otros hongos

Diversas investigaciones demostraron el efecto sinérgico de anfotericina B con caspofungina y terbinafina con los nuevos azoles para el tratamiento de las infecciones por *Fusarium*. *Scedosporium* spp tiene baja sensibilidad para anfotericina B, mientras que *S. prolificans* es resistente a la mayoría de los antifúngicos, incluidos los azoles. El único fármaco activo contra *Zygomycetes* es la anfotericina B

Infecciones experimentales

Estudios experimentales con cerdos guinea inmunosuprimidos farmacológicamente e infectados con *A. fumigatus* demostraron la superioridad del tratamiento combinado de voriconazole y caspofungina en relación con el tratamiento individual con alguno de los 2 fármacos; sin embargo, no todas las combinaciones muestran un efecto sinérgico. Otras investigaciones señalan una mayor mortalidad en ratones neutropénicos con aspergilosis pulmonar tratados con anfotericina B y ravuconazol en comparación con aquellos que recibieron una sola droga.

Evaluación clínica

Efectos tóxicos y farmacocinética

Un estudio multicéntrico, abierto y en fase I evaluó la tolerabilidad en la combinación de anfotericina B y caspofungina para el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con fiebre de origen desconocido. Los autores señalaron que la terapia combinada era segura y bien tolerada y que la combinación farmacológica no aumentó el porcentaje de efectos adversos. No existe demasiada información de la farmacocinética cuando se combinan antifúngicos.

Eficacia

Estudios recientes *in vitro* demostraron un efecto indiferente –o, en algunos casos, aditivo– de anfotericina B deoxicolato y los nuevos azoles. Un ensayo clínico con pacientes con candidemia demostró una mayor respuesta al tratamiento en aquellos tratados con altas dosis de fluconazol y anfotericina B deoxicolato en comparación con los sujetos que recibieron una sola droga. En una evaluación retrospectiva en pacientes con aspergilosis pulmonar se observó mayor índice de respuesta en los pacientes tratados con anfotericina B deoxicolato y caspofungina en comparación con los sujetos que recibieron los fármacos por separado. En otro estudio histórico se comparó la efectividad de voriconazol más caspofungina *versus* voriconazol como monoterapia en pacientes con aspergilosis invasiva y trasplante alogénico de médula ósea que no respondieron a la anfotericina B. El tratamiento combinado fue superior a la monoterapia con cada fármaco por separado. Si bien la falta de estudios prospectivos y aleatorizados no permite obtener conclusiones definitivas, la mayor supervivencia observada en este grupo apoya el uso combinado de antimicóticos como primera elección para la aspergilosis refractaria a la anfotericina B.

Los autores publicaron resultados retrospectivos de 17 pacientes con micosis diferentes tratados con terapia combinada (caspofungina + anfotericina B y caspofungina + azólico). No se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de creatinina, enzimas hepáticas y bilirrubina antes y después del tratamiento. Los resultados obtenidos apoyan el empleo de terapias combinadas.

Los autores concluyen que la terapia antifúngica combinada ha demostrado una buena efectividad; sin embargo, se necesitan más trabajos bien diseñados para que pueda utilizarse como tratamiento de primera elección. De todas formas, puede ser útil en pacientes con trasplante de médula ósea y aspergilosis diseminada, neutropénicos crónicos o que presenten infecciones diseminadas con compromiso del sistema nervioso central.

Autoevaluación de Lectura

Si bien se acepta que la combinación de 2 drogas antifúngicas puede ser útil en el tratamiento de ciertos pacientes con micosis, ¿cuál es el único ejemplo clínico donde se utiliza la combinación de estos fármacos?

- A. *Candidiasis invasiva.*
- B. *Aspergilosis invasiva.*
- C. *Criptococosis meníngea.*
- D. *Histoplasmosis crónica.*

Respuesta Correcta

● SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS E EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Roma, Italia

Los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan elevada seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E y podría haber relación entre esta infección y la enfermedad hepática terminal.

Epidemiology and Infection 134(1): 95-101, Feb 2006

Autores:

Kondili LA, Chionne P, Porcaro A

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Disease, Istituto Superiore di Sanità

Título original:

Seroprevalence of Hepatitis E Virus (HEV) Antibody and the Possible Association with Chronic Liver Disease: A Case-Control Study in Albania

Título en castellano:

Seroprevalencia de Anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis E (VHE) y la Posible Asociación con la Enfermedad Hepática Crónica: Estudio de Casos y Controles en Albania

Introducción

La prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E (VHE) se considera un indicador de la exposición al VHE, y estos anticuerpos se detectan en poblaciones de todas las áreas geográficas. En Asia, África y México existen áreas endémicas como epidémicas de infección por VHE. Sin embargo, la seroprevalencia en los países desarrollados de Europa es menor (entre 1% y 3%), aunque relativamente alta cuando se la compara con la baja tasa de enfermedad clínica por VHE en estas áreas.

Los habitantes de países no endémicos que viajan a áreas endémicas se encuentran en riesgo de infección por VHE. No obstante, varios estudios comunicaron casos no asociados con viajes a áreas endémicas, cuyas vías de transmisión no pudieron determinarse. Algunos estudios informaron una elevada prevalencia de anticuerpos contra el VHE en pacientes con enfermedad hepática crónica y otros estudios sugieren que la superinfección con el VHE en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente puede provocar insuficiencia hepática grave, con incremento de la morbilidad y la mortalidad.

Los autores realizaron un estudio para evaluar la asociación entre infección por VHE y enfermedad hepática crónica, para lo cual emplearon muestras de suero de pacientes con hepatopatías crónicas de un hospital de Albania.

Población de estudio y métodos

El suero perteneciente a 299 pacientes incluidos en el presente estudio había sido analizado para la detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis D (VHD) en un estudio previo de casos y controles cuyo objetivo era investigar las relaciones entre estas infecciones y el consumo de alcohol con la hepatitis crónica y la cirrosis. La población en estudio comprendió 109 pacientes con enfermedad hepática crónica internados en 1995 en la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario de Tirana, que es el centro más importante para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas en Albania. Fueron excluidos los pacientes con cirrosis biliar primaria o secundaria y hepatopatías autoinmunes o metabólicas. De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, la presencia de hepatitis crónica o cirrosis hepática fue la siguiente: 43% de los pacientes presentaban diagnóstico de hepatitis crónica o cirrosis Child A por biopsia hepática y 57% de los pacientes tenían cirrosis hepática Child B o C por biopsia hepática o por hallazgos clínicos, de laboratorio o de estudios por imágenes. Estos últimos presentaban enfermedad hepática terminal.

El grupo control incluyó a 190 pacientes internados durante el mismo período por enfermedades no relacionadas con la función hepática.

Todos los participantes habían sido interrogados por el mismo médico mediante un cuestionario estándar respecto de datos como edad, sexo, nivel educativo y ocupación. En los pacientes con enfermedad hepática crónica también se recolectó información referente al número de internaciones y procedimientos endoscópicos y laparoscópicos como posibles puertas de entrada para la adquisición del VHE. La distribución por edades fue similar para los casos y los controles, mientras que los casos presentaban menor nivel de educación formal que los controles.

Análisis de laboratorio. Las muestras de suero, que habían sido conservadas a temperatura de -40°C, fueron empleadas para determinar la presencia de anticuerpos de tipo IgG específicos contra el VHE mediante un enzimoimmunoensayo que emplea antígenos recombinantes de los marcos abiertos de lectura (ORF [*open reading frames*]) 2 y 3 del genoma del VHE. Fueron consideradas positivas aquellas muestras repetidamente reactivas con un valor umbral > 1.2. También se evaluó la presencia de anticuerpos contra el VHA en suero por enzimoimmunoanálisis por adsorción (ELISA). En el estudio previo, las muestras de suero habían sido estudiadas para detectar HBsAg y anticuerpos anti-HBc. La reactividad anti-VHC había sido evaluada mediante ELISA de tercera generación y confirmada por RIBA-3 de tercera generación.

Análisis estadístico. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. El *odds ratio* (OR) para las asociaciones entre infección por VHE y características sociodemográficas fue evaluado mediante análisis univariado. El efecto independiente de las características sociodemográficas sobre la positividad anti-VHE fue validado por análisis de regresión logística mediante el empleo de la categoría con el nivel de exposición más favorable como referencia.

Resultados

La prevalencia de anticuerpos anti-VHE entre los 299 casos y controles fue de 21.1% (63/299). Ninguno de los pacientes había viajado a áreas consideradas endémicas para la infección por el VHE.

En el análisis univariado, se halló relación entre la prevalencia de VHE y edad > 50 años (OR 3.6, 95% IC 2-6.4), < 8 años de educación formal (OR 1.8, 95% IC 1-3.2) y positividad para HBsAg (OR 2.4, 95% IC 1.3-4.5). No se hallaron asociaciones entre los habitantes del pueblo o aquellos con ocupaciones que involucraban el contacto cercano con animales y positividad anti-VHE.

En el análisis multivariado, persistieron las asociaciones significativas respecto de la edad > 50 años (OR 3.4, 95% IC 1.8-6.6) y la positividad para HBsAg (OR 2.4, 95% IC 1.2-4.6).

La prevalencia de anticuerpos anti-VHE fue de 36.6% para los casos y de 12.1% para los controles ($p < 0.05$). Entre los casos, la prevalencia de anticuerpos contra VHE aumentó significativamente con la edad, desde 11% en pacientes < 30 años hasta 73% en aquellos > 60 años. En el grupo control, la mayor prevalencia anti-VHE fue de 21%, hallada en pacientes > 60 años. Entre los demás grupos de edad, la prevalencia fue similar. La prevalencia anti-VHA global fue de 100% tanto en casos como en controles.

Por otro lado, respecto de la prevalencia de anticuerpos anti-VHE en relación con características específicas de los pacientes con enfermedad hepática crónica, en el análisis multivariado se observó asociación entre edad > 50 años (OR 6.4, 95% IC 2.7-15) y la presencia de enfermedad hepática avanzada (OR 6.5, 95% IC 2.5-16.7) con positividad anti-VHE. Estas asociaciones permanecieron significativas cuando cada variable fue ajustada para el factor de confusión de otras variables en el análisis de regresión logística: edad > 50 años (OR 4, 95% IC 1.4-11), enfermedad terminal (OR 4.3, 95% IC 1.4-12.8).

La densidad óptica media (DO) determinada por la prueba inmunoenzimática anti-VHE fue significativamente superior en pacientes con enfermedad hepática avanzada en comparación con otros pacientes: 0.370 en pacientes con enfermedad avanzada, 0.253 en los pacientes restantes con enfermedad hepática crónica (hepatitis crónica o cirrosis hepática Child A) y 0.173 en controles, con un valor límite de 0.310. No se observaron diferencias en los valores de DO determinada por la prueba inmunoenzimática anti-VHA en pacientes con enfermedad hepática avanzada, hepatitis crónica y controles.

No se observaron asociaciones significativas entre la prevalencia de anticuerpos anti-VHE, valores de DO media para anti-VHE y etiología de la enfermedad hepática crónica.

Discusión

Albania es un país mediterráneo donde las infecciones por VHA y VHB son hiperendémicas y donde existe, aparentemente, una baja prevalencia de infección por VHC y VHD en pacientes con enfermedad hepática crónica en una variedad de grupos de la población (refugiados albaneses en Italia y Grecia). Los resultados de estudios realizados en refugiados albaneses muestran una prevalencia anti-VHE entre 2% y 4.8%.

En el presente estudio, la prevalencia de infección por VHE para toda la población estudiada, es decir tanto casos como controles, resultó bastante elevada (21.1%) y la prevalencia en los controles (12.1%) fue significativamente superior que la comunicada en los países no endémicos para VHE. Sin embargo, la prevalencia de anticuerpos anti-VHE informada en los estudios previos y en esta investigación no representa necesariamente la prevalencia real en la población general de Albania, ya que se estudiaron grupos selectos de individuos.

El factor de riesgo más común entre los casos clínicos de países no endémicos son los viajes a áreas geográficas endémicas para la infección por VHE. Las ocupaciones que incluyen el contacto directo con animales también constituyen uno de los posibles factores de riesgo más comunes para contraer la infección por este virus. Sin embargo, en la mayoría de los casos esporádicos de infección por VHE, la vía de transmisión resulta poco clara. Ninguno de los pacientes del presente estudio había viajado a áreas endémicas para la infección por VHE y no se halló relación con las ocupaciones con contacto directo con animales.

Si bien no hay pruebas concluyentes de que el VHE se transmita mediante transfusiones de sangre, se ha comunicado una aparente asociación entre la infección por VHE y VHC.

En el presente estudio, la prevalencia de infección por VHE se asoció en forma independiente con la positividad para HBsAg. Esto sugiere que estas infecciones podrían tener vías de transmisión comunes. No obstante, esto simplemente podría reflejar la prevalencia de anticuerpos anti-VHE

significativamente superior en los pacientes con enfermedad hepática crónica secundaria a la infección por VHB. Sin embargo, al analizar sólo los casos, los autores observaron que el HBsAg no constituye un factor independientemente asociado con la positividad anti-VHE.

El VHA y el VHE presentan características en común: son transmitidos por vía fecal-oral y suelen causar enfermedad aguda autolimitada.

En este estudio, la prevalencia de anticuerpos anti-VHE en personas con enfermedad hepática crónica fue elevada (36.6%) y significativamente superior que la observada en personas sin enfermedad hepática aparente y en los casos de mayor edad. Estos resultados no pueden ser explicados por exposición a factores de riesgo como endoscopias e internaciones frecuentes en pacientes con enfermedad hepática crónica; en ellos, la enfermedad hepática avanzada y la edad > 50 años se asociaron en forma independiente con positividad anti-VHE. Esto podría explicarse por posible superinfección de pacientes con enfermedad hepática crónica, en particular en casos con valores de DO elevados.

Los autores señalan que, de acuerdo con los resultados del presente estudio, la prevalencia de anticuerpos anti-VHE es significativamente superior en pacientes albaneses con enfermedad hepática crónica en comparación con individuos de la misma área geográfica sin enfermedad hepática aparente y que esta seroprevalencia aumenta significativamente con la edad. Además, los datos parecen indicar que la presencia de anti-VHE se asocia con estadios avanzados de la enfermedad hepática crónica.

Autoevaluación de Lectura

Señale en qué poblaciones se comprueba una elevada seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E (VHE):

- A. *Pacientes con enfermedad hepática crónica.*
- B. *Pacientes de mayor edad.*
- C. *Pacientes con enfermedad hepática en estadios avanzados.*
- D. *Todas son correctas.*

[Respuesta Correcta](#)

● VALOR DIAGNOSTICO DE LA ECOGRAFIA LUEGO DEL PRIMER EPISODIO DE INFECCION URINARIA FEBRIL EN NIÑOS

Turku, Finlandia

La ecografía renal y del tracto urinario realizada después del primer episodio de infección urinaria febril en los niños puede brindar información clínicamente importante acerca de las alteraciones no relacionadas con el reflujo vesicoureteral.

European Journal of Pediatrics 165(8):556-559, Ago 2006

Autores:

Jahnukainen T, Honkinen O, Ruuskanen O, Mertsola J

Titulo original:

Ultrasonography after the First Febrile Urinary Tract Infection in Children

Titulo en castellano:

Ecografía después del primer episodio de infección urinaria febril en los niños

Introducción

La ecografía renal y del tracto urinario (EcoR) y la cistouretrografía miccional (CUGM) se recomiendan como los principales estudios por imágenes a realizar después de un primer episodio de infección urinaria (IU) en niños pequeños. La ecografía se efectúa para evaluar la ecoestructura del parénquima renal y el espesor de la corteza renal e identificar diversas anomalías anatómicas como hidronefrosis o dilatación de los uréteres, hipertrofia de la pared vesical, ureterocele, entre otras. Por su parte, la CUGM se realiza para detectar reflujo vesicoureteral (RVU) y alteraciones uretrales. Recientemente se cuestionó la importancia de la EcoR de rutina luego de un primer episodio de IU febril. La sensibilidad de este estudio para la detección del RVU, aun de alto grado, y de los defectos parenquimatosos renales fue reducida. El objetivo de este estudio consistió en evaluar el papel de la EcoR para la detección de anomalías significativas en los riñones y el tracto urinario no relacionadas con el reflujo; además, se evaluó si los hallazgos influyen sobre el tratamiento en los niños con un primer episodio de IU febril.

Pacientes y métodos

Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos y ecográficos de niños entre 0 y 16 años con un primer episodio de IU febril (temperatura = 38° C) atendidos en el hospital entre enero de 1998 y diciembre de 2000. Los pacientes con una anomalía conocida del tracto urinario o riesgo de IU como hidronefrosis detectada en forma prenatal o mielomeningocele fueron excluidos del ensayo. La IU se diagnosticó sobre la base del cultivo de las muestras de orina recolectadas por punción suprapúbica (48%) o por bolsa colectora (2 especímenes) en niños menores de 2 años (52%) y al acecho (chorro medio) en niños mayores. Se consideró significativo el desarrollo de un único patógeno con 100 000 ufc/ml o más en 2 muestras obtenidas por bolsa colectora o en un espécimen recogido por chorro medio al acecho. Cualquier crecimiento bacteriano en la orina obtenida por punción suprapúbica se consideró significativo. En todos los pacientes se realizó EcoR dentro de los 3 días del diagnóstico y CUGM aproximadamente un mes después. Radiólogos pediatras con experiencia efectuaron y evaluaron estos estudios. El RVU se clasificó en grados según los criterios del Comité Internacional de Estudio del Reflujo. Todos los niños con diagnóstico presuntivo de hidronefrosis (diámetro posteroanterior > 10 mm) u otras características que sugirieran uropatía obstructiva fueron evaluados mediante otra EcoR o centellografía renal. Se consideró que este último estudio sugería uropatía obstructiva si el vaciamiento renal era prolongado (> 20 minutos) después de la inyección de furosemida. Antes de la cirugía se realizó pielografía retrógrada. Dos pediatras revisaron los informes de los estudios por imágenes y, además, se consultó con un radiólogo pediatra en caso de necesidad. Cualquier hallazgo anormal en la EcoR fue considerado significativo si influyó sobre el tipo de tratamiento (intervención quirúrgica, esquema antibiótico de profilaxis, necesidad de seguimiento o asesoramiento). El seguimiento comprende la función renal o las imágenes para verificar el desarrollo normal de los riñones, mientras que el asesoramiento es importante, principalmente en pacientes con riñón único o hipoplasia poliquística. Debe enfatizarse la necesidad de evitar las drogas y otros factores potencialmente nefrotóxicos que puedan afectar al riñón remanente. Las alteraciones como la obstrucción en la unión ureteropielica o en la unión ureterovesical, las válvulas uretrales, el ureterocele, el riñón único o poliquístico, la displasia renal o la hipoplasia fueron consideradas patologías con potencial para influir sobre el tratamiento y que, en general, no se visualizan en la CUGM.

Resultados

La mediana de edad de los niños estudiados fue de 0.5 años (0.03 a 9.5 años). De los 155 pacientes evaluados, 126 (81%) fueron menores de 2 años y las niñas se encontraron más afectadas (59%) que los varones. El agente causal identificado con más frecuencia fue *Escherichia coli* en el 93% de los casos. La CUGM fue anormal en 58 de 154 participantes (37.7%) y el mismo resultado se observó en 23 de las 155 EcoR (14.8%). Las alteraciones encontradas fueron hidronefrosis (diámetro anteroposterior de la pelvis renal > 10 mm) en 8 niños, doble sistema colector en 11, displasia multiquística, hipoplasia renal, riñón único y riñón en herradura, cada una en un paciente. Nueve de 23 niños con EcoR anormal tuvieron CUGM normal y sólo 2 de estos pacientes fueron mayores de 2 años y de sexo femenino. Las alteraciones del tracto urinario se

detectaron principalmente por EcoR. La incidencia de IU producidas por gérmenes distintos de *E. coli* fue más alta en los pacientes con alteraciones en el tracto urinario. Cuatro niños con EcoR anormal y CUGM normal presentaron obstrucción significativa en la unión ureteropielica, 3 de los cuales fueron tratados quirúrgicamente (2 varones con una media de edad de 2 meses y una niña de 7 años). El examen ecográfico de los pacientes con obstrucción de la unión ureteropielica que requirieron cirugía mostró hidronefrosis con cálices marcadamente dilatados; en estos casos, la centellografía renal y la pielografía retrógrada sugirieron obstrucción unilateral de la unión ureteropielica. Dos niños con doble sistema colector y 1 con riñón en herradura mostraron dilatación unilateral de la pelvis renal. Los estudios por imágenes posteriores no mostraron RVU u obstrucción y, por consiguiente, recibieron esquema antibiótico de profilaxis (4 a 6 meses) hasta que se descartó progresión de la dilatación piélica por la EcoR de seguimiento.

Discusión y conclusión

Según los autores, los resultados del presente estudio mostraron que la EcoR detectó alteraciones significativas en el tracto urinario en el 14.8% de los niños evaluados en su primer episodio de IU febril. Aproximadamente la mitad de estos pacientes presentó CUGM normal y las alteraciones en el tracto urinario se detectaron principalmente por EcoR. En general, se acepta que deben realizarse estudios de diagnóstico por imágenes después del primer episodio de IU para detectar pacientes con riesgo de daño renal; sin embargo, en la actualidad es motivo de debate qué estudios deben efectuarse. Algunos grupos concluyeron que la EcoR realizada al momento del primer episodio de IU tiene un valor limitado, dado que no se produjeron cambios en el tratamiento sobre la base de los hallazgos ecográficos. Por el contrario, los resultados obtenidos en el presente ensayo, junto con los datos de otro estudio publicado recientemente, demostraron que la EcoR encontró alteraciones anatómicas significativas en el tracto urinario alto, no identificadas por la CUGM. En la población estudiada, el tratamiento se cambió de acuerdo con los hallazgos ecográficos en el 5.7% de los niños (4 fueron tratados quirúrgicamente por causas no relacionadas con RVU y 5 en forma conservadora). Las diferencias entre los resultados de este ensayo y los informes previos pueden deberse a la distinta distribución en cuanto al sexo y al espectro de los patógenos subyacentes. Los ensayos anteriores demostraron que las alteraciones funcionales o anatómicas se asocian con más frecuencia con el sexo masculino y con las IU producidas por patógenos distintos de la *E. coli*. En el presente estudio, 6 de los 9 niños que presentaban alteraciones significativas del tracto urinario encontradas en la EcoR fueron de sexo masculino y la incidencia de IU por gérmenes distintos de la *E. coli* fue más alta en aquellos con anomalías en el tracto urinario.

En conclusión, señalan los expertos, se encontraron alteraciones significativas del riñón o del tracto urinario en el 5.7% de los pacientes evaluados. La EcoR es el método de elección en la detección de hidronefrosis, reducción marcada del parénquima renal, hipoplasia renal y enfermedad poliquística, dado que estas alteraciones no se visualizan en la CUGM. Los datos obtenidos sugieren que la EcoR puede cumplir un papel como método principal de diagnóstico por imágenes en los niños con un primer episodio de IU febril, ya que brinda información importante acerca de las alteraciones no relacionadas con el RVU que pueden afectar el tratamiento.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué porcentaje de un grupo de niños entre 0 y 16 años con un primer episodio de infección urinaria febril, la ecografía renal y del tracto urinario fue anormal?

- A. Aproximadamente un 6%.
- B. Aproximadamente un 40%.
- C. Aproximadamente un 15%.
- D. Aproximadamente un 20%.

[Respuesta Correcta](#)

● ACTUALIZAN EL USO DE LAS FLUOROQUINOLONAS PARA TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Cleveland, EE.UU.

Las fluoroquinolonas pueden tener muy buena actividad en el tratamiento de las tuberculosis pulmonares, según revelan los estudios bacteriológicos y farmacocinéticos.

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 10(6):605-612, Jun 2006

Autores:

Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine and University Hospitals of Cleveland

Título original:

Early and Extended Early Bactericidal Activity of Levofloxacin, Gatifloxacin and Moxifloxacin in Pulmonary Tuberculosis

Título en castellano:

Actividad Bactericida Temprana y Extendida de Levofloxacin, Gatifloxacin y Moxifloxacin en la Tuberculosis Pulmonar

Introducción

La actividad bactericida temprana (ABT) hace referencia al índice bactericida de una droga en bacilos tuberculosos del esputo durante los 2 primeros días de tratamiento. Se la utiliza para comparar la actividad de nuevas drogas con las de uso actual y para evaluar la dosis efectiva de los nuevos antibióticos. Refleja la capacidad de un fármaco para destruir los microorganismos de crecimiento rápido y con un metabolismo activo que surgen de las cavidades pulmonares.

La ABT extendida (2-7) de un antibiótico señala el índice de destrucción entre el segundo y el séptimo día de tratamiento y se la considera una medida temprana en la esterilización de bacilos de lento crecimiento.

Las fluoroquinolonas son muy eficaces en el tratamiento de la tuberculosis, incluso de aquellas cepas resistentes a las drogas de primera elección.

Los autores realizaron un estudio aleatorizado y abierto para evaluar la actividad bactericida de la levofloxacin, gatifloxacin y moxifloxacin en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar (TBCP).

Métodos

Los autores eligieron 40 pacientes (10 por grupo) con diagnóstico reciente de TBCP que fueron designados aleatoriamente a recibir durante 7 días una dosis de isoniazida 300 mg, levofloxacin 1 000 mg, gatifloxacin 400 mg o moxifloxacin 400 mg.

Los criterios de inclusión fueron la edad (entre 18 y 65 años), ser VIH negativos, tener diagnóstico reciente de TBCP por baciloscopia y un hepatograma normal, entre otros. Se excluyeron los pacientes con sospecha de tuberculosis meníngea o miliar y aquellos que hubiesen recibido tuberculostáticos en los últimos 6 meses. Los bacteriólogos desconocían el tratamiento que recibían los pacientes. Al terminar el estudio todos los pacientes continuaron con el tratamiento convencional. Los esputos fueron coleccionados diariamente e incubados en placa de Petri a 37° C con el agregado de 10% CO₂ hasta los 42 días. Los cultivos se revisaron semanalmente. Se realizó antibiograma con los fármacos antituberculosos habituales.

En el quinto día del estudio se midieron las concentraciones plasmáticas de las fluoroquinolonas en distintos horarios para determinar la máxima concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$), el momento en que sucedió ($T_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (ABC). Durante el estudio los pacientes fueron evaluados clínicamente y por laboratorio.

La actividad bactericida temprana (ABT 0-2) fue calculada como el índice de caída en el número de unidades formadoras de colonias (UFC) en el esputo (expresada en unidades logarítmicas \log_{10}) en los 2 primeros días. Se utilizó similar metodología para calcular el índice de actividad bactericida temprana extendida (ABT 2-7).

Resultados

Los autores seleccionaron 40 pacientes con tuberculosis y baciloscopia positiva reciente que fueron asignados aleatoriamente a recibir isoniazida, levofloxacin, gatifloxacin o moxifloxacin. Todos los pacientes tenían alta carga bacilar por baciloscopia y radiografías de tórax con cavidades pulmonares.

La actividad bactericida se calculó midiendo la disminución del recuento bacilar durante los 2 primeros días de monoterapia (ABT 0-2) y los últimos 5 días (ABT extendida 2-7). Durante el estudio, todos los fármacos disminuyeron significativamente el número de bacilos de *M. tuberculosis* viables. Se hallaron diferencias significativas en la ABT 0-2 entre los 4 grupos de pacientes. Hubo una diferencia significativa de la ABT 0-2 para el grupo que recibió isoniazida respecto de los que recibieron gatifloxacin y moxifloxacin, sin observarse diferencias significativas en los pacientes que recibieron altas dosis de levofloxacin. La actividad bactericida entre los días 2 y 7 fue equivalente para las 3 fluoroquinolonas. En cada grupo se promediaron los valores de $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, vida media y ABC_{0-24} (para isoniazida, ABC_{0-12}).

Los antibióticos fueron bien tolerados, sin que se presentaran efectos adversos graves. Todos los participantes completaron el tratamiento convencional para la tuberculosis al finalizar el ensayo. Ninguno de los pacientes desarrolló resistencia a isoniazida, rifampicina, etambutol ni pirazinamida ni a la droga asignada durante el estudio.

Discusión

Los autores establecieron una leve superioridad en la ABT 0-2 de isoniazida respecto de moxifloxacin, gatifloxacin y altas dosis de levofloxacin (1 000 mg diarios). No obstante, las fluoroquinolonas tienen buena penetración en lesiones tuberculosas y una buena actividad bactericida frente a bacilos tuberculosos de crecimiento rápido encontrados en el esputo de pacientes con tuberculosis pulmonar cavitada. La actividad bactericida entre los días 2 y 7 fue equivalente para las 3 fluoroquinolonas. En el análisis agrupado, la ABT extendida de 2 a 7 días de las fluoroquinolonas fue superior al de la isoniazida.

Si bien las fluoroquinolonas se utilizan en la actualidad para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar multirresistente, aún no se ha establecido su valor en reducir y mejorar el tratamiento de *M. tuberculosis* multisensible. Estudios preliminares de pacientes tuberculosos tratados con ciprofloxacina tuvieron resultados decepcionantes. Los resultados de ensayos con las nuevas fluoroquinolonas son más alentadores.

Estudios en modelos murinos con tuberculosis señalan una mejor concentración inhibitoria mínima (CIM) de las nuevas fluoroquinolonas respecto de las primeras quinolonas. No hay acuerdo en los estudios acerca de cuál de las nuevas fluoroquinolonas sería más bactericida, junto con los tuberculostáticos de primera línea, en esterilizar rápidamente los tejidos luego de varios meses de tratamiento.

Los autores encontraron una leve diferencia en la ABT 0-2 de moxifloxacin y gatifloxacin comparadas con isoniazida y un mayor poder de esterilización de las 3 fluoroquinolonas del segundo al séptimo día. El mayor poder de esterilización de las nuevas fluoroquinolonas en el

tratamiento antituberculoso es importante debido a que la isoniazida posee muy poco o nulo poder de esterilización cuando se la usa asociada a rifampicina y pirazinamida.

Por su parte, la ABT 0-2 de altas dosis de levofloxacina fue similar a la de isoniazida. Estos resultados acuerdan con la mayor mediana de $C_{m\acute{a}x}/CIM$ y ABC/CIM que presentó el grupo de levofloxacina comparado con el grupo de moxifloxacina y gatifloxacina. Las fluoroquinolonas tienen una acción bactericida dependiente de la dosis y la concentración frente a *M. tuberculosis* y otros patógenos. La levofloxacina en dosis de 750 mg a 1 000 mg se usa eficazmente en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Si bien se necesitan estudios con más pacientes para determinar la tolerabilidad a largo plazo de 1 000 mg de levofloxacina, los resultados de los autores señalan su excelente actividad frente a *M. tuberculosis*.

En los estudios farmacocinéticos se encontró que el ABC/CIM se correlaciona con la ABT 0-2 y es mayor para isoniazida, seguida por levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina.

Las limitaciones del estudio fueron varias. Fue un estudio abierto y el personal facultativo conocía las drogas que cada paciente recibía. Los estudios de ABT son laboriosos y la muestra fue limitada para detectar pequeñas diferencias en la actividad bactericida de cada grupo. Se incluyeron pacientes con baciloscopia positiva y alta carga bacilar para mejorar la probabilidad de detectar cualquier diferencia entre los grupos.

El estudio confirma que las nuevas fluoroquinolonas tienen buena ABT frente a *M. tuberculosis*. La ABT extendida 2-7 de las fluoroquinolonas puede ser levemente mayor que para la isoniazida. Los resultados de los autores sugieren que 1 000 mg diarios de levofloxacina son al menos tan activos como las nuevas fluoroquinolonas en el tratamiento temprano.

Los autores señalan que se justifican más ensayos de fases 2 y 3 con fluoroquinolonas para definir su eficacia en el tratamiento de la tuberculosis.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el orden decreciente de actividad bactericida temprana contra *Mycobacterium tuberculosis* de los siguientes fármacos?

- A. Isoniazida, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina.
- B. Gatifloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, isoniazida.
- C. Levofloxacina, isoniazida, moxifloxacina, gatifloxacina.
- D. Moxifloxacina, isoniazida, gatifloxacina, levofloxacina.

[Respuesta Correcta](#)