

# Actualidades en el manejo de las infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos

CHRISTOPHER C. KIBBLES, H. GRANT PRENTICE

TOMADO DE *CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES* 1998;11:397-400.

## INTRODUCCIÓN

La forma como en la actualidad se practican la profilaxis y la terapéutica antifúngica empírica en pacientes neutropénicos deriva de las estrategias establecidas en las pasadas tres décadas para el manejo de las infecciones bacterianas en estos pacientes. Aunque el papel de la terapéutica antifúngica empírica en los pacientes con fiebre persistente después del uso de tratamiento antibacteriano empírico ha sido ampliamente aceptado, la profilaxis antifúngica es controvertida y muchas unidades no la consideran necesaria.

En años recientes, los estudios han buscado los factores de riesgo en un intento por dirigir de manera más efectiva los agentes antifúngicos, circunstancia que ha llevado al desarrollo de otras estrategias más allá de la simple profilaxis y el tratamiento empírico. ¿Qué tan sólidas son éstas y cómo deben integrarse a una estrategia antifúngica global?

## OPCIONES PARA EL MANEJO DE INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

Las principales opciones desarrolladas se muestran en el cuadro 1. Algunas de ellas tienen un impacto en otras. Por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes que reciben profilaxis antifúngica efectiva obtienen menos beneficio del tratamiento empírico.<sup>1</sup> Además, un agente antifúngico usado como una opción temprana pudiera ser inapropiado para un tratamiento posterior.

## PROFILAXIS

Siempre hemos pensado que la prevención es mejor que la curación y deben hacerse arduos esfuerzos para prevenir la exposición fúngica. Por lo tanto, las fuentes de las especies de *Aspergillus*, incluidos los alimentos (particularmente la pimienta y otros condimentos<sup>2</sup>) y el ambiente de los pacientes (incluyendo las regaderas)

deben controlarse cuidadosamente. Se ha demostrado que el uso de la filtración de aire particulado de alta eficiencia (HEPA) reduce la incidencia de aspergilosis invasora en los pacientes a quienes se les ha realizado trasplante de médula ósea alogénica,<sup>2</sup> y tal ventaja debe formar parte de la estrategia global del manejo antifúngico. Sin embargo, la profilaxis antifúngica continúa siendo menos que óptima y ha sido sumamente ineficaz para prevenir la aspergilosis invasora. Los agentes antifúngicos no absorbibles no proporcionan protección contra los hongos que producen infección en sitios diferentes al intestino, principalmente la piel, sitios de inserción de los catéteres intravenosos y el tracto respiratorio, y muchos los consideran de poco valor. Los azoles orales con acción sistémica tienen el potencial tanto de reducir o eliminar las levaduras gastrointestinales, como de actuar en estos sitios distantes del intestino y así prevenir la diseminación de hongos sensibles por la sangre.

El ketoconazol, en dosis diarias de 200 a 600 mg, reduce la colonización de levaduras y la incidencia de candidosis local y sistémica en comparación con placebo o con agentes no absorbibles.<sup>3</sup> Sin embargo, la absorción es menor en pacientes neutropénicos, particularmente en quienes reciben trasplante de médula ósea;<sup>4</sup> de tal suerte que ha habido problemas consecuentes de infecciones intercurrentes,<sup>5</sup> así como del incremento de las concentraciones de ciclosporina A en los receptores de un trasplante de médula ósea.<sup>6</sup>

**Cuadro 1.** Estrategias antifúngicas potenciales para pacientes neutropénicos

### Profilaxis

- Profilaxis dirigida
- Tratamiento anticipado
- Tratamiento empírico
  - Universal o basado en factores de riesgo
  - Temprano o tardío
- Tratamiento dirigido

Se ha demostrado que el fluconazol, a dosis diarias de 50 a 400 mg, reduce tanto la colonización y la candidiasis en mucosas, como el número de infecciones diseminadas por esta levadura, en varios estudios.<sup>7-10</sup> Desafortunadamente en algunos lugares<sup>8</sup> su uso se ha relacionado con un incremento en la colonización y la infección por *Candida krusei*, una levadura intrínsecamente resistente. El fluconazol también tiene poca actividad contra hongos invasores formadores de hifas que afectan esta población, sobre todo las especies de *Aspergillus* y los zigomicetos. Un análisis de costo-beneficio mostró que el uso de fluconazol reduce el número de pacientes que reciben anfotericina B (aunque esta diferencia no fue significativa).<sup>10</sup> En ese estudio, mientras que 30% de los pacientes que recibieron placebo necesitaron anfotericina B para la fiebre de origen desconocido, sólo 16% de los que recibieron fluconazol la necesitaron. Además, el tiempo en que se inició la anfotericina B se retrasó significativamente en los pacientes tratados con fluconazol. Su uso se asoció de manera importante con un mayor tiempo de tratamiento antibiótico y debido a que no hubo diferencia en el costo de la estancia hospitalaria, no hubo diferencia significativa en el costo global entre los dos grupos de pacientes.

El itraconazol, con actividad contra los hongos formadores de hifas, particularmente la especie *Aspergillus*, es un antifúngico prometedor, ahora que los problemas iniciales con respecto a su absorción se han superado mediante una fórmula líquida. Un reciente ensayo comparativo controlado por sorteo<sup>11</sup> demostró igual eficacia con fluconazol, aunque en contraste con éste, en los pacientes tratados con itraconazol no hubo casos de aspergilosis invasora.

La anfotericina B, administrada en forma de aerosol nasal, ha dado resultados contradictorios en la prevención de la aspergilosis invasora,<sup>12,13</sup> y es posible que se requiera tratamiento tópico más extenso del sistema respiratorio usando anfotericina B en aerosol.<sup>14,15</sup>

Por lo tanto, hasta ahora no existe suficiente evidencia que sustente el uso de profilaxis antifúngica y pocos son los estudios que han mostrado una reducción significativa de la mortalidad (y sólo en pacientes que recibieron trasplante de médula ósea). Hace poco se realizó una conferencia de consenso de 22 investigadores de Estados Unidos, Europa y Japón para discutir las estrategias en la prevención y tratamiento de infecciones invasoras por *Candida*.<sup>16</sup> Aunque de forma unánime estos expertos consideran que la profilaxis no

debe usarse en pacientes no neutropénicos, no hubo acuerdo en relación con el uso de fluconazol, itraconazol o anfotericina B de manera profiláctica en pacientes con leucemia y neutropénicos. Se recomendó que los médicos deben determinar su propia estrategia con base en la epidemiología fúngica local. Sin embargo, hubo gran acuerdo en que la profilaxis con fluconazol debe administrarse a pacientes sometidos a trasplante alogénico o autólogo de médula ósea de alto riesgo. La dosis recomendada fue de 400 mg/día vía oral o intravenosa. Aunque coincidimos con esta conclusión, nuestra recomendación es que se lleven a cabo ensayos aleatorizados a gran escala con los agentes farmacológicos más recientes en pacientes de alto riesgo atendidos en ambientes protegidos y con prácticas rigurosas de control de infecciones. Al maximizar el diagnóstico obtenido con tomografía computada/imágenes de resonancia magnética, detección antigénica y estudios de la reacción en cadena de polimerasa es posible definir de manera más precisa el papel de la profilaxis antifúngica y el control ambiental.

#### TRATAMIENTO ANTICIPADO

Obviamente, tal acercamiento es una forma de profilaxis dirigida y la mayoría de los médicos coincidirán en que hay grupos de pacientes neutropénicos de menor riesgo que no necesitan profilaxis. Sin embargo, ¿es posible limitar los agentes antifúngicos a pacientes con marcadores de infección fúngica invasora incipiente? El concepto de tratamiento anticipado se ha aplicado exitosamente al manejo de enfermedades por citomegalovirus en pacientes a quienes se efectúa trasplante de médula ósea.<sup>17,18</sup> Los pacientes con viremia o muestras positivas de fluido broncoalveolar son, por lo tanto, tratados antes de la aparición de la enfermedad. Se ha mostrado que la vigilancia de los sitios mucosos para colonización de *Candida* es un valioso factor de predicción de infección invasora cuando dos o más sitios son colonizados<sup>19,20</sup> o cuando se aísla *Candida tropicalis*. Un estudio reciente<sup>20</sup> aplicó una estrategia de dar profilaxis con fluconazol a pacientes que reciben quimioterapia o trasplante de médula ósea sólo cuando eran colonizados con más de 10 colonias formadoras de unidades de *Candida* en el exudado bucal o 10<sup>3</sup>/g de heces. Sólo ocurrió un episodio de infección invasora por *Candida* en 49 episodios neutropénicos durante los cuales los pacientes tenían menos colonización (y por lo tanto no recibieron fluconazol). Un total de 45% de los pacientes recibieron fluconazol.

## TRATAMIENTO EMPÍRICO

El consumo de agentes antifúngicos puede reducirse mediante el retraso de su administración hasta la aparición de la fiebre. En la mayor parte de los casos el agente estará actuando como profilaxis contra sobreinfección fúngica durante el tratamiento con antibacterianos de amplio espectro. En los pacientes en quienes la fiebre se debe a infección fúngica, el agente antifúngico estará actuando como tratamiento empírico muy temprano. Se ha demostrado que el fluconazol es igualmente efectivo cuando se usa como tratamiento temprano o profilaxis en un modelo de candidiasis diseminada en conejos neutropénicos.<sup>21</sup> Tal abordaje reduciría la cantidad total de fármaco utilizado en una unidad, pero la gran mayoría de los pacientes estaría aún expuesta a él (ya que la mayoría sufriría un episodio febril durante la neutropenia). Un estudio abierto de tratamiento temprano empírico con AmBisome ha intentado estudiar este enfoque.<sup>22</sup> De los pacientes que recibieron sólo antibiótico 53% respondieron sin requerir AmBisome. El 13% respondió cuando recibió 2 mg/kg/día de AmBisome después de 24 a 48 h. Un total de 64% de los que recibieron 2 mg/kg/día de AmBisome desde la aparición de la fiebre respondieron. Por lo tanto, retrasar el tratamiento con AmBisome por 24 a 48 h y así administrarlo a pocos pacientes produjo un índice de respuesta casi idéntico. Además, quienes no respondieron se recuperaron cuando recibieron una mayor dosis de AmBisome.

Por lo tanto, parece razonable continuar utilizando un tratamiento antifúngico empírico después de un periodo inicial de tratamiento antibacteriano. Ésta es la recomendación de los delegados de la Conferencia de Consenso y también sigue siendo la recomendación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en sus nuevos lineamientos publicados en 1997.<sup>23</sup> Aunque los datos de la eficacia del tratamiento antifúngico empírico son limitados,<sup>24</sup> la mayoría la consideraría adecuada. Sin embargo, los autores de un metanálisis recientemente publicado<sup>25</sup> concluyeron que no hay datos que apoyen su uso (aunque los datos que ellos discutieron mostraron un beneficio con anfotericina B). Desafortunadamente, combinaron una variedad de diferentes tipos de estudios, desde tratamiento profiláctico a tratamiento empírico tardío e incluyeron agentes no absorbibles. Tomamos con reserva sus conclusiones por estas y otras razones.<sup>26</sup> Sin embargo, el artículo

sirve como un recordatorio de que debemos continuar reevaluando el tratamiento antifúngico en estos pacientes, sobre todo porque el estado inmunológico de muchos de ellos ha cambiado (por ejemplo con el advenimiento del trasplante de células madre de sangre periférica) y que las opciones de agentes antifúngicos han aumentado.

## TRATAMIENTO DIRIGIDO

Limitar el uso de agentes antifúngicos a los pacientes con infección fúngica confirmada es la manera ideal de reducir la toxicidad, la presión de selección para el desarrollo de resistencia y el costo. Este acercamiento sólo puede justificarse si se dispone de métodos diagnósticos con alta sensibilidad y especificidad. Ha habido un considerable progreso en el desarrollo de éstos en los años pasados, particularmente con el incremento del uso de la tomografía computada de alta resolución. Las pruebas de antígeno comercialmente disponibles también están mejorando las capacidades diagnósticas en estos pacientes y, mientras los métodos de diagnóstico temprano molecular se enfrentan con un gran número de problemas, la detección reciente de DNA fúngico en la sangre mantiene la promesa de un gran avance.<sup>27</sup> Hasta que esta promesa se cumpla y esté disponible una adecuada prueba comercial, es probable que el tratamiento dirigido siga siendo inadecuado para el tratamiento temprano de las infecciones.

Hay datos de que el uso del factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (y posiblemente del factor estimulante de colonias de macrófagos) junto con anfotericina B pueda mejorar el resultado del tratamiento antifúngico<sup>28</sup> y esta terapéutica adyuvante está a punto de ser estudiada más a fondo en un estudio aleatorizado llevado a cabo por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido.

## CONCLUSIÓN

En la actualidad, las muertes debidas a infección fúngica y a infección bacteriana son casi iguales en número en pacientes neutropénicos<sup>29</sup> y deberíamos estar haciendo esfuerzos similares para su manejo. Sin embargo, debido a sus diferentes vías de transmisión y patogénesis y a las limitaciones de los agentes disponibles para profilaxis y tratamiento, uno no debe esperar que las mismas estrategias sean igualmente exitosas en los dos grupos de infecciones.

## REFERENCIAS

1. Anonymous. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989;86:668-72.
2. Kibbler CC, Prentice HG. Infection control aspects of bone marrow transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 1994;7:427-9.
3. Odds FC. *Candida* and candidosis a review and bibliography. 2nd ed. London: Balliere Tindall; 1988.
4. Hann IM, Prentice HG, Corringham R, Blacklock HA, Keaney M, Shannon M, *et al.* Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. *Lancet* 1982;1:826-9.
5. Hansen RM, Reinerio N, Sohnle PG, Abrams RA, Ritch PS, Libnoch JA, Anderson T. Ketoconazole in the prevention of candidiasis in patients with cancer. A prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1987;147:710-2.
6. Hawkins C, Armstrong D. Fungal infections in the immunocompromised host [Review]. *Clin Haematol* 1984;13:599-630.
7. Brammer KW. Management of fungal infection in neutropenic patients with fluconazole. *Hamatol Bluttransfus* 1990;33:546-50.
8. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi G, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.
9. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, *et al.* A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
10. Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J Infect Dis* 1995;172:1035-41.
11. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. Itraconazole oral solution vs fluconazole suspension for antifungal prophylaxis in neutropenic patients [Abstract LM34]. Proceedings of the 36th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; New Orleans; 1996.
12. Meunier F. Prevention and mycoses in immunocompromised patients [Review]. *Rev Infect Dis* 1987;9:408-16.
13. Jorgensen CJ, Dreyfus F, Vaixeler J, Guyomard S, Massiot C, Belanger C, *et al.* Failure of amphotericin B spray to prevent aspergillosis in granulocytopenic patients. *Nouv Rev Franc Hematol* 1989;31:327-8.
14. Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA, Keane CT, McCann SR. Nebulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillosis in granulocytopenic patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:403-6.
15. Myers SE, Devine SM, Topper RL, Ondrey M, Chandler C, O'Toole KW, *et al.* A pilot study of prophylactic aerosolized amphotericin B in patients at risk for prolonged neutropenia. *Leuk Lymphoma* 1992;8:229-33.
16. Edwards JE, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, De Pauw BE, Filler SG, *et al.* International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59.
17. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1991;324:1005-11.
18. Goodrich JM, Mory M, Gleaves CA, Du-Mond C, Cays M, Eberling DF, *et al.* Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:1601-7.
19. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, Raccach R, Gentile G, Venditti M, Mandelli F. Fungemia in patients with leukemia. *Am J Med Sci* 1993;306:225-32.
20. Guiot HF, Fibbe WE, Van T, Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-32.
21. Walsh TJ, Lee J, Aoki S, Mechinaud F, Bacher J, Lecciones J, *et al.* Experimental basis for use of fluconazole for preventive or early treatment of disseminated candidiasis in granulocytopenic hosts. *Rev Infect Dis* 1990;12 (Suppl. 3):S307-17.
22. Goldstone AH, O'Driscoll A. Early AmBisome in febrile neutropenia in patients with haematological disorders. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(Suppl. 5):S15-7.
23. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, *et al.* 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
24. Kibbler CC. Empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients: current status. *Curr Topics Med Mycol* 1997;8:5-14.
25. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *BMJ* 1997;314:1238-44.
26. Kibbler CC, Manuel R, Prentice HG. Prophylactic and empirical antifungal treatment in cancer complicated by neutropenia. *BMJ* 1997;315:488-9.
27. Einsele H, Hebart H, Roller G, Loffler J, Rothenhofer I, Muller CA, *et al.* Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997;35:1353-60.
28. Bodey GP, Anaissie E, Gutterman J, Vadhan-Ray S. Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as adjuvant therapy for fungal infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1993;17:705-7.
29. Rossi C, Klastersky J. Initial empirical antibiotic therapy for neutropenic fever: analysis of the causes of death. *Supp Care Cancer* 1996;4:207-12.

# La curación de la infección por *Helicobacter pylori* se asocia a esofagitis por reflujo

LABENZ J, BLUM AL, BAYERDÖRFFER E, ET AL. CURING *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER MAY PROVOKE REFLUX ESOPHAGITIS. *GASTROENTEROLOGY* 1997;112:1442-7.  
TOMADO DE ACP JOURNAL CLUB, JANUARY/FEBRUARY 1998:19.

**Objetivo:** determinar si la curación de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal incrementa el riesgo de esofagitis por reflujo. **Diseño:** estudio de cohorte con seguimiento promedio de 17.5 meses. **Lugar:** nueve centros clínicos en Alemania. **Participantes:** se incluyeron 460 adultos mayores de 18 años de edad (edad promedio de 52 años, 61% varones) con historia de úlcera duodenal complicada o recurrente y curación comprobada mediante endoscopia. Los criterios de exclusión fueron esofagitis por reflujo concomitante; úlcera gástrica adicional; afecciones malignas del tracto gastrointestinal superior; pretratamiento con inhibidores de la bomba de protones, sales de bismuto o antibióticos; embarazo o lactancia; necesidad de tratamiento con fármacos potencialmente ulcerogénicos y sospecha de pobre cumplimiento. Doscientos cuarenta y cuatro pacientes se curaron de la infección por *H. pylori* y 216 persistieron con ella. **Evaluación de los factores de riesgo:** la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis se confirmaron mediante biopsia en revisiones anuales. Otros factores de riesgo evaluados fueron: edad, sexo, tabaquismo, consumo regular de alcohol, pirosis antes del tratamiento de la infección por *H. pylori*, la calificación de gastritis antral y de cuerpo y aumento de peso  $\geq 2$  kg después de la curación. **Principales desenlaces:** la esofagitis por reflujo demostrada mediante endoscopia se definió como una rotura visible e inequívoca de la superficie de la mucosa y se dividió en cuatro categorías de una o dos erosiones lineales a esofagitis complicada con úlcera, estenosis o metaplasia de Barrett. Los endoscopistas desconocían si los pacientes tenían o no *H. pylori*. **Resultados principales:** la esofagitis por reflujo se identificó en 32 pacientes que no tenían infección por *H. pylori* y en siete que sí la tenían. Se usó el análisis de supervivencia para calcular la incidencia a tres años de esofagitis por reflujo, la cual fue de 26% en pacientes que se curaron de la infección por *H. pylori* y de 13% en los pacientes con infección persistente ( $P < 0.001$ ). La frecuencia de pirosis fue semejante en los dos grupos.

Entre los pacientes con esofagitis por reflujo, seis estaban asintomáticos, seis tenían pirosis moderada y 20 tenían pirosis marcada. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de esofagitis por reflujo fueron una mayor calificación para gastritis antes del tratamiento contra *H. pylori* (razón de momios [RM] 5.5, IC 95% 2.8 a 13.6), aumento de peso  $> 2$  kg después de la curación (RM 3.2, IC 1.2 a 9.4) y ser del sexo masculino (RO 3.6, IC 1.1 a 10.6). El desarrollo de esofagitis por reflujo no se asoció con pirosis antes del tratamiento contra *H. pylori*, ingestión de alcohol, edad, tabaquismo y la calificación de gastritis antral (todos  $P > 0.1$ ). **Conclusión:** la curación de la infección por *H. pylori* en pacientes con úlcera duodenal se asoció con el desarrollo de esofagitis por reflujo.

## COMENTARIO

Este importante estudio alemán apoya pequeños reportes previos que sugerían el mismo efecto. Nosotros también hemos visto pacientes con reflujo gastroesofágico después del tratamiento para la infección por *H. pylori*. Los autores especulan que la esofagitis puede aparecer después de la curación de *H. pylori* en pacientes con úlcera duodenal porque éstos ganan peso, no producen amoniaco de la ureasa de *H. pylori* o porque desarrollan cambios en la motilidad gastrointestinal.

Si se confirma esta asociación, ¿cómo se vería afectada la práctica clínica? Los beneficios de la erradicación de *H. pylori* de pacientes con úlcera duodenal son enormes e implican escasos episodios dolorosos y de sangrado,<sup>1</sup> pero tal vez a los pacientes se les debería aconsejar no celebrar su falta de dispepsia comiendo demasiado. Aún no sabemos si es benéfico erradicar *H. pylori*, si existe, en personas sin úlcera. ¿Existe la misma relación entre esofagitis y curación en estos pacientes? Si es así, ésta puede contribuir a la persistencia de síntomas no ulcerosos después de la curación de *H. pylori*<sup>2</sup> y puede justificar el diferir la casi irresistible presión de dar tratamiento.

Una sugerencia apocalíptica es que la disminución de la prevalencia de *H. pylori* pudiera ser la explicación del alarmante reciente incremento de casos de adenocarcinoma del esófago en países occidentales.<sup>3</sup> Este tipo de cáncer ocurre en pacientes con mucosa metaplásica de Barrett, la cual es causada por reflujo ácido en el esófago inferior. Esto es interesante pero muy especulativo y no debería influir sobre la práctica clínica actual, particularmente porque *H. pylori* es un factor de riesgo bien establecido para cáncer gástrico.<sup>4</sup>

#### REFERENCIAS

1. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding

in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:939-42.

2. Talley NJ. A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;106:1174-83.
3. Hesketh PJ, Clapp RW, Doos WG, Spechler SJ. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989;64:526-30.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs of the Evaluation of Carcinogenic Risk in Humans, v 61: Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC; 1994.

**John Calam, MD**

*Escuela de Medicina del Colegio Imperial,  
Hammersmith Hospital  
Londres, Inglaterra, Reino Unido*

## El valaciclovir acelera la curación del herpes genital recurrente

SPRUANCE SL, TYRING SK, DEGRIGORIO B, MILLER C, BEUTNER K

Y EL GRUPO DE ESTUDIO DE VALACICLOVIR HSV. A LARGE-SCALE, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING TRIAL OF PERORAL VALACICLOVIR FOR EPISODIC TREATMENT OF RECURRENT HERPES GENITALIS. *ARCH INTERN MED* 1996;156:1729-35. TOMADO DE ACP JOURNAL CLUB, MARCH/APRIL 1997:41.

**Objetivo:** evaluar la efectividad del valaciclovir oral en el tratamiento de un episodio agudo de herpes genital recurrente. **Diseño:** estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con un mínimo de siete días de seguimiento. **Sitio:** servicios médicos públicos, académicos y privados y en Estados Unidos. **Pacientes:** se incluyeron 987 voluntarios sanos (edad promedio 34 años, 62% eran mujeres) que hubieran tenido  $\geq 4$  recurrencias de herpes genital en los 12 meses previos. Los criterios de exclusión fueron otras afecciones médicas importantes, alergias, embarazo o lactancia. **Intervención:** los pacientes se asignaron a uno de tres grupos de tratamiento: valaciclovir, 1000 mg dos veces al día durante cinco días ( $n = 368$ ); valaciclovir, 500 mg dos veces al día durante cinco días ( $n = 360$ ); o placebo, dos veces al día durante cinco días ( $n = 259$ ). Los pacientes recibieron la indicación de iniciar el tratamiento dentro de las 24 horas después de los primeros signos o síntomas de la recurrencia. **Principales desenlaces:** duración del episodio, tiempo de curación, duración y gravedad del dolor, tiempo al cese del aislamiento viral y eventos adversos. **Principales resultados:** en el análisis de "intención a tratar" ambas dosis fueron

efectivas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En los pacientes que recibieron la menor dosis, el promedio de duración del episodio fue de 4.0 días en comparación con 5.9 días en pacientes que recibieron placebo (razón de riesgo [RR] 1.94; IC 1.64 a 2.31,  $P < 0.001$ ). Los pacientes que recibieron la menor dosis también tuvieron un menor tiempo de curación de la lesión que los pacientes que recibieron placebo (4.1 vs 6.0 días, RR 1.94, IC 1.59 a 2.36,  $P < 0.001$ ). Ambas dosis de valaciclovir redujeron el porcentaje de pacientes con episodios {69% para la dosis menor vs 79% para placebo,  $P = 0.005$ }. {Esta reducción absoluta del riesgo de 10% significa que 10 pacientes necesitarían ser tratados con 500 mg de valaciclovir (en comparación con placebo) para prevenir un episodio adicional, 95% IC 6 a 33; la reducción relativa del riesgo fue de 13%, IC 4 a 21%.}\* El valaciclovir aceleró la resolución del dolor (RR 1.81, IC 1.53 a 2.14) y el cese de excreción viral (RR 2.8, IC 2.12 a 3.94). Los eventos adversos fueron similares entre todos los grupos de tratamiento. **Conclusión:** el valaciclovir administrado dentro de las primeras 24 horas después de la aparición de un episodio de herpes genital aceleró el

tiempo de resolución del episodio y la curación de la lesión.

\*Las cifras se calcularon a partir de los datos que aparecieron en el artículo.

## COMENTARIO

Muchos pacientes con herpes genital desarrollaron infecciones crónicas recurrentes. Aunque actualmente no existe curación para el herpes genital, se dispone de tratamientos efectivos que pueden reducir el número, la intensidad y la duración de los episodios. Hasta hace poco, el tratamiento convencional para el herpes genital recurrente se limitaba a aciclovir tomado cinco veces al día continuamente o en cada episodio. Aunque dos estudios<sup>1,2</sup> han mostrado la efectividad de la terapia continua para prevenir recurrencias, existen pocas evidencias que avalen este beneficio con el uso de tratamiento por episodio con este antiviral.

Los nuevos fármacos, valaciclovir y famciclovir, fueron recientemente aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el tratamiento del herpes. Ambos fármacos tienen una mayor biodisponibilidad que el aciclovir; por lo tanto, tienen un horario de administración más cómodo (dos veces al día).<sup>3</sup> Valaciclovir es un pro-fármaco de aciclovir, mientras que famciclovir es una forma oral de penciclovir y pueden ser una buena opción para pacientes cuya infección es resistente a aciclovir.

Los resultados del estudio de Spruance y col. mues-

tran que el tratamiento por episodio con valaciclovir es efectivo. Recientemente famciclovir también se evaluó en un estudio controlado por sorteo bien diseñado<sup>4</sup> que mostró resultados similares.

Los médicos cuentan con tres opciones de medicamentos (aciclovir, famciclovir y valaciclovir) y dos estrategias de tratamiento (por episodio y continuo) para sus pacientes con herpes genital recurrente. Para pacientes con episodios muy frecuentes (por ejemplo > 10 episodios por año), el tratamiento continuo con aciclovir (400 mg dos veces al día) quizá sea el indicado. Sin embargo, el tratamiento por episodio con famciclovir o valaciclovir es ahora una opción aceptable para pacientes con episodios menos frecuentes. Hasta que se haga un estudio que compare estas dos nuevas opciones entre sí puede indicarse cualquier agente, donde el costo será el factor de decisión.

## REFERENCIAS

1. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, *et al.* Ann Intern Med 1993;118:268-72.
2. Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO, *et al.* Arch Dermatol 1993;129:582-7.
3. Rolan P. Clin Pharmacokinet 1995;29:333-40.
4. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. JAMA 1996;276:44-9.

**Thomas McGinn, MD**

*Centro Médico Montefiore  
Bronx, Nueva York, Estados Unidos*

# La solución de gluconato de clorhexidina previene la colonización e infección del catéter

MIMOZ O, PIERONI L, LAWRENCE C, *ET AL.* PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL OF TWO ANTISEPTIC SOLUTIONS FOR PREVENTION OF CENTRAL VENOUS OR ARTERIAL CATHETER COLONIZATION AND INFECTION IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS. CRIT CARE MED 1996;24:1818-23.  
TOMADO DE ACP JOURNAL CLUB, MAY/JUNE 1997:76.

**Objetivo:** comparar una solución antiséptica con gluconato de clorhexidina con yodopovidona para la prevención de la colonización e infección del catéter en pacientes críticamente enfermos. **Diseño:** estudio con-

trolado por sorteo. **Lugar:** unidad de cuidados intensivos quirúrgicos (UCI) en París, Francia. **Pacientes:** se estudiaron 162 pacientes mayores de 18 años de edad (edad promedio de 53 años), los cuales fueron progra-

mados para colocarles un catéter venoso central no tunelizado o un catéter arterial. Los criterios de exclusión fueron la inserción del catéter para nutrición parenteral total a largo plazo o quimioterapia, la inserción antes de la admisión a la UCI, o colocación del catéter en un sitio preexistente mediante una guía. **Intervención:** los pacientes se asignaron para recibir una solución antiséptica que contenía gluconato de clorhexidina al 0.25%, cloruro de benzalconio al 0.025% y alcohol bencílico al 4% ( $n = 88$ )\*, o una solución antiséptica de yodopovidona al 10% ( $n = 74$ )\*. **Principales desenlaces medidos:** los índices de la colonización del catéter ( $\geq 10^3$  unidades formadoras de colonias/mL mediante cultivo cuantitativo) y sepsis asociada con el catéter. **Resultados principales:** durante un periodo de 16 meses se colocaron 315 catéteres (158 venosos centrales y 157 arteriales). La tasa de colonización del catéter fue menor en pacientes que recibieron la solución de clorhexidina que los que recibieron la solución de yodopovidona (12 vs 31 colonizaciones del catéter/1000 días con el catéter; riesgo relativo [RR] 0.4, IC 95% 0.1 a 0.9;  $P < 0.01$ ). La tasa de sepsis asociada con el catéter fue marginalmente menor en pacientes que recibieron solución de clorhexidina (6 vs 16 casos de sepsis relacionada con el catéter/1000 días-catéter; RR 0.4, IC 0.1 a 1;  $P = 0.05$ ). {Esto significa que un paciente adicional necesitaría ser tratado durante 100 días-catéter para evitar un caso de sepsis.}‡ Las tasas de colonización del catéter venoso central y de sepsis fueron menores con clorhexidina (8 vs 31 colonizaciones/1000 días-catéter; RR 0.3, IC 0.1 a 1,  $P = 0.03$ ; y 5 vs 19 casos de sepsis/1000 días-catéter, RR 0.3, IC 0.1 a 1,  $P = 0.02$ , respectivamente). La tasa de colonización del catéter arterial fue marginalmente menor con clorhexidina (15 vs 32 colonizaciones/1000 días-catéter, RR 0.5, IC 0.1 a 1,  $P = 0.05$ ). **Conclusión:** una solución antiséptica con gluconato de clorhexidina al 0.25% fue más efectiva que la yodopovidona al 10% en la prevención de la colonización del catéter y la sepsis relacionada con el catéter en pacientes críticamente enfermos.

\*Información proporcionada por el autor.

‡Las cifras se calcularon a partir de los datos que aparecieron en el artículo.

## COMENTARIO

Se ha estimado que cada año en Estados Unidos cerca de 50,000 pacientes tienen infecciones nosocomiales

relacionadas con el uso de catéteres vasculares, principalmente catéteres venosos centrales y arteriales.<sup>1</sup> Estas infecciones son un importante problema en términos de morbilidad y costos del cuidado de la salud.

La yodopovidona es un potente agente antiséptico muy usado para la preparación de la piel durante la inserción del catéter vascular y los cambios de apósitos. Mimosz y col. demostraron que, en comparación con la yodopovidona, una solución antiséptica a base de clorhexidina disminuyó el índice de colonización del catéter y la infección relacionada con éste. Estos resultados ponen de manifiesto que la disminución total de la colonización e infección en pacientes que recibieron clorhexidina se debió a una reducción en el número de organismos grampositivos. Sin embargo, entre los pacientes con aislamientos gramnegativos ocurrieron más casos de colonización e infección en el grupo que recibió clorhexidina que en el que recibió yodopovidona. Aunque el último hallazgo no fue estadísticamente significativo, el pequeño número de cultivos gramnegativos limita la interpretación. No obstante, los organismos grampositivos son los principales agentes causales de infecciones relacionadas con el catéter y la reducción de la incidencia global de las infecciones relacionadas con el catéter quizá sea favorable aun si el número de infecciones gramnegativas puede incrementarse de alguna manera.

El completo apego a una técnica aséptica cuidadosa durante la inserción del catéter, el mantenimiento y la manipulación, pueden reducir, pero no eliminar por completo, la siempre presente amenaza de infección relacionada con el catéter. Nuevos desarrollos, tales como el uso de cubiertas subcutáneas impregnadas con plata, catéteres cubiertos con antibióticos o impregnados con antisépticos y, como se mostró en este estudio, mejores soluciones antisépticas ayudarán aún más a reducir este riesgo.<sup>2</sup>

## REFERENCIAS

1. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;228:229-43.
2. Kruse JA, Shan NJ. Detection and prevention of central venous catheter-related infections. *Nutr Clin Pract* 1993;8:163-70.

**James A. Kruse, MD**

*Universidad Estatal Wayne  
Detroit, Michigan, Estados Unidos*



# Los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y anticuerpos CagA tienen mayor riesgo de padecer cáncer gástrico

PARSONNET J, FRIEDMAN GD, ORENTREICH N, VOGELMAN H.

RISK FOR GASTRIC CANCER IN PEOPLE WITH CAG A POSITIVE OR CAG A NEGATIVE *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION. GUT 1997;40:297-301. TOMADO DE ACP JOURNAL CLUB, SEPTEMBER/OCTOBER 1997:50.

**Objetivo:** determinar si existe alguna relación entre el fenotipo CagA de *Helicobacter pylori* y el riesgo de padecer cáncer gástrico. **Diseño:** estudio de control de casos anidado. **Lugar:** Programa Kaiser de Atención Médica Permanente, Estados Unidos. **Participantes:** doscientas cuarenta y dos personas de 128,992 que habían donado suero como parte de una evaluación de salud multifásica entre 1964 y 1969. Ciento tres participantes tuvieron cáncer gástrico (casos) y se parearon por edad, sexo, raza, sitio y fecha de la toma de suero, con los miembros de la cohorte (controles) que no habían desarrollado cáncer. **Evaluación de los factores de riesgo:** a las muestras de suero de todos los participantes, recolectadas en promedio 14 años antes del diagnóstico de cáncer (en los casos), se les realizó la prueba de ELISA para detectar anticuerpos a la proteína CagA de *H. pylori*. A las muestras de suero se les probó para pepsinógeno I<sup>23</sup>. Otros factores potenciales de riesgo valorados fueron: grado de educación, tabaquismo y el grupo sanguíneo ABO. **Principales desenlaces:** se comparó el riesgo de cáncer gástrico entre los pacientes con infección por *H. pylori* y anticuerpos CagA, con los pacientes con *H. pylori* sin anticuerpos CagA y con sujetos sin *H. pylori*. **Principales resultados:** a un total de 103 pacientes con cáncer gástrico (77 de tipo intestinal y 26 de tipo difuso) y 139 controles se les realizó la prueba para anticuerpos CagA. Después de ajustar para edad, sexo, raza y de fecha de colección del suero, los pacientes con infección por *H. pylori* y anticuerpos CagA tuvieron un riesgo mayor de desarrollar cáncer gástrico, en comparación con los pacientes no infectados (razón de momios [RM] 5.8, IC 95% 2.6 a 13.0). Este mayor riesgo se observó tanto para cáncer de tipo intestinal (RM 5.1, IC 2.1 a 12.1) como para cáncer de tipo difuso (RM 10.1, IC 2.7 a 47.5). Los pacientes con infección por *H. pylori* sin anticuerpos CagA no tuvieron un riesgo mayor de desarrollar cán-

cer gástrico en comparación con los participantes no infectados (RM 2.2, IC 0.9 a 5.4). Sin embargo, este grupo tuvo un riesgo mayor de padecer cáncer de tipo difuso (RM 9.0, IC 1.2 a 65.8), mas no de cáncer de tipo intestinal (RM 1.4, IC 0.5 a 3.9). Cuando el pepsinógeno I<sup>23</sup> se añadió al modelo multivariado de CagA, la seropositividad de CagA continuó siendo un factor de riesgo significativo para cáncer de tipo intestinal. Las bajas concentraciones de pepsinógeno I<sup>23</sup> (<50 ng/ml) se asociaron significativamente con el posterior desarrollo de ambos tipos de cáncer gástrico. El grado de educación, el tabaquismo y el grupo sanguíneo ABO no se relacionaron con cáncer gástrico. **Conclusión:** los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y anticuerpos CagA tuvieron un riesgo mayor de padecer cáncer gástrico.

## COMENTARIO

Aunque la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para adenocarcinoma gástrico, la mayoría de los pacientes infectados con *H. pylori* nunca desarrollan cáncer gástrico. Recientemente se ha intentado identificar los factores que determinan de manera más precisa el riesgo de cáncer gástrico en las personas infectadas con *H. pylori*. Un posible factor es el gen asociado a la citotoxina de *H. pylori*, el cual codifica una proteína de tamaño variable llamada CagA.

El estudio de Parsonnet y col. usó la prueba de ELISA como indicador de la infección por *H. pylori* positivo a CagA y mostró que los pacientes infectados con esta bacteria tienen un riesgo mayor de padecer cáncer gástrico en comparación con los infectados con *H. pylori* negativo a CagA. Estos últimos también mostraron un riesgo incrementado, aunque en menor grado, de padecer cáncer gástrico. Estos hallazgos apoyan

dos estudios previamente publicados que muestran un mayor riesgo de cáncer gástrico en pacientes infectados con *H. pylori* positivo a CagA.<sup>1,2</sup> Es importante señalar que la relación entre positividad a CagA y cáncer gástrico rara vez alcanzó significancia estadística en estos estudios. Más aún, algunos reportes sugieren que *H. pylori* positivo a CagA no se relaciona con cáncer gástrico.<sup>2,3</sup> Esta falta de asociación se observó en pacientes japoneses y chinos, lo que lleva al interrogante de si la relación entre *H. pylori* positivo a CagA y cáncer gástrico pudiera ser sólo un marcador en algunas poblaciones.

#### REFERENCIAS

1. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Leanthous H, *et al.* Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing CagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-5.
2. Mitchell HM, Hazaell SZ, Li YY, Hu PJ. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: antibody against CagA antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1785-8.
3. Maeda S, Ogura K, Kanai F, *et al.* High prevalence of CagA-positive *Helicobacter pylori* in Japanese patients irrelevant to the presence of peptic ulcer and gastric cancer. *Gastroenterology* 1997;112(Suppl):A205.

Richard N. Fedorak, MD  
Universidad de Alberta  
Edmonton, Alberta, Canadá

## El túnel subcutáneo reduce la sepsis asociada con el catéter en pacientes críticamente enfermos

TIMSIT JF, SEBILLE V, FARKAS JC, *ET AL.* EFFECT OF SUBCUTANEOUS TUNNELING ON INTERNAL JUGULAR CATHETER-RELATED SEPSIS IN CRITICALLY ILL PATIENTS. A PROSPECTIVE RANDOMIZED MULTICENTER STUDY. *JAMA* 1996;276:1416-20. TOMADO DE ACP JOURNAL CLUB, MARCH/APRIL 1997:42.

**Objetivo:** determinar la eficacia y seguridad del túnel subcutáneo (CTS) en la sepsis relacionada con el catéter yugular interno. **Diseño:** estudio controlado por sorteo con seguimiento a la alta hospitalaria. **Lugar:** tres unidades de cuidados intensivos (UCI) en París, Francia. **Pacientes:** se incluyeron 241 pacientes (edad promedio 65 años, 72% fueron hombres) que fueron admitidos a la UCI y en quienes se esperaba que necesitaran  $\geq 48$  h de cateterismo. Los criterios de exclusión fueron edad  $\leq 18$  años, cateterismo por intercambio mediante guía, necesidad de catéter de triple lumen, traqueostomía previa, o contraindicación de túnel subcutáneo debido a cirugía del cuello o intraclavicular previa. El seguimiento se realizó en 96%. **Intervención:** los pacientes se estratificaron por centro y por el número de lúmenes. El análisis final incluyó 117 pacientes asignados a catéter con túnel subcutáneo y 114 a catéteres sin túnel. El túnel subcutáneo usó catéteres con túnel de uno o dos lúmenes. Los catéteres sin túnel tenían los mismos diámetros internos y externos. Todos los catéteres se insertaron bajo

estrictas condiciones asépticas. Principales desenlaces medidos: la septicemia relacionada con el catéter, la sepsis bacterémica relacionada con el catéter y la colonización del catéter ( $\geq 10^3$  unidades formadoras de colonias/ml). **Principales resultados:** se registraron menos casos de sepsis sistémica en los pacientes que recibieron catéteres con túnel que en los que recibieron catéteres sin túnel (6 vs 16%)\*,  $P = 0.02$ . {Esta reducción absoluta del riesgo (RRA) de 10% significa que 10 pacientes necesitarían ser tratados (NNT) con catéteres con túnel subcutáneo (en lugar de con catéteres sin túnel) para prevenir que un paciente adicional desarrolle sepsis sistémica, IC 95% 5 a 53; la reducción relativa del riesgo (RRR) fue de 62%, IC 15 a 83%.}\* De manera similar, la sepsis bacterémica se desarrolló en cuatro pacientes (3%) que recibieron catéteres con túnel en comparación con 13 pacientes (11%) que recibieron catéteres sin túnel ( $P = 0.02$ ) {RRA 8%; NNT 13, IC 6 a 73; RRR 70%, IC 16 a 89%}\* . Los grupos no difirieron en cuanto a la incidencia de la colonización del catéter (17 vs 25%,  $P = 0.1$  {RRA 8%,

IC -2 a 19% }\*). **Conclusión:** el catéter con túnel subcutáneo, comparado con el catéter sin túnel, redujo la sepsis relacionada con el catéter yugular interno en pacientes críticamente enfermos.

\* Las cifras se calcularon a partir de los datos que aparecieron en el artículo.

## COMENTARIO

Las infecciones del catéter venoso central pueden provenir de varias fuentes; el túnel se utiliza para reducir las que se originan de la piel. Este estudio se enfocó al sitio de la yugular interna, mientras que en estudios previos se ha evaluado la tunelización casi exclusivamente en pacientes con catéteres subclavios. Aunque no se han publicado estudios aleatorizados que comparen la inserción subclavia con la yugular interna, estudios de cohorte sugieren que los índices de infección son mayores en pacientes con catéter en la yugular interna. Los 12 estudios aleatorizados que compararon la inserción de catéteres venosos que usaron túnel subcutáneo vs los colocados de manera estándar, muestran resultados inconsistentes.

El diseño del estudio de Timsit y col. es convincente: la asignación a los dos grupos fue por sorteo, los grupos tenían similar gravedad de la enfermedad y características demográficas y el seguimiento fue casi completo. Las intervenciones que también pueden afectar los índices de infección (apósito y uso de agentes antimicrobianos) fueron similares entre los grupos. Los métodos para minimizar el sesgo de sospecha

diagnóstica en este estudio no ciego incluyeron: 1) cultivo y retiro del catéter realizados según un explícito protocolo preespecificado, que se efectuó por quienes proporcionan cuidados y que no eran los investigadores y 2) examen independiente de los desenlaces por dos autores enmascarados al grupo de tratamiento.

En este estudio, la tunelización se relacionó con bajos índices de sepsis y septicemia asociados al catéter y con una tendencia hacia la disminución de su colonización. La tasa de éxito de la primera punción fue de 75%, y la tasa de éxito final fue de 96%. La tasa de punción arterial fue de 7% y un tercio de las líneas las insertó un médico con más experiencia. La mayor parte de los catéteres fue de doble lumen, estuvieron *in situ* durante un promedio de ocho días y se usaron a juicio del equipo de la unidad de cuidados intensivos. La adopción de este manejo en otras áreas depende de varios aspectos, tales como la reproducibilidad de la técnica de túnel descrita por los autores y la competencia técnica de los médicos que usan este método.

Se necesitan realizar revisiones sistemáticas de las innumerables estrategias de manejo para el cateterismo venoso central. Además, estudios más rigurosos, aleatorizados como éste, ayudarán a aclarar áreas de controversia y desarrollarán el fundamento de una práctica correcta.

**Deborah J. Cook, MD**

*Universidad McMaster*

*Hamilton, Ontario, Canadá*

**Adrienne G. Randolph, MD, MSc**

*Universidad de Toronto*

*Toronto, Ontario, Canadá*

# El uso profiláctico de antibióticos reduce la mortalidad en adultos críticamente enfermos

D'AMICO R, PIFFERI S, LEONETTI C, *ET AL.* EFFECTIVENESS OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN CRITICALLY ILL ADULT PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS. *BMJ* 1998;316:1275-85.  
TOMADO DE ACP JOURNAL CLUB, SEPTIEMBRE/OCTUBRE 1998:31.

**Pregunta:** en pacientes críticamente enfermos, ¿el uso profiláctico de antibióticos reduce las infecciones de las vías respiratorias (IVR) y la mortalidad total? **Fuentes**

**de datos:** los estudios se identificaron a través del MEDLINE (de 1984 a 1996) con las siguientes palabras clave de búsqueda: unidades de cuidados intensivos,

cuidado crítico, antibióticos, infecciones de las vías respiratorias y descontaminación selectiva del tracto digestivo (SDD). Otras fuentes fueron metanálisis previos, resúmenes de conferencias, listas de investigadores y contactos personales. **Selección de los estudios:** se seleccionaron los estudios publicados y no publicados, controlados por sorteo, que hubieran probado el efecto del uso profiláctico de antibióticos en la reducción de IVR y de la mortalidad global en adultos críticamente enfermos no seleccionados. Los estudios elegidos se clasificaron como: combinación de antibióticos tópicos y sistémicos comparada con ausencia de tratamiento o, bien, antibióticos tópicos comparados con antibióticos sistémicos o con placebo. **Obtención de datos:** los datos obtenidos fueron: tamaño de la muestra, asignación de tratamientos, métodos de aleatorización y enmascaramiento, tipo y dosis de los antibióticos, pacientes con  $\geq 1$  IVR, muertes y pacientes excluidos. Se realizaron metanálisis separados usando datos agregados ( $n = 33$  estudios) o de pacientes individuales ( $n = 25$  estudios). **Principales resultados:** el metanálisis de los datos agregados de 30 estudios (4898 pacientes) que reportaron IVR y de 33 estudios (5727 pacientes) que reportaron mortalidad se realizó usando un modelo de efectos fijos. Los antibióticos tópicos, que fueron combinados con antibióticos sistémicos o usados de manera aislada, redujeron las IVR  $\{P < 0.001$  para ambos $\}^*$  (cuadro). Los antibióticos combinados tópicos y sistémicos redujeron la mortalidad total  $\{P < 0.001\}^*$  (cuadro), pero no los antibióticos tópicos solos  $\{24.2$  vs  $24.0\%$ ,  $P = 0.9\}^*$ . El metanálisis de los datos individuales de pacientes mostraron resultados similares. **Conclusiones:** los antibióticos tópicos, combinados con antibióticos sistémicos o usados solos, reducen las infecciones de las vías respiratorias en adultos críticamente enfermos. Los regímenes con antibióticos tópicos y sistémicos combinados también reducen la mortalidad total.

\* Los valores  $P$  se calcularon a partir de los datos que aparecieron en el artículo.

**COMENTARIO**

La incidencia media de infecciones de las vías respiratorias bajas relacionadas con el uso de éste es  $> 10$  episodios por 1000 días con el uso de éste.<sup>1</sup> Las infecciones nosocomiales de las vías respiratorias bajas en pacientes críticamente enfermos constituyen aún un problema clínico que no sido resuelto. D'Amico y col. han mostrado, mediante un metanálisis, la reducción de la incidencia de neumonía y de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, lo cual se ha derivado de los estudios individuales y del metanálisis. Con la inclusión de estudios desiguales, las definiciones fueron amplias; la neumonía y la traqueobronquitis se consideraron juntas.

Una inquietud abordada por los autores fue la selección de flora resistente. Previamente se ha demostrado que la profilaxis tópica se relaciona con brotes de flora inusual;<sup>2</sup> en unidades de cuidados críticos y en otras áreas, la profilaxis antimicrobiana se ha relacionado con un incremento de organismos resistentes.<sup>3,4</sup> Los estudios futuros deberán enfocarse específicamente a estos problemas.

El análisis no mostró que el beneficio de la profilaxis combinada se restringiera a subgrupos específicos de pacientes estratificados por registros de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, los estudios basados en grupos específicamente preseleccionados de pacientes se excluyeron del análisis. El uso óptimo de estrategias profilácticas con antimicrobianos lógicamente deberá enfocarse a ciertos grupos de alto riesgo más que aplicarse de manera indiscriminada debido a las consideraciones de resistencia antimicrobiana, pero la evidencia hasta ahora no avala este uso selectivo.

**Antibióticos combinados, tópicos y sistémicos, vs placebo en adultos críticamente enfermos**

Resultados al momento del alta hospitalaria	Tasa de episodios		RRR (95% IC)	NNT (IC)
	Combinación de antibióticos	Placebo		
Infección respiratoria	16.9%	34.1%	54% (48 a 60)	6 (5 a 7)
Mortalidad	24.7%	29.4%	18% (9 a 27)	22 (14 a 50)

RRR = reducción relativa del riesgo  
 NNT = número necesario a tratar  
 IC = intervalo de confianza

**David M. Miller, MD**  
*Medicina Infecciosa y Tropical*  
 Pittsburgh, Pennsylvania, Estados Unidos

## REFERENCIAS

1. National Nosocomial Infections Surveillance System. Semiannual report. Summary of NNIS data. US Department of Health and Human Services and Centers for Disease Control. May 1996 (unpublished).
2. Brown RB, Phillips D, Barker MJ, *et al.* Outbreak of nosocomial *Flavobacterium meningosepticum* respiratory infections associated with use of aerosolized polymyxin B. *Am J Infect Control* 1989;17:121-5.
3. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, *et al.* Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multi-disciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25:63-71.
4. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, *et al.* Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. *Arch Surg* 1997;132:1320-5.

# Los antibióticos no son efectivos para curar la bronquitis aguda

MACKEY DN. TREATMENT OF ACUTE BRONCHITIS IN ADULTS WITHOUT UNDERLYING LUNG DISEASE. *J GEN INTERN MED* 1996;11:557-62. TOMADO DE ACP JOURNAL CLUB, MARCH/APRIL 1997:39.

**Objetivo:** determinar la efectividad del tratamiento con antibióticos y broncodilatadores en la bronquitis aguda de pacientes sin enfermedad pulmonar subyacente. **Fuentes de datos:** se realizó una búsqueda en el MEDLINE (1966 a 1995) usando el término bronquitis y se revisaron las bibliografías de los estudios recuperados. **Selección de los estudios:** se seleccionaron los estudios que hubieran sido aleatorizados, doble ciego que compararon antibióticos contra placebo o broncodilatadores en pacientes con bronquitis aguda (tos con esputo). Se excluyeron los estudios de pacientes con bronquitis crónica o enfermedad pulmonar subyacente (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). **Obtención de datos:** los datos obtenidos fueron: diseño de estudio, dosis de los fármacos, seguimiento de los pacientes, hallazgos y resultados. Los resultados incluyeron los registros de los síntomas hechos por los pacientes y por los médicos, la resolución de la tos o la fiebre y el regreso al trabajo. **Principales resultados:** fueron nueve estudios (753 pacientes) los que cumplieron los criterios de selección. No se realizó un metanálisis porque los estudios diferían en los desenlaces medidos. Cuatro estudios (483 pacientes) compararon doxiciclina contra placebo. Ningún estudio encontró una diferencia global entre grupos. Un estudio encontró que los pacientes mayores de 55 años de edad que recibieron doxiciclina tuvieron menos días de tos, fiebre y malestar que quienes recibieron placebo ( $P < 0.01$ ). Un estudio (67 pacientes) comparó trimetoprim/

sulfametoxazol contra placebo. Después de siete días, menos pacientes que recibieron trimetoprim/sulfametoxazol tuvieron tos en comparación con los que recibieron placebo (93 vs 99%,  $P < 0.05$ ). Dos estudios (115 pacientes) compararon la eritromicina contra placebo durante  $\leq 10$  días. No se encontró diferencia entre los grupos que recibieron el medicamento y placebo, pero en un estudio se encontró una reducción de la congestión en el día 10 en pacientes que recibieron eritromicina ( $P < 0.05$ ). Un estudio (42 pacientes) comparó eritromicina en solución contra albuterol en igual presentación. Después de siete días, 59% de los pacientes que recibieron albuterol no tuvieron tos en comparación con 12% de los pacientes que recibieron eritromicina ( $P = 0.002$ ). De los pacientes que fumaban, 55% de los que recibieron albuterol no tuvieron tos en comparación con ninguno de los que recibieron eritromicina ( $P = 0.03$ ). En un estudio de seguimiento de cuatro grupos, 46 pacientes se distribuyeron al azar para recibir albuterol inhalado más cápsula de placebo, albuterol más eritromicina, eritromicina más un inhalador de placebo, o cápsula de placebo y un inhalador de placebo. Los pacientes que recibieron albuterol tuvieron mejor resolución de la tos en comparación con los que recibieron eritromicina más placebo (39 vs 9%,  $P = 0.02$ ); los que recibieron albuterol también regresaron a trabajar más pronto ( $P = 0.05$ ). **Conclusiones:** los antibióticos no benefician a los pacientes con bronquitis aguda. Dos estudios, cada uno

con un pequeño número de pacientes, mostraron que albuterol es más efectivo que el placebo o la eritromicina. **Financiamiento:** no hubo financiamiento externo.

## COMENTARIO

La revisión de MacKay es una valiosa aportación a la literatura relacionada con el manejo de un problema que comúnmente se observa en la práctica de atención primaria. Debido a que la bronquitis aguda en adultos sin enfermedad pulmonar subyacente con frecuencia es una infección viral, no es lógico prescribir antibióticos. Sin embargo, éstos se utilizan regularmente, por lo que los datos de esta revisión son importantes. En nueve estudios que incluyeron 753 pacientes los antibióticos mostraron tener pocos o nulos efectos.

Sin embargo, antes de aceptar la conclusión de MacKay, es importante considerar si los datos son suficientemente sólidos como para concluir que los antibióticos no son efectivos para tratar la bronquitis aguda. Debido a que todos los estudios fueron controlados por un sorteo y evitaron muchos de los sesgos comunes, el principal punto de discusión es la selección de estudios y pacientes. El autor encontró sólo nueve estudios en la búsqueda en el Medline durante los años 1966 a 1995. Debido a que el sesgo de publicación comúnmente favorece los estudios positivos, es razonable asumir que los datos no publicados no avalen el uso de la terapéutica antibiótica.

Dos problemas potenciales en la selección de los

pacientes son la imprecisión en el diagnóstico de bronquitis aguda o de enfermedad pulmonar subyacente, especialmente porque los estudios se realizaron en áreas de cuidados primarios con recursos para el diagnóstico limitados. Si la infección bacteriana fuera la causa de la bronquitis aguda o neumonía temprana, los antibióticos debieran ser efectivos. Si existieran enfermedades pulmonares subyacentes, los antibióticos también hubieran sido efectivos, especialmente para enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la cual los antibióticos proporcionan una pequeña, pero estadísticamente significativa, mejoría en los resultados.<sup>1</sup>

Los sesgos potenciales en esta revisión sistemática tienden a favorecer el uso de antibióticos, pero casi no se encontraron efectos en los nueve estudios revisados. Por lo tanto, parece muy poco probable que datos adicionales avalen el uso de estos fármacos. Esta revisión es más que demostrativa del hecho de que no deben prescribirse antibióticos en casos de bronquitis aguda en adultos sin enfermedad pulmonar subyacente.

**Michael J. Hensley, MBBS**

*Escuela Médica Newcastle  
Newcastle, New South Wales, Australia*

## REFERENCIA

1. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.