



# AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (<http://www.saei.org/>)  
Depósito Legal SE-99-2000. ISSN 1576-3129. Todos los derechos reservados

## CONTENIDO ■ Volumen 12, número 3 ■ Mayo - Junio 2011

Otras opciones terapéuticas del Linfogranuloma venereo con proctitis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana .....	17
Telaprevir y Boceprevir en enfermos con hepatitis C no tratados previamente .....	18
- Telaprevir (estudio ADVANCE) .....	18
- Boceprevir (estudio SPRINT-2) .....	19
Telaprevir y Boceprevir en el tratamiento de enfermos con hepatitis crónica por virus C previamente tratados con interferon y ribavirina .....	20
- Telaprevir (estudio REALIZE) .....	20
- Boceprevir (estudio RESPOND-2) .....	21
La elastografía transitoria hepática es un instrumento útil para predecir la existencia de hipertensión portal .....	21
Nevirapina vs Efavirenz como tratamiento antirretroviral en enfermos en terapia antituberculosa .....	22
¿Por qué esperar a la semana 24 tras la finalización del tratamiento frente al virus C para afirmar que la hepatitis crónica ha curado? .....	23
La prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, es una prioridad absoluta en la lucha contra la infección nosocomial .....	23

### Otras opciones terapéuticas del Linfogranuloma venereo con proctitis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Estudio observacional retrospectivo realizado en la Unidad de VIH del Hospital Germans Trias i Pujol entre marzo del 2008 y abril del 2009 que incluye una serie de 15 pacientes con el diagnóstico de infección por VIH-1 con proctitis por linfogranuloma venéreo (LGV), con respuesta completa al tratamiento con doxiciclina. Todos eran homosexuales (HMS), procedentes de Cataluña, serovariente L2; con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *C trachomatis* en frotis rectal positiva, con celulas CD4+ mayor de 350/mm<sup>3</sup>, más de la mitad con carga viral de VIH suprimida y el 80% en tratamiento antirretroviral. El diagnóstico de LGV fue realizado en base a los resultados de PCR de *C trachomatis* en muestras

de exudado rectal y posterior genotipado. En 12 pacientes se manifestó de inicio con proctocolitis por LGV, precediéndola siempre la infección por VIH; hubo un caso que debutó con úlcera perianal; uno con dolor abdominal y uno asintomático. La tasa global de curaciones post tratamiento con doxiciclina, 100 mg bid durante 21 días, fue completa en todos los casos y se efectuó mediante un control de PCR de *C trachomatis* en frotis rectal, confirmando la negativización en todos ellos (no realizada en 4). Hubo una reinfección de *N gonorrhoeae*, determinada por PCR, en 2 casos (13,3%). Si bien todos los pacientes tenían cifras de CD4 superiores a 350/mm<sup>3</sup>, más del 80 % entre 500 y 1300, sería importante conocer cual sería la respuesta en pacientes con una inmunodepresión más severa. A raíz de este estudio el LGV fue considerada una enfermedad de declaración obligatoria individualizada en esta región.

**Comentario:** Comparando con la

serie suiza, en esta y desde 2003, ha habido 9 casos de proctocolitis (100 %), todos ellos en HMS y causados por LGV, serovariente L2 de *C trachomatis*. En los 9 casos la respuesta fue asimismo de éxito siendo variada la terapéutica, con 2 pacientes tratados con azitromicina dosis única de 1 gr; 1 caso de azitromicina 500 durante 3 días mas doxiciclina 100 mg bid durante 10 días; 1 caso con ofloxacino 300 mg. bid durante 7 días; 3 casos tratados con doxiciclina 100 mg bid durante 20 días, 1 caso con doxiciclina 100 mg bid durante 12 días y otro con doxiciclina 100 mg bid durante 10 días, habiendo desaparecido *C Trachomatis* determinada mediante PCR frotis rectal en todos ellos. Los 2 estudios son bastante homogéneos y superponibles en sus parámetros: Proctocolitis en HMS infectados por VIH, serovariente L2, estudios de genotipado de *Chlamydia* spp con PCR, todos en frotis rectal, controles postratamiento con PCR etc.; aunque en ambos, series cortas y tal vez no significativas. Es cierto que se han apreciado 2 casos de *N gonorrhoeae* en la serie catalana

**DIRECTOR****Dr. Manuel Torres Tortosa***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.***COMITÉ DE REDACCIÓN****Dr. Jesús Canueto Quintero***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.***Dr. José Miguel Cisneros Herreros***Jefe de Sección. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla***Dr. Juan Corzo Delgado***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.***Dr. Ángel Domínguez Castellano***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.***Dr. Juan Gálvez Acebal***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla***Dr. José Ángel García García***Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Valme. Sevilla***Dr. José Antonio Girón González***Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta del Mar. Cádiz***Dr. Jesús María Gómez Mateos***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.***Dr. José Juan Hernández Burruezo***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario de Jaén***Dr. José Manuel Lomas Cabezas***Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva***Dra. Rosario Palacios Muñoz***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga***Dr. Salvador Pérez Cortés***Jefe de Servicio. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.***Dr. José María Reguera Iglesias***Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos Haya. Málaga***Dr. Jesús Rodríguez Baño***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla***Dr. Jesús Santos González.***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

(13.3%) frente a ninguno en la serie suiza, que pienso no tienen ninguna significación. Queda efectivamente el interrogante de ver estudios en inmunodeprimidos más marcados. A pesar de que no se pudo detectar *C trachomatis* en estos pacientes durante el seguimiento, esta hipótesis no ha sido formalmente probada y las directrices actuales para el tratamiento de la infección por LGV rectal recomienda doxiciclina 100 mg dos veces durante 21 días. Aunque refieren que la tasa global de

curaciones fue completa en todos los casos, sin embargo la respuesta fue completa, efectivamente, pero en 11 de los 15 pacientes (es decir en el 73.3%), ya que en 4 no se realizó seguimiento postratamiento de PCR. No obstante creo está abierto el interrogante y futuros estudios con series más largas, incluyendo metaanálisis, para sacar conclusiones incontestables, pero en principio y a la vista de estas 2 series, la simplificación terapéutica y las diversas opciones de las mismas parecen conducir, con reservas, a idénticos resultados en ambos estudios. **José Juan Hernández Burruezo.**

*E Heras, JM Llibre, E Martró et al. Respuesta completa al tratamiento con doxiciclina en pacientes con infección por VIH-1 con proctitis por linfogranuloma venéreo. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29: 124-126.*

## Telaprevir y Boceprevir en enfermos con hepatitis C no tratados previamente

### - Telaprevir (estudio ADVANCE)

Se evalúa en un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la eficacia de telaprevir en 1088 enfermos con hepatitis C causada por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1. Los enfermos fueron distribuidos en tres grupos: grupo I (T12PR), enfermos tratados con telaprevir (750 mg/8 horas), interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas, seguido por interferón pegilado alfa-2a 180 microgramos / semana y ribavirina (dosis ajustada a peso) durante 12-36 semanas (la duración de este periodo dependió de que la carga viral de VHC fuera indetectable -12 semanas- o no -36 semanas- en las semanas 4 y 12 de tratamiento; grupo II (T8PR), enfermos tratados con telaprevir, interferón pegilado y ribavirina

durante 8 semanas, placebo, interferón pegilado y ribavirina las siguientes 4 semanas, e interferón pegilado y ribavirina durante 12-36 semanas en función de los mismos condicionantes previos; grupo III (PR), tratados con placebo, interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas, seguido por 36 semanas con interferón pegilado y ribavirina. Fueron excluidos los enfermos coinfectados por VIH o virus B, así como aquellos con leucopenia, anemia o trombopenia en el momento de la inclusión. Los grupos eran comparables en cuanto a edad, índice de masa corporal, sexo masculino, raza, subtipo de HCV genotipo 1, carga viral VHC y presencia de fibrosis avanzada o cirrosis. La variable dependiente principal fue la consecución de una carga viral indetectable 24 semanas tras la finalización del tratamiento (respuesta viral sostenida). Un total de 58 % de los pacientes reunieron los requisitos para recibir tratamiento sólo durante 24 semanas. Analizados por intención de tratar, la respuesta viral sostenida fue significativamente más frecuente en enfermos tratados con telaprevir (T12PR, 75 %; T8PR, 69 %; PR, 44 %,  $p < 0,001$  comparando T12PR y T8PR con PR). Los principales efectos secundarios consistieron en trastornos gastrointestinales (náusea y diarrea) (43, 40 y 31 %, respectivamente), prurito y rash (fundamentalmente eczematoso) (50, 45 y 36 %) y anemia (37, 39 y 19 %), significativamente más frecuentes en los enfermos en tratamiento con telaprevir. Un 10 % en cada uno de los grupos tratados con telaprevir y un 7 % del grupo tratado exclusivamente con interferón pegilado y ribavirina debieron suspender el tratamiento (es de destacar que no se permitió el empleo de eritropoyetina).

**Comentario:** El mensaje del artículo es claro: la administración de telaprevir conjuntamente con interferón pegilado y ribavirina consigue una respuesta viral sostenida en la hepatitis crónica C significativamente mayor que nuestra terapia estándar actual compuesta exclusivamente por interferón pegilado y ribavirina. Más aún, el análisis por

subgrupos permitió comprobar que este incremento en la proporción de enfermos con respuesta viral sostenida ocurre en cualesquiera de los casos con factores pronósticos desfavorables: raza negra, fibrosis avanzada o cirrosis, edad avanzada, diabetes mellitus y carga viral VHC elevada; el único subgrupo en el que no se establecen diferencias estadísticamente significativas y por tanto el único en el que pudiera considerarse que interferon pegilado y ribavirina siguen siendo la terapia de elección es el de aquellos con una carga viral inferior a 800000 UI/ml. Aunque no existieron diferencias significativas, la proporción de individuos infectados por VHC genotipo 1a (71 %) que consiguió una respuesta viral sostenida fue inferior a la de aquellos con genotipo 1b (79 %). Es de destacar adicionalmente que la respuesta viral sostenida se consiguió en algo más de la mitad de los pacientes con sólo 24 semanas de tratamiento, lo que permitió limitar la duración de la terapia con interferon pegilado y ribavirina. Los efectos secundarios principales consisten en náuseas y diarrea, rash (que se resolvió con la eliminación del telaprevir del tratamiento, aunque motivó la suspensión del fármaco en un 7 a 11 % de los individuos) y anemia (1-3 % en los grupos de telaprevir frente a menos de un 1 % en el grupo PR debieron abandonar el estudio por anemia). Se trata sin duda de uno de los avances notables en el tratamiento de la infección por VHC. **José Antonio Giron González.**

*Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405-2416.*

### - Boceprevir (estudio SPRINT-2)

Se evalúa en un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la eficacia de boceprevir en 1097 enfermos con hepatitis C causada por el VHC genotipo 1. Todos los enfermos recibieron tratamiento con interferon

pegilado alfa-2b 1,5 microgramos / kg / semana y ribavirina, ajustada a peso, durante las 4 semanas iniciales del tratamiento; los enfermos fueron a continuación distribuidos en tres grupos: grupo 1 (B44PR), boceprevir (800 mg/8 horas) combinado con interferon pegilado y ribavirina, administrados durante 44 semanas; grupo 2 (B24PR), boceprevir, interferon pegilado y ribavirina administrados durante 24 semanas, si la carga viral VHC es indetectable a semana 8, o seguidas por otras 24 semanas con placebo mas interferon pegilado y ribavirina si dicha carga viral fue detectable a semana 8; y grupo 3 (PR), placebo, interferon pegilado y ribavirina administrado durante 44 semanas, con independencia de respuesta o no a semana 8. Fueron excluidos los enfermos coinfectados por VIH o virus B. Valorando por separado individuos de raza negra - raza no negra, los grupos terapéuticos eran comparables en cuanto a edad, peso, sexo masculino, subtipo de HCV genotipo 1, carga viral VHC y presencia de fibrosis avanzada o cirrosis. La variable dependiente principal fue la consecución de respuesta viral sostenida. Ésta es diferente en individuos de raza negra (n = 159) con respecto al resto (n = 938). Analizados por intención de tratar, en individuos negros, la respuesta viral sostenida fue significativamente más frecuente en enfermos tratados con boceprevir (B44PR, 53 %; B24PR, 42 %; PR, 23 %, p = 0,004 y p = 0,04, respectivamente, comparando B44PR y B24PR con PR). En el resto de los sujetos, la respuesta viral sostenida fue asimismo significativamente más frecuente en enfermos tratados con boceprevir (B44PR, 68 %; B24PR, 67 %; PR, 40 %, p < 0,001 en ambos casos, comparando B44PR y B24PR con PR). El principal efecto secundario fue anemia, que obligó a reducciones de la dosis de fármacos en 13 % del grupo PR y en 21 % de los grupos con boceprevir y a supresión del tratamiento en el 1 y 2 %, respectivamente.

**Comentario:** Nuevamente, el mensaje del artículo es claro: la administración de boceprevir conjuntamente con interferon pegilado y ribavirina consigue una respuesta viral sostenida en la hepatitis crónica C significativamente mayor que la terapia estandar actual. Los factores predictivos asociados a una respuesta virológica sostenida fueron el empleo de boceprevir, raza no negra, carga viral basal menor de 400000 UI/ml, edad menor de 40 años, ausencia de cirrosis y empleo de estatinas. Una respuesta virológica (entendida como un descenso superior a 1 log en la carga viral VHC) tras el periodo inicial (4 semanas) de tratamiento exclusivo con interferon pegilado y ribavirina se asoció asimismo a respuesta viral sostenida. Este aspecto puede ser trascendente de cara al tratamiento: los enfermos que consiguieron una carga viral indetectable a semana 4 tras tratamiento exclusivo con interferon y ribavirina presentaron iguales tasas de respuesta viral sostenida si se administraba boceprevir (89 y 90 %) como si se administraba exclusivamente interferon y ribavirina (96 %). Los efectos secundarios graves aparecieron en un 12, 11 y 9 %, respectivamente de los enfermos. En concreto, el más significativo de ellos, la anemia apareció en total en un 49% de los enfermos en tratamiento con boceprevir y en un 29 % de enfermos del grupo PR; fue tratada mediante reducción de la dosis de boceprevir o con eritropoyetina (fue administrada a un 43 % de enfermos tratados con boceprevir y a un 24 % de enfermos con PR). Se trata como en el comentario anterior de uno de los avances notables en el tratamiento de la infección por VHC. **José Antonio Giron González.**

*Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1195-1206.*

**Comentario a ambos artículos:** Sin duda alguna, la administración de los inhibidores de la proteasa telaprevir y boceprevir representa un avance sobresaliente en el trata-

miento de la infección por el VHC genotipo 1. Los distintos esquemas presentados por ambos hacen que no podamos establecer la superioridad de uno sobre otro. La llegada de ambos inhibidores de la proteasa supone la consecución de un mayor porcentaje de enfermos con respuesta viral sostenida y en muchos de los casos una disminución del tiempo de tratamiento, que pudiera reducirse a 24 semanas, siempre y cuando existiera carga viral VHC indetectable tras 4 semanas de tratamiento con telaprevir o boceprevir, hallazgo confirmado asimismo en otro estudio reciente -estudio Illuminate- (1). Como aspecto negativo figura la gran proporción de enfermos con efectos secundarios, aunque la suspensión del tratamiento por dichos efectos adversos graves fue relativamente limitada en ambos estudios. Y un aspecto que cobrará importancia en ellos será el precio: las noticias actuales indican que éste será notablemente elevado. Ante los datos presentados, ¿cuál puede ser nuestra actitud y qué preguntas quedarían por resolver?. El estudio SPRINT-2 indica que el periodo de tratamiento inicial con interferon pegilado y ribavirina puede diferenciar dos grupos de enfermos: aquellos que consiguen ya con estos fármacos carga viral indetectable; en ellos y con independencia de que se añada un inhibidor de la proteasa VHC o no, el porcentaje de individuos con respuesta viral sostenida es al menos de un 90 %: este grupo claramente no se beneficia de la adición de boceprevir. ¿Ocurre lo mismo con telaprevir? Posiblemente sí: es difícil conseguir una proporción de respuesta viral sostenida superior al 90 %. En segundo lugar, ¿en sujetos con un fenotipo IL28B favorable (polimorfismo rs12979860 CC o polimorfismo rs8099917 TT), la respuesta conseguida exclusivamente con interferon pegilado y ribavirina será inferior a la conseguida añadiendo el inhibidor de la proteasa? Este tema requerirá ensayos específicos, pero no debemos olvidar que en el estudio IDEAL, se consiguió la respuesta viral sostenida en un porcentaje cercano al 80 % de aquellos con geno-

tipo rs12979860 CC tratados exclusivamente con interferon pegilado y ribavirina (2). En tercer lugar, ¿en sujetos coinfectados por VIH, la probabilidad de respuesta será similar? Disponemos de los resultados de un ensayo en curso en este sentido que demuestran que la proporción de individuos que conseguían una respuesta viral sostenida a semanas 4 y 12 era significativamente mayor (71 %) en individuos que recibían telaprevir que en el grupo control (17 %) (3). Finalmente, ¿cómo manejaremos las interacciones farmacológicas? Y entre ellas a destacar las de estos fármacos con los inmunosupresores (sobre todo ciclosporina y tacrolimus) empleados en trasplante y los demostrados en el caso de telaprevir con fármacos anti-VIH (que hacen que sólo atazanavir o efavirenz -en este último caso aumentando las dosis de telaprevir- sean los terceros fármacos a usar). Esperan meses entretenidos en estos campos. **José Antonio Girón González.**

(1) Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014 - 1024.

(2) Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461: 399-401.

(3) Sulkowski M, Dieterich D, Sherman K et al. Interim Analysis of a Phase 2a Double-blind Study of TVR in Combination with pegIFN- 2a and RBV in HIV/HCV Co-infected Patients. 18th CROI, Boston, EEUU, 2011, Paper 146LB.

**Telaprevir y Boceprevir en el tratamiento de enfermos con hepatitis crónica por virus C previamente tratados con interferon y ribavirina - Telaprevir (estudio**

## REALIZE)

Es un estudio multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, que analiza la eficacia y seguridad de telaprevir (administrado a dosis de 750 mg/8 horas) en 662 enfermos con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 que no hubieran presentado respuesta viral sostenida a un tratamiento previo con interferon pegilado y ribavirina, distribuidos en tres grupos: aquellos que no hubieran presentado previamente respuesta (reducción menor de 2 log en la carga viral VHC tras 12 semanas de tratamiento); aquellos que hubieran presentado respuesta parcial (reducción de al menos 2 log de la carga viral VHC pero sin indetectabilidad de la misma tras 12 semanas o más adelante; y aquellos con recaída (carga viral indetectable al final del tratamiento pero detectable a las 24 semanas tras el término de la terapia). Los enfermos fueron asignados a un grupo control (PR) de tratamiento con placebo, interferon pegilado alfa-2 (180 microgramos /semana) y ribavirina (ajustada a peso) y a dos grupos en los que se incluyó telaprevir: uno de ellos con administración inicial de placebo, interferon pegilado y ribavirina durante 4 semanas, telaprevir, interferon pegilado y ribavirina 12 semanas y placebo, interferon pegilado y ribavirina durante 36 semanas más (PRinicial-T12PR48); el otro consistió en tratamiento con telaprevir, interferon pegilado y ribavirina durante 12 semanas, seguido por 36 semanas con interferon pegilado y ribavirina (T12PR48). La variable dependiente principal fue la respuesta viral sostenida. Los resultados mostraron que en enfermos sin respuesta al tratamiento previo la proporción de aquellos con respuesta viral sostenida era sólo de un 33, 29 y 5% para los grupos PRinicial-T12PR48, T12PR48 y PR. Para aquellos con respuesta parcial previa, dichas proporciones fueron de 59, 54 y 15 %. Y para aquellos que habían presentado recaídas, de 88, 83 y 24 %. En cualquiera de las situaciones,

no existieron diferencias significativas entre los dos grupos tratados con telaprevir y fueron estadísticamente significativas cuando fueron comparados con el grupo PR. Las diferencias persistían cuando se consideraban sujetos con fibrosis avanzada o carga viral elevada. Los efectos adversos y causas de suspensión del tratamiento fueron similares a los indicados en el tratamiento de enfermos no tratados previamente (fundamentalmente gastrointestinales, rash y anemia). **José Antonio Girón González.**

*Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364: 2417-2428.*

### - Boceprevir (estudio RESPOND-2)

Estudio multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, que analiza la eficacia y seguridad de boceprevir (administrado a dosis de 800 mg/8 horas) en 403 enfermos con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 que no hubieran presentado respuesta viral sostenida a un tratamiento previo con interferon pegilado y ribavirina, distribuidos en esta ocasión en dos grupos: aquellos que no hubieran presentado previamente respuesta o hubieran presentado respuesta parcial, como grupo conjunto, y aquellos con recaída. Los enfermos fueron sometidos a tratamiento con interferon pegilado alfa-2 (1,5 microgramos/kg/semana) y ribavirina (ajustada a peso) durante 4 semanas y a continuación aleatorizados a grupo control (PR, interferon pegilado y ribavirina durante 44 semanas más), grupo 2 (B24PR), boceprevir, interferon pegilado y ribavirina administrados durante 24 semanas, si la carga viral VHC es indetectable a semana 8, o seguidas por otras 24 semanas con placebo, interferon pegilado y ribavirina si dicha carga viral fue detectable a semana 8; y grupo 3 (B44PR), boceprevir combinado con interferon pegilado y ribavirina, administrados durante 44 semanas. La variable dependiente principal fue la respuesta viral sostenida. Los resulta-

dos mostraron que en enfermos sin respuesta al tratamiento previo o con respuesta parcial, la proporción de aquellos con respuesta viral sostenida era de un 40, 52 y 7% para los grupos B24PR, B44PR y PR. Y para aquellos que habían presentado recaídas, de 69, 75 y 29%. Tras las primeras 4 semanas de tratamiento exclusivo con interferon pegilado y ribavirina, aquellos que no hubieran respondido (disminución menor de 1 log carga viral VHC) la respuesta virológica sostenida no se consigue en ningún enfermo del grupo PR y en un 33% y 34% de aquellos de los subgrupos con boceprevir. Los factores asociados con la respuesta virológica sostenida en el análisis multivariante fueron el tratamiento con boceprevir, el tratamiento de enfermos que habían recaído frente a los que no habían tenido respuesta, una baja carga viral VHC basal, la ausencia de cirrosis y la respuesta a semana 4. Los efectos adversos y causas de suspensión del tratamiento fueron similares a los indicados en el tratamiento de enfermos no tratados previamente (fundamentalmente anemia).

*Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1207-1217.*

#### Comentario a ambos artículos:

Como en el caso de los enfermos no tratados previamente, éstas son asimismo novedades importantes en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC. No parece haber duda que estos fármacos serán empleados en individuos con recaídas, en los cuales la proporción de aquellos que conseguirán una respuesta viral sostenida se aproxima a la de los sujetos no tratados previamente; aunque, de nuevo, en este punto será necesario considerar si existirá mayor eficacia o no con telaprevir o boceprevir en función de la existencia o no de un genotipo IL28B favorable o desfavorable. No son tan brillantes, en absoluto, los resultados en sujetos que no habían res-

pondido a tratamiento previo (con porcentajes de respuesta viral sostenida en torno a un 30%) y son intermedios los de aquellos con respuesta parcial. En estos dos últimos grupos la decisión probablemente termine siendo individualizada. **José Antonio Girón González.**

### La elastografía transitoria hepática es un instrumento útil para predecir la existencia de hipertensión portal

El artículo evalúa la capacidad predictiva de la determinación de la rigidez hepática mediante FibroScan con la hipertensión portal, usando como "estándar oro" el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), determinado mediante cateterismo de venas suprahepáticas en enfermos coinfectados por VIH y virus de la hepatitis C (VHC). Incluye en el estudio a 38 enfermos infectados por VIH con cirrosis hepática por VHC a los que se realiza elastografía hepática transitoria y medición del GPVH. Dicho gradiente se clasifica a su vez en "clínicamente significativo" (GPVH > 10 mmHg) o "severo" (GPVH > 12 mmHg), de acuerdo a las guías de consenso existentes. La correlación entre ambas mediciones fue estadísticamente significativa ( $r^2 = 0,46$ ,  $p < 0,001$ ) y el área bajo la curva ROC fue 0,80 (intervalo de confianza 95% 0,64-0,97) para GPVH "clínicamente significativo" y 0,80 (intervalo de confianza 95% 0,66-0,94) para GPVH "severo". Estableciendo como punto de corte para GPVH "clínicamente significativo" un valor de 14 kPa, el valor predictivo negativo era de 71,4% con una sensibilidad del 91,8%; y un punto de corte para GPVH "severo" de 23 kPa, presentaba un valor predictivo negativo de 71,4% con una sensibilidad del 82,6%. Analizan asimismo la capacidad predictiva de varices esofágicas con riesgo de sangrado (medianas o grandes) y detectan que un punto de corte de 38 kPa tiene una sensibilidad de un 100%,

una especificidad del 68 %, un valor predictivo positivo del 58 % y un valor predictivo negativo del 100 %.

**Comentario:** El GPVH está considerado como el estándar oro de la medida de presión portal. Se correlaciona con las medidas de presión portal directas, es dinámico, en diversos estudios guía el tratamiento con betabloqueantes para la prevención de sangrado por varices esofágicas y está directamente relacionado con ésta y otras complicaciones de la presión portal. Sin embargo, su realización requiere una unidad de hemodinámica digestiva, es invasivo (precisa el cateterismo de venas hepáticas, vía yugular preferentemente, y la determinación de presión en suprahepáticas libre y enclavada) y caro. De ahí que sean destacables aquellos estudios que analizan la correlación entre técnicas no invasivas y el GPVH. La elastografía hepática transitoria es un instrumento válido para la medición de la fibrosis hepática y la fibrosis hepática es uno de los determinantes principales de la hipertensión portal. Estudios previos, entre otros los proporcionados por HEPAVIR (que curiosamente no está referenciado en la bibliografía del presente artículo), han demostrado la correlación entre las medidas de rigidez hepática por FibroScan y la presencia de varices esofágicas, permitiendo dirigir la búsqueda de las mismas sólo a aquellos pacientes con determinaciones superiores a 21 kPa (Valor predictivo negativo 100 %) (1). El presente estudio apoya el uso del FibroScan como correlación con la medida de presión portal en enfermos coinfectados por VIH y VHC. A efectos prácticos y a diferencia de los datos del grupo HEPAVIR, establece la necesidad de endoscopia digestiva para detectar varices potencialmente sangrantes en valores de rigidez hepática sensiblemente superiores (38 kPa); la adopción de este último punto de corte permitiría evitar la endoscopia digestiva a un número significativo de pacientes. Sin embargo, el estudio de Sánchez-Conde y cols adolece de algunas limitaciones, entre otras el hecho de que la endoscopia

digestiva alta se realiza sólo en 23 pacientes y se detectan varices medianas o grandes en sólo 7 casos, lo que limita las conclusiones acerca de los puntos de corte para detectar varices con riesgo de sangrado. El mayor número total de enfermos incluido, así como el mayor número de exploraciones endoscópicas realizadas (n = 102) en el estudio de Pineda y cols inducen a mantener el punto de corte de 21 kPa como aquel a partir del cual considerar la realización de endoscopia digestiva alta. **José Antonio Girón González.** *Sánchez-Conde M, Miralles P, Bellón MJ et al. Use of transient elastography (FibroScan®) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfected patients. J Viral Hepat 2011; 18: 685-691.*

(1) *Pineda JA, Recio E, Camacho A et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 51: 445-449.*

### Nevirapina vs Efavirenz como tratamiento antirretroviral en enfermos en terapia antituberculosa

El artículo analiza mediante un diseño abierto y aleatorizado la eficacia de nevirapina 400 mg qd vs efavirenz 600 mg qd, combinados con ddI 250 / 400 mg qd y lamivudina 300 mg qd, en enfermos (n = 116) en tratamiento frente a tuberculosis (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol durante 2 meses; rifampicina e isoniazida durante 4 meses, 3 veces por semana). El tratamiento antirretroviral fue comenzado tras dos meses de tratamiento antituberculoso. Los enfermos presentaban una situación de inmunodepresión avanzada (84 CD4/mm<sup>3</sup>-mediana-). Tras la finalización del tratamiento antituberculoso (24 semanas), el tratamiento anti-

retroviral (administrado en las últimas 16) había conseguido la indetectabilidad de carga viral de VIH (< 400 copias/ml) en una proporción significativamente mayor de enfermos aleatorizados a efavirenz (85 %) con respecto a los de aquellos aleatorizados a nevirapina (65 %) (p = 0,024). El número de muertes y efectos adversos graves fue de 0 y 1 (psicosis) en el grupo tratado con efavirenz y de 5 y 2 (síndrome de Stevens-Johnson) en los tratados con nevirapina. La resistencia a tuberculostáticos fue escasa (3 cepas a isoniazida, 3 a estreptomycin y 1 multirresistente). Al final del tratamiento antituberculoso, 93 % de enfermos tratados con efavirenz y 84 % de aquellos tratados con nevirapina presentaron respuesta favorable al tratamiento antituberculoso (p = 0,058).

**Comentario:** El empleo de los nucleósidos efavirenz y nevirapina, combinados con dos nucleósidos, permite el tratamiento antituberculoso con rifampicina. Este estudio, realizado en India, compara la administración una vez al día de dos pautas en las que el tercer fármaco es nevirapina o efavirenz en enfermos en terapia antituberculosa concomitante. El régimen "una vez / día" se asoció a unos porcentajes de adhesión terapéutica sobresalientes (92 % de los enfermos tratados con efavirenz y 93 % de los tratados con nevirapina presentaban una adhesión superior al 90 %). A pesar de que un 37 % de los enfermos presentaban un recuento de CD4 menor de 50/mm<sup>3</sup> y el tratamiento no fue realizado hasta las primeras 8 semanas (en contra de las recomendaciones actuales en este subgrupo de población), no se evidenció que la mortalidad fuera atribuible a este factor. Tanto los datos por intención de tratar como aquellos de tratamiento realizado demuestran que efavirenz es más eficaz que nevirapina en estos enfermos. Estos datos confirman datos procedentes de estudios retrospectivos realizados en Sudáfrica o Tailandia. Dicho de otro modo, los regímenes basados en efavirenz son los preferidos en el tratamiento concomitante de enfermos coinfectados

por VIH y *Mycobacterium tuberculosis*. **José Antonio Girón González.**

Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Venkatesan P et al. Efficacy and Safety of Once - Daily Nevirapine - or Efavirenz - Based Antiretroviral Therapy in HIV-Associated Tuberculosis: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 716 - 724.

### ¿Por qué esperar a la semana 24 tras la finalización del tratamiento frente al virus C para afirmar que la hepatitis crónica ha curado?

Dos artículos, uno de ellos de los grupos de Reina Sofía (Córdoba), Valme (Sevilla) y Hospital de Poniente (Almería) (con un número de 104 enfermos evaluados), y el otro procedente del Hospital Puerta del Mar (Cádiz) (con un número de 40 enfermos evaluados) analizan el valor de la determinación de la carga viral del virus de la hepatitis C (VHC) en la semana 12 tras finalizar el tratamiento con interferon pegilado y ribavirina como predictor de la existencia de recidiva de la infección por VHC en enfermos coinfectados por VIH. Dicha determinación es comparada con la actualmente considerada como estándar para afirmar la existencia de respuesta viral sostenida, en la semana 24 tras finalización de tratamiento. En ambos casos la determinación de carga viral VHC se realizó con técnicas de alta sensibilidad (límite de detección 15 y 12 UI/ml). Los enfermos analizados en ambas series habían presentado respuesta virológica VHC al final del tratamiento. El porcentaje de recidivas, entendido como carga viral detectable a semana 24 tras completar el tratamiento, fue de un 20 % y de un 19 %. La determinación de la carga viral VHC en la semana 12 tras finalizar el tratamiento permitió detectar al 100 % de las recidivas en ambas series.

**Comentario:** Estudios realizados en

enfermos mono infectados por VHC habían permitido afirmar que no era preciso esperar a la semana 24 para establecer que un individuo con respuesta virológica al final del tratamiento frente a VHC presentaba respuesta viral sostenida (Martinot-Peignoux M, et al. *Hepatology* 2010; 51: 1122 -1126; Aghemo A et al. *Hepatology* 2010; 52: 1170 - 1171). Los artículos presentados en este comentario, procedentes de dos grupos de HEPAVIR, confirman que esta afirmación es válida asimismo para individuos coinfectados por VIH y VHC. La implicación práctica de estos datos es que es posible informar al paciente sobre la existencia de curación (respuesta viral sostenida) o recidiva de la hepatitis C a los 3 meses tras la finalización del tratamiento, sin necesidad de demorar dicha información a los 6 meses, evitando así prolongar la inquietud del mismo. Sería posible incluso especular que determinaciones más precoces (¿a las 2 semanas tras completar la terapia?) pudieran acortar el tiempo necesario para proporcionar dicha información. **José Antonio Girón González.**

Rivero-Juárez A, Mira JA, Pérez - Camacho I et al. Twelve week post - treatment follow-up predicts sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin therapy in HIV / hepatitis C virus co - infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1351-1353.

Girón-González JA, Márquez MJ, Márquez M et al. La valoración de RNA del virus de la hepatitis C realizada a las 12 semanas de finalizar el tratamiento predice la respuesta virológica sostenida en enfermos con coinfección por VIH y VHC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011 (en prensa).

**La prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, es una prioridad absoluta en la lucha contra la infección**

### nosocomial

El objetivo del estudio es conocer la eficacia de la higiene bucal con antisépticos (clorhexidina y povidona yodada) frente a la higiene bucal sin antisépticos, en la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV). Los autores realizan un metaanálisis con 14 estudios y un total de 2481 pacientes. La mayor parte con clorhexidina 12 estudios (2341 pacientes). La evaluación de la calidad del procedimiento de selección de los artículos se realizó de forma ciega por pares siguiendo un checklist validado, y se midió la heterogeneidad y el sesgo de selección. El resultado global demostró que la higiene bucal con antisépticos orales reduce la incidencia de NAV (RR 0.67; IC 95 % 0,5-0,88; p = 0,004). El resultado individual solo mostró beneficio para clorhexidina (RR 0,72; IC 95 % 0,55-0,94; p = 0,02), con una heterogeneidad moderada (29 %), y el beneficio fue mayor en el subgrupo de pacientes de cirugía cardíaca y en los que recibieron clorhexidina al 2 %. La principal conclusión es que la higiene bucal con clorhexidina reduce la incidencia de NAV en pacientes adultos con ventilación mecánica.

**Comentario:** La NAV es la primera causa de muerte por infección nosocomial. Más del 20 % de los pacientes fallecen a pesar del tratamiento. Con la aparición y desarrollo de bacterias multirresistentes como causa de NAV, la mortalidad es aún mayor. En la prevención de la NAV se han desarrollado medidas eficaces, pero ninguna ha conseguido la reducción plena. Los expertos recomiendan la aplicación de paquetes de medidas para que la prevención sea más eficaz. El Ministerio de Sanidad junto con las Sociedades Científicas, SEMYCIUC y SEEIUC, ha puesto este año en marcha el programa Neumonía zero que tiene como objetivo disminuir la tasa media estatal de NAV a menos de 9 episodios por 1000 días de ventilación mecánica. Para ello señala que es necesario aplicar siete medidas de

obligado cumplimiento, entre las que incluye la higiene bucal con clorhexidina al 0,12 - 0,2%. El principal interés del estudio de Labeau et al. es que confirma con la técnica del metaanálisis la eficacia de la higiene bucal con clorhexidina en la prevención de la NAV, demostrada en estudios previos, y por lo tanto confiere a esta medida una evidencia más consistente que la de los estudios individuales que contiene. La principal pega de esta medida es la heterogeneidad de los estudios, heterogeneidad que impide saber cuál es la mejor concentración de clorhexidina, ¿0.12 - 0,2 %, como propone la Neumonía Zero?, o ¿el 0,12 % de los CDC?, o ¿2 % como

sugiere este artículo?; o ¿cuál es la pauta ideal de administración?. Mientras estas respuestas aparecen, hay una pregunta que se acrecienta a la luz de los resultados de este estudio, una pregunta que cada intensivista debería hacerse ¿estoy aplicando la higiene bucal con clorhexidina a mis pacientes?. Si la respuesta es no, la siguiente pregunta es ¿a qué estoy/estamos esperando?, porque la fuerza de las pruebas del beneficio de esta medida la convierten en un estándar de buena práctica clínica. *José Miguel Cisneros*

**Herreros.**

*Labeau SO, Van de Vyver K, Brus-selaers N et al. Prevention of ventilator - associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2011 Jul 26. [Epub ahead of print].*

<http://www.seguridaddelpaciente.es/index.php/lang-es/investigacion/57-nacionales/242-presentacion-proyecto-neumonia-zero-seguimiento-bacterimia-zero.html>

**Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas**, Avda. de la Aeronáutica 10, edificio Helios, 2ª planta, módulo 8. Teléfono 954389553. Fax 954389553. Correo electrónico: [saei.secretariatecnica@gmail.com](mailto:saei.secretariatecnica@gmail.com).

**Avances en Enfermedades Infecciosas** es un boletín de comentarios independientes sobre avances notables y de difusión reciente en Enfermedades Infecciosas, publicado 6 veces al año por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Pretende facilitar el conocimiento de lo publicado en la literatura científica, pero el tratamiento de los pacientes o la metodología de los procedimientos diagnósticos no pueden estar basados exclusivamente en estos comentarios. Tampoco lo divulgado en **Avances en Enfermedades Infecciosas** pretende sustituir el contenido de la publicación original, sino por el contrario, estimular su lectura. Los comentarios pueden reflejar opiniones personales de cada Redactor que no tienen por qué coincidir con las de la SAEI.

En la edición de esta publicación han colaborado como Socios Protectores de SAEI los Laboratorios **Abbott, Gilead y ViiV** y como Socios Patrocinadores de SAEI los laboratorios **Astellas, Janssen-Cilag y Merck Sharp & Dohme**.