pielonefritis aguda, este trabajo aporta con un diseño acabado y enfoque molecular al estudio de la etiología de la ITU, permitiendo vislumbrar nuevos caminos en la comprensión de este cuadro. Llama la atención lo exigente de las definiciones: cepa multirresistente: consideran para esto sólo la resistencia a cotrimoxazol (STX); criterio bacteriológico de ITU: 10^2 ufc/ml.

*ERIC2 = *enterobacterial repetitive intergenic consensus*.

Béatrice Hervé E.

Dosis diaria única de aminoglucósidos en niños.

Extended-interval aminoglycoside administration for children: A meta-analysis. Contopoulos D, Giotis N, Baliatsa D, Ioannidis J. *Pediatrics* 2004; 114: e111-e118.

Aunque con fuerte evidencia en la población adulta, sólo reportes aislados han evaluado elementos de seguridad clínica y microbiológica en niños comparando administración en una *versus* múltiples dosis de aminoglucósidos. Este meta-análisis pretende evaluar la eficacia y toxicidad de administración de aminoglucósidos en una dosis diaria (UDD) o múltiples dosis (MDD) en población pediátrica. Se seleccionó ensayos clínicos controlados y randomizados, en fuentes de datos como PubMed (1966-2003), Embase (1982-2003) y la base Cochrane. Para la evaluación de los datos se consideraron: fracaso clínico o microbiológico, nefrotoxicidad primaria (aumento creatininemia o descenso del *clearance*) o secundaria (proteinuria) y ototoxicidad (evaluaciones con audiometría, potenciales evocados o emisiones otoacústicas). Se identificó 24 estudios elegibles publicados entre 1991 y 2003. Los aminoglucósidos fueron empleados en diferentes pacientes/circunstancias: UCI neonatal (6 estudios), fibrosis quística (3 estudios), oncológicos (5 estudios), infección urinaria (4 estudios), otras diferentes infecciones (5 estudios) y UCI pediátrica (1 estudio), que emplearon diversos aminoglucósidos: amikacina en 9 estudios y gentamicina en 11, como los más representativos. La mayoría de los ensayos registró terapia por menos de 10 días, y 11 incluyeron terapias por más de 10 días. Cuatro ensayos fueron excluidos por administración de dosis diferentes entre los grupos en evaluación. Siete ensayos evaluaron a más de 100 pacientes.

Respecto de la eficacia, no hubo diferencia significativa entre UDD o MDD en fracaso clínico y/o microbiológico pero con tendencia a favorecer consistentemente a UDD. El fracaso clínico fue de 4,6% en UDD (23 de 501 casos) *versus* 6,9% (34 de 494 casos) en MDD ($p = 0,13$, RR 0,71, IC 95% 0,45-1,11). Hubo diferencia significativa a favor de UDD al evaluar amikacina en comparación a otros aminoglucósidos. En relación con nefrotoxicidad, tampoco hubo diferencias significativas en nefrotoxicidad primaria pero sí la hubo para nefrotoxicidad secun-

daria con 4,4% (3 de 69 casos) para UDD y 15,9% en MDD ($p = 0,03$). La evaluación de ototoxicidad, no demostró diferencias significativas, encontrando por tests auditivos alteración en 2,3% (8 de 406 casos) en UDD y 2,0% (8 de 406 casos) al emplear MDD ($p = 0,92$). Los estudios que evaluaron función clínica vestibular no evidenciaron ototoxicidad. Al efectuar análisis de subgrupos, no existió diferencia entre administración UDD o MDD en pacientes de intensivo neonatal, con fibrosis quística, oncológicos o con ITU respecto de fracaso clínico, microbiológico, nefrotoxicidad u ototoxicidad.

Comentario. Dada la existencia de trabajos individuales pequeños, la evidencia que entrega este meta-análisis de ensayos randomizados favorece claramente la adopción segura de administración de aminoglucósidos en UDD en pacientes pediátricos en diferentes situaciones clínicas. Esta práctica minimiza costos, simplifica la administración y provee igual o mejor seguridad y eficacia al comparar con administración de aminoglucósidos en MDD, además entrega una herramienta a considerar en el manejo de pacientes ambulatorios.

Luis Delpiano M.

Antibioterapia abreviada para la neumonía asociada a ventilación mecánica

Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial.

Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S et al. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.

Este trabajo fue realizado en 51 unidades de cuidados intensivos (UCIs) francesas. Seleccionó 401 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) confirmados microbiológicamente por técnicas invasoras y en que se hubiera iniciado un tratamiento antimicrobiano adecuado (habitualmente una quinolona o un aminoglucósido más un β -lactámico de amplio espectro) que fueron asignados en forma aleatoria a ser tratados durante 8 ó 15 días (lo que significa que muchos pacientes fueron excluidos por no cumplir con estos requisitos). Se excluyó a los pacientes muy graves (con alto riesgo de morir en los días siguientes o SAPS II mayor de 65). Después de la asignación aleatoria se recomendó a los médicos hacer simplificación de tratamiento según susceptibilidad *in vitro* de los patógenos recuperados. Se definió como resultado primario la mortalidad a los 28 días de la randomización. Otros resultados considerados fueron: días libres de antibacterianos, recurrencia de neumonía, recaída (neumonía por al menos un microorganismo previamente aislado) y superinfección (neumonía por otro microorganismo) y superinfección por microorganismo multirresistente. Ciento noventa y siete pacientes fueron asignados a ser tratados durante 8 días y 204 por 15 días, hubo una tendencia a haber más mujeres en el grupo tratado durante 15 días. La mortalidad

fue de 18,8% en el grupo tratado por 8 días y 17,2% en el grupo tratado durante 15 días.

Los pacientes con 8 días de tratamiento fueron sometidos más veces a procedimientos invasores para detectar recurrencias u otras razones (60,9 v/s 45,6%), a pesar de esto, las recurrencias fueron similares (28,9% para los pacientes tratados por 8 días v/s 26%), de éstos las recaídas no alcanzaron a ser estadísticamente significativas (16,8 v/s 11,3%), al igual que las superinfecciones (19,8% para grupo de 8 días v/s 18,6%). Los días libres de antimicrobianos fueron menores para el grupo de 8 días de tratamiento 13,1 días v/s 8,7 días ($p < 0,01$), al igual que el aislamiento de microorganismos multirresistentes en el seguimiento posterior fue claramente inferior en el grupo que recibió 8 días de antibacterianos (42,1 v/s 62,3%; $p = 0,04$). Por último se realizó una regresión logística en que se ajustaron las características basales sin encontrar diferencias con los resultados ya descritos.

Comentario. Este estudio realizado por nombres que ya nos resultan muy familiares en los trabajos de ventilación mecánica, tiene un muy buen diseño, aunque el ciego sólo se podía mantener hasta el día 8, lo que es una limitación menor debido a que los resultados más importantes son bastante objetivos (mortalidad). Podría ser tentador el considerar que es un estudio que sólo se preocupó del aspecto económico de un tratamiento abreviado, pero las implicancias son mucho mayores.

Es muy importante considerar que este enfoque estaría asegurado en neumonías en que el tratamiento antimicrobiano fue apropiado al momento del diagnóstico inicial. Asimismo tampoco debe extrapolarse esta experiencia a pacientes muy graves (SAPS II sobre 65) y es al menos discutible su aplicación en pacientes con infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF), por tener una tasa de recurrencia mayor (si bien la gran mayoría de las infecciones por este grupo son causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en esta investigación). No obstante, los investigadores estiman que debido a que no hubo diferencia en la tasa de mortalidad en el subgrupo infectado por BGNNF no sería apropiada esta estrategia. Respecto a la aplicación en nuestro país debo señalar que respecto a *Acinetobacter baumannii* sólo hubo 8 pacientes en el grupo de 8 días y 3 en el de 15 días, lo que es una limitante importante para la extrapolación general de los datos.

Como última meditación podemos considerar que es una lástima que trabajos como éstos, tan importantes de realizar en ambientes con restricciones económicas, no se realicen en nuestro país. Entre las múltiples dificultades que hubiera tenido la implementación de esta experiencia veo la oposición que hubiera habido en múltiples unidades y comités de ética debido a que en la literatura se señalaba que lo recomendado era 15 días a pesar de la escasa evidencia que apoyara esa recomendación.

Mario Calvo A.

¿Genéricos en el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana?

Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: Open-label multicentre trial. Laurent C, Kovanack C, Koulla-Shiro S, Nikové N et al. Lancet 2004; 364: 29-34.

Este trabajo fue realizado en un grupo de 60 pacientes tratados con un fármaco genérico -que incorporaba en un solo comprimido stavudina-lamivudina y nevirapina- aprobado por la OMS para su uso en países subdesarrollados. Los pacientes correspondían a dos centros hospitalarios de Yaoundé y eran vírgenes a terapia (2 mujeres habían recibido una dosis de nevirapina como profilaxis de transmisión materno-fetal). Como resultado primario se consideró la proporción de pacientes con menos de 50 y 400 copias/ml a las 24 semanas de tratamiento. Se consideró además progresión de la enfermedad, efectos adversos y resistencia genotípica. Del grupo de pacientes 92% estaba en etapa SIDA, (42% en etapa C), tenían un promedio de 118/mm³ de CD4 y una carga viral (CV) promedio de 104.736 copias/ml. Como resultados 80% tenía una CV menor de 400 copias/ml a las 24 semanas de tratamiento (análisis por intención de tratamiento) y 65% menor de 50 copias/ml a la semana 24 de tratamiento. La tasa de progresión de la enfermedad fue de 32/100 personas tratadas año. Cuatro pacientes tuvieron enfermedades definitorias de SIDA y 5 fallecieron; a excepción de un paciente, todos estos eventos ocurrieron dentro de las primeras 9 semanas de tratamiento. Cinco efectos adversos severos (grado 3) fueron considerados efecto del tratamiento (urticaria, aumento de transaminasas y de amilase), pero sólo un paciente requirió cambio de terapia. La adherencia autorreportada fue de 99%. En la semana 24 de tratamiento las concentraciones séricas de nevirapina estaban dentro de rango terapéutico en 84% de los pacientes. Las concentraciones de los tres componentes en el comprimido estaban dentro de los límites aceptables. De los 8 pacientes que presentaron cargas virales sobre 1.000 copias/ml sólo en 2 casos se encontraron mutaciones importantes; uno de los casos correspondió a una paciente que recibió nevirapina para prevención de transmisión materno fetal.

Comentario. Este estudio tiene una serie de limitaciones que dificultan su interpretación como que se trata de una serie sin grupo control. El seguimiento fue hecho en un grupo pequeño y por un tiempo corto (24 semanas), pero por otro lado las tasa de efectos adversos, carga viral indetectable, aumento de CD4, toxicidad y adherencia al tratamiento son muy buenas considerando además que se trata de un grupo de pacientes con enfermedad avanzada. Asimismo el que se hayan comprobado la calidad del comprimido, algunas mediciones de concentraciones séricas y tasa de mutaciones resistentes, es un mérito importante del trabajo que apoya los resultados y lo distingue entre otros estudios publicados