



ARTÍCULO DEL MES

Fidaxomicina versus vancomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*

Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, LentneK A, Golan Y, et al, para el OPT-80-300 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Eng J Med. 2011;364:422-31.

Introducción: La infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los tratamientos antibióticos orales con vancomicina (VC) o metronidazol (MNZ) presentan una elevada tasa de recurrencia. Fidaxomicina (FDX) es un antibiótico activo frente a *C. difficile* pudiendo ser una alternativa de tratamiento.

Métodos: Ensayo clínico en fase 3 en el que se compara la eficacia y seguridad de FDX (200 mg/12 horas) frente a VC (125 mg/6 horas) administradas ambas por vía oral durante diez días en el tratamiento de pacientes adultos con clínica de infección por *C. difficile* y un resultado positivo de toxina en heces. La medición primaria fue la curación clínica entendida como la desaparición de los síntomas y el no necesitar más tratamiento antibiótico a partir del segundo día de acabar el tratamiento. La recurrencia de la infección en las 4 semanas siguientes tras finalizar el tratamiento y la curación global entendida como curación sin recurrencia fueron mediciones secundarias.

Resultados: Se distribuyó aleatoriamente a 629 pacientes adultos, de los que 548 (87%) fueron finalmente evaluados. Las tasas de curación clínica con FDX fueron no inferiores a las de VC, tanto en el análisis por «intención de tratar» (88,2 vs. 85,8%) como en el análisis por «tratamiento seguido» (92,1 vs. 89,8%). Sin embargo un número significativamente menor de pacientes tratados con FDX presentaron recidiva en comparación con VC, tanto en el análisis por «intención de tratar» (15,4 vs. 25,3%; $p=0,005$) como en el por «tratamiento seguido» (13,3 vs. 24%; $p=0,004$). Se observó una tasa inferior de recurrencias en los pacientes en los que se aisló una cepa distinta a la *North American Pulsed Field type 1* (NAPF1). No existieron diferencias en cuanto a efectos adversos entre ambos tratamientos mostrando un perfil de toxicidad similar.

Conclusiones: La eficacia clínica de FDX en el tratamiento de la infección por *C. difficile* no es inferior a la de VC. Los pacientes tratados con FDX presentaron un menor número de recidivas y se relacionaron con cepas diferentes a NAPF1.

Comentario

La diarrea por *C. difficile* se está convirtiendo en los países industrializados en la primera causa de diarrea en adultos. Puede conllevar una elevada morbilidad y mortalidad, alargamientos de estancias hospitalarias, riesgos de trasmisión nosocomial y grandes costes económicos. Además presenta una elevada tasa de recurrencias.

El tratamiento de elección consiste en la administración por vía oral de VC o MNZ. No obstante, estos tratamientos presentan una elevada tasa de recurrencia, próxima al 20-30%. Por este motivo, no es de extrañar que se evalúen otras estrategias de tratamiento tales como la reposición de la flora autóctona del colon, nuevos antibióticos, el empleo de inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales bloqueadores de las toxinas específicas y la inmunización activa.

La colitis por *C. difficile* es debida a la acción de ciertas toxinas que secreta la bacteria, la cual puede permanecer en estado vegetativo por largo tiempo sobre la mucosa colónica, sobre todo en ausencia de otros microorganismos competidores tras la acción devastadora sobre la flora saprofita que ejercen muchos antibióticos de amplio espectro. La gravedad de la infección y la tasa de recurrencias dependen en parte de factores propios del paciente y de otros de la bacteria. La cepa NAPF1 es la que presenta una mayor tasa de recurrencias.

Desde un punto de vista teórico un antibiótico clínicamente eficaz frente a *C. difficile* debiera ser activo *in vitro* frente a *C. difficile*, tener un espectro reducido sin actividad frente a otros comensales colónicos, ser tolerable por vía oral y no absorbible.

La FDX es un derivado macrólido que cumple con estos requisitos *a priori*, por lo que no es de extrañar que se haya utilizado en este ensayo para buscar alternativas más eficaces y seguras a lo actual.

Este estudio demuestra que FDX no es inferior a VC en la tasa de curación inicial y que la tasa de recurrencia en las 4 semanas siguientes es menor, con un perfil de tolerabilidad similar. Sin embargo, la disminución de la tasa de recurrencias se demuestra sólo en aquellos pacientes infectados con

cepas no NAP1. Es una lástima que no se haya hecho un seguimiento más prolongado, de 60 días, para comprobar si en este período persiste aún la superioridad ya que muchos estudios han evidenciado una elevada tasa de recurrencias a los dos meses de finalizar el tratamiento.

J.A. Capdevila Morell
Servicio de Medicina Interna, Hospital de Mataró,
Mataró, Barcelona, España
Correo electrónico: jcapdevila@csdm.cat

doi:10.1016/j.rce.2011.03.012

Apixaban en pacientes con fibrilación auricular

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al por el AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.

Antecedentes: Está demostrado que los antagonistas de la vitamina K previenen la incidencia de ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA). No obstante, muchos pacientes no son candidatos apropiados o están poco dispuestos a recibir tratamiento con antagonistas de vitamina K. Apixaban, un nuevo inhibidor selectivo del factor Xa podría ser una alternativa para estos pacientes.

Métodos: El estudio AVERROES es un ensayo aleatorizado y doble ciego en el que se distribuyó aleatoriamente a 5.599 pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus y en los que no resultaba posible instaurar tratamiento con antagonistas de vitamina K para recibir apixaban (5 mg/12 h) o aspirina (AAS) (81 a 324 mg/24 h). La media de seguimiento fue de 1,1 años (el estudio fue interrumpido prematuramente). La medición principal del estudio fue la incidencia de ictus o de embolismo sistémico.

Resultados: Antes del estudio, un 40% de los pacientes habían sido tratados con antagonistas de vitamina K. Basándose en la evidencia sobre la eficacia contra el ictus o embolia sistémica, así como un buen perfil de seguridad, el comité de monitorización de datos recomendó la interrupción prematura del estudio. Hubo 51 eventos (1,6% por año) entre los pacientes tratados con apixaban y 113 (3,7% por año) en aquellos que habían recibido AAS (razón de riesgos [HR] con apixaban, 0,45; intervalo de confianza 95% [IC_{95%}] 0,32-0,62; $p < 0,001$). La tasa de mortalidad en el grupo de apixaban fue de 3,5% por año y en el grupo de AAS de 4,4% por año (HR de 0,79; IC_{95%} 0,62-1,02; $p = 0,07$). En el grupo de apixaban hubo 44 casos de sangrado mayor (1,4% por año) y en el grupo asignado a AAS 39 (1,2% por año) (HR 1,13; IC_{95%} 0,74-1,75; $p = 0,57$). Hubo 11 casos de sangrado intracraneal con apixaban y 13 con AAS. El riesgo de hospitalización por causa cardiovascular fue menor en el grupo de apixaban comparado con AAS (12,6% por año vs 15,9% por año; $p < 0,001$).

Conclusión: En pacientes con FA en los que el tratamiento con antagonistas de vitamina K era inapropiado, apixaban

redujo el riesgo de ictus o embolismo sistémico sin aumentar significativamente el riesgo de sangrado mayor o de hemorragia intracraneal.

Comentario

En los pacientes con FA y contraindicación o rechazo a los antagonistas de la vitamina K el tratamiento de elección es el AAS (The ACTIVE Investigators, *N Engl J Med.* 2009;360:2066-78). Apixaban es un anticoagulante oral que inhibe selectivamente al factor Xa. Apixaban ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes intervenidos de prótesis de rodilla y de cadera (*J Thromb Haemost.* 2007;5:2368-75 y *N Eng J Med.* 2010;363:2487-98). El estudio AVERROES fue diseñado para determinar la eficacia y la seguridad de apixaban comparado con AAS en pacientes con FA en los que la administración de antagonistas de vitamina K estaba desaconsejada. Se llevó a cabo en 522 centros de 36 países de todo el mundo. Se incluyeron pacientes con FA mayores de 50 años y con al menos un factor de riesgo para presentar ictus. La administración de apixaban se asoció a una reducción en el riesgo de ictus o evento tromboembólico sistémico del 57% (IC_{95%} 0,32-0,62; $p < 0,001$). Apixaban no aumentó significativamente el riesgo de sangrado mayor (intracraneal o extracraneal). Una limitación de este estudio fue la interrupción precoz al cabo de 1,1 año ante el beneficio de apixaban: ¿se hubiera mantenido este beneficio al cabo de 2, 3 o 5 años? Hasta 1/3 de los enfermos que “no eran subsidiarios de recibir antagonistas de vitamina K según su médico”, cuando se examinó la causa por la que no recibían antagonistas de la vitamina K podían haber sido tratados con estos fármacos.

La importancia de este estudio radica en que en la práctica clínica diaria son muchos los pacientes que por diferentes razones no pueden recibir antagonistas de la vitamina K. La administración de apixaban para prevenir eventos tromboembólicos parece muy superior al beneficio hasta ahora ofrecido por AAS en estos enfermos.

M.J. Núñez Campos
Residente de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Correo electrónico: mjcampos83@gmail.com

doi:10.1016/j.rce.2011.03.016