



EL ARTÍCULO DEL MES

Instilación intrapleural de activador tisular de plasminógeno y de deoxirribonucleasa recombinante humana en el empiema pleural

Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, MacKinlay C, et al. *Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection*. N Engl J Med. 2011;365:518-26.

Introducción: más de un 30% de los pacientes con empiema pleural fallecen o requieren tratamiento quirúrgico. El drenaje del líquido pleural infectado resulta esencial en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, la instilación intrapleural de fibrinolíticos no ha podido demostrar su eficacia. Este trabajo evalúa los resultados del uso del activador tisular de plasminógeno (t-PA) junto con el de la deoxirribonucleasa recombinante humana (DNasa).

Pacientes y métodos: ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, llevado a cabo en 11 centros de Reino Unido entre diciembre de 2005 y noviembre de 2008. Incluyó a 210 pacientes con empiema pleural y comparó 4 opciones terapéuticas t-PA + DNasa, t-PA + placebo, DNasa + placebo, placebo + placebo. Se midieron las diferencias en los cambios en la opacidad torácica causada por el empiema entre los días 1 y 7, en los requerimientos de cirugía en los tres meses siguientes, en la duración de la hospitalización, y en la frecuencia de eventos adversos.

Resultados: tan solo la administración conjunta de t-PA y de DNasa redujo el área del empiema con respecto al grupo placebo + placebo (media: $-29,5\% \pm 23,3\%$ frente a un $17,2\% \pm 19,6\%$; diferencia de $-7,9\%$, intervalo de confianza [IC] al 95%: $-13,4$ a $-2,4$; $p=0,005$). La administración combinada de t-PA y DNasa disminuyó la necesidad de cirugía durante los tres meses siguientes frente a placebo (2/48 [4%] vs 8/51 [16%]; OR: 0,17; IC del 95%: 0,03-0,87; $p=0,03$) y se incrementó con la administración aislada de DNasa (18/46 [39%] OR: 3,56; IC del 95%: 1,3-9,75; $p=0,01$). El uso conjunto de t-PA y DNasa redujo la estancia hospitalaria frente a placebo ($-6,7$ días; IC del 95%: $-12,1$ - $1,9$; $p=0,006$), no se observaron cambios significativos cuando se adminis-

traron en forma aislada. La incidencia de efectos adversos no difirió de forma significativa entre las diversas ramas de tratamiento.

Conclusión: la administración intrapleural de t-PA con DNasa mejoró el drenaje del líquido pleural en pacientes con empiema, redujo las necesidades de tratamiento quirúrgico durante los tres meses siguientes y la duración de la hospitalización. El tratamiento con t-PA o con DNasa de forma aislada no obtuvo mejores resultados que el placebo.

Estudio financiado por una beca sin-restricciones de la Universidad de Oxford, Roche UK y otros; número de Current Controlled Trials ISRCTN57454527.

Comentario

Diversos estudios observacionales y en modelos animales apoyan la hipótesis de que la ruptura de los septos de fibrina, derivados de los detritus celulares y bacterianos que se desarrollan en los empiemas, podrían acelerar la resolución del mismo. Sin embargo, la instilación intrapleural de los fibrinolíticos evaluados hasta ahora en monoterapia no ha logrado mejores resultados clínicos que el placebo, cuando se comparan con el manejo estándar. El gran ensayo MIST1 (*First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial*) que comparaba los resultados de la instilación intrapleural de estreptoquinasa versus la de placebo no demostró utilidad alguna (N Engl J Med. 2005;352:865-74).

En el trabajo comentado, el ensayo MIST2, que evalúa la administración intrapleural del t-PA (alteplasa) junto con DNasa para romper el biofilm formado, se consigue una reducción del 60% del tamaño del empiema, una disminución del 77% de los requerimientos de tratamiento quirúrgico y reducciones en la estancia hospitalaria cercanas a 7 días. No obstante, la monoterapia con DNasa o con t-PA no obtuvo beneficios clínicos, e incluso hubo más pacientes que requirieron cirugía tras la administración de DNasa, sugiriendo los autores que podría haberse producido una absorción sistémica de los componentes inflamatorios. Dado que muchos pacientes también mejoran con tratamiento antibiótico y drenaje torácico aislado, hasta el desarrollo de más estudios bien controlados que demuestren el efecto real del uso de estos fármacos, este tratamiento combinado se podría considerar en aquellos casos en que el tratamiento estándar falle y no se considere la cirugía torácica como una opción terapéutica inmediata.

G. Pérez Caballero

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Correo electrónico: gperez.hugf@salud.madrid.org

doi:10.1016/j.rce.2011.10.005

Prevención de la infección por VIH-1 con el inicio precoz del tratamiento antirretroviral

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseiniipour MC, Kumarasamy N, et al. *Prevention of HIV-1 infection with early antireroviral therapy*. N Engl J Med. 2011;365:493-505.

Introducción: la terapia antirretroviral consigue disminuir, incluso abolir, la replicación viral y podría limitar la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en parejas serodiscordantes.

Métodos: se reclutaron 1.763 parejas serodiscordantes (uno de ellos con serología positiva para VIH y el otro negativa) en 9 países diferentes, el 54% de ellos de países africanos. El 50% de los sujetos infectados eran varones y todos presentaban concentraciones de linfocitos CD4 comprendidos entre 350 y 550 células/mm³. Fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir bien tratamiento antirretroviral de forma inmediata (tratamiento precoz), o bien a demorar su inicio hasta que descendiesen los contejos de CD4 a valores comprendidos entre 200 y 250/mm³ o la aparición de síntomas relacionados con la infección por VIH-1 (tratamiento diferido). Las mediciones principales fueron la incidencia de nuevos diagnósticos de infección por VIH en las parejas VIH negativas y la incidencia de tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas graves, eventos catalogados como estadio 4 por la Organización Mundial de la Salud o muerte.

Resultados: durante el período de observación se objetivaron en total 39 transmisiones de infección por VIH-1, con una tasa de incidencia de 1,2 por cada 100 habitantes/año (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,9-1,7). De estos 39 casos, 28 se relacionaron virológicamente con la pareja infectada (tasa de incidencia de 0,9 por cada 100 habitantes/año; IC del 95%: 0,6-1,3). Tan solo una de las 28 transmisiones objetivadas tuvo lugar en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral precoz (HR: 0,04%; IC del 95%: 0,01-0,21; p < 0,001). En el grupo de pacientes que recibió tratamiento precoz se registraron menos casos de afección relacionada con VIH (HR: 0,58; IC del 95%: 0,40-0,88; p = 0,01).

Conclusiones: el inicio precoz del tratamiento antirretroviral reduce la transmisión sexual del VIH-1 y los eventos clínicos relacionados con esta infección, lo que supone unos beneficios tanto a nivel individual del paciente como en términos de la salud pública.

Financiado por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* y otros; N.º del HPTN 052 Clinical Trials.gov NCT00074581.

Comentario

La infección por VIH constituye un importante problema socio-sanitario de distribución mundial, con mayor repercusión en países con escasos recursos socio-económicos. El pronóstico de los pacientes infectados por VIH ha cambiado radicalmente a partir del inicio del tratamiento antirretroviral (TAR). La mayoría de los estudios publicados en los últimos años abogan por un inicio cada vez más precoz del TAR por los beneficios que se obtienen, no solo desde el punto de vista del curso clínico de la infección, sino también por sus efectos preventivos sobre muchas de las comorbilidades que se asocian a la infección por el VIH o a su tratamiento, tales como las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias asociadas al VIH y la hepatopatía causada por el virus de hepatitis C. Además, muchos de los fármacos actualmente disponibles son de administración sencilla, llevan escasos efectos secundarios, habitualmente de poca gravedad, y ofrecen la posibilidad de su administración en coformulaciones que facilitan la adherencia de los pacientes al tratamiento. Por otra parte, la eficacia preventiva del TAR resulta evidente en circunstancias clínicas concretas tales como el embarazo, y ha conseguido la casi total eliminación del Sida pediátrico en los países desarrollados, como España.

En el estudio que comentamos se plantea de forma innovadora el uso del TAR, analizando y ofreciendo datos sobre un aspecto hasta ahora poco evaluado en los pacientes infectados, y de gran importancia sobre la salud de las comunidades de las que forman parte: la prevención de la transmisión del VIH a sus parejas no infectadas. La instauración más precoz del TAR consiguió disminuir la incidencia de nuevos casos de infección en las parejas no infectadas de los pacientes en tratamiento de forma considerable, pasando de tasas de incidencia de 2,2/100 personas-año en los pacientes que demoraron su inicio hasta alcanzar valores de linfocitos CD4 inferiores a 250/mm³, a otras de 0,3/100 personas-año en los pacientes que lo iniciaron precozmente. Por otra parte, se confirma que el inicio del TAR por encima de 350 CD4/mm³ es beneficioso para los pacientes, ya que disminuye la incidencia del conjunto de las distintas afecciones relacionadas con la infección por VIH analizadas. Finalmente, no debemos omitir que el inicio precoz del TAR se acompañó de una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3 o 4 (27% versus 18%; p < 0,001), habitualmente reversibles.