

Actualizaciones

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Actualizaciones tienen una extensión promedio de dos páginas.

1 - Terapia Antibacteriana del Acné. Guía para la Selección y Uso de Agentes Sistémicos

Tan H-H

National Skin Centre, Singapur

[Antibacterial Therapy for Acne. A Guide to Selection and Use of Systemic Agents]

American Journal of Dermatology 4(5):307-314, 2003

El acné puede ser tratado con antibióticos orales durante períodos prolongados, teniendo en cuenta factores como el costo, la efectividad, la posible aparición de resistencia y el cumplimiento por parte del paciente.

Introducción

El acné vulgar es una enfermedad multifacética común de los folículos sebáceos. Tiene una apariencia típicamente polimórfica, con una variedad de lesiones que incluyen comedones, pápulas y pústulas, y en los casos más severos nódulos y quistes. Puede haber cicatrices deprimidas o hipertróficas. El sebo, la diferenciación folicular anormal, el *Propionibacterium acnes* y la inflamación son factores que contribuyen en su patogenia. El aumento de la producción sebácea, estimulado por mayor producción andrógenos adrenales y gonadales previos a la pubertad, tiene un papel fundamental en la patogenia del acné vulgaris. Esta secreción rica en lípidos, producto de las glándulas sebáceas, brinda un medio de crecimiento para *P. acnes*; la gravedad del acné suele ser proporcional a la cantidad de sebo producido.

Como resultado de la diferenciación epitelial folicular anormal en las unidades pilosebáceas, las células queratinizadas descamadas de la parte superior del folículo se vuelven anormalmente adherentes. En lugar de ser eliminadas por el orificio folicular, permanecen juntas, formando un tapón hiperqueratósico en el canal folicular.

El *P. acnes* es un difterioide anaeróbico que habita en el folículo sebáceo a partir de la pubertad, favorecido por este ambiente anaeróbico rico en lípidos.

La inflamación puede ser resultado directo o indirecto de la proliferación de *P. acnes*; el microorganismo produce lipasas que hidrolizan los triglicéridos del sebo a glicerol (usado como sustrato alimentario), y ácidos grasos libres (con propiedades proinflamatorias y comedogénicas). Los neutrófilos son atraídos a la luz folicular por factores quimiotácticos. Esto produce daño a la pared folicular por liberación de enzimas hidrolíticas. Hay además activación del complemento. La rotura de la pared folicular con extensión del proceso inflamatorio a la

dermis produce la formación de pápulas, pústulas y nódulos.

El acné principalmente comedogénico y no inflamatorio es generalmente tratado con agentes queratolíticos tópicos, pero en caso de inflamación se requiere medicación sistémica.

Indicaciones de uso de antibióticos sistémicos

Los antibióticos (ATB) orales están indicados en el acné inflamatorio moderado a grave, así como para el de localización troncal. También se usan si el acné no respondió a la terapia tópica, o si hay riesgo de cicatrización con cambios pigmentarios, o se considera que el paciente tiene una condición grave por razones psicológicas o sociales.

Mecanismo de acción

Los ATB sistémicos tienen acción antibacteriana, antiinflamatoria e inmunomoduladora, e inhiben las lipasas bacterianas, disminuyendo la producción de ácidos grasos libres. La terapia es capaz de reducir la población de *P. acnes* en 90% o más. La actividad antiinflamatoria inespecífica es por la inhibición de quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares. La modulación de citoquinas proinflamatorias, especialmente de interleuquina 1 alfa, también explica por qué los ATB como tetraciclina o eritromicina son efectivos en el tratamiento de otras enfermedades dermatológicas no infecciosas.

A niveles muy bajos para inhibir la proliferación de *P. acnes*, los ATB sistémicos reducen la producción de lipasa. Se requieren varias semanas para ver el efecto de los ATB, que son administrados por un promedio de 6 meses.

Elección de ATB sistémicos

Hay que tener en cuenta la eficacia, las relaciones costo/efectividad y riesgo/beneficio, la aceptabilidad y la potencial aparición de cepas resistentes de *P. acnes*. Los pacientes que realizan tratamiento de acné a largo plazo pueden presentar colonias de estafilococos coagulasa negativos resistentes.

La bibliografía disponible es muy heterogénea y se hace difícil comparar los estudios realizados. No existe un criterio uniforme para clasificar el acné, y hay diferencias en la dosis y duración de los tratamientos. Otras dificultades son las fluctuaciones que presenta el curso de la enfermedad, y factores de confusión como las variaciones estacionales, los efectos del estrés y el cumplimiento de la terapia. La mayor experiencia con el uso de ATB es con tetraciclinas y eritromicina.

Tetraciclina. Es uno de los agentes de primera línea por su efectividad y bajo costo. La dosis inicial es de 500 mg 2 veces/día, y se la mantiene hasta que se ve clara mejoría, en general unas 6 semanas. Luego se usan dosis de mantenimiento de 500 mg/día. La absorción de tetraciclina se altera en presencia de alimentos o lácteos; se requiere consumirlas con el estómago vacío, lo cual disminuye el cumplimiento. Los efectos adversos más comunes son las molestias gastrointestinales (diarrea,

vómitos, dispepsia, esofagitis, úlcera esofágica). En las mujeres puede haber candidiasis vaginal por alteración de la flora residente. Deben usarse precauciones adicionales en las que toman anticonceptivos orales. La tetraciclina puede cuasar alteraciones dentales en los niños. A veces ocasionan reacciones cutáneas adversas y erupciones acneiformes. Otros efectos adversos, aunque infrecuentes, son la fotosensibilidad y la hipertensión intracraneal.

Doxiciclina. Es una tetraciclina de nueva generación con excelente penetración en la unidad pilosebácea. Puede ser ingerida entre comidas porque su absorción no se altera con los alimentos. La dosis inicial es de 100 mg 2 veces/día. Los efectos colaterales son similares a los de la tetraciclina, pero tiene más posibilidades de producir fotosensibilidad (eritema, edema de zonas expuestas, ampollas, fotooncolisis); se debe evitar su uso en verano. Puede producir pustulosis generalizada aguda que resuelve al suspender la droga.

Minociclina. Es generalmente considerada la más efectiva de los derivados de la tetraciclina. Tiene la misma efectividad que las dos drogas anteriores, y produce mejoría clínica más rápida. La aparente superioridad de la minociclina radica en que es más lipofílica, se pueden lograr mayores concentraciones a nivel de los folículos, y la resistencia es rara. Su costo elevado hace que no sea considerada de primera elección. Las dosis iniciales van de 50 a 100 mg 2 veces/día, y mantenimiento con 50-100 mg/día. Puede ser ingerida entre comidas. Los efectos adversos son similares a los de las otras tetraciclinas, pero produce menos fotosensibilidad. Se asocia con más efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central. Vértigo, mareos y ataxia pueden presentarse por toxicidad vestibular. Puede verse decoloración azulina de la piel. En 1992 se informó el primer caso de lupus inducido por minociclina, y desde entonces se estableció la existencia de enfermedades autoinmunes relacionadas con la droga (lupus, hepatitis autoinmune, enfermedad del suero, vasculitis).

Eritromicina. Es un macrólido comúnmente usado en el tratamiento del acné. La forma de base libre es la que tiene mayor actividad antimicrobiana. Es tan efectiva como la tetraciclina en el tratamiento del acné, pero con frecuencia aparece resistencia. El uso de clindamicina tópica también puede generar cepas resistentes a eritromicina. Pueden tener lugar efectos adversos gastrointestinales: dolor abdominal, vómitos, flatulencias, diarrea. La dosis inicial es de 500 mg 2 veces/día. La eritromicina puede potenciar a la carbamacepina, teofilina, warfarina, ciclosporina y alcaloides de la ergotamina. Otros efectos adversos infrecuentes son la colitis pseudomembranosa, pancreatitis, exacerbación de miastenia gravis y ototoxicidad.

Otros macrólidos. Son drogas con buena penetración por ser muy liposolubles y por su baja ionización. La claritromicina tiene mayor actividad *in vitro* frente a microorganismos grampositivos que la eritromicina, y es efectiva en el tratamiento de la rosácea, posiblemente por su efecto en la erradicación del *Helicobacter pylori*. La roxitromicina también puede ser utilizada en el tratamiento del acné. Los nuevos macrólidos no son elegidos en primera instancia porque tienen un costo superior. La azitromicina es una alternativa efectiva y bien tolerada en caso de acné inflamatorio.

Trimetoprima/sulfametoxazol. Es una combinación efectiva, económica y disponible. Pero debe ser utilizada de tercera línea, por los potenciales efectos adversos

graves que tiene: síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de hipersensibilidad, supresión de la médula ósea. La dosis habitual es de 1-2 tabletas/día (cada una con 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima). También la trimetoprima sola mostró ser útil en el tratamiento del acné, sin que se informen casos de síndrome de Stevens-Johnson.

Resistencia bacteriana

En los años '70 se detectaron las primeras cepas de *P. acnes* resistentes a eritromicina y clindamicina. Incluso con cursos relativamente cortos (6-18 semanas), se vio tendencia a mayores concentraciones inhibitorias mínimas y a la aparición de resistencia. Los pacientes que tienen mayor tendencia a presentar cepas resistentes son los que fueron tratados con ATB secuenciales a largo plazo, los que tienen mala respuesta a la terapia, los que tienen recidivas, los que no cumplen con el tratamiento y los que concurren a clínicas dermatológicas por largos períodos de tiempo, con exposición a cepas resistentes. También en caso de tratamiento prolongado con ATB pueden aparecer otras bacterias resistentes, tal como *Staphylococcus epidermidis*.

Aspectos generales del manejo del acné con ATB sistémicos

Es necesario hacer entender al paciente que el acné no puede ser curado, pero sí bien controlado; para ello es indispensable su colaboración. También debe saber que el tratamiento es prolongado, y la mejora, progresiva.

Razones por las que puede haber escasa respuesta a ATB

Entre ellas se citan incumplimiento terapéutico, dosificación inadecuada, duración inadecuada, presencia de foliculitis por gramnegativos, cepas resistentes y alta tasa de excreción sebácea. La foliculitis por gramnegativos se caracteriza por la súbita aparición de pequeñas pústulas inflamadas, especialmente en la zona del mentón, y puede requerir el uso de amoxicilina o trimetoprima/sulfametoxazol.

Uso de ATB en el embarazo

Los beneficios del tratamiento deben ser claramente superiores a los riesgos en el caso de las embarazadas. En general se utiliza eritromicina.

Uso de ATB para prevenir la aparición de resistencia

La dosis y duración del tratamiento con ATB debe ser la adecuada. En promedio, la duración es de 6 meses. No se recomienda empezar con regímenes de dosis bajas, y la dosis inicial debe ser mantenida hasta notar mejoría clínica. En caso de que haya recidiva, puede usarse el mismo ATB, a menos que se haya comprobado que perdió efectividad. En general se debe usar un ATB por al menos 2 meses antes de decidir cambiarlo por otro. Tratar de evitar la combinación de tratamiento oral y tópico con ATB químicamente diferentes. Se puede empezar con tetraciclina o doxiciclina, y considerar cambiar a eritromicina en caso de que la respuesta no sea buena. En último lugar, se puede considerar el uso de minociclina o trimetoprima/sulfametoxazol.

2 - Impacto de los Viajes en la Diseminación Internacional de la Resistencia a los Antibióticos

Memish ZA, Venkatesh S y Shibl AM

Departments of Internal Medicine, Infection Prevention and Control, and Medical Affairs, King Abdulaziz Medical City, King Fahad National Guard Hospital, Riad, Arabia Saudita

[Impact of Travel on International Spread of Antimicrobial Resistance]

International Journal of Antimicrobial Agents 21:135-142, 2003

Las personas que viajan pueden favorecer la diseminación de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos. Otro factor involucrado en la aparición de resistencia es el uso de antibióticos en animales y plantas.

Introducción

Las enfermedades infecciosas son responsables de más de 13 millones de muertes por año, incluidos dos tercios de la mortalidad infantil total. Si bien la mayoría de estos fallecimientos ocurre en países en desarrollo, las infecciones no reconocen fronteras y constituyen una amenaza para todas las personas. En los últimos años, esta amenaza creció con la aparición de nuevas enfermedades y el resurgimiento de otras consideradas en declinación.

El control de las enfermedades infecciosas requiere respuestas a nivel mundial. Mientras los esfuerzos de algunos países y agencias se fortalecieron con la aparición de nuevos antibióticos (ATB), la rápida emergencia y diseminación de resistencia pone en riesgo el progreso inicial. La resistencia a ATB afecta a varias enfermedades infecciosas; además ha habido un freno en la velocidad de elaboración de nuevas drogas, en parte por la disminución de los presupuestos debida a la concepción errónea de que las enfermedades transmisibles han sido controladas. La resistencia a ATB ha sido descrita como una amenaza a la seguridad nacional y a la estabilidad global.

Los viajes, el comercio, el turismo y las migraciones son una forma significativa de diseminación de patógenos resistentes, que afecta a países desarrollados y en desarrollo. Es importante que los médicos y otros profesionales de la salud relacionados con la medicina del viajero comprendan el significado de la resistencia microbiana para poder detener este problema.

Alcance del problema de la resistencia a ATB

El mal uso y el abuso de ATB se asocian con resistencia, la que emergió como un importante problema mundial. La resistencia está en aumento, especialmente en los ATB de amplio espectro de primera línea. Más

aún, la aparición de ATB de segunda y de tercera líneas fue seguida de rápida emergencia y diseminación de cepas resistentes que comprometen seriamente los resultados de los tratamientos.

El problema es más pronunciado en países en desarrollo, donde varios factores son selectores de genes de resistencia. Los habitantes de tales países con frecuencia son portadores de microorganismos saprófitos resistentes. Los turistas adquieren en forma pasiva cepas resistentes de *E. coli*, aun en caso de usar terapia profiláctica. Varios factores, como las migraciones, la superpoblación y la inadecuada eliminación cloacal, favorecen el intercambio de microorganismos resistentes y de genes de resistencia entre bacterias.

El problema de transmisión de resistencia a través de las fronteras puede ser más importante que dentro del país, dado el elevado número de personas que las cruzan. Así, el riesgo de transmisión de bacterias resistentes de un país a otro está en aumento. Las altas densidades poblacionales en la mayoría de las ciudades hacen que los microorganismos puedan diseminarse rápidamente.

Antes de los '70 no existían cepas de *N. gonorrhoea* resistentes a penicilina en el Reino Unido. En la década siguiente, estas cepas se volvieron endémicas. Se vio también aumento en la tuberculosis asociada con migraciones de países donde la enfermedad es endémica. Los viajes aéreos pueden facilitar la transmisión de cepas resistentes. Los factores de riesgo, como la proximidad a casos altamente infecciosos y los viajes de larga distancia, mostraron aumentar el riesgo de transmisión persona a persona de ciertos microorganismos presentes en el aire. Hay gémenes que han sido transmitidos por alimentos contaminados servidos en vuelos internacionales o a bordo de cruceros. La portación asintomática puede facilitar la diseminación de microorganismos.

Génesis de la resistencia a los ATB

La resistencia a ATB puede ser natural o adquirida. La resistencia natural se refiere a la inactividad de un ATB más allá de su espectro, y no se relaciona con el uso. La resistencia adquirida significa que las bacterias, antes sensibles a un determinado ATB, se vuelven resistentes. Esto es generalmente causado por diseminación clonal de cepas resistentes genéticamente alteradas, o por el uso de relativamente pocos ATB. La resistencia mediada por plásmidos es transferible de un microorganismo a otro, a diferencia de la resistencia cromosómica, que no es transmisible.

La resistencia adquirida es frecuente en personas sanas y en pacientes con infecciones extrahospitalarias en los países en desarrollo. La transmisión de bacterias resistentes no patógenas es importante porque sirven de reservorio de genes de resistencia.

Hoy se conoce bien la base molecular de la resistencia a ATB y se pueden identificar los factores que favorecen su diseminación. Estos incluyen presión de selección, detección e informe inadecuado, portación asintomática, reservorios ambientales, transferencia de personas colonizadas y controles de transmisión de infección inadecuados.

El principal factor que lleva a la aparición y diseminación de cepas resistentes es la presión de selección ejercida por los ATB, que reconoce varias aristas: abuso de ATB, especialmente en infecciones menores, mal uso por falta de acceso a tratamientos

adecuados, o subuso por carencia de medios para completar los cursos de tratamiento. Los modelos matemáticos sugieren que la resistencia tiene rápido surgimiento bajo presión selectiva antimicrobiana, pero muy lenta decaimiento luego de eliminar esta presión.

La resistencia a la terapia antituberculosa ha aumentado de manera notable en los últimos años. Entre los principales factores responsables de la multiresistencia en tuberculosis están el tratamiento inadecuado, pobre calidad en las drogas e incumplimiento de la terapéutica. Entre las causas que llevaron a la emergencia de la resistencia a antimicrobianos están la mala comprensión de las indicaciones por parte del paciente, tratamientos inapropiados, sistemas inefectivos de distribución de drogas y carencia de herramientas diagnósticas adecuadas. Entre las cepas de HIV, la resistencia *in vitro* a los antirretrovirales parece correlacionarse con el uso de terapia antirretroviral previa y con fallas en el tratamiento.

Resistencia a los ATB por uso en animales y plantas

Varios informes enfatizaron los problemas de resistencia relacionados con el uso de ATB en animales y plantas. Algunos expresaron temor por el uso de genes de resistencia como marcadores en plantas genéticamente modificadas, pero se considera que su transferencia a microorganismos es baja.

Se calcula que alrededor del 50% de los ATB producidos son destinados a plantas y animales, para estimulación del crecimiento o para propósitos terapéuticos. En muchos países es habitual la adición de ATB en los alimentos para animales.

La resistencia que surja de la agricultura puede impactar en la salud pública. El tratamiento de animales con ATB muy importantes para los seres humanos puede seleccionar patógenos zoonóticos (*Salmonella*, *Campylobacter*), que se transmiten a las personas. Las bacterias comensales de los animales pueden compartir determinantes genéticos de resistencia con patógenos humanos, por ejemplo intercambiando plásmidos. La emergencia de enterococos resistentes a la vancomicina es un caso interesante, que en corto tiempo se convirtió en un gran problema. La gran heterogenicidad genómica de los plásmidos de estas bacterias impide buscar un linaje.

Las bacterias resistentes de plantas o animales son parte de un gran ecosistema de resistencia a ATB. Al ingerir un ATB por otra causa, las personas se vuelven más susceptibles a las enfermedades cuando están expuestas a patógenos animales resistentes a dichas drogas. La resistencia puede estar relacionada con otros determinantes genéticos, que vuelven a los patógenos más virulentos.

La resistencia a ATB a partir de la agricultura es un gran problema en la seguridad de la comida y el agua. El uso de fluoroquinolonas en animales produjo la aparición de serotipos de *Salmonella* con menor susceptibilidad a estas drogas. El mismo ATB, usado en aves, fue responsable del gran aumento de la prevalencia de *Campylobacter jejuni* resistente.

Vigilancia

La vigilancia de la resistencia a ATB es muy importante. Su falta dificulta la obtención de evidencia confirmatoria. Es necesario establecer la forma de emergencia de los genes de resistencia, su transmisión a vectores, y su nexa por selección en reservorios de bacterias, antes de

infectar a alguien.

Es frecuente que los laboratorios no cuenten con programas que aseguren la calidad de las pruebas que realizan. El personal del 90% de los laboratorios de los países en desarrollo no conoce los principios de determinación de calidad, y más del 60% del equipamiento es obsoleto. El control por laboratorios de referencia tiene la posibilidad de analizar en forma más uniforme más cantidad de patógenos, y puede responder cuestiones o brindar puntos de vista de problemas específicos. Pero tienen la limitación de ser más caros y carecer de lo requerido para ser considerados como vigilancia a nivel local.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo la idea de grupos locales de manejo de la resistencia, compuestos por infectólogos, microbiólogos y farmacéuticos, capaces de analizar los datos de resistencia, tratar a los pacientes y retardar la diseminación de resistencia.

Enfoque estratégico

Se requieren con urgencia soluciones multidisciplinarias. Hay que tomar medidas que tiendan al uso apropiado de los ATB y que prohíban su venta sin receta. Es necesario mejorar la prevención de la diseminación de infecciones y patógenos resistentes. Se debería reducir el uso de ATB en la producción de alimentos para animales. Gobierno, personal de salud, farmacéuticos, veterinarios y pacientes deben todos comprender la importancia del problema. La estrategia de la OMS para contener el avance de la resistencia a ATB consiste en reducir la carga y diseminación de infecciones, facilitar el acceso a ATB apropiados, mejorar el uso de ATB, fortalecer los sistemas de salud y su capacidad de vigilancia, promover regulaciones y legislaciones, y promover la elaboración de nuevas drogas y vacunas apropiadas.

Se debe documentar el impacto de la resistencia en la sociedad y cuantificar los aspectos ecológicos y epidemiológicos en animales y seres humanos. Hay que determinar las prácticas óptimas de uso de ATB que minimicen el riesgo de resistencia.

El control de la resistencia y del uso de ATB debe realizarse a nivel local y nacional, guiando el manejo clínico y el control de infecciones, controlando las guías de tratamiento y actualizando las listas de drogas esenciales. Se puede contar con una base de datos nacional a partir de la unión de las bases de datos individuales. El laboratorio de referencia puede tomar el liderazgo del análisis de los datos. De allí pueden surgir programas nacionales.

Es necesario identificar todos los casos urgentes de importancia en la salud internacional (brotes de enfermedades que puedan tener consecuencias adversas en otros países). La vigilancia es la medida más importante para reducir el impacto en la salud del uso de ATB en otras especies. Las estrategias para la agricultura incluyen las regulaciones gubernamentales, la educación y guías del uso prudente de ATB, control del uso de ATB, vigilancia de la aparición de resistencia, reducción de la necesidad de ATB a través de tratamientos alternativos y control de infecciones, e investigación.

3 - Hepatitis C: Análisis Crítico de Factores Predictivos de Respuesta Terapéutica

Focaccia R, Siciliano RF, Santos ED y colaboradores

Emiliano Ribas Infectious Diseases Institute, São Paulo, Brasil

[Hepatitis C: A Critical Analysis of Therapeutic Response Predictors]

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 6(2):74-81, 2002

De acuerdo con la evidencia disponible en la actualidad, la biopsia hepática parece ser la mejor herramienta predictiva para evaluar el pronóstico en pacientes con hepatitis C.

Introducción

La hepatitis por virus C (HCV) es uno de los problemas sanitarios más importantes en el mundo entero, con una prevalencia cercana al 3%. En São Paulo se estima que el 2.2% de los individuos de 31 a 40 años y el 3.2% de los de más de 60 están infectados por HCV.

Por su parte, la incidencia de nuevos casos en los Estados Unidos es de 1 a 3 cada 100 000 personas por año. Si se tiene en cuenta que en su mayor parte los casos son asintomáticos, no hay duda de que la infección se transformará en la pandemia más importante en los próximos años. La infección ocasionada por la transfusión de hemoderivados contaminados ha descendido en forma notable, pero el número de individuos portadores fue en aumento. Este fenómeno obedece a un mayor consumo de drogas por vía intravenosa en todo el mundo, a la falta de identificación de posibles factores de riesgo de infección en la mitad de los casos (lo cual dificulta la adopción de medidas preventivas) y al número creciente de portadores asintomáticos.

Se estima que el 85% de las infecciones agudas por HCV evoluciona a la cronicidad. Ocurre cirrosis en el 25% de los casos y entre el 1% y el 4% evolucionarán a cáncer de hígado.

El HCV es un virus ARN que puede presentar modificaciones genómicas como consecuencia de la presión inmunológica, dando lugar al surgimiento de variantes conocidas como *quasi-especies*. Es probable que estas variaciones se asocien con la elevada incidencia de hepatitis crónica y de resistencia farmacológica.

Los pacientes infectados pueden tener también

variantes fibrinogénicas, productoras de factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) y angiotensina, que contrarrestan los efectos del interferón (IFN).

En teoría, señalan los autores, el HCV, al ser un virus ARN, puede ser eliminado del organismo. Sin embargo, y a pesar de las expectativas alentadoras en cuanto al uso de IFN asociado con polietilenglicol (IFN-PEG), la terapia aún hoy es inespecífica, prolongada y con efectos habitualmente transitorios.

Existen múltiples controversias en relación con el esquema terapéutico óptimo. De hecho, no se conocen con exactitud la eficacia de las drogas, los factores predictivos de respuesta terapéutica favorable, dosis apropiadas, combinaciones más útiles y duración del tratamiento, entre otros. El objetivo de este análisis es evaluar todas estas divergencias y discutir los criterios que habitualmente se emplean en la indicación del tratamiento y en el monitoreo de su eficacia.

Criterios para evaluar los resultados

Genotipo viral, presencia de cirrosis, infección simultánea por el virus de la inmunodeficiencia humana, sobrecarga de hierro, elevada carga viral, situaciones de inmunosupresión (alcoholismo, diabetes), mutantes resistentes, el sexo masculino y edad (por encima de los 50 años) son algunos de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, ninguno de ellos parece tener suficiente valor predictivo.

La mayoría de los estudios clínicos sobre eficacia terapéutica incluyó diferentes métodos de definición, por lo que los resultados no son comparables, comentan los autores. La normalización de las pruebas de funcionalidad hepática y de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) así como también la reducción de la carga viral y la histología del hígado son los criterios que emplearon distintos grupos en la evaluación de la eficacia del tratamiento.

Normalización de los niveles de ALT. La definición de respuesta sostenida es uno de los puntos que genera mayor controversia. Los criterios que definen respuesta al tratamiento consensuados por los *National Institutes of Health* incluyen la normalización de la concentración de ALT o la reducción de la carga viral. Sin embargo, algunas observaciones más recientes ponen en duda su utilidad. Inicialmente se consideró que la normalización de los niveles de ALT durante más de 6 meses luego de finalizada la terapia era un criterio de respuesta sostenida. No obstante, este lapso se extendió posteriormente a 12 meses y, más actualmente, a 2 años.

Empero, los niveles de ALT tienden a oscilar en pacientes con hepatitis crónica y no reflejan con precisión el tipo y extensión de las lesiones histológicas. Además, la enzima puede elevarse en asociación con factores extrahepáticos y aproximadamente 25% de los enfermos con infección por HCV tiene niveles persistentemente normales de ALT.

Un análisis de varios estudios refleja que alrededor de 85% y 10% de los pacientes con concentración normal de ALT tiene lesión leve o moderada, respectivamente. Los enfermos con cirrosis que reciben tratamiento combinado con IFN y ribavirina pueden mostrar desaparición viral sin que la ALT se normalice. Por lo tanto, en pacientes con cirrosis este parámetro parece menos apropiado para valorar la respuesta al tratamiento. Las modificaciones en el nivel de ALT antes y después de la terapia pueden ser consecuencia de un componente colestásico intracelular o inflamatorio. La evidencia en conjunto sugiere, por lo

tanto, que la concentración de ALT no es un buen indicador de éxito terapéutico.

Negativización viral. Los niveles séricos de ARN viral se correlacionan con la cantidad de virus en hígado. Pueden ocurrir oscilaciones espontáneas durante varios años después de la primoinfección y no hay correlación entre la carga viral y el grado de lesión histológica. De hecho, no es infrecuente la presencia simultánea de una viremia elevada con daño histológico mínimo y viceversa.

La carga viral puede estar influida por la edad en el momento de la infección, el sexo, la duración de la patología, el subtipo viral, el modo de contagio y la técnica que se utiliza en la valoración. Es por ello que la viremia debe considerarse con máxima cautela por la posibilidad de oscilaciones no relacionadas con el tratamiento. Más aún, es posible el aumento temporario de la carga viral luego del cese de la terapia, hecho que no significa necesariamente fracaso terapéutico.

Un metaanálisis de 8 estudios que abarcaron 988 enfermos concluyó que la negativización de la carga viral después de 4 semanas de terapia única con IFN se asociaba con un elevado poder predictivo. Sin embargo, en este análisis no se tuvo en cuenta el compromiso histológico.

Algunos grupos han sugerido que la reducción precoz y abrupta de la carga viral es un elemento predictivo de respuesta sostenida y de menor riesgo de evolución a cáncer de hígado. No obstante, la regresión de la fibrosis hepática puede obedecer al tratamiento con IFN aun en ausencia de reducción o eliminación del virus en el organismo. Y también es posible la disminución de la viremia en ausencia de mejoría anatomopatológica. Es por ello que el valor clínico de la cuantificación de la carga viral como factor predictivo de eficacia terapéutica introduce un tema de controversia.

Mejoría de la histología hepática. Los estadios de fibrosis hepática son representativos de la progresión de la enfermedad. Poynard y col. encontraron fuerte relación, casi lineal, del estadio de la fibrosis con la edad en el momento de la biopsia y con la duración de la infección. Así, la hepatitis C, aunque es una patología viral, es esencialmente una enfermedad fibrótica.

El metaanálisis de 17 estudios clínicos publicados que abarcaron 1 223 enfermos indicó que la persistencia de la alteración en los niveles de ALT se asociaba con ausencia de mejoría histológica según la clasificación Knodell. En cambio, otros autores no encontraron correlación entre la mejoría bioquímica, viral e histológica.

Poynard y col. estudiaron enfermos bajo monoterapia basada en IFN durante 18 meses, con respuesta sostenida. En conjunto, los resultados indican que el IFN mejora la progresión de la fibrosis en forma importante aún en ausencia de respuesta viral sostenida e independientemente de otros factores.

El IFN aparentemente afecta la fibrogénesis hepática por diversos mecanismos, según lo sugieren (a) las alteraciones séricas en el propéptido N-terminal del procolágeno tipo III (considerado un marcador de fibrogénesis en pacientes con hepatitis por HCV), (b) la activación del gen del colágeno tipo I por el TGF- β , (c) las alteraciones en la matriz del espacio subendotelial y (d) el estrés oxidativo. Si bien los efectos antiproliferativos del IFN se comprenden poco, hay clara evidencia de que inhibe el crecimiento del carcinoma hepatocelular.

Poynard y col. encontraron que la respuesta viral sostenida, la duración del tratamiento, la carga viral basal y el estadio de la fibrosis luego de la terapia combinada con IFN y ribavirina son factores relacionados en forma

independiente con la evolución histológica de las lesiones hepáticas.

La evaluación histopatológica del hígado al final de la terapia con IFN y ribavirina parece ser de gran trascendencia, señalan los expertos. Las críticas más importantes de los trabajos publicados al respecto tienen que ver con la inclusión de enfermos con lesiones de diverso grado histológico, la ausencia de similitud en los criterios de inclusión y exclusión, la falta de biopsias comparativas pretratamiento y postratamiento, las muestras pequeñas y el distinto diseño de los estudios.

Ferenci revisó e identificó 115 trabajos clínicos aleatorizados y 7 metaanálisis de terapia con IFN en hepatitis crónica por HCV entre 1989 y 1999. Sin embargo, sólo 20 de ellos fueron estudios prospectivos. Este motivo y las distintas dosis de IFN complican la consideración de resultados definitivos. Para poder establecer los mejores esquemas de terapia es necesario realizar estudios prospectivos, fácilmente reproducibles y a largo plazo así como evaluar todas las posibles variables de interferencia y comparar varios esquemas de tratamiento.

El estadio fibrótico resume la vulnerabilidad de un paciente y es predictivo de la progresión a cirrosis. Por este motivo, la determinación histopatológica del grado de fibrosis representa el parámetro estándar para conocer la eficacia de la terapia. En este sentido es importante realizar una segunda biopsia, 18 a 24 meses más tarde. La evaluación histológica antes y después del tratamiento es crucial y probablemente la reducción en las lesiones deba incluirse como criterio de respuesta sostenida.

Un estudio retrospectivo multicéntrico de Shiratori y col. en una amplia cantidad de enfermos tratados con IFN durante varios años, mostró un porcentaje alto de regresión de la fibrosis del hígado en aquellos individuos con respuesta viral sostenida. Más aún, la investigación reveló que los enfermos sin respuesta viral sostenida también mostraban disminución de la fibrosis al ser evaluados varios años más tarde. Estas observaciones preliminares motivaron el inicio del estudio *Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis* (HALT-C) de los *National Institutes of Health* con la finalidad de determinar el efecto del IFN/PEG en pacientes que no han respondido a la terapia antiviral en forma previa.

Finalmente, Everson y col. encontraron que los pacientes con cirrosis hepática por HCV se benefician con el tratamiento con IFN no sólo por la depuración del virus sino también por la mejoría en la lesión hepática. Luego de la terapia, la regresión de la fibrosis persiste durante largo tiempo. En función de estas observaciones, los autores adoptaron la conducta de efectuar biopsia hepática antes de la terapia y 18 a 24 meses luego de su finalización. Asimismo, el tratamiento farmacológico se continúa durante 12 a 18 meses aún cuando no se registre mejoría bioquímica o viral inicial, concluyen los expertos.

4 - Enfermedad Meningocócica y Viajes

Wilder-Smith A y Memish Z

Travellers' Health and Vaccination Centre, Tan Tock Seng Hospital, Singapur; Infection Prevention and Control, King Fahad National Guard Hospital, Ryad, Arabia Saudita

[*Meningococcal Disease and Travel*]

International Journal of Antimicrobial Agents 21:102-106, 2003

Análisis del efecto que ejerce la enfermedad meningocócica en los viajes internacionales y viceversa. Las modificaciones recientes en las cepas responsables de epidemias obligan a reconsiderar aspectos profilácticos.

Introducción

La enfermedad meningocócica sigue siendo un problema importante de salud en todo el mundo. Ocurren unos 500 000 casos por año y muchos más durante las epidemias. Esto pone de manifiesto la importancia de comprender cómo interactúan los factores epidemiológicos y biológicos en relación con la infección y la movilización rápida de personas de un lugar a otro.

Neisseria meningitidis se clasifica en serogrupos según la reactividad inmunológica de los polisacáridos de la cápsula bacteriana, elementos principales de las vacunas disponibles en la actualidad. Se han reconocido trece serotipos pero sólo cinco de ellos (A, B, C, Y y W-135) son clínicamente importantes.

El germen es causa de un amplio espectro de enfermedades, desde hipertermia transitoria hasta meningitis y septicemia sobreaguda o fulminante. A pesar del tratamiento antibacteriano adecuado, el índice global de mortalidad se ha mantenido relativamente estable en los últimos 20 años, aproximadamente 10%, y es mucho más alto en pacientes con sepsis por meningococo. Además, casi 19% de los enfermos que sobreviven tiene secuelas (pérdida de la audición, secuelas neurológicas, pérdida de algún miembro).

El hombre es el único reservorio natural de *N. meningitidis*. El germen se transmite desde la nasofaringe, por aerosoles o por secreciones, a otros individuos. Se estima que la enfermedad meningocócica ocurre cuando hay contagio de una cepa patogénica desde un portador a un individuo susceptible. El riesgo de contagio aumenta notablemente en personas que conviven en lugares cerrados. La enfermedad meningocócica ocurre ocasionalmente en los días o semanas que siguen al establecimiento de la bacteria en la nasofaringe.

La ausencia funcional o anatómica de bazo y la deficiencia de properdina o de los componentes terminales del sistema del complemento son alteraciones inmunológicas que predisponen a enfermedad por meningococo. Sin embargo, aunque las personas con

dichas anomalías tienen aumento sustancial del riesgo de infección meningocócica, estos casos sólo representan un pequeño porcentaje de enfermos. La exposición al humo del tabaco y las infecciones respiratorias virales aumentan el riesgo de contagio.

Epidemiología

Los serogrupos A, B y C son la causa más importante de enfermedad meningocócica en todo el mundo. Los serogrupos B y C son responsables de la mayor parte de los casos en Europa y América mientras que los serogrupos A y C son los más comunes en Asia y África.

Se han producido dos pandemias por meningococo del grupo A. La primera de ellas afectó a China, norte de Europa y Brasil en las décadas del '60 y '70. La segunda pandemia tuvo lugar en China y Nepal a principios de la década del '80; afectó a Nueva Delhi en 1985 y se extendió a La Meca, Arabia Saudita, durante el peregrinaje anual de 1987 cuando casi 2 000 peregrinos presentaron enfermedad por meningococo del grupo A. Hacia mediados de la década del '90 se produjo una epidemia en el África subsahariana con el mayor número de afectados de la historia: casi 200 000 casos con 20 000 muertes. Las epidemias más recientes tuvieron lugar en Sudán y Etiopía, en 2000, con 2 549 y 1 000 afectados, respectivamente. En 2001 se produjo un brote en Burkina Faso con más de 4 000 enfermos.

Los serogrupos B y C son la causa principal de la enfermedad endémica en Europa, América del Norte y Nueva Zelanda. El índice de enfermedad en los Estados Unidos es de 1 por 100 000, en el Reino Unido, de 4 a 5 por 100 000 y en Nueva Zelanda alcanzó más de 20 casos por 100 000. Cada vez se comunica con mayor frecuencia infección por el serogrupo Y en los Estados Unidos, donde es responsable de un tercio de los casos. Además, dicha cepa es causa más común de neumonía en comparación con otros serogrupos.

El serogrupo W135 fue responsable de la epidemia internacional que afectó principalmente a la comunidad musulmana (en asociación con las peregrinaciones a La Meca) en los años 2000 y 2001. Este brote generó interés particular, ya que dicho serotipo no era causa común de epidemia. El origen del germen sigue sin conocerse aunque se ha aislado esporádicamente de pacientes africanos desde principios de la década del '80. Se detectó elevado nivel de portadores asintomáticos de la cepa W135 durante un estudio de investigación en niños de Gambia en 1996.

Vacunas antimeningocócicas

Las vacunas con polisacáridos A y C (vacuna bivalente) o contra los polisacáridos A, C, Y y W135 se comercializan y están disponibles en todo el mundo. Sin embargo, son escasamente inmunogénicas en niños de menos de 2 años y sólo confieren protección de corta duración. En la actualidad se dispone de una vacuna conjugada monovalente para la prevención de la enfermedad por el serogrupo C en Europa. Esta última tiene la ventaja de ser inmunogénica en niños de corta edad y de inducir inmunidad prolongada. En noviembre de 1999 se introdujo en el Reino Unido la vacuna conjugada con polisacáridos del serogrupo C en el esquema rutinario de inmunización. Sin embargo, no debería ofrecerse a las personas que viajan; éstas pueden estar más expuestas a infectarse por otros serogrupos y requieren protección adicional contra el serotipo A y, últimamente, el serotipo W135. En la actualidad no se dispone de una vacuna eficiente contra

el meningococo B debido a la escasa inmunogenicidad de la cápsula.

Impacto de los viajes internacionales sobre la diseminación de la enfermedad por meningococo

Después de la epidemia de infección por meningococo del grupo A en el África subsahariana, en el denominado cinturón de meningitis, la enfermedad meningocócica se expandió fuera de ese territorio esencialmente como consecuencia de los movimientos poblacionales generados por la guerra. De hecho, algunos de los mayores índices de afección se constataron en campos de refugiados. La diseminación intercontinental de clones africanos probablemente se favoreció con los viajes internacionales. Luego del brote asociado con la peregrinación a La Meca producido por el serogrupo A en Arabia Saudita en 1987, se detectó elevado índice de portadores crónicos del serogrupo A en peregrinos que volvían de Arabia Saudita a los Estados Unidos; es posible que estas personas contribuyeran con la diseminación del germen en todo el mundo. Las epidemias de años recientes en el África subsahariana tuvieron su origen en la epidemia de 1987 en Arabia Saudita. Se registraron casos aislados en los Estados Unidos y, durante 1 a 2 años, en las poblaciones musulmanas de Inglaterra, Israel y Francia. Del mismo modo, el brote internacional por el serogrupo W135 en los años 2000 y 2001 se asoció con gran número de casos secundarios luego del retorno de los peregrinos a sus países de origen, y la mayoría de los casos obedeció a contagio a partir de portadores del germen.

Riesgo de enfermedad meningocócica en viajeros individuales

La información acerca del riesgo es escasa. Un cuestionario dirigido a autoridades de salud de países industrializados reveló que el riesgo estimado para viajeros a países con hiperendemia es de 0.4 por millón de viajeros por mes, lo cual pone de manifiesto un riesgo relativamente bajo. Seguramente, el riesgo aumenta durante las epidemias. Entre 1982 y 1984, una epidemia afectó a más de 4 500 residentes de Nepal y durante ese período se comprobaron seis casos de enfermedad meningocócica en turistas, todos ellos en estrecho contacto con la población local. El riesgo mejor documentado es el de los peregrinos a La Meca y Medina, en Arabia Saudita.

Enfermedad meningocócica en asociación con la peregrinación a La Meca y política actual de control

Se estima que cada año cerca de 2 millones de musulmanes realizan la peregrinación anual a La Meca, foco del islam. La mayoría de los peregrinos son viajeros internacionales. Las condiciones adversas durante la movilización religiosa favorecen índices altos de portadores crónicos, que pueden llegar a 80%. En 1987, el serogrupo A fue causa de un importante brote de meningitis entre peregrinos en Arabia y otros países, fenómeno que motivó la introducción de la vacunación con la vacuna bivalente (A y C) como requisito para realizar la peregrinación.

La medida fue más exitosa aun por la aplicación de agentes que eliminan el estado de portador crónico en peregrinos provenientes del cinturón de meningitis de África.

Sin embargo, hacia 2000 y 2001 se produjeron dos nuevos brotes con el serogrupo hasta entonces infrecuente, el W135. Durante la peregrinación de 2000

más de 400 casos de enfermedad meningocócica entre los peregrinos y sus contactos estrechos en 16 países fueron ocasionados por este serotipo.

El fenómeno obligó al Ministerio de Salud de Arabia Saudita a considerar la introducción de la vacuna tetravalente (con polisacáridos de los serogrupos A, C, Y y W135) como requisito para entrar al país con la finalidad de participar en los eventos religiosos. Sin embargo, la disponibilidad de vacunas no fue suficiente, por lo que al año siguiente miles de peregrinos, particularmente los provenientes de la India, recibieron quimioprofilaxis. Aun así se produjo un nuevo brote por el serotipo W135 durante la peregrinación de 2001, que afectó a los viajeros y sus contactos directos.

Por este motivo, la vacunación fue requisito obligado para los peregrinos de 2002, en combinación con otras medidas: vacunación de los residentes de La Meca y Medina con la vacuna tetravalente, tratamiento de erradicación a todos los peregrinos provenientes del cinturón de meningitis y del subcontinente indio, e inmunización de todos los peregrinos locales al dejar el sitio de peregrinación, antes de volver con sus familias.

Las medidas comentadas evitaron un nuevo brote de enfermedad meningocócica en peregrinos y sus contactos en Arabia Saudita y en 6 países europeos. Según una comunicación reciente del *EU Surveillance System* para *N. meningitidis*, se produjeron

11 casos de enfermedad invasiva por W135:29:P1.2,5 o cepas comparables en los países centinelas: ocho pacientes en Francia, uno en Alemania y dos en el Reino Unido.

Recomendaciones para viajeros comunes (no peregrinos)

El pequeño riesgo de enfermedad asociada con viajes comunes y la naturaleza impredecible de las epidemias hacen difícil el establecimiento de normas para los viajeros en relación con la vacunación. Los CDC (*Centers for Disease Control*) de EE.UU. y la Organización Mundial de la Salud recomiendan la inmunización de personas que viajan a zonas que experimentan brotes en forma repetida. Quienes se movilizan hacia la región del cinturón de meningitis, especialmente durante la estación seca, deberían ser vacunados. En virtud del número creciente de casos atribuidos a las cepas W135 e Y, debería ofrecerse la vacuna tetravalente. Se ha visto que la revacunación y la aplicación de esta última en personas previamente vacunadas con la bivalente son medidas seguras. Sin embargo, existe preocupación por la posibilidad de menor reactividad luego de aplicaciones repetidas. Las autoridades canadienses extienden las recomendaciones a personas que viajan a países por fuera del cinturón de meningitis en los cuales se produjeron epidemias en los 2 a 3 tres años previos así como a personas que viajan a países lejanos en los cuales se comprobaron brotes en los 6 meses anteriores. Los grupos de riesgo elevado para enfermedad meningocócica (viajeros, inmunodeprimidos, militares y personal de salud) deberían ser vacunados. Probablemente sea adecuada la misma medida en jóvenes que planean estudiar en Europa o en los Estados Unidos, señalan por último los expertos.