

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 - Bioterrorismo. Un Nuevo Desafío para la Salud Pública

Venkatesh S, Memish ZA

Department of Medical Affairs, King Abdulaziz Medical City, King Fahad National Ward Hospital, Riad, Arabia Saudita

[Bioterrorism. A New Challenge for Public Health]

International Journal of Antimicrobial Agents 21:200-206, 2003

La perspectiva de ataques terroristas o conflictos bélicos con agentes biológicos plantea importantes cuestiones de prevención sanitaria.

Qué es un arma o agente biológico

La Organización Mundial de la Salud define un agente biológico como aquel que produce su efecto a través de su multiplicación en un huésped blanco, y cuya utilización responde a la intención de causar enfermedad o muerte en los seres humanos, animales o plantas. Así, las armas biológicas son elementos diseñados para diseminar deliberadamente organismos patógenos o toxinas en alimentos, agua, mediante insectos vectores o en forma de aerosol.

Cuándo han sido utilizados los agentes biológicos en la guerra o por el terrorismo

En la antigüedad se utilizaron cadáveres, animales, desechos y otros contaminantes para infectar los campos y el agua del enemigo. En 1346, las fuerzas tártaras practicaron bioterrorismo al arrojar cadáveres con peste bubónica por sobre las murallas de Kaffa en el mar Negro. En 1763, lord Amherst envió sábanas contaminadas con virus de la viruela a las tribus nativas americanas. El ejército japonés empleó agentes biológicos en Manchuria, contaminando prisioneros con

Bacillus anthracis, Neisseria meningitidis, Shigella spp. y Yersinia pestis, y los nazis infectaron prisioneros con Rickettsia prowazekii, virus de la hepatitis A y especies de Plasmodium.

Cómo se clasifican los agentes biológicos

Una clasificación posible distingue entre microorganismos capaces de ingresar al cuerpo humano por inhalación o ingestión, toxinas naturales o sintéticas, y químicos que regulan las funciones biológicas. La última categoría comprende hormonas y péptidos con acciones fisiológicas, que son utilizados en altas dosis. A diferencia de los microorganismos vivos, las toxinas y los biorreguladores sólo afectan a las personas directamente expuestas, y no pueden ser contagiados. Los agentes biológicos presentan características intrínsecas tales como:

Infektividad. Es la habilidad de un agente de penetrar, sobrevivir y multiplicarse en un huésped. Se expresa como la proporción de personas expuestas a una dosis dada que se infectan.

Virulencia. Es la importancia relativa de la enfermedad causada por un microorganismo. Se expresa como la proporción del número de casos clínicos por sobre el número de huéspedes infectados.

Letalidad. Es la capacidad de un agente para causar mortalidad en una población infectada.

Patogenicidad. Es la capacidad de un microorganismo de provocar enfermedad. Se expresa como la proporción entre el número de casos clínicos sobre el número de personas expuestas.

Período de incubación. Es el intervalo de tiempo entre la exposición a un agente infectante y la primera ocurrencia de signos y síntomas de enfermedad.

Contagiosidad. Número de casos secundarios (de aquellas infecciones que son contagiosas) que siguen a la exposición de un caso primario en relación con el número total de contactos secundarios susceptibles expuestos.

Estabilidad. Habilidad de un agente para sobrevivir a los factores ambientales.

Cómo se producen las armas biológicas

La producción de agentes biológicos involucra elementos que también son aplicados a la industria farmacéutica, cosmética, alimentaria o de pesticidas. Luego de la producción, es necesario procesar los agentes biológicos para aumentar su estabilidad en el almacenamiento y la posterior dispersión.

Para que un agente biológico llegue a su blanco, puede ser elaborado en forma de polvo que contenga esporas o crioprecipitados, para ser dispersados en forma de aerosol. Las microgotas pueden permanecer en el aire por largo tiempo y ser arrastradas por el viento largas distancias. La aspiración de las microgotas aumenta la patogenicidad del agente. La dispersión en aerosol permite controlar el tamaño y la densidad de las partículas para protegerlas de la degradación ambiental.

Cuáles son las consecuencias del uso de armas biológicas

El impacto de una epidemia causada por armas biológicas dependería de las características del patógeno o la toxina, del sistema de diseminación, del ambiente en donde se la utilice, de la vulnerabilidad de la población amenazada y de la velocidad y efectividad de la respuesta sanitaria. Así, un ataque podría adquirir dimensiones de epidemia catastrófica.

La transmisión podría ocurrir por contacto directo o por contagio. La contaminación podría provenir del suelo, de la sangre, ropa, agua, alimentos, mediante transmisión por vectores.

Efectos a corto plazo: el agente biológico podría causar víctimas en forma masiva. Esto requiere la preparación de estrategias médicas, infraestructura y apoyo psicológico.

Efectos a largo plazo: podría ocurrir contaminación ambiental prolongada, enfermedades crónicas, efectos retardados, nuevas infecciones endémicas y cambios ecológicos.

Algunos agentes biológicos pueden producir enfermedades prolongadas, como *Brucella melitensis* y *Francisella tularensis*. Las encefalitis virales pueden producir efectos permanentes en el sistema nervioso central y periférico, y pueden ocurrir efectos retardados como carcinogénesis, teratogénesis y mutagénesis.

Los efectos ecológicos podrían reducir la cantidad y calidad de los alimentos, y el estado de terror afectaría psicológicamente a la población.

Cuáles podrían ser las posibles amenazas biológicas

En la actualidad, la viruela es la amenaza más seria, ya que su vacuna dejó de administrarse en 1977; por ende, la población nacida a partir de 1978 no posee defensas y es susceptible. El virus es altamente contagioso, se transmite de persona a persona, y produce mortalidad de 30% o más entre personas no vacunadas.

Otros agentes potenciales son el virus de la fiebre amarilla, el de la fiebre del Valle del Rift, los de la encefalitis equina occidental y oriental, y el virus de la encefalitis venezolana. Estos pueden ser transmitidos por mosquitos o por aerosoles. El virus Hantaan puede ser transmitido a través de la orina y excrementos de roedores, y por aerosoles. También pueden producirse virus recombinantes de la influenza, que pueden infectar a millones de personas.

El ántrax es fácil de cultivar, sus esporas son muy estables, y pueden ser mezcladas con talco y pulverizadas. Existe una vacuna humana, pero requiere 6 dosis y es reactogénica.

Otros agentes importantes son *Francisella tularensis* (agente de la tularemia), *Pasteurella pseudotuberculosis var pestis* y la *Shigella shigae* (resistente a los antibióticos, agente de la disentería).

La toxina botulínica puede ser producida fácilmente aun en pequeños laboratorios. Sin embargo, es inactivada por la cloración o el filtrado del agua con carbón.

Cómo pueden los médicos identificar las víctimas de los agentes biológicos más probables

El virus de la viruela se transmite de persona a persona a través del aire. Tiene un período de incubación de 12 a 14 días. Los pacientes presentan fiebre, dolor lumbar y exantema macular que progresa a pápulas y luego a vesículas pustulosas. No existen infecciones leves o subclínicas, y no hay un tratamiento disponible. La mortalidad es de 25% a 30% en personas no vacunadas.

El ántrax es producido por *Bacillus anthracis*, un bacilo grampositivo formador de esporas presente en el suelo. Produce tres síndromes: cutáneo, gastrointestinal e inhalatorio. Este último tiene un período de incubación de 1 a 6 días, seguido de fiebre, malestar general, fatiga y a veces tos improductiva.

Puede presentarse rápidamente insuficiencia respiratoria, septicemia y muerte en 24 horas. Los hallazgos físicos son inespecíficos. Las radiografías muestran ensanchamiento del mediastino o derrame pleural o ambos, y los hemocultivos pueden ser positivos posteriormente. Cuando el paciente es sintomático, la enfermedad generalmente es mortal (aproximadamente 100%). El tratamiento incluye ciprofloxacina o doxiciclina, con uno o dos antibióticos adicionales (rifampicina, vancomicina, penicilina, ampicilina, cloranfenicol, imipenem, clindamicina o claritromicina). Hay una vacuna que se administra en 6 dosis subcutáneas a las 0, 2 y 4 semanas, y 6, 12 y 18 meses, seguida de refuerzos anuales. Debe administrarse quimioprofilaxis con ciprofloxacina oral o doxiciclina ante la sospecha de exposición, y debería continuársela por al menos 4 semanas, y hasta que se hayan administrado 3 dosis de vacuna.

La peste es producida por *Yersinia pestis*, una bacteria no esporulada gramnegativa. Es transmitida por las moscas, y se describen tres formas en humanos: bubónica, septicémica primaria y neumónica. Luego de un período de incubación de 2 a 3 días, el cuadro es agudo y a menudo fulminante. Se observa malestar general, fiebre elevada, escalofríos, cefaleas, tos productiva con esputo sanguinolento y toxemia. El tratamiento de elección es la administración de estreptomocina por 10 días. La gentamicina, la ciprofloxacina y la doxiciclina son también efectivas.

Conclusiones

La población debe estar informada y bien preparada ante la posibilidad de ataques con agentes biológicos. La infraestructura de la salud pública necesita fortalecer los niveles locales, estatales y nacionales con personal entrenado, laboratorios actualizados y mejorar las comunicaciones para obtener una respuesta coordinada y efectiva. La comunidad médica, la primera línea de defensa, necesita entrenamiento para reconocer y responder ante estas agresiones.

2 - Efectos de la Terapia Antibacteriana sobre la Flora Microbiana de las Adenoides

Brook I

Department of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, EE.UU.

[Effects of Antimicrobial Therapy on the Microbial Flora of the Adenoids]

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 51:1331-1337, 2003

Esta revisión analiza la microbiota de las adenoides en individuos con condiciones patológicas diversas, las interacciones entre los microorganismos y los efectos de la terapia antibiótica sobre la flora.

Introducción

Se cree que las adenoides tienen participación en diversas enfermedades infecciosas y no infecciosas del tracto respiratorio superior. Se las ha involucrado en la etiología de otitis media, rinosinusitis, adenoamigdalitis y obstrucción nasal crónica. El centro de las adenoides en los niños sanos contiene una flora polimicrobiana aeróbica y anaeróbica, con potenciales patógenos. La nasofaringe y las adenoides de los individuos sanos, a diferencia de los que padecen infecciones respiratorias recurrentes, están generalmente colonizadas por microorganismos aeróbicos y anaeróbicos capaces de interferir con el crecimiento de los patógenos. El número de bacterias en el tejido adenoideo de niños sanos varía entre 10^3 y 10^6 por gramo. Los tipos de microorganismos son similares a los hallados en las amígdalas normales y las bacterias anaeróbicas superan en número a las aeróbicas en una relación de 100 a 1. En las adenoides inflamadas o hipertrofiadas se encuentran una flora semejante, aunque en mayor número, y frecuencia más elevada de patógenos y bacterias resistentes a los antibióticos. La exposición a la terapia antimicrobiana puede alterar los modelos de colonización y seleccionar microorganismos resistentes. Esta revisión analiza la microbiología de las adenoides en individuos con condiciones patológicas diversas, las interacciones entre los microorganismos y los efectos de la terapia antibiótica sobre la flora.

Interferencia bacteriana

Entre los microorganismos ocurren interacciones competitivas, como un modo de establecerse y dominar su microambiente, tanto en el proceso de colonización de las membranas mucosas como en las infecciones clínicas. Algunas de estas interacciones son sinérgicas y otras son antagonistas, de manera que los organismos interfieren con el crecimiento de los otros y compiten por el espacio ecológico. La interferencia bacteriana (IB) cumple una función esencial en el mantenimiento de la flora normal de la piel y las membranas mucosas, al evitar la invasión por potenciales patógenos exógenos. La IB se expresa por medio de diversos mecanismos que incluyen la producción de sustancias antagonistas, cambios en el microambiente bacteriano y reducción de los nutrientes. Sus mediadores incluyen la producción de materiales complejos tales como bacteriocinas, bacteriófagos o enzimas bacteriolíticas, y

moléculas menos complejas como peróxido de hidrógeno, ácidos láctico y grasos, y amonio. Tanto la nasofaringe como las adenoides de los individuos sanos son colonizadas generalmente por microorganismos anaeróbicos y aeróbicos relativamente no patógenos, algunos de los cuales tienen la capacidad de interferir con el crecimiento de los potenciales patógenos. Estas bacterias incluyen estreptococos α -hemolíticos (EAH, más comúnmente *Streptococcus mitis* y *Streptococcus sanguis*), estreptococos anaeróbicos (*Peptostreptococcus anaerobius* y *Prevotella melaninogenica*).

Por el contrario, la portación de patógenos potenciales del tracto respiratorio superior como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* aumenta en forma significativa en los niños con predisposición a otitis media y durante las enfermedades respiratorias. Los microorganismos con capacidad de interferencia en nasofaringe y adenoides podrían participar en la prevención de las infecciones del tracto respiratorio superior.

Evidencia clínica de IB. Un estudio que evaluó en forma cuantitativa la bacteriología nasofaríngea en 34 niños predispuestos a otitis media y en 25 sin predisposición; en los primeros se aisló mayor número de *H. influenzae* y en los segundos predominaron los EAH. Estos hallazgos sugieren un efecto protector de los EAH en la prevención de la otitis media. En otro trabajo que comparó la tasa de aislamiento de potenciales patógenos (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*) y bacterias aeróbicas y anaeróbicas (EAH y estreptococos no hemolíticos, *Prevotella* spp. y *Peptostreptococcus* spp.) con capacidad de IB en las adenoides de 25 niños con predisposición a otitis media y 25 no predispuestos sometidos a adenoidectomía electiva, se evidenció que las adenoides de los primeros contenían menos microorganismos con capacidad de interferencia y mayor número de patógeno potenciales comparados con los segundos.

Efectos de la terapia antimicrobiana sobre la IB. La administración de antimicrobianos puede influir sobre la composición de la flora bacteriana nasofaríngea y adenoidea. La mayoría de los estreptococos aeróbicos y anaeróbicos y *Prevotella* spp. sensible a penicilina son en general susceptibles a la amoxicilina y resistentes a las cefalosporinas de segunda y tercera generación. Esto fue evidenciado en un estudio reciente con 60 niños que iban a ser sometidos a adenoidectomía electiva debido a otitis media recurrente (OMR). Antes de la cirugía fueron divididos al azar en 3 grupos de 10 días de tratamiento antibiótico, con amoxicilina, con cefprozil (cefalosporina de segunda generación) o sin terapia antibiótica (controles). El número de microorganismos en las adenoides de los tratados con antimicrobianos se redujo respecto de los controles, aunque sólo en los que recibieron amoxicilina disminuyeron en forma significativa los EAH, mientras que no se afectaron con el cefprozil. Esto demuestra que algunos antimicrobianos pueden tener actividad selectiva frente a las bacterias protectoras de la flora oral, lo que lleva a la disminución de su número y a que las adenoides se vuelvan más susceptibles a la colonización por patógenos potenciales.

Microbiología de las adenoides

Diversos estudios analizaron la microbiología bacteriana aeróbica de las adenoides, pero pocos investigaron la función de las bacterias anaerobias. Los pacientes con adenoideitis de cualquier etiología evidencian microflora

anormal, que contiene más de 10^5 microorganismos por gramo de tejido adenoideo y entre 2 y 5 especies a menudo asociadas con infecciones de cabeza y cuello (*S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*). Es notable la alta prevalencia de *H. influenzae* en los pacientes con adenoamigdalitis crónica en comparación con aquellos con hipertrofia adenoidea. En pacientes con OMR, adenoamigdalitis recurrente (AAR) e hipertrofia adenoidea obstructiva (HAO) se observó un número mayor, tanto de microorganismos totales como de potenciales patógenos y bacterias productoras de β lactamasas, en comparación con los niños utilizados como controles. Esto remarca la importancia de la carga bacteriana adenoidea en la etiología de estas patologías. Por otra parte, el hecho de que algunos trabajos hayan encontrado similares tasas de aislamiento de *H. influenzae* en OMR, AAR, HAO, así como en adenoides hipertróficas o recurrentemente infectadas, sugiere que este microorganismo puede estar implicado en la aparición de hipertrofia adenoidea.

Semejanzas y diferencias en la bacteriología de adenoides y amígdalas

Las adenoides son susceptibles a los cambios inflamatorios y con frecuencia se infectan concomitantemente con las amígdalas. La adenoiditis aguda puede ocurrir sola o en asociación con rinitis o amigdalitis. La adenoiditis crónica es consecuencia de episodios agudos recurrentes o de la infección persistente. La hipertrofia adenoidea es el agrandamiento de las adenoides. Puede ser simple o inflamatoria y los síntomas pueden referirse a la hipertrofia, a la infección o a ambos. La etiología de la adenoamigdalitis recurrente puede ser bacteriana o viral; en esta última se citan los adenovirus y el virus Epstein-Barr. Diversos estudios demostraron la existencia de una flora polimicrobiana aeróbica y anaeróbica similar en las adenoides y amígdalas, aunque con divergencias en la concordancia de ciertos gérmenes como el estreptococo β hemolítico del grupo A (EBHGA). Ello sugiere que en algunos casos las adenoides pueden servir como fuente potencial de este microorganismo en la producción de amigdalitis.

Producción de β lactamasas

La existencia de bacterias productoras de β lactamasas (BPBL) en el centro del tejido adenoideo puede explicar la persistencia de muchos patógenos que pueden eludir la actividad de las penicilinas. La desaparición de estas bacterias de la flora nasofaríngea entre los episodios infecciosos puede ser sólo temporal y su reaparición puede obedecer a su reemergencia desde el centro de las adenoides o de las amígdalas. Las adenoides crónicamente infectadas pueden ser un factor en la recurrencia de la patología del oído medio al causar la disfunción de la trompa de Eustaquio y servir como fuente de patógenos. Al respecto, un estudio comprobó que los niños con otitis media con derrame presentaban mayor frecuencia de BPBL comparados con los controles, y los mismos patógenos existentes en los cultivos del oído medio se hallaban en los cultivos de tejido adenoideo.

Efectos de los antimicrobianos sobre la flora adenoidea

Recientemente se estudió el efecto sobre la flora bacteriana adenoidea de 10 días de tratamiento con amoxicilina, amoxicilina más ácido clavulánico y clindamicina en forma previa a la adenoidectomía por OMR. En los tratados con antibióticos se observó un

número menor de aislamientos totales y de bacterias por gramo de tejido adenoideo. Sin embargo, el número de potenciales patógenos y BPBL fue más bajo en los que recibieron amoxicilina más ácido clavulánico o clindamicina, con respecto a los tratados con amoxicilina y los controles. Esta diferencia puede deberse a la superioridad de las primeras en la erradicación de patógenos sensibles a penicilina, tales como *S. pneumoniae* y EBHGA por su actividad contra las BPBL aeróbicas y anaeróbicas. La eliminación de los microorganismos patógenos como no patógenos productores de β lactamasas podría ser beneficiosa al evitar que los primeros escapen de la acción de las penicilinas. Este fenómeno puede explicar la sobrevida de bacterias sensibles a la penicilina como *S. pneumoniae* en los niños tratados con amoxicilina.

Consecuencias terapéuticas

De manera frecuente se realizan amigdalectomías y adenoidectomías en los niños para aliviar las infecciones óticas recurrentes y la adenoiditis crónica asociadas con derrames persistentes en el oído medio. La adenoidectomía también puede indicarse en los pacientes respiradores bucales, con voz nasal o facies adenoidea. Sin embargo, no hay evidencias sólidas que avalen la adenoidectomía como tratamiento de la nasofaringitis recurrente. El aislamiento de BPBL de los niños con adenoides crónicamente inflamadas plantea el interrogante de si la terapia antimicrobiana utilizada comúnmente en la adenoamigdalitis crónica es siempre adecuada o si debe dirigirse a la erradicación de los patógenos potenciales más prevalentes. Al respecto, un estudio demostró reducción significativa en la necesidad de adenoidectomía luego de 30 días de tratamiento con amoxicilina más ácido clavulánico comparado con placebo en niños con adenoides y amígdalas hipertróficas, lo cual puede obedecer a su actividad contra las BPBL aeróbicas y anaeróbicas halladas en los centros de ambos tejidos hipertrofiados aun en ausencia de infección recurrente. El mantenimiento de los efectos beneficiosos de la flora normal al evitar la exposición innecesaria a los antibióticos puede ser una herramienta útil en la prevención de la colonización de las adenoides por potenciales patógenos. Sin embargo, se requieren más investigaciones que comparen la eficacia de los agentes antimicrobianos activos contra las BPBL con otros agentes que no son activos contra ellas en el tratamiento de las hipertrofias adenoidea y amigdalina, con el objeto de establecer el papel de las BPBL en estas patologías y si su uso es un sustituto adecuado de la remoción quirúrgica.

Conclusión

La nasofaringe y las adenoides de los individuos sanos son generalmente colonizadas por organismos aeróbicos y anaeróbicos capaces de interferir con el crecimiento de los patógenos. En las adenoides inflamadas o hipertrofiadas se encuentra una flora semejante, aunque en mayor número, con una frecuencia más elevada de patógenos y bacterias resistentes a los antibióticos. La exposición a la terapia antimicrobiana puede alterar los modelos de colonización y seleccionar microorganismos resistentes; la producción de β lactamasas es uno de los mecanismos principales de resistencia. El mantenimiento de los efectos beneficiosos de la flora normal al evitar la exposición innecesaria a los antibióticos puede ser una herramienta útil en la prevención de la colonización de las adenoides por potenciales patógenos.

3 - Erisipela. Diagnóstico y Tratamiento

Bonnetblanc JM y Bédane C

Department of Dermatology, CHRU Dupuytren, Limoges, Francia

[Erysipelas. Recognition and Management]

American Journal of Clinical Dermatology 4(3):157-163, 2003

La erisipela es una variedad clínica característica de celulitis, probablemente de origen sólo estreptocócico. La penicilina G es el tratamiento estándar y es necesario investigar más la terapéutica de las recurrencias.

Introducción

La erisipela es una infección bacteriana aguda de la dermis y la hipodermis causada principalmente por estreptococos. Actualmente no existen pruebas de que otras bacterias puedan causar la erisipela típica. El papel de las toxinas estreptocócicas es probablemente de importancia en la patogenia de la enfermedad. Durante 20 años se observó en muchos países un recrudescimiento epidémico, pero los datos se basan principalmente en las series de los hospitales y están, por lo tanto, sujetos a errores por influencia de sesgos. En el departamento donde se llevó a cabo este estudio, los investigadores notaron aumento del número de casos: de 5 pacientes diagnosticados en 1978 a 40 en 1990. No existen problemas de resistencia y la penicilina es el tratamiento estándar.

A pesar de que el diagnóstico clínico de erisipela es fácil en su forma típica, en pacientes con enfermedad más profunda puede ofrecer dificultades por la apariencia clínica y la posibilidad de que esté involucrada otra bacteria. En Francia, en el año 2000, se llevó a cabo una conferencia de consenso que cubrió todos los aspectos de la enfermedad, y en este artículo se discute parte de la información de esa conferencia.

Definición

La erisipela se define como un tipo clínico de celulitis, principalmente de la dermis y en menor grado de la hipodermis.

En Francia, los dermatólogos ya no usan el término celulitis porque no es lo suficientemente preciso en la descripción de la localización y definición de este grupo de enfermedades. No corresponde a un tejido anatómico o histopatológico. Más aún, otras formas no bacterianas de inflamación de la piel se describen dentro del término celulitis. Actualmente usan el término de dermohipodermatitis bacteriana. Cuanto más dérmica es la localización de la erisipela, más definidos son los límites del eritema y el edema. En algunos pacientes la localización es más profunda en la hipodermis, lo que hace que tenga límites más indefinidos, con coloración rosada. En estos sujetos, es frecuente un origen estreptocócico, pero no es la única posibilidad, y puede haber bacterias asociadas.

Anatomía patológica

En la fase aguda, se observa un denso infiltrado inflamatorio dérmico compuesto por neutrófilos, menos intenso en la hipodermis. Puede asociarse con pústulas, abscesos o necrosis focal. El edema dérmico, rico en fibrina, es importante y puede contribuir al desarrollo de bullas subepidérmicas. Los linfáticos dilatados contienen neutrófilos y macrófagos. También se observan neutrófilos en las paredes venulares y puede ocurrir trombosis.

Fisiopatología

La erisipela es una infección bacteriana y la mayoría de los investigadores consideran que la causa principal son los estreptococos. Se encuentran 3 clases de estreptococos: *Streptococcus pyogenes* en 58% a 67% de los casos, *S. agalactiae* en 3% a 9%, y *S. dysgalactiae* sp. *equisimilis* en 14% a 25%. En algunos pacientes se pueden encontrar otras bacterias asociadas o no a estreptococos, como *Staphylococcus aureus* en 10% a 17%, y *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias en 5% a 50%.

Existen argumentos indirectos que indican el papel único de estreptococos en la erisipela. El número de bacterias estreptocócicas es pequeño en la erisipela y los métodos que usan antígenos estreptocócicos han aumentado el porcentaje de casos de erisipela estreptococo-positiva. La colonización bacteriana de la piel es frecuente y esto explica la presencia de estafilococos y *Pseudomonas* sp. en las áreas intertriginosas. No se encontraron hemocultivos positivos para estafilococos en las erisipelas. Finalmente, la penicilina G, a la cual normalmente son resistentes los estafilococos, se usa regularmente con éxito en el tratamiento de la erisipela y sus recurrencias.

Los estreptococos tienen muchos factores protectores y de virulencia, que pueden explicar los síntomas clínicos de la enfermedad. La proteína M y la cápsula retardan la fagocitosis y facilitan la invasión tisular. La proteína M y los ácidos teicoicos aumentan la adhesividad celular. La difusión de enzimas y exotoxinas contribuye a la inflamación local. Las exotoxinas SpeB y SpeC son las más frecuentemente halladas en la erisipela, en tanto que la SpeA (responsable del síndrome de shock tóxico) sólo se observa muy rara vez. Estos superantígenos estreptocócicos también contribuyen a la inflamación y muerte celular.

Diagnóstico clínico

En el 90% de los casos la erisipela se localiza en las piernas. Otros sitios involucrados son los brazos, la cara y los muslos (pacientes con cirugía de cadera). La entidad

se caracteriza por la presentación súbita, con fiebre unas horas antes de la aparición de los signos cutáneos, que generalmente es más alta en pacientes con celulitis y fascitis. Puede estar sin embargo ausente en 15% de los pacientes. El eritema se extiende gradualmente por la pierna, y se acompaña de edema y dolor. La placa es bien delimitada y se extiende unos 5 a 25 cm por día, sin involución central. La puerta de entrada es generalmente a través del pie de atleta. Este se encuentra con más frecuencia en pacientes con erisipela que en la población general. Otras puertas de entrada incluyen úlceras, dermatitis por estasis venosa y úlceras superficiales.

Los síntomas generales asociados a eritema creciente por lo común son diagnósticos. Puede observarse linfadenopatía regional, así como linfangitis. Al momento del diagnóstico es importante tener en cuenta marcadores clínicos de gravedad, que pueden indicar la necesidad de internación. Estos incluyen síntomas y signos generales como fiebre alta y confusión mental, taquipnea, taquicardia, oliguria e hipotensión. también manifestaciones locales de severidad como dolor local intenso, gran edema, ampollas hemorrágicas, necrosis focal, livedo reticularis y crepitación. Finalmente, también son motivo de internación la existencia de comorbilidades como diabetes mellitus y obesidad.

La rápida respuesta favorable a los antibióticos apoya el diagnóstico. En 24 a 72 horas desaparece la fiebre, y el dolor se reduce al igual que los signos cutáneos. Si esto no es así, se debe analizar la posibilidad de complicaciones o tener en cuenta los marcadores de gravedad clínica citados más arriba.

Los factores de riesgo son numerosos. Influyen las condiciones locales (pie de atleta, úlceras de pierna) así como las enfermedades asociadas (linfedema, diabetes, alcoholismo) o las condiciones de vida. En el único estudio de casos y controles realizado se vio que el linfedema y la puerta de entrada son los principales factores de riesgo para erisipela.

En pacientes con dermohipodermatitis atópica es necesario considerar otros diagnósticos, al igual que cuando la enfermedad no resuelve luego de 48 a 72 horas de tratamiento.

Los diagnósticos más serios son dermohipodermatitis necrotizante y fascitis. Ambas entidades ponen en riesgo la vida del paciente y requieren tratamiento quirúrgico.

Se describió erisipela necrotizante en pacientes con insuficiencia arterial. En ellos, la erisipela descompensa la enfermedad arterial y ocurre necrosis. Se observa especialmente en ancianos y diabéticos.

Biología

En la forma clásica no se requieren exámenes complementarios para el diagnóstico. Los análisis mostrarán una enfermedad infecciosa bacteriana con neutrofilia y niveles elevados de proteína C reactiva. Las pruebas de laboratorio para estreptococos tienen varios niveles de sensibilidad. Es imperioso realizar el examen bacteriológico de la puerta de entrada, pero es positivo en menos del 40% de los pacientes. Los resultados de los estudios serológicos demoran mucho como para ser útiles. Los hemocultivos están indicados en los pacientes con escalofríos o fiebre elevada, o con signos tóxicos.

Complicaciones

Algunos signos asociados no deben ser considerados complicaciones si están localizados y resuelven con el tratamiento. En ocasiones forman ampollas a

consecuencia del edema, así como púrpura en el centro de la placa.

Los abscesos localizados no son infrecuentes, y deben sospecharse cuando la fiebre no responde a los antibióticos. Se puede palpar una zona blanda y dolorosa. La punción de la lesión se acompaña de emisión de pus, a menudo estéril.

La septicemia y la bacteriemia son raras. Los cultivos de sangre son positivos en menos del 5% de los pacientes. En 1% a 5% ocurre tromboflebitis venosa profunda.

La recurrencia es relativamente elevada, se produce en 10% de los pacientes luego de 6 meses del primer episodio y en 30% a los 3 años. No siempre aparece en el mismo lugar. Los factores de riesgo de recurrencia son las úlceras en las piernas, pie de atleta, y traumas cutáneos. La erisipela recurrente es en su mayoría debida a la falta de tratamiento de los factores locales.

Tratamiento

En la erisipela de la pierna y en la celulitis, la primera medida de tratamiento es reposo por varios días con la pierna elevada. Esto reduce el edema y el dolor, y es importante para combatir la fiebre. Una vez que el paciente puede deambular, las medias elásticas permiten mejor contención y reducen la recurrencia del edema y el riesgo de linfedema.

La penicilina G continúa siendo el tratamiento estándar en las erisipelas no complicadas y es activa en 80% de estos casos. La dosis diaria inicial varía, de acuerdo con los estudios, de 10 a 20 MU en 4 a 6 infusiones. En la mayoría de los estudios la terapia se continúa endovenosa con penicilina oral por 2 a 3 días, en tres dosis diarias de 3 a 6 MU, tan pronto como la fiebre desaparece. También se puede utilizar amoxicilina, 3 a 4.5 g/día. El tratamiento debe ser continuado por 10 a 20 días.

Otros antibacterianos utilizados para la erisipela son los macrólidos (eritromicina, roxitromicina y azitromicina), nuevas cefalosporinas (cefalexina, cefadroxilo y cefotaxima) y fluoroquinolonas (ciprofloxacina), con actividad equivalente a la de la penicilina. La indicación del uso de estas drogas es principalmente la celulitis complicada. En Francia, el agente de segunda elección en caso de alergia a la penicilina es la pristinamicina (un macrólido).

Se debatió durante mucho tiempo el uso de anticoagulantes durante el período inicial del tratamiento. Actualmente, considerando la baja prevalencia de trombosis venosa profunda, sólo se indica heparina subcutánea a los pacientes con antecedente de trombosis venosa o embolia pulmonar, con venas varicosas, o en pacientes obesos que no pueden deambular.

Normalmente se requiere tratamiento de la puerta de entrada. La mayoría de los antimicrobianos tópicos utilizados para tratar el pie de atleta tienen cierta actividad antiestreptocócica, pero no han sido evaluados en la prevención o recurrencia de la erisipela. Deben utilizarse asociados con higiene adecuada. Los antibióticos sistémicos son suficientes en pacientes con úlceras en la pierna por *S. pyogenes*. Es importante que el paciente entienda la importancia del tratamiento tópico en la prevención de las recurrencias.

El tratamiento de la erisipela recurrente no ha sido bien estudiado. El uso de penicilina V y eritromicina se asoció con reducción significativa de las recurrencias.

4 - Virus Productores de Gastroenteritis

Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A

Servicio de Microbiología y Servicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa; Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Sección de Virus Productores de Gastroenteritis, Madrid, España

[Viruses Causing Gastroenteritis]

Clinical Microbiology and Infection 9:247-262, Abr 2003

La elaboración de una vacuna segura y eficaz contra los rotavirus podrá disminuir la incidencia de diarrea grave, así como la mortalidad asociada.

Introducción

La gastroenteritis aguda es una de las patologías más comunes, asociada con morbilidad y mortalidad significativas a nivel mundial. Los menores de 5 años son particularmente propensos, y se calcula que se producen más de 700 millones de casos de diarrea aguda por año. La mortalidad anual asociada con la gastroenteritis se estima en 3 a 5 millones de casos, la mayoría correspondiente a naciones en vías de desarrollo. En los países desarrollados, la enfermedad se asocia con elevada morbilidad e incidencia de internaciones.

Antecedentes históricos

Desde la década de 1940, los investigadores consideraron los virus como potenciales agentes causales de la gastroenteritis. Sin embargo, recién en 1972 se identificó por primera vez un virus (Norwalk) en heces luego de un brote epidémico de gastroenteritis. Un año después, un grupo de investigadores comprobó la presencia de rotavirus en la mucosa duodenal de niños con gastroenteritis. En 1975 se identificaron astrovirus y adenovirus entéricos en la materia fecal de pacientes pediátricos con diarrea aguda. Desde entonces aumentó de manera constante la cantidad de virus asociados con gastroenteritis aguda. De acuerdo con diversos estudios, los coronavirus, picobirnavirus, pestivirus y torovirus, productores de diarrea en animales, están surgiendo como causa de gastroenteritis viral en los seres humanos.

Descripción de los agentes

Los rotavirus son miembros de la familia Reoviridae que presentan estructura icosaédrica sin cubierta, de 70 nm de diámetro. La cápside contiene doble capa de proteínas: la externa está compuesta por las proteínas estructurales VP7 y VP4, mientras que en la interna se encuentra principalmente VP6. El centro localizado dentro de la cápside interna contiene el genoma, compuesto de 11 segmentos de ARN de cadena doble. Los rotavirus se clasifican en grupos, subgrupos y serotipos de acuerdo con las propiedades antigénicas de las proteínas de la cápside. La proteína VP6 es determinante de la reactividad del grupo, con 7 grupos (A a G) y 2 subgrupos (I y II). Los grupos A, B y C producen infección en el ser humano. La clasificación en serotipos se basa en las diferencias antigénicas en VP7 y VP4. La primera, una glucoproteína, determina la especificidad tipo G; y la segunda, la especificidad tipo P. En la actualidad existen 15 tipos G, con predominancia a nivel mundial de los tipos G1, G2, G3 y G4. Estos agentes infectan enterocitos maduros en los extremos de las vellosidades del intestino delgado, fenómeno que conduce a atrofia epitelial y repoblación compensatoria del epitelio con células secretoras inmaduras, con hiperplasia secundaria de las criptas. El mecanismo productor de diarrea todavía no fue definido, pero podría estar mediado por la reducción relativa de la absorción por el epitelio veloso en relación con la capacidad secretora de las células de las criptas. La infección también induce una pérdida de permeabilidad intestinal a la lactosa secundaria a la disminución de la disacaridasa intestinal. Además, el virus estimula el sistema nervioso entérico, con mayor secreción de agua y electrolitos. Los mecanismos responsables de la protección contra los rotavirus no son conocidos. Diversos estudios mostraron que la inmunidad intestinal local protege contra episodios sucesivos de diarrea. La evidencia indica que la primera infección por rotavirus desencadena la síntesis de anticuerpos neutralizantes homotípicos, con respuestas heterotípicas en las infecciones posteriores.

Por otra parte, los adenovirus pertenecen a la familia Adenoviridae. Son virus sin cubierta de 70 nm de diámetro y geometría icosaédrica, cuyo genoma consiste en una molécula lineal de ADN de doble cadena que representa el 15% de la masa viral. Los serotipos entéricos 40 y 41, correspondientes al subgénero F, están asociados con la gastroenteritis, mientras que los serotipos 31, 12 y 18 del subgénero A y los serotipos 1, 2, 5 y C del subgénero C parecen producir diarrea aguda. Las lesiones ocasionadas por los serotipos 40 y 41 en los enterocitos conducen a atrofia vellositaria y a hiperplasia compensatoria en las criptas, con malabsorción y pérdida de líquidos. La mayoría de los pacientes produce anticuerpos específicos, luego de la infección, que ofrecerían protección frente a reinfecciones por el mismo serotipo.

En otro orden, señalan los autores, en 1993 se estableció la familia Astroviridae con un sólo género, los astrovirus. Estos agentes poseen una estructura icosaédrica de 41 nm de diámetro. El genoma de los astrovirus está compuesto por ARN de cadena simple. El precursor de las proteínas de la cápside podría originar las proteínas estructurales VP32, VP29 y VP26. Existen 7 genotipos establecidos que se corresponden con 7 serotipos. Todavía no se estableció la patogénesis de la enfermedad inducida por estos agentes, aunque se sugiere que la replicación viral se produce en el tejido

intestinal. La infección asintomática afecta principalmente a niños y ancianos.

Por otro lado, agregan los autores, los calicivirus son miembros de la familia Caliciviridae, cuyo genoma contiene ARN de cadena simple. Entre sus especies se encuentra el virus Norwalk. La infección por calicivirus produce expansión de las vellosidades en el intestino delgado proximal, mientras que las células epiteliales se mantienen intactas con reducción de las microvellosidades. Otros virus productores de gastroenteritis son los torovirus, coronavirus y picobirnavirus.

Aspectos clínicos

La infección por rotavirus es la causa más frecuente de diarrea grave en menores de 5 años, y produce más de 130 millones de episodios por año en el mundo y entre 600 000 y 870 000 defunciones. Diversos estudios europeos señalan a estos agentes como los responsables del 20% al 60% de los casos de gastroenteritis que requieren internación. En EE.UU. se calculó que uno de cada 73 niños podría ser hospitalizado debido a diarrea por rotavirus A en los primeros 5 años de vida. Los adenovirus entéricos presentan incidencias de infección variables. En los países industrializados, las tasas varían entre el 1% y el 8%, mientras que en las naciones en vía de desarrollo ascienden hasta el 31%.

Por otra parte, los astrovirus se detectan entre el 2% y el 13% de los pacientes pediátricos internados. En el ámbito extrahospitalario, los astrovirus son responsables del 4% al 10% de los casos de gastroenteritis. Los calicivirus producen brotes de diarrea no bacteriana y representan la causa más frecuente de patología de origen alimentario. Además, los virus tipo Norwalk constituyen la segunda causa de gastroenteritis viral en los niños.

Desde el punto de vista clínico, el cuadro viral agudo no se puede distinguir del bacteriano, que en general comprende un proceso autolimitado con diarrea y vómitos que se extiende de 1 a 7 días. La gastroenteritis viral esporádica suele presentarse entre los 6 y 24 meses de vida. En el período neonatal, la infección por rotavirus es asintomática. Durante los primeros 2 años de vida pueden producirse varias infecciones por rotavirus, el 50% de las cuales son asintomáticas. Diversos estudios demostraron la eliminación asintomática de adenovirus y astrovirus en heces, y que el 50% de las infecciones por calicivirus es asintomático. La gravedad de la infección y la necesidad de internación es mayor en la gastroenteritis producida por rotavirus del grupo A. Los virus que producen gastroenteritis representan una causa importante de infección intrahospitalaria en los servicios de pediatría.

Por otra parte, la infección por calicivirus es la principal causa de gastroenteritis viral en adultos, agentes que generalmente producen brotes epidémicos. Los adultos jóvenes suelen presentar una elevada seroprevalencia de anticuerpos contra calicivirus. Los autores desconocen la frecuencia de gastroenteritis esporádica producida por rotavirus en adultos, agentes causales comunes de la diarrea del viajero.

Para finalizar, las infecciones por citomegalovirus y virus Epstein-Barr son las principales causas de gastroenteritis graves en pacientes inmunocomprometidos. Los astrovirus, picobirnavirus, calicivirus y adenovirus producen gastroenteritis en individuos HIV positivos. Los individuos sometidos a trasplante de médula ósea pueden experimentar gastroenteritis por astrovirus y adenovirus.

Detección de virus productores de gastroenteritis

La detección de estos virus se basó tradicionalmente en técnicas de visualización directa mediante microscopía electrónica. El cultivo celular no es útil para el diagnóstico debido a su complejidad. La incorporación progresiva de técnicas más sensibles para la detección de antígenos en heces, basadas en técnicas de inmunoensayo, así como el desarrollo de técnicas de biología molecular, mejoraron el diagnóstico. Los nuevos procedimientos para la detección de antígenos en materia fecal se basan en enzimoanálisis (EIA), aglutinación con partículas de látex e inmunocromatografía. El EIA es más sensible que la visualización directa y posee elevada especificidad en la detección de rotavirus del grupo A. La aglutinación con partículas de látex ofrece menor sensibilidad que el EIA, mientras que la inmunocromatografía presenta elevada sensibilidad con resultados comparables con la EIA, además de ser rápida y técnicamente simple. Los rotavirus del grupo C pueden detectarse en materia fecal mediante los métodos recientes de inmunoanálisis que utilizan diferentes antígenos y anticuerpos monoclonales. En el caso de los adenovirus, muchas de estas pruebas detectan antígenos comunes de grupo, y diversos estudios demostraron que entre el 45% y el 94% de las muestras positivas corresponden a los serotipos entéricos 40 y 41. Actualmente, las técnicas de EIA están disponibles para la detección de astrovirus, con buena sensibilidad y especificidad en comparación con la microscopía electrónica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa. Recientemente se desarrollaron métodos de EIA con anticuerpos monoclonales y policlonales para la detección de calicivirus que afectan al ser humano, aunque su empleo está limitado al ámbito de la investigación. Las técnicas de PCR ofrecen mayor sensibilidad que los métodos de inmunoensayo y son útiles para confirmar los resultados de otras técnicas y para el estudio de muestras de líquido cefalorraquídeo, suero y del medio ambiente. En el caso de los calicivirus, la PCR con transcriptasa inversa es el método más sensible y ampliamente utilizado en la actualidad. Por último, las técnicas moleculares también permiten la genotipificación de estos virus.

Prevención

El tratamiento de la gastroenteritis viral es sintomático, con el objetivo de evitar o tratar la deshidratación secundaria. Para ello, es importante la ingesta de líquidos, a fin de corregir la deficiencia y combatir las pérdidas por vómitos y diarrea. Asimismo, la interrupción de la transmisión de la infección es extremadamente importante, especialmente en hospitales y guarderías, donde es fundamental el refuerzo de las medidas higiénicas y la desinfección. En 1982 se iniciaron los ensayos con vacunas contra los rotavirus del grupo A. Los estudios de eficacia revelaron una reducción en la aparición de gastroenteritis grave producida por rotavirus en el 69% al 91% de los niños vacunados. La vacuna fue aprobada en EE.UU. en 1998. Sin embargo, el mayor riesgo de intususcepción posterior a la inmunización llevó a su suspensión. En la actualidad se investigan vacunas de ADN plasmídico y antigénicas que codifican proteínas virales específicas. La gran variedad de genotipos y serotipos circulantes de rotavirus del grupo A a nivel mundial requiere la cobertura de la mayor cantidad de serotipos en la producción de nuevas vacunas.