

Expertos Invitados

● PREOCUPACION POR EL FUTURO DE LAS RESISTENCIAS EN TUBERCULOSIS



Columnista Experto de SIIC
Dr. José A. Caminero Luna

Médico Especialista en Neumología. Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria «Dr. Negrín», Las Palmas de Gran Canaria, España.

Otro trabajo publicado: Caminero JA: «¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Medicina Clínica* 116(6):223-229, 2001

Las Palmas de Gran Canaria, España (**especial para SIIC**)

La resistencia a la tuberculosis tiene clara relación con los malos tratamientos y los malos programas de control de la enfermedad ejecutados en las décadas pasadas.

RESUMEN

La situación actual del problema de las resistencias a tuberculosis (TB) es realmente preocupante en extensas zonas del mundo, en clara relación con los malos tratamientos y los malos programas de control de la enfermedad ejecutados en las décadas pasadas. Esto ha llevado a que exista notable preocupación sobre el futuro de este problema, sobre todo si a estas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* se les acepta la misma capacidad de transmitirse y de producir enfermedad en el sujeto infectado. Sin embargo, por suerte para la especie humana, *M. tuberculosis* sólo adquiere resistencias por mutación y, además, la mutación que más frecuentemente expresa fenotípicamente la resistencia a isoniacida (H) va ligada a un gen (katG) que también codifica actividades enzimáticas (catalasa y peroxidasa) básicas para la supervivencia y virulencia del bacilo. Es por ello que, probablemente, la transmisión con cepas resistentes a múltiples fármacos (*multi-drug resistance*, MDR) a la comunidad sólo va a tener importancia clínica en el futuro en los enfermos severamente inmunodeprimidos, mientras que en los pacientes inmunocompetentes tan sólo seguirán produciéndose casos aislados (ligados a otras alteraciones genómicas que también codifiquen resistencia a H), tal como ocurría en las décadas pasadas con los contactos de los casos crónicos de TB. De todos modos, como el tratamiento de un caso de TB MDR es tremendamente difícil y costoso, lo mejor es trabajar con medidas sencillas y concretas para instrumentarlas como programas de control de TB en la globalidad de los países. Sólo aplicando estrictamente estas medidas, expresadas en este artículo, se conseguirá vencer en esta nueva batalla al *M. tuberculosis*.

SUMMARY

The actual situation of the resistant in Tuberculosis (TB) is very worrisome in a lot of part in the world, linked with bad treatments and national tuberculosis programmes (NTP) in the last decades. For this reason, there is an important worry about the future of this problem in the world, above all if these stains of *M. tuberculosis* have the same possibilities of transmission and virulence. However, it is a luck that *M. tuberculosis* only acquire resistant by mutation, and, moreover, the most frequent isoniazide mutation is in the katG gene, that also codify important enzymatic activities (catalase and peroxidase) for the survival and virulence of the bacillus. For this reason, may be the transmission of these resistant stains to the community only will have importance in the immune-suppressed patients. However, in patients with good immune system only will produce very few new cases, linked to the others genetic mutations than katG. Any way, as the treatment of an MDR-TB case is very complicated and expensive, the best is the implementation of a few simple measures in NTP conditions. Only with the application of these measures, expressed in this manuscript, it will be possible win this new battle.

Errores humanos condicionaron que en las décadas de 1960 y 1970 se dispararan las resistencias a estreptomycin (S) e isoniacida (H), fármacos que entonces constituían la base del tratamiento, en extensas zonas del mundo donde no se aplicaban buenos programas de control de la tuberculosis (PCT).¹⁻⁵ En el año 1967 aparece rifampicina (R), fármaco que, junto con H, forma la base del mejor tratamiento existente para esta enfermedad.^{2,6,7} Desde los inicios del empleo de R, prácticamente siempre se ha usado asociada a H^{2,8,9} y, en las zonas del mundo con buenos PCT, también asociada a otros fármacos. En la última década se ha generalizado su uso en la mayor parte del planeta, condición que, unido a que no siempre se ha administrado en el contexto de buenos PCT, ha hecho emerger la resistencia a R como un auténtico problema de salud pública, sobre todo porque casi siempre va asociada con resistencia a H.^{2,10,11} Actualmente, la resistencia a H y R a la vez se considera tan grave que, como concepto, ya se la considera resistencia múltiple a fármacos o, con el término más vulgarmente conocido de multi-drogo resistencia (MDR, de la traducción del inglés Multi-Drug Resistance).^{10,12,13} La OMS ha estimado que existen en el mundo 50 millones de personas que ya están infectadas por bacilos tuberculosos con MDR.¹³ Esta es considerada tan sólo la punta de un iceberg de consecuencias impredecibles en el futuro,¹¹ ya que este importante reservorio puede ser el futuro de una epidemia de tuberculosis (TB) potencialmente incurable en la mayor parte del planeta. Esto ha levantado un estado de emergencia que, aunque debe ser tenido en cuenta en los diferentes aspectos de la lucha antituberculosa, probablemente en el futuro no sea un problema tan importante como el que se ha tratado de transmitir. Todo va ligado al análisis de si los bacilos con MDR son igual de transmisibles y de virulentos que los bacilos sensibles.^{6,14-17} Lo que sí es cierto es que el estado actual de las resistencias en el mundo, y sobre todo de la MDR, es tremendamente dispar de unas zonas a otras,^{10,12} pero siempre en estrecha relación con buenos o malos PCT aplicados en el pasado.¹⁰ Así, existen las denominadas zonas calientes, con la situación más grave, todas ellas con una elevada MDR primaria,¹⁰⁻¹² encabezadas por las repúblicas bálticas ex-soviéticas (Letonia, 14.4% y Estonia, 10.2%), República Dominicana (6.6%) y otros países en los que se han administrado fármacos indiscriminadamente, con un muy pobre control en las últimas décadas (Costa de Marfil, 5.3%; Argentina, 4.6%; Rusia, 4%; Tailandia, 3.8%; Rumania, 2.8%; Perú, 2.5%).

Informes más recientes reportan que algunas zonas de India y China, los 2 países que soportan la mayor carga de TB en el mundo,¹⁸ están dando tasas de MDR global de 13.3% y 11.3%, respectivamente.¹¹ En el polo opuesto están los países que apenas tienen MDR primaria,^{2,10,12} que corresponden a aquellos en los que, o bien se han seguido buenos PCT (Kenia, 0%; Bostwana, 0.2%; Benin, 0.3%; Escocia, 0.3%; Francia, 0.5%; Nueva Zelanda, 0.7%; Cuba, 0.7%; Lesotho, 0.9%; República Checa, 1% y Nepal, 1.1%), o bien la R ha sido aún poco usada (Bostwana y Leshoto), o bien la R siempre se ha dado asociada a otros fármacos (España, 0.5% y Brasil, 0.9%) al ser países en los que ha sido generalizado el uso de asociación de fármacos en la misma tableta.¹⁹ La pregunta sobre el futuro de la TB MDR en el mundo va ligada a los 2 aspectos referidos previamente: transmisibilidad y virulencia de los bacilos MDR.^{6,14-17} Si se asume que estos baci los resistentes tienen la misma capacidad de contagio y de producir enfermedad que los bacilos sensibles, entonces la situación sí será crítica, pues de los 50 millones de personas infectadas por bacilos MDR habría que estimar que un 10% de ellos^{20,21} -5 millones- acabarán enfermando de una TB de difícil curación. Sin embargo, ya en la década de los '50 los trabajos del grupo de Middlebrook demostraron que aquellos cobayos inoculados con bacilos resistentes a la H producían muchas menos lesiones y morían en menor cantidad que los infectados por bacilos sensibles.²²⁻²⁴ Estos hallazgos, corroborados posteriormente por otros grupos,²⁵ fueron imputados a que los bacilos resistentes no tenían la capacidad de producir catalasa ni peroxidasa,²²⁻²⁴ hecho que hizo ligar la producción de estas enzimas por parte del bacilo a su virulencia. Se asumió entonces que aquellos bacilos que eran resistentes a H perdían su capacidad de producir catalasa y peroxidasa; por lo tanto, eran menos virulentos que los bacilos sensibles^{16,17} y por ello eran virtualmente no patógenos.^{23,24} Esta teoría fue discutida en la década de los '80 cuando se trató de demostrar que estos bacilos eran igualmente patógenos que los demás.²⁶⁻²⁸ La alarma surgió cuando a finales de la década pasada y principios de la actual se empiezan a describir en Estados Unidos importantes focos de transmisión nosocomial de casos con TB MDR.²⁹⁻³² aunque más del 80% de los casos eran enfermos severamente inmunodeprimidos.^{14,15,33,34} Lo anteriormente expuesto se produce porque, con frecuencia, se confunden los términos de infectividad, patogenia y virulencia. La infectividad es la capacidad que tiene un microorganismo de infectar o colonizar un huésped, patogenia es la capacidad de este microorganismo para causar enfermedad clínica (depende de la lucha entre el microorganismo y las defensas del huésped) y virulencia es la agresividad de éste y su capacidad para producir daño severo o muerte.

Conceptos como infectividad y transmisibilidad sí van íntimamente ligados y pueden ser medidos por la proporción de personas que convierten su estado tuberculínico de negativo a positivo tras la exposición a un caso contagioso.¹⁰

Durante muchos años se ha discutido sobre la diferente transmisibilidad de los bacilos resistentes a H, cuando es lógico pensar que la posibilidad de transmitirse debe ser la misma, ya que esta depende de hechos físicos como la cercanía y duración del contacto, así como la tos y la producción de

aerosoles cargados de bacilos por parte del enfermo.^{21,35-38} Por este motivo, el observar que una determinada población susceptible realiza una conversión tuberculínica al ser expuesta a bacilos MDR no supone nada más que se ha producido la transmisión y la consecuente infección. El que luego puedan o no puedan producir enfermedad ya no sólo va a depender del sistema inmunitario, sino también de la mayor o menor virulencia que tenga el bacilo.^{38,40} Es por ello que el observar que entre el personal sanitario que cuida a los enfermos MDR se producen nuevas infecciones tuberculosas no es sinónimo de que luego vayan a tener la misma posibilidad de padecer una TB que si se hubieran infectado por bacilos sensibles. Es un hecho constatado por todos los profesionales que atienden a pacientes crónicos de TB el observar que la gran mayoría de sus familiares tienen una intradermorreacción tuberculínica positiva, y, sin embargo, es muy escaso el número de los que luego desarrollan una TB activa (claramente inferior al 10% que le correspondería).^{20,21} En la actualidad, con las técnicas de biología molecular ya incorporadas al diagnóstico de la TB se ha podido demostrar que el gen que está alterado en el 90% al 98% de los casos con TB resistente a R es el *rpoB*,^{6,41-43} que no codifica ninguna actividad vital para la virulencia ni la supervivencia del bacilo,⁴⁴ Por ello, la resistencia a R no significa una disminución de la virulencia de estos bacilos y, por lo tanto, no sólo tendrán la misma capacidad de transmitir e infectar sino también de producir enfermedad en el sujeto infectado. Esta simplicidad en la mutación que condiciona la resistencia a R es completamente diferente en la resistencia a H, donde son varias las mutaciones genéticas que pueden condicionarla. La alteración más frecuentemente encontrada se sitúa en el gen *KatG*, que se observa en el 22% al 64% de las veces que fenotípicamente detectamos una resistencia a H.^{6,7,43} Precisamente, este gen *KatG* es el que condiciona la actividad catalasa y peroxidasa del bacilo,⁴⁵ por lo que, al estar mutado o ausente, este no sólo va a mostrarse como resistente a altas dosis H sino que también va a carecer de la producción de estas 2 enzimas, fundamentales para la vida del bacilo y, sobre todo, para su mantenimiento intracelular en los sujetos infectados.^{14,45} Por lo tanto, en las TB MDR en las cuales la resistencia a H la está condicionando el gen *KatG* se estarían reproduciendo las teorías de Middlebrook y Canetti^{16,22-24} sobre la claramente inferior virulencia de estos bacilos.³⁸ Hay que tener en cuenta que esta es la situación que más frecuentemente observable en pacientes con resistencia adquirida.¹⁴ Diferente es cuando el sujeto expuesto está severamente inmunodeprimido y padece sida; aunque esté infectado por un bacilo menos virulento, al no tener casi posibilidad de respuesta inmunológica la probabilidad de desarrollar una TB con MDR será mayor que si el infectado es inmunocompetente.

Tan sólo en los casos en los que la resistencia a H está codificada por otros genes (*inhA*, *ahpC*, *kasA*) los bacilos serán igual de transmisores, infectantes y patógenos; éste fue el hecho que probablemente, en la década de los '80, levantó la controversia sobre la teoría de la menor virulencia.²⁶⁻²⁸ Pero es necesario destacar que, como casi todas las veces que se encuentra mutación en el gen *ahpC* y el 50% de las veces que el gen alterado es el *KasA*, también existe mutación del gen *katG*.^{6,46-48} Esto también ocurre en una importante proporción de casos en los que la mutación se encuentra en el gen *inhA*.^{6,49} Por lo tanto, el futuro de la MDR en el mundo va a ser un serio problema para la comunidad de personas con sida severamente inmunodeprimidas, pero su impacto será mucho menor en la comunidad inmunocompetente,^{14,15,38} donde probablemente tan sólo se producirán casos ocasionales de enfermedad; éstos, casi siempre ligados a una alteración genética que codifica la resistencia a H diferente del *katG* o, en casos excepcionales, a una sobreexpresión del gen *ahpC*, que podría devolver toda la virulencia a estos bacilos deficientes de actividad *katG*.⁶ Por todo lo expuesto, es probable que se haya supervalorado el futuro de la epidemia de TB MDR. Así, para intentar disminuir este importante problema en el mundo habría que actuar en 2 direcciones:³⁸ la primera, ejecutando medidas que, en condiciones de PCT, eviten el que aparezcan más casos de TB MDR; y la segunda, intentando conseguir un banco básico de fármacos de segunda línea que permita ofrecer la curación a estos enfermos. En cualquier caso, las mejores medidas deben orientarse a intentar disminuir el número de casos MDR que aparezcan en el futuro, pues *"incluso en países con recursos ilimitados, se tarda menos en generar un caso de TB MDR que en curarlo"*.^{38,50} Por todo ello, se ha definido una serie de medidas básicas, a ejecutar en condiciones de PCT, que si se aplicasen en su totalidad estarían realizando la mejor lucha contra este problema, al evitar que se generen estos casos de difícil manejo y tratamiento. Estas importantes medidas son:^{10,38,50}

1. *Recomendar tratamientos estandarizados de corta duración* para todos los enfermos iniciales.
2. *Recomendar tratamientos directamente supervisados.*
3. *Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta.*
4. *Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento y manejo de la TB.*
5. *Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito* para el enfermo.

6. *Implantar un buen PCT que abarque a todo el país y demuestre su efectividad a lo largo de los años.*

Realmente, un buen PCT debería encargarse de implantar, entre otras, las medidas referidas previamente y, con el tiempo, reducir al mínimo el serio problema de la MDR en el mundo.

BIBLIOGRAFIA

1. Caminero JA. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 30-36.
2. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Unit, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (10): S231-S279.
3. Cowley R, Briney R. Primary drug resistant tuberculosis in Vietnam veterans. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 703.
4. Kim SJ, Kim SC, Bai GM. Drug resistance *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis discovered in the fourth nation-wide tuberculosis prevalence survey in 1980 in Korea. *Tuberc Respir Dis* 1982; 29: 1-10.
5. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance as the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.
6. Riska PF, Jacobs WR Jr, Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (2): S4-S10.
7. Rouse DA, Morris SL. Molecular mechanisms of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. *Infect Immun* 1995; 63: 1427-1433.
8. Ad Hoc Committee on the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis, and Pulmonary Infections. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
9. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Committee of Treatment. *Bul Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63: 64.
10. World Health Organization. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: The WHO / IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997. WHO/TB/97.229. Geneva: World Health Organization, 1997.
11. Becerra MC, Bayona J, Freeman J, Farmer PE, Kim JY. Redefining MDR-TB transmission 'hot spot'. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(5): 387-394.
12. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for anti-tuberculosis drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-1649.
13. World Health Organization. WHO report on the tuberculosis epidemic. WHO/TB/97.224. Geneva: World Health Organization, 1997.
14. Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 15-18.
15. March P. La transmisión de la resistencia al *Mycobacterium tuberculosis* en los infectados por el VIH. La llamada tercera epidemia del VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 98-100.
16. Canetti G, Kreis B, Thibier R, Gay PH, Le Lirzin M. Données actuelles sur la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte in France. Deuxième enquête. *Rev Tuberc Pneumol* 1967; 31: 433-474.
17. March P. Resistencias primarias y secundarias a las drogas antituberculosas. *Revista IBYS* 1970; 28: 137-174.
18. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. World Health Organization, Geneva 2002.
19. Davies PDO. Tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 497.
20. Styblo K. Epidemiology of Tuberculosis. Royal Netherlands Tuberculosis Association Selected Papers. Royal Netherlands Tuberculosis Association, The Hague.
21. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1371-1395.
22. Middlebrook G. INH resistance and catalase activity of the tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 471-472.
23. Cohn ML, Oda U, Kovitz C, Middlebrook G. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the isolation of isoniazid-resistant mutants in vitro. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 465-475.
24. Cohn ML, Kovitz C, Oda U, Middlebrook G. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the growth requirements, catalase activities, and pathogenic properties of isoniazid-resistant mutants. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 641-664.

25. Schmidt LH, Grover AA, Hoffmann R, Rehm J, Sullivan R. The emergence of isoniazid-sensitive bacilli in monkeys inoculated with isoniazid-resistant strains. *Trans 17th Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, VA-Armed Forces.* 1958; p. 264.
26. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Hunt J, Steiner M. A continuing study of primary drug-resistant tuberculosis among children observed at the Kings County Hospital Medical Center between the years 1961 and 1980. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 425-428.
27. Snider DE, Kelly GD, Thompson NJ, Kilburn JD, Good RC. Infectiousness and pathogenicity of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (Suppl 2): 254.
28. Adler GA, Lynne-Davies P, Truant JP, Muller BF. Primary drug resistant in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (Suppl. 2): 256.
29. Pitchenik AE, Burr J, Laufer M, Miller G, Cacciatore R, Bigler WJ, et al. Outbreaks of drug-resistant tuberculosis at AIDS centre. *Lancet* 1990; 336: 400-401.
30. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health care workers and HIV-infected patients in an urban hospital - Florida. *MMWR* 1990; 39: 718-772.
31. Center for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40: 585-591.
32. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Williams J, Dordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1514-1521.
33. Centers for Disease Control. National action Plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41: RR-11: 5-8.
34. Fischt MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, Poblete RB, Moreno JN, Reyes RR, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 177-183.
35. Clancy L. Transmisibilidad de la tuberculosis. *Bol Unión Int Tuberc Enf Resp* 1990, 65:77-78.
36. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittsadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air tuberculosis ward. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:511- 525.
37. Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 125- 132.
38. Caminero JA. Origen, presente y futuro de la resistencias en tuberculosis. *Archivos de bronconeumología* 2001; Vol 37, Num 1. 35-42.
39. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1062-1071.
40. Dannenberg AM. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S369-S378.
41. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Schmidheini T, Bodmer T. Direct, automated detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2054-2058.
42. Ohno H, Koga H, Kuroita T, Tomono K, Ogawa K, Yanagihara K, et al. Rapid prediction of rifampin susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2057-2063.
43. Morris S, Bai G, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1995; 171: 954-960.
44. Williams DL, Waguespack C, Eisenach K, Crawford JT, Portaels F, Salfinger M, et al. Characterization of rifampin-resistance in pathogenic mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2380-2386.
45. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-593.
46. Kelley CL, Rouse DA, Morris SL. Analysis of *aphC* gene mutations in isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2057-2058.
47. Sreevatsan S, Pan X, Zhang Y, Deretic V, Musser JM. Analysis of the *oxyR-ahpC* region isoniazid resistant and -susceptible *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 600- 606.
48. Mdluli K, Slayden RA, Zhu Y, Ramaswamy S, Pan X, Mead D, et al. Inhibition of a *Mycobacterium tuberculosis* beta-ketoacyl ACP synthase by isoniazid. *Science* 1998; 280: 1607-1610.
49. Telenti A, Honore N, Bernasconi C, March J, Ortega A, Heym B, et al. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a blind study at reference laboratory level. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 719-723.
50. Caminero JA. Transmisibilidad y patogenia de la tuberculosis multirresistente. *XV Congreso Centroamericano y del Caribe de Neumología.* Managua, Nicaragua, 15 de Marzo del 2000.

DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI VIRUS DE HEPATITIS C EN FAMILIARES DE PORTADORES



Dr. José Hipólito Vilar

Profesor I Cátedra de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina

Otro trabajo publicado: Vilar JH, Soto Oca O, Pajor N, Martínez RMT de, Lanari-Zubiaur FJB: «Determinación secuencial de anticuerpos contra el VHE», *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 30(3):155-159, 2000

Corrientes, Argentina. (**especial para SIC**)

Conocer la difusión del virus de la hepatitis C en familiares de portadores tiene interés por cuanto, cuando más temprano se realice el diagnóstico, más precozmente se puede realizar un tratamiento.

RESUMEN

Conocer la difusión del HCV en familiares de portadores continúa presentándose como un tema de interés. Realizamos la pesquisa de anti-HCV en 270 familiares de distinto grado de 80 pacientes serológicamente positivos para el virus de la hepatitis C. Detectamos sólo 3 personas con anticuerpos para este virus (1.11%). Los resultados nos llevan a pensar en que no hay diferencias con la bibliografía en cuanto a las formas de transmisión en lo que respecta a la existencia de modos no transfusionales que deben ser tenidos en cuenta.

INTRODUCCION

Teniendo en cuenta las publicaciones referidas a la trasmisión del virus de la hepatitis C (HCV), se concluye que la forma más usual de contagio es la vía parenteral.¹⁻² La transmisión por contagio sexual y perinatal es considerablemente menor, en relación con la producida por el virus de la hepatitis B.²⁻³ Por lo expresado anteriormente, continúa siendo de interés conocer la difusión familiar de HCV en familiares de portadores, ya que estudios epidemiológicos dan, por ejemplo en España, de 2% a 3% de la población con evidencias serológicas de infección por este agente.⁴ En un trabajo realizado por nuestro grupo¹² se analizaron 270 familiares de 80 pacientes serológicamente positivos provenientes de centros de hemodiálisis y pacientes hemofílicos.

De los pacientes que han recibido transfusiones en algún momento de su vida y que se contagian del virus de la hepatitis C, el 80% puede ir a la cronicidad, y de éstos el 80% tiene mayor riesgo, a largo plazo, de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.² Actualmente, al disponer de marcadores de la infección, se ha visto que el HCV es el responsable del mayor número de hepatopatías crónicas de origen viral en el mundo occidental. Y a medida que aumenta la sensibilidad de las técnicas, aparecen marcadores de infección en personas asintomáticas o con otras entidades clínicas no relacionadas con una hepatitis viral, como el síndrome de Sjögren o liquen plano, entre otras.

Resulta claro entonces, que conocer la difusión del virus de la hepatitis C en familiares de portadores tiene interés por cuanto, cuando más temprano se realice el diagnóstico, más precozmente se puede realizar un tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Para conocer la difusión del virus de la hepatitis C en familiares de portadores y en base a la variada bibliografía relacionada al diagnóstico serológico del HCV, se utilizó como prueba el test de ELISA de segunda generación Abbott Illinois, EE.UU.

Se incluyeron en la encuesta 270 contactos familiares de 80 pacientes serológicamente positivos provenientes de centros de hemodiálisis y pacientes hemofílicos.

De los 80 pacientes portadores del HCV, 68 se habían contagiado aparentemente por transfusiones de sangre; uno de los pacientes bajo diálisis era personal sanitario y 11 no tenían antecedentes de transfusiones.

Todos los datos obtenidos de los familiares de portadores fueron extraídos por encuesta programada, cuyos parámetros fueron: edad, sexo, grado de relación familiar, uso de drogas intravenosas, hábitos sexuales, transaminasas, y anti-HCV por test de ELISA Abbott de segunda generación.

Además se tuvo en cuenta 5 683 donantes voluntarios de sangre, a quienes se le practicó el mismo método serológico en el momento de la donación, pero sin realizarle encuesta, incluyéndoselo como grupo de incidencia de marcadores de infección del virus de hepatitis C en la población general.

RESULTADOS

De los convivientes en estudio se obtuvo positividad del anti-HCV en tres personas de los 270 familiares (1.11%). Ninguno pertenecía a grupo de riesgo (homosexuales, hemodializados, personal sanitario, drogadictos) o al menos negaron serlo.

En cuanto a la distribución entre los contactos familiares, la pareja sexual fue positiva en 2 casos del total, y 1 hijo de la madre portadora. En lo que respecta a donantes voluntarios de sangre, se obtuvo positividad en 11 personas de 5 683 (0.1%).

DISCUSION

Las vías de transmisión más frecuentes del HCV es la percutánea, a través de la administración de productos sanguíneos, órganos donados, punciones con agujas contaminadas.¹⁻⁵ Sin embargo, hay otras formas de transmisión, como perinatal, sexual u ocupacional, tal como lo expresan algunas publicaciones.^{5,7} La prevalencia mundial entre donantes voluntarios de sangre varía entre 0.3% y 1.5%.² En EE.UU. la prevalencia es de 0.6%.⁸ En la población que nosotros estudiamos, la incidencia en los donantes de sangre fue de 0.19%.

Habría una relación importante entre el número de productos sanguíneos recibidos y el riesgo de infectarse por HCV, como ocurre con los pacientes hemofílicos. Se comprobó que en los que reciben más de 100.000 unidades de crioprecipitados por año, la tasa de infección fue de 76%, mientras que en aquellos que requirieron menos, fue de 46%.³ Esto nos obliga a tener en cuenta que entre los puntos a considerar en los pacientes portadores del HCV se encuentra una estimación de los productos sanguíneos recibidos (factor que no hemos considerado en nuestro trabajo por carecer de archivos adecuados). En cuanto a la población de hemodializados, se considera que el 70% presenta hepatitis aguda por HCV en algún momento de su tratamiento dialítico, y generalmente se los identifica en estados crónicos.

Por su parte, el personal sanitario que tiene contacto con sangre o sus productos presenta riesgo incrementado de contraer HCV. El riesgo es estimado en 18%.

En cuanto al uso de drogas intravenosas, es elevada la incidencia de infección por HCV,⁹ pero en la población objeto del presente trabajo negaron todos estos antecedentes.

La tasa de prevalencia de infección en individuos que la contrajeron por relaciones sexuales se calcula en 4%, según diferentes trabajos;¹⁰ en nuestro estudio tuvo resultado positivo el 2.5% ya que eran pareja sexual de la población afectada. Es importante considerar el número de parejas sexuales y la concomitancia con infección por HIV, que no estuvo presente en el estudio, pero que es interesante valorar.

Un individuo era hijo de madre portadora (2.7%). Sabiendo que la transmisión perinatal es del 7% aproximadamente. En más del 40% de portadores de HCV no se identifica la vía de infección; estos casos se denominan *esporádicos*, y podrían haberla adquirido por vía percutánea, exposición mucosa o por vías no tradicionales como tatuajes o incluso contacto casual en un ámbito familiar; trabajos realizados en Japón demostraron una tasa de infección de familiares de portadores del 8.8%, aparentemente por las vías no tradicionales antes citadas.^{2,5} Es importante destacar que se deberían evaluar los títulos de HCV en otros fluidos corporales además del plasma, como saliva y semen; en el estudio realizado por Fried y colaboradores no detectaron por HCV-ARN en portadores crónicos, pero otras experiencias demuestran que está presente en el semen y otras en la saliva.¹⁰ Estos resultados nos llevaron a pensar que no hay diferencias con respecto al resto del mundo en cuanto a las formas de transmisión del HCV y que deberían tomarse medidas que conduzcan a educar a la población sobre las formas de contagio, así como también instruir a los dirigentes de la salud y cuidadores sobre las formas de evitar la difusión del virus, ya que otras vías como saliva, semen o contacto familiar pueden ser responsables del contagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Suou T, Tanaka H, Miura K et al: Age at infection of Hepatitis C Virus and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Digestion*, 1998, 59 (suppl 3) pag. 33 World Congress of Gastroenterology. September 6- 11 Vienna, Austria
2. Epidemiología e Historia Natural del virus de la Hepatitis C. IX simposio Internacional Triannual sobre Hepatitis Vírica y Enf Hepática. Abril 21-25 de 1996, Roma, Italia. Pag 16 Diamond GA. *Lim. Assur. AM. J. Cardiol.* 1989; 63:99-100
3. Rizzeto M, Weiland T. Prevalencia e Incidencia de la Infección y Enfermedad por VHC. *Com. Europea de Salud Pública.* Luxemburgo, 14 de febrero de 1994, pag. 5-10
4. Civeira Murillo MP. Marcadores serológicos para el diagnóstico de la Infección por el Virus de la Hepatitis C. *Gastroenterología.* Mayo 1993, Vol. 16; Nº 5: 336-338
5. Owucki, M.J., and Balistreri, W., The hepatitis C Virus: Identification, Epidemiology and Clinical Controversies *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* Vol 20: 254-256. 1995
6. Barrera JM, Bruguera M, Guadalupe Ercilla M, et al: Persistent Hepatitis C Viremia After Acute self-Limiting Post-Transfusion Hepatitis C. *Hepatology*, Mar 95: 269-644
7. Van der Poel LI. VHC y Hepatitis Post-transfusional: Diagnóstico del VHC en Receptores y Donantes de sangre. *Gastroenterol. Y Hepatol.* Mayo 1993, Vol 16: 332-335
8. Enfermedades del Aparato Digestivo: Hepatitis Vírica. *Medicine* Nº 5, julio 1997: 185-187
9. Castro A, Pereiro C, Pedreira JD. et al: Prevalencia de los Virus de Hepatitis y Significación Clínica de la Infección por VHC en Usuarios de drogas por Vía Parenteral. *Gastroenterol. Y Hepatol.* Mayo 1993, Vol. 16; Nº 5: 287-291
10. Olaso V, Córdoba J, Verdú RC. ARN-VHC en la saliva de pacientes con Hepatitis Crónica C. *Gastroenterol. Y Hepatol.* Mayo 1993. Vol 16; Nº 5: 303-308
11. Declaración de Consenso Latino Americano de Hepatitis C. Bs.As. Argentina 17 de septiembre de 1996.
12. Vilar, JH, Rivera, MA, Rodríguez, A., Valenti, SM, Martínez, R.T. Lanari- Zubiaur, FJB. Determinación de Anti-HC en familiares de portadores , como pesquisa de Nuevos Casos. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* Vol. 5 Nov. 2000:497.500

INFECCIONES POR *Scedosporium apiospermum* Y *Scedosporium prolificans* ORIGINADAS POR CONFUSIONES DIAGNOSTICAS OCASIONALES. DIFICULTAD EN SU TRATAMIENTO

Columnista Experto de SIIC
Prof Dr. Nuri Kiraz, MD

Department of Microbiology, Osman Gazi University, Faculty of Medicine, Eskisehir, Turquía.

en colaboración con

Ayhan Yücel (Prof. Dr. MD) y **A. Serda Kantarcioglu (Dr. PhD)**, del Department of Microbiology, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

Otro trabajo publicado: Kiraz N, Gülbas Z, Akgun I, Uzun O: «Lymphadenitis caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent patient», *Clinical Infectious Diseases* 32:59-61, 2002.

Istanbul, Turquía (**especial para SIIC**)

Los autores analizan las características significativas de los hifomicetos del género *Scedosporium* , que pueden causar infecciones invasivas en huéspedes inmunocompetentes e inmunosuprimidos, y describen las dificultades terapéuticas.

RESUMEN

Los hifomicetos del género *Scedosporium* incluyen dos especies importantes desde el punto de vista médico, cuyos nombres han sido modificados en varias oportunidades. *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* pueden causar infecciones invasivas en huéspedes inmunocompetentes e inmunosuprimidos y, en tejidos, son indistinguibles de otros hongos filamentosos. La confusión *in vitro* puede atribuirse al elevado polimorfismo y a la abundancia de sinanamorfos y teleomorfos. Las infecciones causadas por *Scedosporium* spp son difíciles de tratar por su resistencia intrínseca o su menor susceptibilidad a los antifúngicos comunes como anfotericina B. En el trabajo se analizan las

características significativas de estos microorganismos, su importancia clínica y la sensibilidad de *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* a los antifúngicos, así como las grandes dificultades en el diagnóstico clínico y de laboratorio preciso y en el monitoreo del tratamiento.

Palabras clave: *Pseudallescheria*, *Scedosporium*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, micosis refractaria.

ABSTRACT

The hyphomycetes genus *Scedoporium* includes two medically important species whose names have undergone several changes. *Scedosporium apiosermum* and *Scedosporium prolificans* may cause invasive infections in both immunocompromised and immunocompetent hosts and in tissue, they are indistinguishable from other filamentous fungi. In vitro, the morphological confusion can be attributed to high polymorphism and abundance of (syn)ana- and teleomorphs. Infections caused by *Scedosporium* spp are difficult to treat because of its intrinsic resistance or reduced susceptibility to common antifungal drugs such as amphotericin B. This paper is focused on the significant characteristics, infections and antifungal susceptibility of *Scedosporium apiosermum* and *Scedosporium prolificans* due to serious difficulties in both accurate clinical and laboratory diagnosis, as well as in monitoring medication.

Key words: *Pseudallescheria*, *Scedosporium*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, refracter mycosis.

Los hifomicetos del género *Scedosporium* incluyen dos especies importantes desde el punto de vista médico cuyos nombres han sido modificados en varias oportunidades. El artículo pone énfasis en los hallazgos típicos de estos gérmenes, en las infecciones que originan y en la susceptibilidad de *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* a los antimicóticos.

***Scedosporium apiospermum*(SACCARDO) CASTELLANI & CHALMERS 1919**

El *Scedosporium apiospermum* se aisló por primera vez en un paciente del doctor Tarrozi en 1909, en Italia. Saccardo propuso la denominación del género *Scedosporium*, pero no lo describió. Posteriormente, en 1911, el germen se aisló como *Monosporium apiospermum*, nombre que se empleó ampliamente. Sin embargo, esta denominación fue considerada ilegítima por Hughes y actualmente se acepta que la denominación correcta de dicha especie es la de *Scedosporium apiospermum*.¹⁻³ Luego de la descripción de Castellani, en 1922, Shear describió el agente etiológico de un micetoma de pie como el ascomiceto *Allescheria boydii*. Malloch, en 1970, lo reclasificó bajo el género *Petriellidium* como *P. boydii*. Posteriormente se comprobó que el género *Petriellidium* era sinónimo del género descrito con anterioridad por Negróni y Fisher, *Pseudallescheria*. En 1944, Emmons demostró los ascocarpos fértiles y los ascosporos mediante la transferencia continua del esclerocio, con lo cual se confirmó que los dos hongos eran las dos fases, anamorfa y teleomorfa, de una especie.¹⁻³ A menos que se confirme la falta de estadio sexual debería utilizarse la denominación de *Scedosporium apiospermum*. El hongo fue descrito bajo diversos nombres antes de la década del 40 (*Monosporium sclerotiale* por Peper en 1914, *Aleurisma apiospermum* por Montpellier y Gowillen en 1921, como *Glenospora clapiéri* por Catanei en 1927, *Endiella americana* por Delamare y Gatti en 1929 y como *Acromoniella lutea* por Aréa Lealo y Lobo en 1940).¹⁻⁴ *P. boydii* tiene dos anamorfos: (i) sinanamorfo *Graphium eumorphum* Sacc. y (ii) sinanamorfo *Scedosporium apiospermum* (Sacc.) Sacc.⁴ *Graphium eumorphum* Sacc. produce synnemata erectas, claviformes y conidios subhialinos o de color marrón débil de 6-12 x 3.5 a 4 µm a partir de células elongadas.

Las células conidiógenas *Scedosporium apiospermum* (Sacc.) Sacc. también se forman a partir de hifas no diferenciadas, cilíndricas, que producen cabezas viscosas de 1 célula, de pared lisa, subhialinas a marrones, subesféricas a elongadas de 6-12 x 3.5 a 6 µm que se hinchan y se tornan marrones con pared gruesa después de la liberación; los conidios a veces son sésiles.⁴ Los conidios de *S. apiospermum* y de *G. eumorphum* están típicamente truncadas en su base.

Los conidios de *S. apiospermum* se forman habitualmente de manera única en los conidióforos mientras que los de *G. eumorphum* se agrupan en el ápice de cada synnema. *Scedosporium*, *Graphium* o ambas formas pueden estar presentes en el mismo aislamiento.⁵ El tipo *Scedosporium* es la forma predominante y se caracteriza por aleurioconidios solitarios o conidios anélidos que se producen en forma terminal o lateral en la hifa conidiógena.³ En la literatura reciente,⁴ los teleomorfos del género *Scedosporium* pertenecen a los géneros *Pseudallescheria* y *Petriella* (*Ascomycota*, *Euascomycetes*, *Microascales*: *Microascaceae*). Las características distintivas de ambos géneros incluyen las colonias de *Pseudallescheria* en agar con avena (Oat meal, OA) de crecimiento rápido a 30 °C, algodonosas a lanosas, inicialmente blancas que se tornan marrón pálido. El hongo es homotálico y muchas cepas producen cleistotecia de 100 a 200 µm de tamaño, membranosas, esféricas y amarillentas habitualmente en medios nutritivos desfavorables como agar maíz o agar de papa y dextrosa. Los asci son subesféricos con 8 esporas. Los ascosporos tienen 1 célula con forma

de limón, de pared lisa y de marrón oro. Muchos ascospores llevan gotas internas de grasa que los puede distinguir de las esporas asexuales. Otro hallazgo que distingue los ascospores de las esporas asexuales es la falta de una base truncada en los primeros.

El otro teleomorfo de *Scedosporium*, *Petriella*, produce colonias umbilicadas en OA, blancas con manchas grises que rápidamente se tornan granulares por la producción de peritecio membranoso, esférico, amarronado con un ostiolo central en el cuello corto apical cubierto por pelos rígidos de pared lisa. Los asci son ovoideos o claviformes amplios, con 8 esporas evanescentes de 21-25 x 12-15 µm. Los ascospores son de una célula, fusiformes, ligeramente aplanados en un lado, marrón rojizo de 8-10.5 x 5-6 µm con dos poros germinales discretos.⁴ Desde el punto de vista patogénico, *Scedosporium* y su teleomorfo *P. boydii* pueden ocasionalmente ser causa de infecciones invasivas en huéspedes inmunocomprometidos e inmunocompetentes. En delfines cautivos se ha descrito también una infección subcutánea mixta originada por *Petriella*.⁴ En un modelo murino de infección diseminada⁶ se observó que dos cepas clínicas de *S. apiospermum* fueron menos virulentas que 8 cepas de *S. prolificans* de distintas fuentes clínicas y ambientales a pesar de la falta de diferencias significativas entre las cepas de diversas áreas geográficas o de distinta forma de enfermedad.

Según la información más reciente y los datos provenientes de estudios de biología molecular, pueden distinguirse las siguientes especies: (i) *Scedosporium prolificans* (Hennebert & Desai) Guého & de Hoog, (ii) *Scedosporium* anamorfo de *Petriella setifera*, (iii) *Scedosporium* anamorfo de *Pseudallescheria boydii*, de Hoog sugirió una clave para la identificación sobre la base de las células conidiógenas y los conidios.

Claves morfológicas distintivas de *Scedosporium*

1a	Células conidiógenas cilíndricas, libres o intercaladas	
1b	Células conidiógenas con base distendida, luego con ordenamiento tipo cepillo	<i>S. prolificans</i>
2a	Conidios hialinos de pared fina a menudo con base papilar	<i>S. anamorfo de Petriella setifera</i>
2b	Conidios que se tornan marrón pálido con base truncada	<i>S. anamorfo de Pseudallescheria boydii</i>

***Scedosporium prolificans* (HENNEBERT & DESAI) GUÉHO & DE HOOG 1991**

En 1984, Malloch y Salkin describieron una nueva especie de *Scedosporium*, *S. inflatum*, originariamente aislado de un niño con osteomielitis. Guého y de Hoog, basándose en la taxonomía genómica (reasociación ADN/ADN, porcentaje G+C) y los aspectos culturales de las numerosas cepas de *Scedosporium* y *Pseudallescheria* encontraron que *S. inflatum* era idéntica a *Lomentospora prolificans* de Hennebert y Desai en 1974. Propusieron la nueva denominación *S. prolificans* (Malloch & Salkin) Guého & de Hoog en 1991.⁷ Las colonias en OA a 30 °C se ven expandidas, aplanadas, húmedas con una red de micelio aéreo, grisáceas a negruzcas. Las células conidiógenas se agregan localmente en pequeños cepillos en forma de matraz a menudo con una larga y discreta zona anélida. A lo largo de las hifas pueden surgir conidios más oscuros y distendidos. Los conidios tienen una pared lisa y se agregan en cabezas densas y viscosas que rápidamente adquieren una pared más gruesa y se tornan marrones o verdosos de 3-7 x 2-5 µm.⁴ Las cepas de *S. prolificans*, cuando se aíslan del enfermo pueden identificarse por la apariencia macroscópica (aparición inicial de levadura con micelio aéreo escaso) y por las características microscópicas (hifas tabicadas y anélicos en forma de botella con conidios ovales de base truncada).⁸ Además, *S. prolificans* carece de conidios tipo *Graphium* y no se ha encontrado un teleomorfo.³ *S. prolificans* no crece en medios con cicloheximida.³ De Hoog y colaboradores⁹ verificaron este hecho y demostraron que *S. prolificans* no podía crecer en presencia de cicloheximida mientras que la sensibilidad de *P. boydii* era variable al aplicar la prueba de sensibilidad en medio líquido. Las cepas de *S. prolificans* difirieron de *P. boydii* y de su anamorfo por su incapacidad de metabolizar sucrosa, ribitol, xilitol y L- arabinitol.⁹ *S. prolificans* a veces simula *Scopulariopsis brumptii* ya que ambos son oscuros y producen anélicos con base ensanchada. *S. brumptii*, sin embargo, produce conidios secos en cadenas mientras que los primeros producen conidios húmedos redondos.^{3,4} *S. prolificans* está estrechamente relacionado con *P. boydii* según la morfología de anamorfo. La confusión morfológica puede atribuirse al elevado polimorfismo y a la abundancia de sinanamorfos y teleomorfos.^{4,9} Se efectuaron estudios de genética molecular para obtener una definición precisa. Los marcadores diagnósticos basados en espaciadores transcritos internos (ITS) fueron desarrollados por Wedde y colaboradores;¹⁰ las secuencias de subunidades pequeñas (SSU) fueron realizadas por Issakainen y colaboradores.^{11,12} Más aún, Reiner y colaboradores¹³ realizaron el árbol filogenético de *Pseudallescheria boydii*, relacionado con especies de *Graphium*, *Petriella* y *Scedosporium* según las secuencias alineadas ITS1-2 rDNA;

a partir de los datos moleculares se constató variabilidad considerable de las especies. *S. apiospermum* y su teleomorfo *P. boydii* se encuentran comúnmente en suelo, abono y agua contaminada.⁴ *S. prolificans* se observa en tierra cálida del interior de las viviendas, como en plantas en macetas o en recipientes de vidrio. En el organismo tiene predilección por el cartílago y hueso. Frecuentemente se lo aísla de lesiones cutáneas y subcutáneas y en enfermos inmunocomprometidos puede haber diseminación fatal.⁴ La piel es la principal puerta de entrada. El implante traumático del organismo en el tejido subcutáneo se asocia con la formación de micetoma.¹⁴ *S. apiospermum* es la causa más frecuente de micetoma micótico en las regiones templadas.³ Asimismo, se ha referido un caso de linfadenitis atribuible al implante traumático.¹⁵ Ocasionalmente, en pacientes inmunocomprometidos se refirió infección sistémica, sinusitis,¹⁶ absceso cerebral,¹⁷ meningitis,¹⁸ meningoencefalitis,¹⁹ artritis y osteomielitis,^{16,20-22} endocarditis,²³ fungemia,²⁴ infecciones pulmonares,^{25,26} infección de la córnea²⁷ y micetoma,²⁸ que pueden ocurrir luego de la introducción traumática del hongo o por la diseminación a partir de los pulmones. En un enfermo con sida terminal se documentó un caso de otitis externa maligna causada por *S. apiospermum*.²⁹ Aunque la mayoría de las infecciones diseminadas ocurren en huéspedes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con neutropenia o en tratamiento inmunosupresor por trasplante de órganos sólidos, la inmunosupresión no es un prerrequisito para que ocurra infección invasiva. En un centro médico de los Estados Unidos se identificaron 23 pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos con infección por *S. apiospermum* en un período de 13 años. La incidencia fue mayor en pacientes que recibieron trasplante de pulmón en comparación con el de otros órganos.³⁰ Muchas cepas aisladas de *P. boydii* no forman cleistocicio a menos que crezcan en agar maíz o agar con papa y dextrosa. Además, algunas cepas no producen el estadio sexual sea cual sea la característica del cultivo. En función de este hecho, algunos de los casos posiblemente fueron referidos como infecciones por *S. apiospermum*.³ Los laboratorios que conservan colecciones de hongos de la especie *S. apiospermum* aislados antes de 1984 probablemente podrían reclasificar un número significativo de estas cepas como *S. prolificans*.⁸ El diagnóstico también se complica porque los hallazgos clínicos y la histopatología de *Scedosporium* spp son similares a las de especies de *Aspergillus*, *Fusarium* spp u otros hifomicetes hialinos.³¹⁻³³ En varios países, como los Estados Unidos, España y Australia, se han descrito infecciones por *S. prolificans* luego de haber sido consideradas por *S. inflatum* en 1984. Si bien la mayoría de las cepas aisladas se obtuvieron a partir de infecciones en el hombre, se documentaron casos de infección en caballos y gato¹ y se refirió una osteomielitis canina.⁴ *S. prolificans* se aisló de una planta en recipiente (*Chlorophytum nodosum*),¹ los floreros de un hospital, de una muestra de aire de una sala de hospital en la cual estaba internado un paciente con el hongo y en excrementos de pollo.⁸ En pacientes inmunocompetentes, la infección por lo general es localizada mientras que en enfermos inmunosuprimidos suele diseminarse.^{8,34} *S. prolificans* también se aisló de oído externo y esputo de pacientes sin enfermedad aparente - recuperación del hongo en esputo de dos enfermos con sida sin evidencia de infección.³⁴ La colonización, particularmente del sistema respiratorio, se observó en enfermos con fibrosis quística o sida y en los receptores de trasplante de hígado o pulmón.⁸ En huéspedes inmunocompetentes e inmunosuprimidos se describieron infecciones superficiales y profundas por *S. prolificans* que incluyen infección cutánea, ungueal, ocular, pulmonar y osteoarticulares, endocarditis, peritonitis y meningoencefalitis.⁸ Una revisión retrospectiva³⁵ en 15 enfermos que mostraron cultivos positivos de *S. prolificans* entre 1990 y 2000 indicó que 8 de los pacientes tenían fibrosis quística, 5 presentaban leucemia con neutropenia y 2 eran huéspedes inmunocompetentes con infección cutánea y endocarditis. La evolución fue favorable en el individuo sin compromiso inmunológico e infección cutánea pero el enfermo con endocarditis falleció 4 días después del inicio de la terapia antifúngica.

En el pasado, frecuentemente los agentes etiológicos inducían la generación de una nueva taxonomía ya que no se reconocía su identidad con otras especies. Es por ello que la literatura tiene un número considerable de *ghost taxa* en géneros divergentes como *Acremonium*, *Cephalosporium*, *Graphium*, *Madurella* y *Verticillium* que probablemente sean idénticos a *P. boydii*.¹³ Por el momento, el tratamiento óptimo de infecciones por *S. apiospermum* y *S. prolificans* se desconoce.³⁴ Sin embargo se recomienda el debridamiento y la eliminación del tejido necrótico -cuando es posible- y la terapia antimicótica.^{30,36,38} No obstante, las indicaciones de cirugía son limitadas y aún no se ha establecido la dosis y la duración del tratamiento. Los resultados con las diversas opciones terapéuticas han sido variables y el pronóstico depende, en gran medida, del estado inmune del huésped, de la extensión de la infección y de la posibilidad de eliminar quirúrgicamente el tejido infectado.^{21,36,37,39} En 1988, Rippon¹ sugirió que la evolución fatal es común en pacientes inmunocomprometidos. Desafortunadamente aún no se dispone de un tratamiento eficaz para las infecciones diseminadas.⁸ Se conoce poco la susceptibilidad de *Scedosporium* spp a los agentes antimicóticos.^{36,40} Estudios recientes mostraron que las drogas antifúngicas tienen poca actividad frente a especies *in vitro*.^{36,41} En la literatura clásica existen algunas generalizaciones mientras que en los trabajos más recientes suelen emplearse combinaciones sinérgicas o nuevos fármacos antimicóticos. Muchas cepas de *S. apiospermum* son resistentes a la anfotericina B y las infecciones causadas por este hongo deben ser tratadas con drogas del grupo azol, como miconazol parenteral (MCZ) o ketoconazol oral (KTZ) (400 a 600 mg por día). El itraconazol (ITZ) en dosis de 400 mg

diarios también fue eficaz en algunos enfermos.^{14,34} Se ha investigado la posibilidad de terapia combinada y algunos estudios *in vitro* revelaron que la combinación de terbinafina (TRB) con ITZ se asocia con actividad sinérgica frente al hongo.⁴² Las drogas más nuevas, como voriconazol (VRZ) tienen eficacia *in vitro* ligeramente superior a la de los antimicóticos tradicionales y podrían ser de utilidad en el tratamiento de estos enfermos.⁴⁰ Un estudio de susceptibilidad realizado en 15 cepas de *S. prolificans* mostró resistencia de todas ellas a las drogas evaluadas.

Entre los fármacos, el ITZ fue el de menor concentración inhibitoria mínima (MIC); 8 cepas tenían una MIC de 8 µg/ml.⁸ De Hoog y colaboradores⁴ analizaron los resultados de los estudios de sensibilidad realizados entre 1997 y 2000: para 33 cepas de *S. prolificans*, la MIC de MCZ osciló entre 0.25 a 16 µg/ml, MIC₉₀ > 4; para 20 cepas de *S. prolificans*, la MIC de TRB estuvo en el espectro de los 0.5 a 64 µg/ml, MIC₉₀ > 2 y para 19 cepas de *S. prolificans*, la MIC de VRZ estuvo entre 1 y 32 µg/ml, MIC₉₀ >2. Los resultados demuestran gran variabilidad en la susceptibilidad de las diversas cepas frente a MCZ, TRB y VRZ, que parecen alternativas promisorias. No obstante, la terapia de estas infecciones habitualmente se asocia con una evolución clínica desfavorable. Un estudio³⁶ abarcó 16 enfermos con infecciones profundas por *S. prolificans* (14 de ellos con neutropenia), tratados con antimicóticos (AMB, n: 9; AMB más flucitosina, n: 1; AMB más ITZ, n: 2; AMB liposomal más ITZ, n: 1; AMB más fluconazol, n: 1; otros dos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos). Dos enfermos sobrevivieron en coincidencia con la recuperación hematológica y 14 (87.5%) murieron en un lapso promedio de 4 días luego del cultivo final (rango de 0 a 60 días). Los autores remarcaron la necesidad urgente de disponer de nuevas opciones farmacológicas.³⁶ En base a toda la información disponible, concluimos en que las infecciones causadas por *Scedosporium* spp se asocian con una gran dificultad diagnóstica (clínica y de laboratorio) así como con el monitoreo de la terapia. El pronóstico esencialmente depende del estado inmunológico del paciente y se pone de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para manejar enfermos con infecciones producidas por diversas cepas de *Scedosporium*.

BIBLIOGRAFIA

1. Rippon JW. Medical mycology. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988: 651-680.
2. Emmons CW, Binford CH, Utz JP, Kwon-Chung KJ. Medical Mycology. Philadelphia 1977: 437.
3. Kwon Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia; Lea and Fabinger, 1992: 678-694.
4. De Hoog GS, Guarro J, Gené JL, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi. 2nd edition. Centraal Bureau voor Schimmelcultures, Universitat Rovira i Virgili, Utrecht/Reus, 2000: 301-302; 305-309; 899-901.
5. St-Germain G, Summerbell R. Identifying Filamentous Fungi. Clinical Laboratory Handbook. 1st ed. Star Publishing Company, Belmont. 1996: --
6. Ortoneda M, Pastor FJ, Mayayo E, Guarro J. Comparison of the virulence of *Scedosporium prolificans* strains from different origins in a murine model. J Med Microbiol 2002; 51: 924-928.
7. Collier L, Balows A, Sussman M (Eds). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. v.4 Ajello L, Hay RJ (v. Eds). Medical Mycology. 9th edition. London: 2000: 19; 517-518.
8. Idigoras P, Pérez-Trallero E, Pifheiro L, Larruskain J, Lopez-Lopatagui MC, Rodriguez N, Gonzales JM. Disseminated infection and colonization by *Scedosporium prolificans*: A review of 18 cases, 1990-1999. Clin Infect Dis 2002; 32: 158-165.
9. de Hoog GS, Marvin-Sikkema FD, Lahpoor GA, Gotschall JC, Prins RA, Gueho E. Ecology and physiology of *Pseudallescheria boydii*, an emerging opportunistic fungus. Mycoses 1994; 37: 71-78.
10. Wedde M, Müller D, Tintelnot K, De Hoog GS, Stahl U. PCR-based identification of clinically relevant *Pseudallescheria/Scedosporium* strains. Med Mycol 1998; 36: 61-67.
11. Issakainen J, Jalava J, Eerola E, Campbell CK. Relatedness of *Pseudallescheria*, *Scedosporium* and *Graphium pro parte* based on SSU rDNA sequences. J Med Vet Mycol 1997; 35: 389-398.
12. Issakainen J, Jalava J, Saari J, Campbell CK. Relationship of *Scedosporium prolificans* with *Petriella* confirmed by partial LSU rDNA sequences. Mycol Res 1999; 103: 1179-1184.
13. Rainer J, de Hoog GS, Wedde M, Graser I, Gilges S. Molecular variability of *Pseudallescheria boydii*, a neurotropic opportunist. J Clin Microbiol 2000; 38: 3267- 3273.
14. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection. Diagnosis and Management. 2nd ed. London: Blackwell Science; 1997: 220-222.
15. Kiraz N, Gülbas Z, Akgun I, Uzun O. Lymphadenitis caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent patient. Clin Infect Dis 2002; 32: 59-61.

16. Tadros TS, Workowski KA, Siegel RJ, Hunter S, Schwartz DA. Pathology of hyalohyphomycosis caused by *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*): an emerging mycosis. *Hum Pathol* 1998; 29: 1266-1272.
17. Baudrillard JC, Rousseaux P, Lerais JM, et al. Fungal mycotic aneurysms and multiple cerebral abscess caused by *Scedosporium apiospermum* of a case with review of the literature. *J Radiol* 1985; 66: 321-326.
18. Watanabe S, Hironaga M. An atypical isolate of *Scedosporium apiospermum* from a purulent meningitis in man. *Sabouradia* 1981; 19: 209-215.
19. Madrigal V, Alonso J, Bureo E, Figols FJ, Salesa R. Fatal meningoencephalitis caused by *Scedosporium inflatum* (*Scedosporium prolificans*) in a child with lymphoblastic leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 601-603.
20. Piper JP, Golden J, Brown D, Broestler J. Successful treatment of *Scedosporium apiospermum* suppurative arthritis with itraconazole. *Pediatr Infect Dis* 1990; 9: 674-675.
21. Wood GM, McCornack JG, Muir DB, et al. Clinical features of human infection with *Scedosporium inflatum*. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1027-1033.
22. Malekzadeh M, Overturf GD, Auerbach SB, Wong L, Hirsch M. Chronic, recurrent osteomyelitis caused by *Scedosporium inflatum*. *Pediatr Infect Dis* 1990; 9: 357-359.
23. Toy EC, Rinaldi MG, Savitch CB, Leibovitch ER. Endocarditis and hip arthritis associated with *Scedosporium inflatum*. *South Med J* 1990; 83: 957-960.
24. Simarro E, Martín F, Morales A, Sanz E, Pérez J, Ruiz J. Fungemia due to *Scedosporium prolificans*: a description of two cases with fatal outcome. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 645-647.
25. Tamm M, Malouf M, Glanville A. Pulmonary *scedosporium* infection following lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 189-194.
26. Greig JR, Kahn MA, Hopkinson NS, Marshal BG, Wilson PO, Rahman SU. Pulmonary infection with *Scedosporium prolificans* in an immunocompetent individual. *J Infect* 2001; 43: 15-17.
27. Del Palacio A, Pérez-Blasquez L, Cuerta MS, et al. Keratomycosis due to *Scedosporium apiospermum*. *Mycoses* 1991; 34: 483-487.
28. Castro LG, Belda-Junior W, Salebian A, Cuce LC. Mycetoma: a retrospective study of 41 cases seen in Sao Paulo, Brazil, from 1978 to 1989. *Mycoses* 1993; 36: 89-95.
29. Yao M, Messner AH. Fungal malignant otitis externa due to *Scedosporium apiospermum*. *Ann Otol Laryngol* 2001; 110: 377-380.
30. Castiglioni B, Sutton DA, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. *Pseudallescheria boydii* (*Anamorph Scedosporium apiospermum*). Infection in solid organ transplant recipients in tertiary medical center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 333-348. 02
31. Kleinschmidt-DeMasters BK. Central nervous system aspergillosis: a 20-year retrospective series. *Hum Pathol* 2002; 33: 116-124.
32. Lopez FA, Crowley RS, Wastila L, Valentine HA, Remington JS. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) infection in a heart transplant recipient: a case of mistaken identity. 1998; 17: 321-324.
33. McGuire TW, Bullock JD, Bullock JD Jr, Elder BL, Funkhouser JW. Fungal endophthalmitis. An experimental study with a review of 17 human ocular cases. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1289-1296.
34. Hospenthal DR, Bennett JE. Miscellaneous fungi and Prothoteca. In: Mandell GL, Bennett JG, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2000: 2272-2274.
35. Lopez L, Gaztelurrutia L, Cuenca-Estrella M, Monzon A, Baron J, Hernandez JL, Perez R. Infection and colonization by *Scedosporium prolificans*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 308-313.
36. Berenguer J, Rodriguez-Tudela J, Richard C, Alvarez M, Sanz MA, Gaztelurrutia L, Ayats J, Martinez-Suarez JV. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report of 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium prolificans Spanish Study Group. Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 256-265.
37. Maertens J, Lagrou K, Dewerd H, Surmont I, Verhoef GH, Verhaegen J, Boogaerts MA. Disseminated infection by *Scedosporium prolificans*: an emerging fatality among haemathology patients. Case report and review. *Ann Haemathol* 2000; 79: 340-344.
38. Wilson CM, O'Rourke EJ, McGinnis MR, Salkin EF. *Scedosporium inflatum*: clinical spectrum of a newly recognized pathogen. *J Infect Dis* 1990; 161: 102-107.
39. Gosbell IB, Morris ML, Gallo JH, et al. Clinical, pathologic and epidemiologic features of infection with *Scedosporium prolificans*: four cases and review. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 672-686.

40. Radford SA, Johnson EM, Warnock DW. In vitro studies of activity of voriconazole (UK-109,496), a new triazole agent, against emerging and less-common mold pathogens. *Antimicrob Agents and Chemother* 1997; 41: 841-843.
41. Cuenca-Estrella M, Ruiz-Diez B, Martínez-Suárez JV, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. Comparative in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. *J Antimicrob Agents* 1999; 43: 149-151.
42. Meletiadis J, Mouton JW, Rodríguez-Tudela JL, Meis JFGM, Verweij PE. In vitro interaction of terbinafine with itraconazole against clinical isolates of *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 470-472.

INFECCIONES POR VIRUS LA CROSSE EN TENNESSEE: UNA INFECCION EMERGENTE

Colaborador experto de SIC
Timothy F. Jones, MD



Deputy State Epidemiologist, Communicable and Environmental Disease Services, Tennessee Department of Health and Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, EE.UU.

en colaboración con

William Schaffner, MD. Professor and Chair, Department of Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville.

Otro trabajo publicado: Erwin PC, Jones TF, Gerhardt RR y cols: «La Crosse encephalitis in eastern Tennessee: Clinical, environmental and entomological characteristics from a blinded cohort study», *American Journal of Epidemiology*, 155(11):1060-1065, 2002

Nashville, EE.UU. (**especial para SIC**)

En los últimos años se informó un aumento generalizado de las enfermedades transmitidas por mosquitos en ese país. La aparición de la encefalitis por virus La Crosse nos recuerda, una vez más, la importancia de las medidas preventivas.

RESUMEN

El virus La Crosse es la causa más frecuente de encefalitis pediátrica por arbovirus en EE.UU. En 1997 se identificó un nuevo foco de actividad por el virus La Crosse en el este de Tennessee, un estado del sudeste de EE.UU. En esa región se han informado alrededor de 10 casos de encefalitis por este agente desde 1997. La baja prevalencia de anticuerpos contra el virus La Crosse en la población general sugiere que ha sido introducido recientemente en la región, y no que simplemente se lo ha identificado en determinada región. Un estudio con control de casos informó que un mayor número de actividades al aire libre, la vivienda cercana a árboles con huecos y la exposición al *Aedes albopictus* eran factores de riesgo para el desarrollo de encefalitis por virus La Crosse. Este agente, que sería transmitido por el *Aedes triseriatus* (mosquito de los huecos de los árboles) se aisló por primera vez en *Ae. albopictus* (el mosquito del tigre asiático) infectados naturalmente en Tennessee. Será importante estudiar si este nuevo vector contribuye a la propagación del virus. La identificación de diversos arbovirus en EE.UU. pone en evidencia la necesidad de crear una infraestructura de salud pública adaptable y con fondos suficientes para responder a las amenazas infecciosas tan cambiantes.

Palabras clave: La Crosse, encefalitis, California, arbovirus.

ABSTRACT

La Crosse virus is the most common arboviral cause of pediatric encephalitis in the United States. In 1997, a new focus of La Crosse virus activity was identified in eastern Tennessee, a state in the southeastern United States. Approximately 10 cases per year of La Crosse encephalitis have been reported from that region since 1997. A low prevalence of antibodies to La Crosse virus in the general population suggests that the virus has been newly introduced to the area, rather than simply newly recognized. A case-control study identified increased time outdoors, living near trees with holes, and exposure to *Aedes albopictus* as risk factors for developing La Crosse encephalitis. La Crosse virus, which is generally believed to be transmitted by *Aedes triseriatus* (the treehole mosquito) was isolated for the first time in naturally infected *Ae. albopictus* (the Asian tiger mosquito) in Tennessee. It will be important to study whether this new mosquito vector may be contributing to the spread of this virus.

The emergence of a number of arboviruses in the United States reinforces the need for an adequately funded, adaptable public health infrastructure to respond to continually changing infectious public health threats.

Key words: La Crosse, encefalitis, California, arbovirus.

INTRODUCCION

El virus La Crosse, uno de los bunyavirus del serogrupo California, es la causa más frecuente de encefalitis por arbovirus en pacientes pediátricos de EE.UU. Los mosquitos lo transmiten al ser humano y provoca enfermedad esencialmente en niños.

En el pasado, la encefalitis por virus La Crosse era una infección que predominaba en los estados de la franja norte del medio oeste norteamericano. Desde 1993 se registra un nuevo foco endémico en la región sudeste y la mitad de los casos informados en todo el país se producen en West Virginia.¹ En 1997, se informó un grupo de casos de encefalitis por virus La Crosse en pacientes pediátricos en el este de Tennessee.¹ Desde entonces, el virus aparenta ser endémico en la región.

El virus La Crosse se transmite al ser humano por la picadura de mosquitos infectados, en especial de los mosquitos de los huecos de los árboles en el este, el *Aedes triseriatus*. El mosquito de los huecos de los árboles se considera el reservorio primario del virus en la naturaleza.² Esta especie se reproduce en huecos naturales de los árboles, neumáticos viejos y otros envases fabricados por el hombre en los que se acumula agua. El *Ae. triseriatus* se alimenta activamente durante el día y tiene un radio de vuelo limitado.

Aunque anualmente se informan alrededor de 70 casos de encefalitis por virus La Crosse al Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU.,¹ se estima que cada año se producirían alrededor de 300 000 infecciones en seres humanos y que por cada caso informado se producen unas 1 000 infecciones asintomáticas o con síntomas leves.^{3,5} Las estimaciones de la relación entre infecciones inaparentes y aparentes en niños variaron entre 26:1⁵ y 1 500:1.⁴ En áreas muy endémicas, la seropositividad aumenta con la edad y la prevalencia de anticuerpos puede alcanzar el 35% al llegar a la vida adulta.⁶ La encefalitis por virus La Crosse es una enfermedad esencialmente pediátrica, 75% de los casos informados se producen en menores de 10 años y sólo 3% en mayores de 20 años.² Después de un período de incubación de 3 a 7 días, los niños a menudo desarrollan un pródromo leve, típico de muchas enfermedades virales, que incluye fiebre, cefaleas, malestar y vómitos. En la mayoría de los casos, la enfermedad sigue un curso no complicado, con resolución de los síntomas al cabo de 7 u 8 días. Se desconoce la proporción de infecciones sintomáticas que evolucionan a encefalitis o meningitis, ya que la mayoría de los casos con sintomatología leve probablemente no son detectados y no se comunican a las autoridades de salud pública. Se informó que entre el 6% y el 15% de los pacientes que se recuperaron de cuadros de encefalitis por virus La Crosse sufren convulsiones recurrentes.² La tasa de mortalidad de los casos es inferior a 1%.⁷ Es difícil distinguir a las infecciones por virus La Crosse de otras infecciones virales del sistema nervioso central. La mayoría no se diagnostica clínicamente. En las que se establece el diagnóstico, las manifestaciones varían desde enfermedades virales inespecíficas hasta meningitis aséptica o encefalitis evidente. Los síntomas más frecuentes de la infección del SNC por el virus La Crosse entre 40 casos informados en Tennessee entre 1997 y 2000 incluyeron fiebre (98%), cefaleas (98%), vómitos (78%), rigidez de nuca (40%), cambios de conducta (63%), fotofobia (53%) y alteración del estado de conciencia (60%). A menudo se producen convulsiones (40%). El recuento leucocitario promedio en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fue de 210 por mm³. La media de edad de los pacientes de Tennessee fue de 7.3 años; 95% de los casos de meningitis/encefalitis eran menores de 18 años y 65% eran varones.

Se requieren estudios de laboratorio específicos para establecer el diagnóstico de infección por virus La Crosse. La presencia de anticuerpos IgM específicos contra este agente en el LCR es diagnóstica. Los niveles séricos de anticuerpos IgM pueden permanecer elevados durante más de 9 meses en más de la mitad de los pacientes;⁸ por lo tanto, el diagnóstico serológico requiere la demostración de un cambio en el título de anticuerpos séricos (IgG o IgM) equivalente a cuatro veces el valor inicial. El diagnóstico también se confirma con la demostración de anticuerpos IgM específicos contra el virus La Crosse en LCR o suero mediante ensayo de inmunoenzima (ELISA) de captura. Los anticuerpos IgM en suero se confirman mediante la demostración de anticuerpos IgG en otro ensayo serológico (como neutralización o inhibición de la hemaglutinación).⁹

EPIDEMIOLOGIA EN TENNESSEE

En 1997 se informaron diez casos de encefalitis por virus La Crosse en el este de Tennessee.¹ En los 33 años anteriores sólo se habían informado 9 casos en todo el estado. Desde 1997, anualmente se han informado casos en la misma región (figura 1), con propagación gradual hacia el este (figura 2).

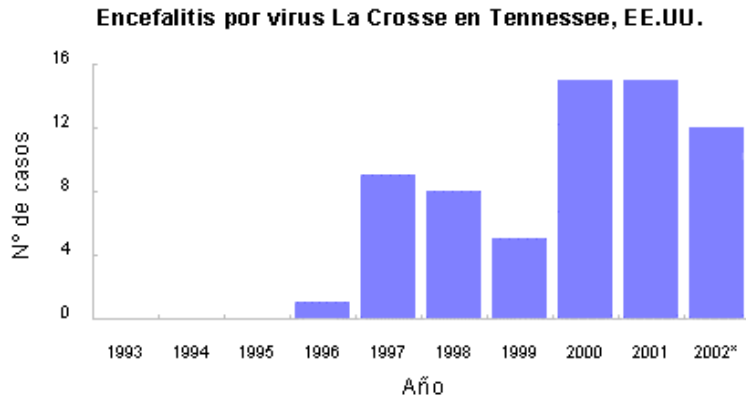


Figura 1. Número de casos de encefalitis por virus La Crosse informados en Tennessee, EE.UU. * Los datos del año 2002 son preliminares.

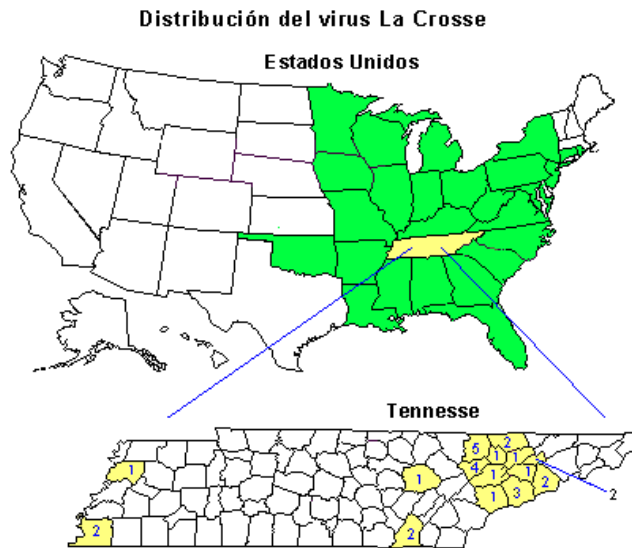


Figura 2. Distribución de los casos de encefalitis por virus La Crosse en EE.UU. Cada año se comunican, en promedio, 73 casos al Centro de Control y Prevención de Enfermedades. Se informaron casos en 27 estados; aquellos informados entre 1997 y 2001 en Tennessee se agruparon en forma predominante en la región oriental del estado.

En 1998 y 1999 se realizó un catastro serológico para detectar anticuerpos contra el virus La Crosse en muestras de suero obtenidas por el laboratorio estatal en el este de Tennessee.¹⁰ Sólo se detectaron evidencias de anticuerpos contra el virus La Crosse en 5 (0.5%) de 1 000 muestras de suero. Tres de estos 5 especímenes pertenecían a personas menores de 26 años. Los hallazgos indicaron que el virus La Crosse había sido introducido recientemente en la región, y no que se encontraba allí desde hacía muchos años pero no había sido identificado.

Para comprender mejor el surgimiento de la infección por virus La Crosse en el este de Tennessee, en el año 2000 se realizó un estudio de cohortes a ciegas.¹¹ Se incluyeron 40 niños con infecciones

del sistema nervioso central, en 16 (40%) de los cuales posteriormente se confirmó por métodos serológicos la infección por el virus La Crosse. Los factores asociados significativamente con ella incluyeron el número promedio de horas por día que el paciente se encontraba al aire libre (5.9 horas para los casos por virus La Crosse vs. 4.0 horas para el resto de los pacientes; $p = 0.049$), vivienda en un terreno con uno más huecos en los árboles en un radio de 100 m (riesgo relativo = 3.96; $p = 0.028$) y la carga de *Aedes albopictus* alrededor de la vivienda (que fue más de 3 veces mayor en los casos de encefalitis por virus La Crosse).

DISCUSION

El *Ae. triseriatus*, o mosquito del hueco de los árboles del este, es el vector primario del virus La Crosse.³ El virus se transmite en esta especie de mosquito en forma vertical (por vía transovárica) u horizontal (venérea). Diversos mamíferos pequeños, tales como la ardilla listada del este, la ardilla gris y el zorro rojo, pueden actuar como huéspedes de amplificación.³ Este aspecto de la biología del virus La Crosse es considerablemente diferente de la del virus del Oeste del Nilo; por ejemplo, posee un ciclo natural ave-mosquito. En el año 2000, el virus La Crosse se aisló por primera vez de *Ae. albopictus* (mosquito del tigre asiático) infectados naturalmente en el este de Tennessee.¹² Con anterioridad, en estudios de laboratorio se había demostrado que esta especie era un vector competente del virus La Crosse, pero el agente nunca había sido identificado en mosquitos del tigre asiático infectados naturalmente. El *Ae. albopictus* fue introducido en los EE.UU. en 1985 y se propagó rápidamente a unos 30 estados.

Actualmente es el mosquito más abundante en Tennessee. El *Ae. albopictus* es un picador agresivo que comparte un nicho ecológico con el *Ae. triseriatus* y puede reemplazar rápidamente a esa especie en sus áreas de reproducción, en especial en los ambientes peridomésticos. Es un vector natural del dengue y puede desempeñar un papel en la transmisión de otros arbovirus que afectan a los seres humanos.¹³ Será importante continuar con el estudio de la importancia de la transmisión por *Ae. albopictus* en la propagación del virus La Crosse a nuevas áreas.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad provocada por el virus La Crosse. Debido a que sus vectores típicamente se reproducen en huecos de los árboles o en envases creados por el hombre, puede ser difícil controlarlos con los aerosoles insecticidas utilizados a menudo para eliminar otras plagas de insectos. En áreas endémicas, el personal sanitario y los médicos deben conocer el diagnóstico posible de infección por virus La Crosse. Se deben alentar las medidas de protección personal; entre las principales se encuentran el uso de repelentes de insectos, vestimentas protectoras, evitación de las áreas infestadas y eliminación del hábitat de reproducción, como neumáticos descartados u otros recipientes que pudieran contener agua, en particular los que se encuentran próximos a áreas en donde juegan los niños.

Aún persisten varios interrogantes importantes acerca de la biología y la epidemiología del virus La Crosse. Por ejemplo, es probable que la rápida propagación del virus del oeste del Nilo en EE.UU. se deba a la dispersión de su reservorio natural más importante, las aves. Por el contrario, el virus La Crosse típicamente ha sido una enfermedad más localizada, con focos endémicos netos. No se conocen completamente las causas de la propagación del virus La Crosse a nuevas áreas geográficas. También se ignora por qué las infecciones primarias se manifiestan principalmente en niños, a diferencia de las provocadas por el virus del oeste del Nilo, que afectan especialmente a los ancianos.

Hasta hace poco tiempo, los arbovirus transmitidos por mosquitos no se consideraban una amenaza importante para la salud en EE.UU. La encefalitis de St. Louis ha provocado epidemias intermitentes, localizadas, pero el último brote importante se produjo en la década de 1970. En 1999, se introdujo el virus del oeste del Nilo en el noreste de EE.UU., y a partir de entonces se propagó rápidamente por todo el país.

En 2002 se informaron alrededor de 3 600 casos en seres humanos en 39 estados, con más de 210 casos fatales.¹⁴ En 1999 se produjo una gran epidemia de encefalitis de St. Louis en Louisiana (20 casos) y en el año 2002, el mismo estado informó el mayor número de infecciones por virus del oeste del Nilo. Todos estos arbovirus tienen ciclos de vida, manifestaciones clínicas y características epidemiológicas diferentes.

Sin embargo, el aumento general observado de las enfermedades transmitidas por mosquitos en EE.UU. tiene importantes consecuencias. En particular, la epidemia reciente de virus del oeste del Nilo ha generado gran atención en los medios de comunicación y preocupación en la población. Aunque la comunidad médica debe realizar todos los esfuerzos para mantener en perspectiva la amenaza de las enfermedades por arbovirus en comparación con otros peligros para la salud pública, el estado de alerta de la población puede brindar una oportunidad para resaltar la importancia de la

protección personal y la prevención de las enfermedades. La aparición del virus La Crosse y otros arbovirus en EE.UU. nos recuerda, una vez más, que no podemos ser complacientes con respecto a la prevención y el control de enfermedades, y que el surgimiento continuo de algunas y la reaparición de otras obliga a mantener una infraestructura de salud pública adaptable y con recursos suficientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones TF, Craig AS, Nasci RS, et al. Newly recognized focus of La Crosse encephalitis in Tennessee. *Clin Infect Dis* 1999;28:93-97.
2. McJunkin JE, Minnich LL, Tsai TF: California/La Crosse encephalitis, in Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, W.B. Saunders; 1998:2150-2158.
3. Calisher CH. Medically important arboviruses of the United States and Canada. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:89-116.
4. Grimstad PR, Barrett RL, Humphrey RL, Sinsko MJ. Serologic evidence for widespread infection with La Crosse and St. Louis encephalitis viruses in the Indiana human population. *Am J Epidemiol* 1984;119:913-930.
5. Kappus KD, Monath TP, Kaminski RM. Reported encephalitis associated with California serogroup infections in the United States, 1963-1981. *Prog Clin Biol Res* 1983;123:31-41.
6. Szumlas DE, Apperson CS, Hartig PC, Francy DB, Karabatsos N. Seroepidemiology of La Crosse virus infection in humans in western North Carolina. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:332-337.
7. Parkin WE, Hammon WM, Sather GE. Review of current epidemiologic literature on viruses of the California arbovirus group. *Am J Trop Med Hyg* 1972;14:964-978.
8. Tsai TF. Arboviral infections in the United States. *Infect Dis Clinics North Am* 1991;5:73-103.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997;46:12-13.
10. Jones TF, Erwin PC, Craig AS, et al. Serological survey and active surveillance for La Crosse virus infections among children in Tennessee. *Clin Infect Dis* 2000;31:1284-1287.
11. Erwin PC, Jones TF, Gerhardt RR, et al. La Crosse encephalitis in eastern Tennessee: clinical, environmental and entomological characteristics from a blinded cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;155:1060-1065.
12. Gerhardt RR, Gottfried KL, Apperson CS, et al. The first isolation of La Crosse encephalitis virus from naturally infected *Aedes albopictus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:807-811.
13. Hawley WA. The biology of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc* 1988;4:239.
14. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus statistics, surveillance and control. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&control.htm> . 11-15-2002. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.

● EL RITONAVIR SE ASOCIA CON ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS AFECTADOS POR EL HIV



Dra. Sharon A. Nachman

Investigadora del Departamento de Pediatría. Directora de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Stony Brook University Hospital.

Ultimo trabajo publicado: *Growth in human immunodeficiency virus-infected children receiving ritonavir-containing antiretroviral therapy*, *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 156:497-503, 2002.

Stony Brook, EE.UU. (**especial para SIC**)

La **doctora Sharon Nachman** observó que, a pesar de alcanzar un control adecuado de la replicación viral, los niños infectados por el HIV y tratados con ciertos antirretrovirales experimentan alteraciones del crecimiento. La investigadora explicó a **SIC**, en una entrevista exclusiva, que los niños estudiados **”tuvieron una cierta recuperación de peso y altura inicialmente, cuando se redujo su carga viral. Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo, no hubo una recuperación de los valores normales”**.

La **doctora Nachman** ha publicado numerosos trabajos científicos en revistas como *Archives of*

Pediatrics and Adolescent Medicine, Journal of the American Medical Association y Pediatric Infectious Diseases Journal, entre otras. Actualmente está investigando los efectos de la terapia antirretroviral en los niños infectados por el HIV.

En un grupo de más de 330 niños de 2 a 17 años, la experta y sus colaboradores evaluaron los efectos de estos fármacos en el crecimiento. Los resultados del seguimiento mostraron que, a pesar de la reducción significativa de la carga viral, los niños tratados con ritonavir experimentaban alteraciones del crecimiento. La **doctora Nachman** explicó estos resultados en un diálogo exclusivo con **SIIC**.

SIIC: Doctora Nachman, ¿cuáles son las principales preocupaciones con respecto a los efectos adversos de la terapia antirretroviral en los niños?

Dra. Sharon Nachman: Existen varios temas de preocupación en relación con los efectos adversos de la terapia antirretroviral. Las preocupaciones iniciales son aquellas que atañen a la toxicidad aguda a corto plazo de los medicamentos. Aquí se incluyen anomalías en el examen físico y en los parámetros de laboratorio. Entre las alteraciones en el examen físico, se pueden observar vómitos, diarrea y molestias gastrointestinales. Estas aparecen con mayor frecuencia con los inhibidores de la proteasa. Otras alteraciones físicas son las erupciones y las neuropatías periféricas, que se ven con el uso de fármacos análogos o no análogos de nucleósidos.

Las alteraciones de laboratorio se ven con todos los antirretrovirales. Entre los efectos tóxicos de los nucleósidos, se observan tanto anemia como neutropenia y trombocitopenia, así como indicadores de aumento de la función hepática. Con los inhibidores de la proteasa se observan anomalías de la función hepática y del metabolismo de la glucosa, aumento de la lipasa, y alteraciones del colesterol y los triglicéridos.

La toxicidad a largo plazo, o efectos colaterales de las terapias antirretrovirales, incluye la posibilidad de lipodistrofia, alteraciones en el metabolismo óseo, y fallas del crecimiento.

Lamentablemente, sabemos muy poco sobre los efectos tóxicos a muy largo plazo de estos medicamentos.

SIIC: ¿Cómo afecta la infección por el HIV al crecimiento infantil?

S.N.: Creemos que la carga viral elevada afecta adversamente el crecimiento de los niños. Existen datos significativos en la bibliografía que muestran que los niños con enfermedad avanzada o con sida tienen deficiencias de crecimiento. Sin embargo, se creyó en el pasado que la corrección de la viremia elevada permitiría alcanzar un crecimiento normal.

Un estudio cuyos resultados publicamos en la revista *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* en 2002, con un grupo de niños seguidos en el ACTG Clinical Trial Protocol 338, reveló informaciones sorprendentes. En este estudio, los niños que estaban asignados a recibir un régimen antirretroviral altamente activo conteniendo ritonavir, y que alcanzaron cargas virales indetectables en las semanas 48 y 96 de la terapia, de hecho no mostraron una recuperación del crecimiento.

Ha habido una extensa discusión en la bibliografía acerca del crecimiento en los niños infectados por el HIV. Nuestro equipo ha postulado que pueden existir otros cofactores involucrados en el crecimiento, al igual que la terapia que incluye un inhibidor de la proteasa, que pueden haber afectado negativamente la evolución. Los próximos estudios deberán evaluar las secuelas a largo plazo de las terapias que incluyen inhibidores de la proteasa, para determinar si éste efecto se ve con el ritonavir solamente, o con otros fármacos de la misma familia.

SIIC: ¿Podría describir el protocolo de ensayo mencionado? ¿Qué características presentaban los participantes?

S.N.: El ACTG Protocol 338 fue el primer estudio grande que evaluó a niños infectados por el HIV que estaban recibiendo una terapia antirretroviral estable, pero que tenían niveles de viremia detectables; y que posteriormente fueron asignados a cambiar la terapia. Entonces, los niños incluidos en el trabajo que estaban recibiendo una terapia con inhibidores nucleosídicos solamente, cambiaron por una terapia con un nucleósido y un inhibidor de la proteasa. El informe inicial describiendo a esta cohorte, así como los resultados obtenidos, fue publicado en la revista *Journal of the American Medical Association* en 2001.

Lo significativo de este grupo de niños es que, aunque se observaron diferencias en los niños que alcanzaron niveles indetectables de carga viral entre los grupos tratados con d4T y ritonavir o AZT, 3TC y ritonavir, no se observaron diferencias en el número o el porcentaje de niños que alcanzaron

niveles de menos de 10 000 copias del virus. Ambos grupos presentaron reacciones de toxicidad relacionadas con la medicación, sin embargo fueron las esperadas e inevitables.

Los grupos estaban bien emparejados en lo que respecta a la edad, las características demográficas el recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral.

SIIC: Usted informó que los niños tratados con ritonavir tenían alteraciones del crecimiento. ¿Qué otros fármacos estaba recibiendo? ¿Podrían éstos haber influido en el resultado?

S.N.: Todos los niños en este trabajo estaban recibiendo una terapia con al menos un nucleósido, y un inhibidor de la proteasa. Así, la mitad estaba tratado con AZT, 3TC y ritonavir, mientras que la otra mitad recibía d4T y ritonavir.

No tenemos datos que indiquen que existe una relación entre las terapias con nucleósidos y las alteraciones del crecimiento. De hecho, entre los trabajos iniciales que evaluaban el tratamiento de los niños infectados por el HIV con nucleósidos, se ha demostrado una recuperación del crecimiento entre aquellos con retrasos más significativos en el desarrollo del peso y la altura con estos fármacos solamente.

Nuestro equipo concluyó que la terapia con inhibidores de la proteasa que recibían estos niños de alguna manera puede haber alterado su crecimiento. El mecanismo que subyace esta asociación aún es desconocido. Otros estudios en los cuales se utilizaron otros regímenes de terapia antirretroviral altamente activa (con otros inhibidores de la proteasa) no han mostrado este retraso en el crecimiento. Sin embargo, estos trabajos a menudo no tuvieron el poder suficiente como para comparar diferentes inhibidores de la proteasa, ni tampoco fueron estudios de cohortes grandes seguidas durante más de 96 semanas.

Debemos notar que los niños con mayores retrasos del crecimiento en peso tuvieron una cierta recuperación de peso y altura inicialmente, cuando se redujo su carga viral. Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo, no hubo una recuperación de los valores normales.

SIIC: ¿Existen evidencias previas de cambios metabólicos o nutricionales en adultos tratados con ritonavir, que pudiesen explicar estos resultados?

S.N.: En mi conocimiento, no hay evidencias actuales que indiquen una relación entre el ritonavir y el retraso del crecimiento en adultos. Existen muchas evidencias en este momento que vinculan a todos los inhibidores de la proteasa con cambios tanto metabólicos como nutricionales. Sin embargo, no es seguro cuáles son estos desarreglos metabólicos, o cuál es la mejor manera de tratarlos.

De hecho, el síndrome completo de lipodistrofia asociada con la terapia con inhibidores de la proteasa está actualmente bajo investigación intensiva. Aparentemente hay cambios en el metabolismo del colesterol y los triglicéridos, en el de la glucosa, y en el metabolismo óseo. En este trabajo (el ACTG 338) no se observaron diferencias en cuanto a la toxicidad entre los niños que presentaban cargas virales menores a las 10 000 copias y los que presentaban cargas indetectables, en cuanto a la intolerancia gastrointestinal a la medicación. Por ende, la suposición de que los niños con cargas virales indetectables debido al ritonavir tenían más vómitos y por tanto una mayor deficiencia del crecimiento es infundada.

SIIC: ¿Considera que esta droga debería evitarse en el tratamiento de los niños con HIV?

S.N.: Creo que el ritonavir debería seguir formando parte de las terapias antirretrovirales altamente activas para los niños infectados por el HIV. Esta droga funciona extremadamente bien en lo que respecta a la reducción de la carga viral. Las combinaciones recientemente lanzadas al mercado (como la de lopinavir con ritonavir), con una dosis menor de este fármaco, podrían de hecho ser mejores para los pacientes con HIV, en comparación con el ritonavir solo. Creo que es muy pronto para decir qué significan estos datos, y cómo van a poder utilizarse en el tratamiento de los niños infectados.

Sería importante considerar el uso de ritonavir cuando los niños llegan a la evaluación con alta carga viral, con la advertencia de que el equipo de atención médica controle el crecimiento, y que si parece haber lipodistrofia, alteraciones del metabolismo de la glucosa o retrasos en la normalización del crecimiento, se considere el uso otros inhibidores de la proteasa.

SIIC: ¿Qué apoyo nutricional u hormonal debería evaluarse en este tratamiento?

S.N.: Nuestro grupo actualmente está investigando este tema. Existen muchos datos interesantes en la bibliografía acerca del uso de la hormona del crecimiento o de esteroides anabólicos en los adultos, sin embargo aún es prematuro considerar el uso de una terapia con hormona del crecimiento en estos niños.

En cuanto al apoyo nutricional, creemos que se debería recomendar que si el niño que no está manteniendo una ingesta adecuada de calorías, reciba un suplemento alimentario rico en energía.

Sin embargo, el uso de estos suplementos alimentarios como rutina no está recomendado por el momento.

La terapia con ritonavir en los niños infectados por el HOV, si bien es eficaz, podría asociarse con alteraciones en el crecimiento. La doctora Nachman destaca la necesidad de controlar estrechamente a los pacientes pediátricos que reciben este medicamento.

Trabajos Distinguidos, Serie Infectología, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada.