

## Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

*Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.*

### 1 - Orquitis Secundaria a Paperas y Anticuerpos Antiespermatozoides



**Svetoslav Kalaydjiev**  
Columnista experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Post-doctoral research fellow. Specialization field: Immunology  
Institute of Medical Microbiology, Immunology and Hygiene. Technical University, Munich, Alemania

**Otro trabajo de su autoría:** Kalaydjiev SK. "Sperm antigenicity shared in five vertebrate classes", *Theriogenology* 57(3):1073-1085, Feb 2002

La asociación hipotética entre anticuerpos contra los espermatozoides (anticuerpos antiespermatozoides) e inflamación de los testículos provocada por el virus de la parotiditis (orquitis urliana) plantea dos interrogantes principales: ¿La orquitis secundaria a parotiditis viral produce el desarrollo de anticuerpos antiespermatozoides, que pueden afectar la fertilidad en hombres? ¿La orquitis secundaria a parotiditis viral aporta anticuerpos al conjunto global de anticuerpos "naturales" antiespermatozoides? Las respuestas a la primera pregunta pueden ser fundamentales para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a veces a la infertilidad después de las orquitis secundarias a paperas. La segunda pregunta es de regular importancia y ofrece respuestas capaces de descifrar el origen no resuelto de los anticuerpos antiespermatozoides naturales. Ambas preguntas son debatidas aquí, a la luz de los datos actualmente disponibles.

#### Orquitis urliana, anticuerpos antiespermatozoides e infertilidad

La orquitis secundaria a paperas es considerada como la complicación más evidente de las paperas, frecuente causa de infertilidad. Los exámenes patológicos basados en biopsias testiculares de pacientes con orquitis por parotiditis epidémica han revelado grados variables de daño permanente de los túbulos seminíferos, con edema, exudado linfocítico perivascular e infiltración difusa de tejido intersticial con hemorragia focal especialmente en los casos agudos.<sup>1</sup> Un estudio reciente, que empleó un modelo de rata con orquitis provocada por el virus Sendai (relacionado con el virus de la parotiditis), reveló un reclutamiento rápido de leucocitos en los testículos.<sup>2</sup>

Independientemente, los mecanismos exactos del compromiso de la fertilidad no han sido totalmente comprendidos, sobre todo la participación de los anticuerpos contra los espermatozoides.

Se acepta en general que los anticuerpos contra el esperma pueden ser un factor que afecta negativamente la fertilidad a continuación de una orquitis debida a una complicación por este virus.<sup>3-5</sup> Se han propuesto varias hipótesis sobre los mecanismos responsables para esta condición: ruptura de la barrera hematotesticular seguida de filtración del esperma y sensibilización inmunológica a los antígenos espermáticos; comportamiento como hapteno del virus de las paperas, lo cual induce producción de anticuerpos antiespermatozoides; similitud antigénica entre el virus de las paperas y los espermatozoides.

Existen en la literatura sólo estudios retrospectivos que analizan el posible vínculo entre la producción de anticuerpos antiespermatozoides y orquitis por paperas. La aplicación de la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre 1 340 pacientes con problemas de fertilidad ha revelado anticuerpos antiespermatozoides en 7 sujetos que sufrieron orquitis por el virus de la parotiditis epidémica en la vida pospuberal.<sup>6</sup> En dos de ellos los anticuerpos fueron encontrados alrededor de la tercera semana después del inicio de la infección, pero no se detectó actividad alguna durante la primera semana.

En otro ensayo, el análisis de la presencia de reacción inmunológica contra los antígenos presentes en el esperma y testículos en 75 sujetos con orquitis por esta etiología (identificada por fijación del complemento, hemoaglutinación, inmunodifusión doble, IFI, aglutinación en gel, inmovilización espermática y pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada) mostraron datos contradictorios acerca de la significación de la inmunidad celular y los anticuerpos circulantes en esta enfermedad.<sup>7</sup> Mientras que un número considerable de pacientes exhibieron reacciones de hipersensibilidad retardada positivas a espermatozoides homólogos, sólo algunos de los sueros fueron positivos para las inmunoglobulinas antiespermatozoides: los espermatozoides estaban aglutinados cabeza a cabeza a una titulación de 32 en suero de 5 de los pacientes (14%) con orquitis urliana (2 casos agudos y 3 crónicos) así como en suero de 8 controles (20%). No se pudo demostrar actividad de inmovilización espermática clínicamente destacable.

Aproximadamente un año después del diagnóstico inicial se aplicó la prueba de aglutinación (PAG) en gel de Kibrick, la prueba de aglutinación en placa (PAP) de Friberg y el enzoinmunoensayo por absorción (ELISA) sobre muestras de suero de 19 soldados que padecían orquitis

© **Atención al lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <[atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com)> o ingresando en <[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)>.

**Tabla 1.** Incidencia de anticuerpos antiesperma clínicamente importantes entre pacientes con orquitis urliana y controles. Kalaydjiev y colaboradores, Fertil Steril 2002;77:76-82

Grupo	Nº de sujetos	PAG	PAP	PIE	ELISA
		Nº de títulos positivos (≥16)	Nº de títulos positivos (≥32)	Nº positivo SIV>2	Nº positivo OD>1.31
M0	38	0	4 <sup>a</sup>	4	0
PM01	7	0	0	0	0
PM02	19	0	2 <sup>a</sup>	6	0
MD-M0	10	0	0	1	0
MD-PM0	10	0	1	0	0
HID	22	1	10	6	0
DS	37	0	0 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	0

PAG = prueba de aglutinación en gel; PAP = prueba de aglutinación en placa; PIE = prueba de inmovilización espermática; M0 = pacientes en momento entre los días 1 y 7 del comienzo de los síntomas; PM01 = pacientes en momento entre los días 31 y 60 desde el comienzo; PM02 = pacientes en momento entre los días 61-431 desde el comienzo; MD-M0 = pacientes en fase aguda de la enfermedad, con muestras dobles; MD-PM0 = muestras de los mismos sujetos posterior al momento de la enfermedad; DS = donantes de sangre; HID = hombres con infertilidad de origen desconocido.

<sup>a</sup> Prueba exacta de Fisher. Diferencias significativas con el grupo de HID (p < 0,01).

**Tabla 2.** Niveles de anticuerpos antiesperma entre pacientes con orquitis urliana y controles. Kalaydjiev y colaboradores, Fertil Steril 2002; 77:76-82

Grupo	Nº de sujetos	PAG <sup>a</sup>	PAP	PIE	ELISA
		Mediana del título (rango)	Mediana del título (rango)	Mediana de SIV (rango)	Mediana de la DO (rango)
M0	38	0 (0-8)	8 (0-512)	1.27 (1.09-5.71)	0.86 <sup>b</sup> (0.54-1.03)
PM01	7	0 (0)	4 (2-16)	1.33 (1.00-2.00)	0.62 (0.40-0.90)
PM02	19	0 (0-2)	8 (0-32)	1.42 (0.97-4.80)	0.50 (0.10-0.92)
MD-M0	10	0 (0-2)	4 (0-8)	1.57 (1.20-2.64)	0.79 (0.45-0.97)
MD-PM0	10	0 (0)	4 (0-32)	1.30 (1.04-9.70)	0.73 (0.41-1.00)
HID	22	0 (0-32)	12 (0-16384)	1.62 (1.00-9.70)	0.55 (0.10-1.00)
DS		0 (0-4)	0 (0-8)	1.16 (0.63-2.53)	0.72 (0.32-1.16)

<sup>a</sup> Abreviaturas: iguales a las de Tabla 1.

<sup>b</sup> Prueba de Kruskal-Wallis. Valor significativamente mayor (p < 0,01).

secundaria a paperas.<sup>8</sup> Sólo se observó baja incidencia de anticuerpos antiespermatozoides y ninguna diferencia entre los pacientes y los controles: así, se encontraron en el suero de un único soldado al medir las aglutininas del esperma por PAG (5%); el PAP fue negativo en todos los sueros; ELISA fue positivo en un paciente con orquitis (5%) y 2 controles (11%) que padecían paperas sin orquitis. En otro ensayo, cuando 13 hombres que habían sufrido orquitis secundaria a paperas en su vida adolescente 1 a 12 años antes de la prueba, fueron investigados por PAG y no se les detectaron aglutininas de esperma en suero.<sup>9</sup>

No obstante, las investigaciones citadas más arriba no lograron aportar elementos convincentes acerca de que la orquitis urliana pueda inducir la producción de anticuerpos antiespermatozoides sistémicos. Ninguna consiguió mostrar referencia alguna a la actividad de los anticuerpos antiespermatozoides al comienzo de la enfermedad. Los datos pueden ser importantes desde que los anticuerpos contra espermatozoides se detectan a veces en individuos fértiles<sup>10,11</sup> a pesar de que tienen baja incidencia y niveles séricos poco importantes. Más aun, una comparación con la actividad de anticuerpos antiespermatozoides un mes después de la afección de los testículos en el proceso inflamatorio podría ser eficaz porque se sabe que existe correlación positiva significativa entre los anticuerpos antiespermatozoides y la inflamación del tracto genital,<sup>12</sup> con la incidencia del pico de inmunoglobulina un mes

después del inicio de la enfermedad.<sup>13</sup>

Para resolver estos inconvenientes, nosotros estudiamos pacientes con orquitis urliana (después de obtener su consentimiento informado) tanto en la circunstancia del diagnóstico de orquitis como en diferentes momentos después de la enfermedad.<sup>14</sup> Fueron obtenidas las muestras de suero en los días 1 a 7 después del inicio del cuadro clínico (38 pacientes en la fase aguda de la enfermedad); 31 a 60 días después del diagnóstico (un grupo de 7 pacientes con orquitis secundaria a las paperas); 61 a 431 días desde el diagnóstico (otro grupo de 19 individuos con la complicación testicular de la parotiditis). Otros diez fueron examinados dos veces (en la fase aguda y después de la enfermedad). Se aplicaron 4 técnicas de anticuerpo contra espermatozoides, siguiendo la detección de las inmunoglobulinas con diferentes efectos sobre los espermatozoides y contra distintos antígenos: PAG, PAP, prueba de inmovilización del esperma de Isojima (PIE) y ELISA con todo el esperma fijado. Nuestros resultados han demostrado que la incidencia de anticuerpos antiespermatozoides entre pacientes con orquitis por paperas no resultó significativamente elevada después del período agudo (Tabla 1).

A pesar de que otros autores hallaron una incidencia pico de anticuerpos antiespermatozoides un mes después de la inflamación del tracto genital agudo,<sup>13</sup> nosotros no pudimos establecer un resultado similar con nuestros pacientes. La incidencia de anticuerpos no difirió significativamente de la incidencia entre donantes de sangre masculinos (controles negativos) y fue inferior a la incidencia entre pacientes con infertilidad sin explicación clínica (controles positivos).

### Orquitis secundaria de los anticuerpos antiespermatozoides naturales

La presencia de anticuerpos antiespermatozoides naturales en seres humanos fértiles e incluso en niñas vírgenes y niños prepúberes<sup>10,11</sup> ha aumentado el interés acerca del origen de estos anticuerpos. Las diferencias dependientes de la edad entre los anticuerpos naturales contra los autoantígenos y los anticuerpos contra los antígenos exógenos han sido bien establecidas: mientras que la frecuencia de los anticuerpos contra los autoantígenos aumenta gradualmente en individuos de mediana edad a partir de ese momento,<sup>15</sup> los anticuerpos contra los antígenos exógenos aparecen tempranamente, alcanzan un máximo antes de la pubertad y luego decrecen lentamente.<sup>15-17</sup> Desde que los tipos de niveles de anticuerpos antiespermatozoides naturales dependientes de la edad siguen los cambios de manera similar a aquellos establecidos para anticuerpos contra antígenos

exógenos, más que los tipos característicos de los autoantígenos,<sup>18</sup> una hipótesis explica el modo de presentación de éstos como anticuerpos de reacción cruzada producidos contra antígenos exógenos (bacterias, virus, hongos, alérgenos).

Para establecer la posible participación de la orquitis urliana en la generación de los anticuerpos antiespermatozoides naturales, nosotros comparamos los niveles medios de aquellas inmunoglobulinas entre diferentes grupos de pacientes con orquitis por paperas (Tabla 2).

Esta forma de encarar el problema toma en cuenta cambios no solamente en los valores de anticuerpos antiespermatozoides clínicamente importantes (considerados exclusivamente si se encuentran por encima de un umbral de corte específico para cada prueba [Tabla 1]), sino aquellos producidos por medio del grado de reacción de los anticuerpos antiespermatozoides totales. Curiosamente, la densidad óptica medida por ELISA de pacientes sometidos a la prueba durante la primera semana de la enfermedad estuvo significativamente por encima de los pacientes evaluados luego del diagnóstico. Una explicación posible es que los anticuerpos antivirales de las paperas, cuyos niveles se sabe que son relativamente elevados en individuos con orquitis<sup>19</sup> ligan en forma inespecífica los

receptores Fc sobre la superficie del espermatozoide originando un valor de densidad óptica más alto. También puede suponerse que la actividad del anticuerpo antiespermatozoide algo elevada fue detectada por esta muy sensible prueba al momento en que fue diagnosticada la orquitis por el virus de la parotiditis, mientras que los anticuerpos antiespermatozoides detectados por ELISA en los pacientes con epididimitis se elevan rápidamente y alcanzan el máximo en el séptimo día.<sup>13</sup> Sin embargo, los niveles de anticuerpos antiespermatozoides disminuyeron y no tendieron a alcanzar valores clínicamente importantes transcurrido cierto tiempo después de la enfermedad.

En conclusión, tanto la incidencia como los niveles medianos de los anticuerpos antiespermatozoides séricos entre pacientes con orquitis secundaria a parotiditis viral fueron bajos y no aumentaron significativamente después de la enfermedad. Estos hallazgos no refuerzan la hipótesis de una inmunidad humoral aumentada contra los espermatozoides después de la orquitis urliana y no muestran un claro papel de esta entidad en la formación de los anticuerpos antiespermatozoides naturales.

Svetoslav Kalaydjiev

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

## 2 - Portación Rinofaríngea de *Neisseria meningitidis*



**María Cristina Ronconi**  
Columnista experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Investigadora en Bacteriología. Instituto de Medicina Regional. Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, Chaco, Argentina

**Otro trabajo de su autoría:** Ronconi María Cristina, Merino Luis Antonio, Detección de enterococos resistentes a alto niveles de aminoglucósidos y resistentes a glicopéptidos en *Lactuca sativa* (lechuga), *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 20(8):380-383, 2002

### Introducción

*Neisseria meningitidis* es un patógeno exclusivamente humano, aerobio, con morfología de diplococo arriñonado, inmóvil, no esporulado y generalmente con fimbrias. Es cultivable en medios enriquecidos con sangre, con cierta humedad y en una atmósfera con 2% a 8% de CO<sub>2</sub>. A una temperatura óptima de 35°C, fermenta la glucosa y la maltosa, pero no la sacarosa ni la lactosa.

Su crecimiento es estimulado por el calcio y el hierro.

Como toda bacteria gramnegativa, cuenta con una membrana lipídica, una proteica (OMP) y lipopolisacáridos. Además, los meningococos patógenos están envueltos en una cápsula polisacárida.

Tradicionalmente las cepas fueron caracterizadas mediante el uso de anticuerpos para el reconocimiento de los epitopos de la cápsula y las proteínas de la membrana externa. Con esta técnica se definieron 13 serogrupos denominados A, B, C, D, X, Y, Z, W 135, 29 E, H, I, K, y L, identificados por los antígenos capsulares, los serogrupos A, B, C, W 135 e Y son los más importantes desde el punto de vista epidemiológico.

Las proteínas de la membrana externa, que se clasificaron en cinco clases, permitieron la división de los meningococos en 20 serotipos, 1, 2a, 2b, 2c, 3, 4... y 21 –los números 7, 10 y 13 (identificados mediante antígenos clase 2/3 OMP) no se utilizan–, y en 11 subserotipos, identificados mediante antígenos clase 1 OMP, que se denominaron con números precedidos de P1 (proteína 1) P1.1, P1.2. ... y P1.16; no se utilizan los números 3, 5, 8 y 13.<sup>12,13</sup>

Los lipopolisacáridos permiten clasificar los meningococos en inmunotipos, de los que se conocen 12 diferentes que se denominan mediante números precedidos por la letra L.

Un párrafo especial merecen el antígeno H8 (lipoproteína

© **Atención al lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <atencionlector@siicsalud.com> o ingresando en <www.siicsalud.com>.

de la membrana externa) y las proteínas reguladoras del metabolismo del hierro, que incluyen receptores específicos para transferrina y para lactoferrina humana. Estas moléculas podrían ser utilizadas para la elaboración de una vacuna, ya que bloquean la captura del hierro impidiendo el crecimiento del germen.<sup>13</sup>

Al igual que la mayoría de las bacterias patógenas, *N. meningitidis* inicia la infección mediante la colonización del huésped por el sitio de entrada, en este caso las células blanco son las células de la mucosa nasofaríngea. El meningococo es transferido de persona a persona por contacto directo o mediante microgotas de Pflugge y núcleos goticulares de Wells hasta una distancia de un metro.<sup>25</sup> Aunque no todavía se ha comprobado, es muy probable que la sobrevivencia de este germen en las microgotas se encuentre influida por las condiciones ambientales. Una vez ingresado se fija a receptores de las células no ciliadas de la mucosa, por medio de las fimbrias y posiblemente también de la proteína clase 5 de la membrana externa (adhesina), para ser posteriormente transportado a través del citoplasma de las células al espacio subepitelial, desde donde pasa a la sangre, en la que puede sobrevivir y multiplicarse, o pasar a través del espacio subaracnoideo a las meninges y dar lugar a un cuadro de meningitis.

### Colonización de la mucosa nasofaríngea

Durante los períodos de infección endémica, aproximadamente el 10% de la población porta meningococos en su mucosa nasofaríngea, aunque la mayoría de estas cepas son consideradas no patógenas porque no están asociadas con clones aislados de pacientes con meningococia invasiva.<sup>2,4,7,8,16</sup> La razón por la cual algunas cepas pueden colonizar la mucosa nasofaríngea, pero otras no, ha sido objeto de numerosos estudios.<sup>20,23,29</sup>

La colonización se puede llevar a cabo en las células de la superficie de las mucosas y en las intraepiteliales o subepiteliales.<sup>37,39</sup> Un daño previo del epitelio ciliado puede ser el primer paso en la colonización.<sup>32,38</sup> El daño de la integridad de la superficie mucosa presente en fumadores activos o pasivos,<sup>11,17,36</sup> así como el daño provocado por las infecciones virales y bacterianas, incrementa el riesgo de portación y de enfermedad invasiva.<sup>5,17,22,33</sup>

La unión de la bacteria a las células de la mucosa está mediada principalmente por un tipo de adhesina denominada pili, que consiste en estructuras filamentosas proteicas de la superficie bacteriana compuestas por idénticas subunidades repetitivas de aproximadamente 17 a 21 kDa. *Neisseria meningitidis* produce dos tipos de pili: Clase I, que se unen a los anticuerpos monoclonales SM1, y Clase II, que no se unen a los anticuerpos monoclonales SM1.<sup>27,30,45,37</sup>

Las proteínas Opa/Clase 5 de neisserias patógenas también juegan un importante papel en la adherencia e invasión celular. Estas son proteínas de la membrana con un peso molecular de aproximadamente 28 000 kDa.<sup>40,42</sup> Esta familia de proteínas ha sido subdividida en proteínas Opa, de opacidad, encontradas tanto en meningococos como en gonococos, y las proteínas Opc, que solo se encuentran presentes en meningococos. La influencia de las proteínas Clase 5 en la unión del meningococo a las células eucariotas sólo se observa en bacterias sin cápsula, mientras que en las cepas capsuladas Opa y Opc

no ejercen ningún efecto de unión.<sup>44,46</sup>

Otro componente bacteriano que actúa en la unión bacteria-célula es la cápsula, que como ya fuera expresado inhibe la acción de las proteínas Opa y Opc. Este efecto inhibitorio puede ser causado por la modificación de la carga o por hidrofobicidad.

La adherencia de neisserias a las células huéspedes y la posterior invasión se ve favorecida por los lipooligosacáridos (LOS) que interactúan con las sialoglicoproteínas receptoras de la superficie de las células.

### Prevalencia de portación

Además de la capacidad de adherencia de las bacterias existen otros factores que influyen en la portación rinofaríngea de meningococos. Entre éstos se encuentran la edad, sexo, condición social, exposición a la bacteria, consumo de alcohol o cigarrillos, estado inmunológico e infecciones virales previas.

Se han descrito tres tipos de portadores: transitorios, en los que el estado de portador es muy corto (días o semanas); crónicos, cuando dicho estado se mantiene durante largos períodos de tiempo (hasta 2 años o más), e intermitentes, cuando presentan colonizaciones repetidas durante cortos períodos de tiempo.<sup>13</sup>

La portación rinofaríngea de meningococos es elevada en poblaciones de bajo nivel socioeconómico, probablemente por las condiciones de hacinamiento en que personas de distinta procedencia conviven: por ejemplo, reclutas militares, peregrinos, marineros, estudiantes o prisioneros.<sup>21,28</sup>

Se encuentra un mayor porcentaje de portadores en individuos jóvenes, de 15 a 24 años, en niños y personas adultas el número decrece. Individuos de sexo masculino y fumadores, tanto activos como pasivos, trabajadores del transporte o de la industria también encuentran incrementado el riesgo de convertirse en portadores.

Diferentes estudios realizados en Noruega y el Reino Unido revelaron prevalencia de portación de menos del 3% en niños menores de 4 años, mientras que en individuos de entre 15 y 24 años el número se incrementa a un máximo de 24% a 37% y vuelve a decrecer a menos del 10% en adultos de más edad.<sup>2,6,7,8</sup>

Entre enero y marzo de 1993 ocurrieron 54 casos de meningococia en Los Angeles, EE.UU., de los cuales 9 ocurrieron en hombres recluidos en la cárcel del condado. Muchos de los 45 pacientes de la comunidad habían tenido contacto con hombres recientemente liberados.

Los resultados de ese estudio revelaron que la presencia de enfermedad meningocócica adquirida en la comunidad está fuertemente relacionada con la exposición frente a personas que habían estado o trabajado en esa cárcel. La portación de meningococos en rinofaringe fue significativamente más frecuente entre hombres excarcelados (19%) o encarcelados (17%) que en los trabajadores (3%) o los residentes en la comunidad (1%). También se encontró una diferencia significativa entre los internos que ya habían estado en presidio y los que no (21% vs. 7%;  $p = 0.03$ ).<sup>41</sup>

Otra población susceptible de ser portadora de meningococo es la población universitaria. Un estudio dedicado a determinar la prevalencia y los factores de riesgo de portación entre los alumnos universitarios de la Universidad de Nottingham detectó un incremento notable

durante la primera semana de clases, 6.9% en el día 1, 11.2% en el día 2, 19.0% el día 3 y el 23.1% el día 4. La prevalencia de portadores en el mes de octubre entre los alumnos que vivían en edificios destinados a los estudiantes fue de 13.9%; en noviembre, el número de portadores se incrementó al 31.0%, y en diciembre, al 34.2%. Este trabajo concluye que el número de portadores aumenta rápidamente entre los estudiantes universitarios durante la primera semana de clases, con futuros incrementos durante el resto del periodo de clases.<sup>26</sup> Este hecho puede explicar el incremento del riesgo de sufrir una enfermedad meningocócica invasiva y los brotes epidémicos durante el tiempo de clases.<sup>24</sup>

Otro estudio, realizado entre la población universitaria de la Universidad de Southampton en 1997, durante una epidemia meningocócica, reveló una prevalencia de 25% de portadores faríngeos. Los hallazgos de este trabajo sugieren que en comunidades con alto grado de interacción social la introducción de una cepa muy virulenta puede resultar en una cadena de transmisión.<sup>15</sup>

La prevalencia de portación en otro tipo de comunidades también ha sido estudiada. En la población rural de Noruega se encontró 9.6% de portadores; 8 de las 91 cepas aisladas (8.8%) representaban los dos clones que son aislados con mayor frecuencia entre las enfermedades sistémicas meningocócicas en Noruega.<sup>7</sup>

En un estudio realizado en las ciudades de Resistencia y Barranqueras (provincia del Chaco, Argentina) en 1994, se evaluaron 200 individuos, de los cuales solo en un caso se aisló *N. meningitidis* (0.5%), posteriormente identificada como perteneciente al serogrupo B; se trataba de una niña portadora asintomática, y en ningún otro miembro de su familia se aisló cepa alguna.<sup>34</sup>

La influencia de la exposición al meningococo ha quedado demostrada en un estudio realizado en el sudoeste de Inglaterra durante un brote, en el que se determinó que la portación de meningococos fue del 18.2% entre los contactos muy cercanos, encontrándose una proporción del 11.1% de cepas indistinguibles con la asociada a la enfermedad. La portación de cepas indistinguibles fue mayor entre convivientes (16.0%) que en aquellos contactos que vivían en otras casas. (7.0%,  $p < 0.05$ ).<sup>6</sup>

La relación entre la portación de meningococos y el consumo de alcohol y la concurrencia a determinados bares o lugares de diversión cerrados quedó demostrada en un trabajo realizado entre trabajadores y clientela de un bar universitario en Illinois (EE.UU.), durante un brote epidémico. En ese trabajo se estudiaron 867 estudiantes sanos, clientes, y 85 empleados durante los últimos tres meses del brote. La prevalencia de portación fue 3.8 veces mayor entre los trabajadores que entre los clientes y 2.5 veces mayor entre los consumidores de alcohol que entre los no consumidores. Este trabajo concluye que si el consumo de bebidas alcohólicas y algún otro aspecto en el ambiente del bar universitario facilitan la transmisión y colonización por *N. meningitidis*, la introducción de una cepa de alta patogenicidad en ese medio ambiente puede proveer una inusual oportunidad para el desarrollo de enfermedad invasiva dentro de la comunidad universitaria.<sup>18</sup>

Geográficamente mucho más cerca, en la ciudad de Corrientes (provincia de Corrientes), Argentina, durante un brote ocurrido en 1996 se realizó un estudio de casos y controles con el fin de determinar los factores de riesgo

para la infección. Tanto los casos como los controles frecuentaban los mismos lugares públicos y reuniones privadas, pero un gran porcentaje de los casos en los cuales se aislaron cepas de similar serogrupo y fenotipo resultaron ser clientes de una misma discoteca. Al mismo tiempo se analizó la relación entre exposición activa o pasiva al humo del cigarrillo y el desarrollo de la enfermedad, sin que se encontrara una relación significativa entre casos y fumadores pasivos ( $p = 0.49$ ) o activos ( $p = 0.077$ ); pero cuando se combinaron ambas situaciones, la asociación de la exposición al humo de cigarrillo con la adquisición de la infección aumentó significativamente ( $p = 0.035$ ). Se concluye que la combinación del tabaquismo tanto activo como pasivo y la exposición a un determinado medio ambiente resultaron ser los factores de riesgo de mayor importancia.<sup>10</sup>

Las infecciones virales que lesionan el epitelio ciliado o inhiben el poder fagocitario de los leucocitos y producen modificaciones fisicoquímicas en la secreción respiratoria facilitando la colonización y diseminación del meningococo.<sup>5,33</sup> Gérmenes no patógenos como *Bacillus* y *Micrococcus* tienen una participación importante, ya que comparten antígenos de superficie con el meningococo, lo que estimula la producción de una IgA sérica y secretora que bloquea el poder lítico de la IgG y la IgM antimeningococo.

Para determinar qué tipo de contactos con casos de meningococia pueden transformarse en portadores y cuáles deberían recibir quimioprofilaxis, se realizó una investigación entre familiares de pacientes en Noruega.<sup>3</sup> Los contactos fueron agrupados en tres clases de acuerdo con el grado de cercanía con el paciente, la Clase 1 incluyó familiares y contactos muy cercanos y las Clases 2 y 3 incluyeron contactos menos cercanos. De 1 535 contactos primarios, 234 resultaron portadores y, de éstos, 42 portaban la cepa patógena. Treinta y seis de los 145 contactos de Clase 1 resultaron ser portadores.

La cepa patógena fue encontrada en 18 contactos (12.4%), en 16.2% de las madres, en 13.5% de los padres, en 13.8% de los hermanos, en 4.8% de las hermanas, en 5.5% de los otros miembros de la familia y en 33.3% de los que besaban al paciente. De los 576 contactos Clase 2, 18.2% resultaron ser portadores y la cepa patógena fue encontrada en 11 individuos. De los 814 contactos Clase 3, 11.4% resultaron ser portadores y la cepa patógena se encontró en 13 de esos contactos.

De los 78 contactos secundarios, 20 (25.6%) resultaron ser portadores y la cepa patógena fue encontrada en 4 de ellos (5.1%). Se puede concluir que el riesgo de portar la cepa patógena es alto entre familiares y contactos íntimos, lo que significa también un alto grado de riesgo de sufrir la enfermedad. Por lo tanto, la quimioprofilaxis podría estar indicada.

Contactos fuera de este grupo tienen baja prevalencia de portación de la cepa patógena, y aunque es mayor que la encontrada en la población general, en épocas en que la infección tiene baja incidencia no se justifica el uso de quimioprofilaxis.

### Quimioprofilaxis

La enfermedad meningocócica invasiva se puede prevenir primariamente con la utilización de vacunas, de comprobada eficacia sobre todo en los serogrupos A y C pero no en el serogrupo B.<sup>29</sup>

La profilaxis secundaria se realiza con la erradicación de portadores mediante la utilización de antibióticos. Se inició en 1938 con las sulfamidas, abandonadas a mediados de los años '60 debido al aumento de la resistencia. Se ensayaron sin éxito otros productos como penicilina, ampicilina, tetraciclina, etc., y finalmente en los años '70 se comenzó a hacer uso de la rifampicina, que es la droga utilizada hoy con mayor frecuencia. También se puede usar ciprofloxacina, ofloxacina, minociclina (sólo en adultos) y ceftriaxona.<sup>13,14,19,31,35,43</sup>

Un estudio comparativo realizado en España sobre los perfiles de sensibilidad de cepas aisladas de pacientes con enfermedad meningocócica invasiva y de portadores rinofaríngeos demostró alto porcentaje de cepas con resistencia intermedia a penicilina y ampicilina.

Mientras la cefotaxima y la ceftriaxona demostraron una excelente actividad *in vitro* (ceftriaxona más activa que cefotaxima) tanto en cepas de pacientes como de portadores, la rifampicina mantiene un buen nivel de actividad debido al poco uso que se hace de ella, y puede por lo tanto ser utilizada con fines profilácticos. Respecto de la ciprofloxacina, a diferencia de *N. gonorrhoeae*, no se encontraron cepas resistentes.<sup>1</sup> Otra quinolona, la ofloxacina, fue utilizada en una sola dosis de 400 mg para erradicar la portación faríngea. Esta simple dosis fue efectiva en 97.2% y después de este tratamiento no se presentó ningún caso de meningococia durante 6 meses, por lo cual se concluye que la ofloxacina es útil para prevenir brotes epidémicos y la diseminación de la enfermedad meningocócica.<sup>14</sup>

En la actualidad existen diferentes criterios sobre la conveniencia de la administración de quimioterápicos, así como a quiénes, cuándo y qué drogas utilizar. Los conocimientos actuales indican que no existe una regla fija y que la decisión dependerá de las circunstancias de cada caso. Se coincide en que no es posible administrarla a toda la comunidad sino solamente a los contactos cercanos, y que su objetivo es prevenir casos secundarios, erradicando los meningococos de la nasofaringe. Además, se debe tener en cuenta que sólo es efectiva durante el tiempo en que se administra y no es posible prolongarla durante mucho tiempo.

La quimioprofilaxis, al destruir las cepas no virulentas de meningococos y otros gérmenes de la flora normal, impide la inmunización natural y facilita que posteriormente gérmenes patógenos puedan, sin competencia, instalarse en la rinofaringe y originar enfermedad. Asimismo, su administración indiscriminada favorece la aparición de cepas resistentes.<sup>9,13,26</sup>

Entonces, la quimioprofilaxis estará solo indicada en contactos domiciliarios o en condiciones de hacinamiento parcial, contactos en las guarderías, en personas expuestas a las secreciones orales de los pacientes (respiración boca a boca, beso) y en los contactos escolares, según criterios establecidos.

**María Cristina Ronconi**

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

### 3 - Neumonías Adquiridas en la Comunidad



**Domingo Palmero\***

Columnista experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Médico neumonólogo del Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz. Profesor titular de Neumonología de la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

**Otro trabajo de su autoría:** Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M et al. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV-negative patients, Buenos Aires, Argentina, *Emerging Infectious Diseases* 9(8):965-969, 2003

\*En colaboración con: Dra. Mirta Quinteros. Médica bacterióloga del Laboratorio de Bacteriología del Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Se denomina neumonía la inflamación del parénquima pulmonar que incluye los bronquiolos terminales, conductos, sacos alveolares y alvéolos. Por su diferente epidemiología, etiología, pronóstico y tratamiento, la neumonía se clasifica en adquirida en la comunidad (NAC) e intrahospitalaria.<sup>1</sup> En EE.UU. la neumonía es la sexta causa de muerte. La NAC, que no es una

enfermedad de notificación obligatoria, tiene una incidencia anual estimada de 5.6 millones de casos, de los que 1.1 millón requiere internación. La mortalidad por NAC es variable: oscila entre 1% a 5% para pacientes con NAC tratada ambulatoriamente y 40% para los que requieren internación en UTI.<sup>2</sup>

Hasta en el 50% de las NAC no puede identificarse el agente etiológico. Entre los agentes causales el más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, seguido por otros gérmenes que varían según la población afectada (Tabla 1).

#### ¿Cómo diagnosticamos la NAC?

Existe una aproximación empírica clínica-radiológica tradicional al diagnóstico de las NAC, que consiste en su división en neumonías típicas y atípicas.

**Neumonía típica.** Presenta la semiología clásica (hipertermia de comienzo brusco, con escalofríos, puntada de costado, tos con expectoración herrumbrosa,

© **Atención al Lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <atencionallector@siicsalud.com> o ingresando en <www.siicsalud.com>.

herpes labial), consolidación neumónica con broncograma aéreo en la radiografía, leucocitosis con neutrofilia con formas inmaduras y mayor frecuencia de *S. pneumoniae* como agente etiológico.

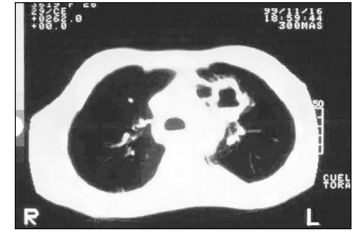
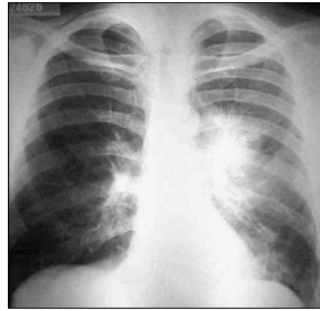
**Dr. Domingo Palmero**  
Neumonía atípica. Comienzo insidioso, disociación clínico-radiológica (opacidades de predominio intersticial o mixto [intersticio-alveolar] frecuentemente bilaterales [Figura 1], en contraste con una semiología negativa), leucocitosis o leucopenia, con linfocitosis absoluta o relativa, predominio en épocas de infecciones respiratorias epidémicas. Los agentes etiológicos más comunes son *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp. y virus respiratorios.

**Neumonía aspirativa<sup>4</sup>**

Tanto el absceso de pulmón (Figura 2) como la neumonía necrotizante son patologías originadas por la aspiración por distintos motivos (pérdida de la conciencia, maniobras odontológicas u otorrinolaringológicas) de material orofaríngeo rico en flora anaerobia potencialmente patógena. Los gérmenes causales abarcan bacilos gramnegativos (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*), cocos grampositivos (peptoestreptococos, estreptococos microaerófilos) y bacilos grampositivos (*Actinomyces*, *Bifidobacterium*, clostridios).<sup>5</sup> Ocasionan cuadros graves, con compromiso séptico del paciente, expectoración purulenta abundante, en ocasiones fétida, que es evacuada en forma de vómica al abrirse el absceso pulmonar a la vía aérea. Puede asociarse con empiema pleural purulento. El tratamiento de elección es el drenaje quirúrgico asociado con antibióticos como penicilina, clindamicina y metronidazol. Se recomienda la clindamicina EV asociada con antibióticos que también cubran la flora aerobia agregada (amoxicilina-clavulanato o cefalosporinas).

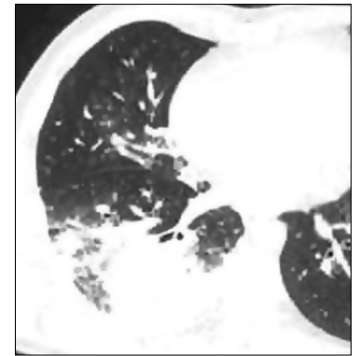
**Métodos de diagnóstico**

**Semiología.** Fiebre, tos, expectoración, dolor torácico, taquipnea con disnea o sin ella, examen físico del tórax anormal (síndrome de condensación). En pacientes añosos (> 65 años) puede presentarse de manera insidiosa sin síntomas respiratorios ni fiebre, con empeoramiento del estado clínico, confusión mental, taquipnea y estertores en la auscultación torácica.



◄ **Figura 1.** Imagen bilateral de una neumonía atípica.

**Figura 2. ▲** TAC de tórax que muestra absceso pulmonar paracardiaco izquierdo.



▲ **Figura 3.** Consolidación del espacio aéreo con el típico broncograma aéreo.

▲ **Figura 4.** Imagen de TAC de consolidación parenquimatosa neumónica.

**Radiología de tórax.** El par radiológico estándar (frente o posteroanterior y perfil o laterolateral derecho) mostrará en general alguno de los dos patrones radiológicos clásicos de la neumonía: el típico, de consolidación alveolar con broncograma aéreo (Figura 3) (neumonía lobar única o múltiple), y el atípico, intersticial o intersticioalveolar. En determinadas circunstancias se asocia con la neumonía un derrame pleural concomitante (pleuresía paraneumónica) o durante la convalecencia (pleuresía metaneumónica). Las pleuresías asociadas a la neumonía pueden evolucionar a empiema pleural. La tomografía axial computada (Figura 4) permite mejor identificación de las imágenes e incluso puede mostrar opacidades no detectables adecuadamente por la radiografía simple de tórax.

**Tabla 1.-** Agentes etiológicos de NAC según el escenario clínico del paciente. El orden de los gérmenes luego del neumococo es orientativo, varía en distintos estudios. (modificada de 1, 2, 3)

Ambulatorios*	Hospitalizados en piso	Hospitalizados en UTI	HIV/SIDA +
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Legionella</i> sp.	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacterias gramnegativas aeróbicas (incluyendo
Virus respiratorios.**	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterobacterias (gramnegativas <i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
Enterobacterias gramnegativas.	Enterobacterias gramnegativas	<i>Micoplasma pneumoniae</i> )	<i>Pneumocystis carinii</i> ++
<b>Miscelánea:</b> <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> sp., Anaerobios (aspiración)	Flora mixta aerobia-anaerobia (neumonía aspirativa)	Virus respiratorios	<i>M. tuberculosis</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , hongos endémicos.***	Virus respiratorios	<b>Miscelánea:</b> <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , hongos endémicos.***	<i>M. avium</i>
	<i>Legionella</i> sp.		<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> .
	<b>Miscelánea:</b> <i>M. tuberculosis</i> , hongos endémicos,***		
	<i>Pneumocystis carinii</i> .	Hantavirus.	

\* Es el grupo en que menor identificación de gérmenes causales se obtiene.

\*\* Adenovirus, Virus Sincicial Respiratorio, virus Influenza.

\*\*\* Para Argentina: *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*.

+ Existen variaciones en el orden de los patógenos según los niveles de CD4.

++ La neumocistosis, primer causa de neumonía en HIV/SIDA ha disminuido francamente a partir de la implementación de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia (HAART).

**Establecimiento del diagnóstico etiológico.**<sup>6</sup> Más del 50% de los pacientes con NAC carecen de diagnóstico etiológico. Aunque controvertida, la tinción con Gram del esputo del paciente con diagnóstico clínico-radiológico de NAC es útil en la elección del tratamiento empírico. Una muestra representativa del tracto respiratorio inferior debe contener menos de 10 células epiteliales escamosas y más de 25 neutrófilos por campo. Un hallazgo compatible con *S. pneumoniae* no siempre se correlaciona con hemocultivos o métodos más invasivos (lavado broncoalveolar, punción pulmonar).

Se debe tener en cuenta que el hallazgo de ciertos gérmenes en el esputo, a través de examen directo y cultivo, dará el diagnóstico etiológico preciso, por ejemplo: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, virus respiratorios estacionales, protozoarios y helmintos. Los métodos rápidos para detección de antígenos, como el del virus influenza, son de utilidad en épocas de epidemia.

Para iniciar un tratamiento empírico en el paciente con NAC de manejo ambulatorio son suficientes el par radiológico de tórax, el recuento de leucocitos, las tinciones de Gram y Ziehl-Neelsen y el examen en fresco del esputo para hongos. La situación en el paciente que requiere internación, además de un estudio de laboratorio completo que incluya gases en sangre, debe ahondar en el diagnóstico etiológico antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

El hemocultivo seriado (dos muestras obtenidas separadamente en el tiempo) es una técnica escasamente invasiva y, en caso de positividad, es prácticamente diagnóstica por tratarse de un líquido estéril. Mayor grado de invasividad en la búsqueda diagnóstica presenta la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar o técnicas de cepillo protegido (las muestras obtenidas por lavado bronquial pueden estar contaminadas por flora de vías respiratorias superiores, por lo que son poco útiles). Por último, la punción pulmonar con aguja fina guiada por TAC y la efectuada bajo técnica de videotoracoscopia son muy rentables aunque más invasivas.

En la pleuresía paraneumónica se puede obtener fácilmente mediante punción transtorácica líquido pleural para su examen físico-químico (exudado-trasudado, LDH, ADA), citológico y bacteriológico.

### ¿Es posible normatizar la gravedad de la NAC y la decisión de internar o no al paciente?

Sí, existe un índice creado por Fine<sup>7</sup> sobre la base de características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio que asigna determinados puntajes, sobre la base de su sumatoria se obtienen cinco grupos de riesgo, estratificados según la mortalidad, que es notablemente distinta del primero al quinto. Esta normatización se denomina índice de gravedad de la neumonía y es expuesto en la Tabla 2. La Tabla 3 muestra los distintos grupos de

riesgo según el puntaje obtenido.

La decisión de internar o no a un paciente sobre la base de este puntaje y sus grados de riesgo parece sencilla: los grupos con riesgo de clases I, II o III no deberían internarse, en tanto que los grupos IV y V sí. Guiarse exclusivamente por estos criterios puede ser peligroso; existen condiciones que implican ineludiblemente una internación, tales como hipoxemia ( $SAO_2 < 90\%$  con una  $FIO_2$  de 0.2), inestabilidad hemodinámica, enfermedades coexistentes graves (especialmente las relacionadas con inmunodepresión), desnutrición, falta de respuesta al tratamiento antibiótico empírico inicial o condiciones socioeconómicas extremas (personas "sin techo", por ejemplo), que exigen internación independientemente del puntaje de Fine.

Tabla 2. Índice de Gravedad de la Neumonía de Fine (IGN).

Características	Puntaje asignado
<b>Factores demográficos</b>	
• Edad hombres...	Edad en años
• Edad mujeres...	Edad en años - 10
• Residente en un geriátrico...	+ 10
<b>Enfermedades coexistentes</b>	
• Neoplasia	+ 30
• Hepatopatía	+ 20
• Insuficiencia cardíaca congestiva	+ 10
• Cerebrovasculares	+ 10
• Nefropatía	+ 10
<b>Hallazgos del examen físico</b>	
• Alteración del estado mental	+ 20
• Frecuencia respiratoria > 30/min	+ 20
• Presión sistólica < 90 mm Hg	+ 20
• Temperatura < 35 C o > 40 C	+ 15
• Pulso > 125 /min	+ 10
<b>Hallazgos radiográficos y de laboratorio</b>	
• pH arterial < 7,35	+ 30
• Urea > 40 mg/dl	+ 20
• Sodio < 130 mEq/l	+ 20
• Glucosa > 250 mg/dl	+ 10
• Hematocrito < 30%	+ 10
• $pO_2 < 60$ mmHg o $SAO_2 < 90\%$	+ 10
• Derrame pleural	+ 10

Tabla 3. Estratificación del puntaje de riesgo de la NAC.

Riesgo	Categoría de riesgo	Puntaje	Mortalidad
Bajo	I	Según algoritmo	0,1 %
Bajo	II	< 70	0,6%
Bajo	III	71-90	0,9%
Moderado	IV	91-130	9,3%
Alto	V	>130	27%

Tabla 4. Factores condicionantes para determinados patógenos (2).

Tipo de bacteria	<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina o multirresistente	Enterobacterias gramnegativas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Anaerobios
	Mayores de 65 años	Residencia en un geriátrico.	Bronquiectasias.	Aspiración.
	Tratamiento previo con $\beta$ lactámicos.	Enfermedad cardiopulmonar crónica.	Terapia corticoidea prolongada	Focos sépticos dentarios.
	Alcoholismo.	Múltiples comorbilidades.	Desnutrición	
	Inmunosupresión.	Antibióticoterapia reciente.	Antibióticoterapia de amplio espectro reciente.	
	Múltiples comorbilidades.			
	Contacto con población pediátrica.			



**Tabla 5.** ¿Cuáles son los grupos de riesgo?

<b>Grupo I</b>	Pacientes ambulatorios sin antecedentes de enfermedad cardiopulmonar ni factores condicionantes (Tabla 4).
<b>Grupo II</b>	Pacientes ambulatorios con enfermedad cardiopulmonar (insuficiencia cardíaca congestiva o EPOC) y presencia de factores condicionantes.
<b>Grupo III</b>	Pacientes internados en piso, a) con o b) sin enfermedad cardiopulmonar o factores condicionantes.
<b>Grupo IV</b>	Pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos: a) sin riesgo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o b) con riesgo para <i>P. aeruginosa</i> .

**Tabla 6.** ¿Qué gérmenes podemos esperar según el grupo de riesgo y cuál es la terapia empírica inicial más adecuada hasta identificar el germen?

Grupo de riesgo	Microorganismos posibles (en orden de frecuencia)	Tratamiento empírico inicial para los más frecuentes
I	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ;* virus respiratorios (otros:** <i>M. tuberculosis</i> , <i>Legionella</i> , hongos)	Penicilina o ampicilina, macrólidos (azitromicina o claritromicina), doxiciclina
II	<i>S. pneumoniae</i> ;*** <i>M. pneumoniae</i> ; <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; enterobacterias gramnegativas; virus respiratorios; (otros:** <i>M. tuberculosis</i> ; anaerobios, <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Legionella</i> , hongos)	β lactámicos: (cefuroxima, altas dosis de amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, ceftriaxona) + macrólidos o doxiciclina; 5-fluoroquinolona en monoterapia
III a	<i>S. pneumoniae</i> ;*** <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>M. pneumoniae</i> ; <i>C. pneumoniae</i> ; enterobacterias gramnegativas, anaerobios, virus, <i>Legionella</i> ; (otros:** <i>M. tuberculosis</i> , hongos, <i>Pneumocystis carinii</i> )	β lactámicos endovenosos (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, alta dosis de ampicilina) + macrólidos o doxiciclina; 5-fluoroquinolona EV en monoterapia
III b	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>H. influenzae</i> ; <i>M. pneumoniae</i> ; <i>C. pneumoniae</i> , virus, (otros:** <i>M. tuberculosis</i> , hongos, <i>P. carinii</i> )	Macrólidos EV o doxiciclina + β lactámico; 5-fluoroquinolona en monoterapia
IV a	<i>S. pneumoniae</i> ;** <i>Legionella</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias gramnegativas; <i>Staphylococcus aureus</i> , virus respiratorios, hantavirus; (otros:** <i>M. tuberculosis</i> , <i>Chlamydia</i> , hongos)	β lactámicos EV (ceftriaxona, cefotaxima) + macrólido EV o 5-fluoroquinolona EV
IV b	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	β lactámicos antipseudomonas: cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam + ciprofloxacina. En caso de no confirmación bacteriológica agregar macrólido EV y aminoglucósido EV

\* Más frecuente en fumadores; \*\* Suelen requerir tratamientos específicos; \*\*\* Incluye la posibilidad de cepas resistentes a penicilina.

**NAC grave e internación en cuidados intensivos**

La NAC grave es una forma de la enfermedad referida a los pacientes que requieren internación en unidad de cuidados intensivos (UCI). Está relacionada con determinados patógenos (además de *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, gramnegativos, *Legionella* spp., hantavirus) y su mortalidad puede llegar al 40% según las series.

Existen, para definir NAC grave, criterios «menores»: 1) frecuencia respiratoria > 30/min; 2) PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 250; 3) neumonía multilobar o bilateral; 4) tensión sistólica < 90 mm Hg; 5) tensión diastólica < 60 mm Hg, y criterios «mayores»: a) necesidad de asistencia respiratoria mecánica; b) incremento en más del 50% de las opacidades pulmonares en la radiografía dentro de las 48 horas; c) shock séptico; d) requerimiento de vasopresores por más de 4 horas; e) insuficiencia renal aguda.

Una combinación de dos o tres de los criterios menores (2, 3 y/o 4) junto con uno de dos de los mayores (a o c) presentaron la mejor sensibilidad y especificidad en el estudio de Ewig y col.<sup>8</sup>

**Adecuación de las normas internacionales**

Luna y col. (Grupo de Estudio de las NAC en Argentina) plantean para nuestro país una serie de consideraciones que vale la pena resaltar:<sup>9</sup>

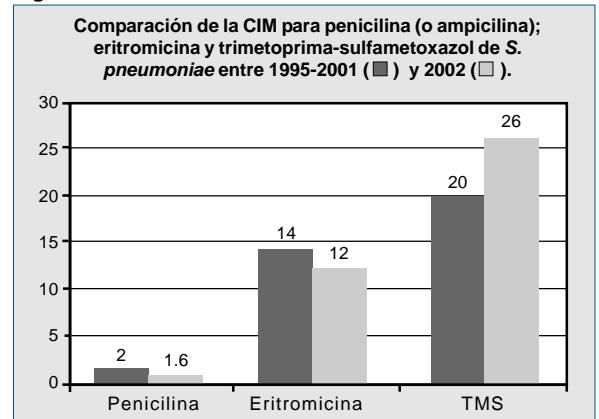
- Pensar en tuberculosis ante una NAC y solicitar siempre baciloscopia de esputo.
- Pensar siempre en sida y recordar que las neumonías a repetición son uno de los criterios que definen la enfermedad según la última modificación de los CDC de 1993.
- Tener en cuenta los antecedentes de geografía médica que puedan orientar al diagnóstico (contacto con animales, laborales, turísticos o de residencia) en patologías como hantaviriosis, micosis endémicas, psitacosis, fiebre Q.

**Tabla 7.** Proporción de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a distintas CIM en 745 muestras respiratorias del Hospital F. J. Muñiz (1995-2001)

CIM *	Porcentaje
< 0,1 mg/ml	83%
1 mg/ml	10%
2 mg/ml	5%
> 4 mg/ml	2%

\* Según la CIM a la penicilina se considera una cepa sensible para valores ≤ 1 µg/ml, intermedia para 2 µg/ml y resistente para ≥ 4 µg/ml

**Figura 5.**



Valores de p (prueba exacta de Fisher) para penicilina (p = 1.00); eritromicina (p = 0.68) y TMS (p = 0.37).

**Tratamiento**

Existen distintos enfoques terapéuticos: uno, empírico absoluto; otro, empírico basado en criterios de probabilidades de germen causal, y finalmente, el

etiológico. Además debe considerarse el grado de gravedad de la neumonía (I a V, como ya fue definido anteriormente) y el grupo de riesgo en que se halle el paciente (Tabla 5).

### Neumococo resistente a la penicilina

La literatura extranjera menciona cifras de resistencia a penicilina para neumococo de hasta el 40%. La resistencia a la penicilina *in vitro* demuestra niveles bajos con sensibilidad clínica y CIM de 0.12 a 1.0 µg/ml, niveles intermedios para CIM de 2.0 µg/ml y, para CIM superiores a 4 µg/ml, la resistencia clínica es evidente con considerable aumento de la mortalidad, por lo que debe rotarse a antibióticos alternativos.<sup>10,11</sup> La proporción de aislamientos de *S. pneumoniae* muy resistente a la penicilina (CIM > 4 µg/ml) en 745 muestras estudiadas en el Laboratorio de Bacteriología del Hospital Muñiz en el período 2000-2002 fue de 2%, según muestra la tabla 7.<sup>12</sup>

En la Figura 5 (modificada de la referencia bibliográfica N° 12), se comparan los porcentajes de las CIM de *S. pneumoniae* que implican resistencia para penicilina/ampicilina, eritromicina y trimetoprima-sulfametoxazol obtenidas a partir de muestras respiratorias en el período 1995-2001 (745 cepas) con respecto a las del año 2002 (132 cepas). No se observaron variantes significativas en las CIM (Hospital Muñiz, Laboratorio de Bacteriología).

La resistencia a penicilina suele asociarse a multiresistencia, aunque suelen ser eficaces para estas cepas antibióticos como las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina), azitromicina, vancomicina y linezolid.

### NAC y enfermedad por HIV/sida

Es frecuente observar que en la mayor parte de las normativas sobre NAC se excluyen explícitamente las neumonías en el paciente con HIV/sida.

Un primer aspecto a destacar es que uno de los criterios de definición de sida adoptado por los CDC en 1993 fue, precisamente, neumonías a repetición (también se agregó cualquier forma de tuberculosis).

El paciente HIV/sida padece distintas comorbilidades en relación con su nivel de CD4+, aunque las manifestaciones más floridas de la enfermedad aparecen por debajo de los 200/mm<sup>3</sup>.

El compromiso pulmonar incluye principalmente neumonías bacterianas (ver etiologías en la Tabla 1), tuberculosis y neumocistosis. La proporción de cada una de ellas es variable: la tuberculosis depende de la prevalencia local; la neumocistosis, de la aplicación de la profilaxis primaria con trimetoprima-sulfametoxazol, y las neumonías por gérmenes comunes pueden registrar cierta disminución a expensas de la neumocócica, por el empleo de la vacuna de 23 antígenos polisacáridicos.

Las NAC asociadas con HIV/sida avanzado requieren internación por la gravedad de sus manifestaciones, así como la tuberculosis, que tiende a ser diseminada y no solamente localizada en pulmón.

### Duración del tratamiento de NAC

Oscila desde 5 (azitromicina) a 7 días para los pacientes ambulatorios hasta 10 a 15 días para los que requieran internación, y varía según el agente etiológico, la medicación empleada y, por supuesto, la respuesta terapéutica.

### Prevención de la NAC

*Vacuna antineumocócica.* La vacuna preparada con los 23 serotipos más frecuentes como patógenos humanos es eficaz en la prevención de la enfermedad diseminada en mayores de 65 años y para aquellos pacientes con enfermedades cardiopulmonares predisponentes o inmunodepresión, independientemente de su edad.

*Vacuna antigripal.* El virus influenza constituye a través de las epidemias gripales una puerta de entrada para la NAC, que complica la evolución de la influenza, aumentando su mortalidad. Tiene indicaciones similares a la antineumocócica, con la salvedad que puede ser aplicada a cualquier edad en sujetos sanos con el objeto de disminuir la incidencia estacional de influenza y sus consiguientes costos sanitarios y laborales.

Domingo Palmero

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

### Bibliografía

- González Montaner LJ, González Montaner PJ y col. Infecciones Pleuropulmonares. Ed. MC Comunicaciones Médicas SA, Buenos Aires, 2001.
- American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Resp Crit Care* 2001; 163: 1730-54.
- Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Eng J Med* 2002; 347: 2039-45.
- Trombetta L, Palmero D. Absceso de pulmón y neumonía necrotizante de causa odontogena. *Rev Arg de Infectología* 2000; 12: 9-14.
- Bartlett JG. Anaerobical bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 248-55.
- Saubolle M. A., MacKellar P. P. Laboratory Diagnosis of Community - Acquired Lower Respiratory Tract Infection. In: Cockerill III F. R. (eds). *Infectious Disease Clinics of North America. The Rol of the Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis and Therapy of Infectious Disease.* Saunders Company.2001; p 1025 - 45.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia. *N Eng J Med* 1997; 336: 243-50.
- Ewig S, Ruiz M, Mensa J et al. Severe community acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1102-08.
- Luna C, Efron ED, Schiavi E y col . Neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Guía práctica para la Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 1997; 57: 343-55.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Eng J Med* 2000; 343: 1917-24
- Feikin DR, Schuchat A, Kolzack M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. 1995-1997. *Am J Pub Health* 2000; 90: 223- 9.
- Quinteros M, Marino R, Videla J, Aberle R, Rolet R, Couto e. Resistencia a los antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* aislado en materiales respiratorios. Congreso Panamericano de Infectología, Córdoba, 2003.