

Hallazgos

Los resúmenes de la sección Hallazgos corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, clínicas o especializadas. La extensión promedio de cada trabajo de Hallazgos es de una página.

6 - Epidemia de Hepatitis A en los Ancianos

Brown GR y Persley K

Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, EE.UU.

[Hepatitis A Epidemic in the Elderly]

Southern Medical Journal 95(8):826-833, Ago 2002

La hepatitis A aguda en el anciano está asociada con mayores tasas de internaciones y de complicaciones.

La hepatitis aguda es una infección viral generalmente benigna y autolimitada que afecta a niños y adultos de naciones desarrolladas, con brotes ocasionales en EE.UU. asociados a la transmisión del agente por alimentos o agua. Sin embargo, destacan los autores, la infección puede producir manifestaciones extrahepáticas graves, así como hepatitis fulminante. Aunque la gravedad de la entidad aumenta con la edad, la información sobre las manifestaciones clínicas y las tasas de mortalidad en el anciano es escasa. En la presente experiencia, los autores evaluaron la tasa de mortalidad y las características clínicas de la hepatitis A en este grupo etario durante un brote epidémico. Además, compararon las presentaciones clínicas de los sujetos hospitalizados con las de quienes no requirieron internación.

Entre los meses de febrero y marzo de 1999, el Departamento de Salud del Condado de Dallas registró 232 casos de hepatitis A aguda, de los cuales 180 correspondieron a mayores de 40 años. La fuente del brote se localizó en un restaurante de la zona. El diagnóstico se confirmó por detección de IgM positiva para la hepatitis A, presencia de síntomas compatibles con la infección y el antecedente de consumo de alimentos en el lugar afectado. La información analizada incluyó la necesidad de internación, entidades asociadas (diagnóstico de enfermedad hepática crónica, consumo de alcohol superior a 50 g diarios durante 5 años, enfermedad cardiovascular, neoplasias, inmunosupresión, diabetes), complicaciones (colecistitis sin cálculos, hemólisis, hepatitis autoinmune, pancreatitis, ictericia colestásica prolongada) y mortalidad. Los autores evaluaron la magnitud y duración de la elevación de los niveles de aminotransferasas, valores de bilirrubina total y tiempos de protrombina. El análisis comprendió la revisión de las historias clínicas de 24 pacientes internados y las entrevistas telefónicas a los médicos de 22 casos que no requirieron hospitalización.

Las tasas de internación aumentaron con la edad, con valores de 3% en menores de 49 años, de 12% entre los 50 y 69 años y de 42% a partir de los 70 años. Las personas internadas presentaron niveles notablemente mayores de bilirrubina, con cifras que variaron entre 3.8 y 51.0 mg/dl; estos valores oscilaron entre 0.8 y 14.3 mg/dl entre quienes no requirieron hospitalización. En contraste, los autores no comprobaron diferencias entre ambos grupos en los niveles de la aspartato aminotransferasa, con valores medios respectivos de 2 200 UI y 1 700 UI. Algunos ancianos presentaron elevación prolongada de la bilirrubina y las aminotransferasas. El 7.6% de los mayores de 70 años experimentó elevación prolongada del nivel de bilirrubina, mientras que ninguno de los menores de 50 años exhibió este hallazgo. En general, los niveles de bilirrubina fueron superiores en los ancianos. La media del valor máximo de bilirrubina en los mayores de 70 años ascendió a 51 mg/dl en el grupo hospitalizado, valor que alcanzó los 14.3 mg/dl en quienes no requirieron internación. El análisis también reveló diferencias significativas entre los valores de bilirrubina de los mayores de 60 años internados (16.5 mg/dl) y los menores de 60 años en la misma situación (8.77 mg/dl). Asimismo, los valores de bilirrubina difirieron en los mayores de 60 años no hospitalizados y los menores de 60 años no internados. Por otra parte, el tiempo de protrombina evidenció una tendencia ascendente en los pacientes internados. El parámetro varió entre 10.5 y 47 segundos en los mayores de 60 años y entre 11.8 y 22 segundos en los menores de 60 años. En otro orden, las entidades preexistentes en el grupo que requirió internación como consecuencia de la infección viral comprendieron enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias y alcoholismo. La mayoría de los casos con enfermedad cardiovascular y diabetes se observó en los mayores de 70 años. Las complicaciones en los pacientes internados incluyeron ascitis, ictericia colestásica prolongada y pancreatitis. Por último, 2 pacientes mayores de 60 años (3.4%) fallecieron como consecuencia de insuficiencia hepática fulminante.

Este es el primer informe sobre un brote epidémico de hepatitis A en el que el 78% de los pacientes superó los 40 años. La presente experiencia revela ciertas tendencias importantes del proceso en la población anciana que demuestran la relación entre la gravedad de la infección y el envejecimiento. Así, las tasas de hospitalización, los niveles de bilirrubina y enzimas hepáticas, al igual que las complicaciones asociadas con la infección, aumentan con la edad. La magnitud de la entidad en el anciano probablemente sea la consecuencia de procesos inmunológicos específicos, como el envejecimiento de las células T que eliminan al virus. Dada la gravedad de la hepatitis A en este grupo etario y la facilidad de la inmunización, los autores estiman necesaria la vacunación de las personas que carecen de inmunidad por la protección que ofrece, en la mayoría de los casos, por un período mínimo de 6 meses.

7 - Diagnóstico de Infecciones por *Chlamydia trachomatis* en una Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual: Evaluación de una Muestra de Orina con Inmunoensayo y Reacción en Cadena de la Polimerasa en Comparación con Cultivo o Amplificación Genética de Una Muestra Cervical o Uretral Obtenida con Hisopo

Jensen IP, Fogh H y Prag J

Department of Virology, Statens Serum Institut; Department of Dermato-Venerology, Rigshospitalet; Department of Clinical Microbiology, Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca

[*Diagnosis of Chlamydia trachomatis infection in a sexually transmitted disease clinic: evaluation of a urine sample tested by enzyme immunoassay and polymerase chain reaction in comparison with a cervical and/or urethral swab tested by culture and polymerase chain reaction*]

Clinical Microbiology and Infection 9:194-201, 2003

Las muestras de orina son adecuadas para el diagnóstico de infección por C. trachomatis. Sin embargo, aunque en forma complementaria son útiles, no deben reemplazar a las pruebas convencionales.

Chlamydia trachomatis es actualmente la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo occidental. Además se asocia con importantes complicaciones y secuelas. En Dinamarca, señalan los autores, en 1998 se diagnosticaron cerca de 13 000 infecciones de esta etiología (25% en hombres), lo cual corresponde a una prevalencia del 4.7% calculada a partir de aproximadamente 270 000 estudios.

Entre 1989 y 1998 se comprobó cierta declinación de la incidencia; pero el número de análisis considerablemente mayor en ese período podría explicar en parte la menor prevalencia. Debido a que la mayoría de las infecciones es asintomática, la única manera de reducir la transmisión es mediante el rastreo y tratamiento adecuados. En este contexto, la posibilidad de realizar diagnóstico a partir de una muestra de orina es particularmente interesante por su facilidad, bajo costo y por tratarse de un método no invasivo.

En forma prospectiva, los autores comparan el rendimiento diagnóstico de dos ensayos en muestras de orina de pacientes asistidos en una clínica de enfermedades de transmisión sexual en Dinamarca. Las pruebas incluyeron enzimoimmunoensayo (EIA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con equipos comerciales. Los resultados se compararon con los del cultivo o PCR de muestras cervicales y uretrales obtenidas con hisopo. El objetivo principal de la investigación fue establecer si el estudio de orina podría reemplazar a los métodos diagnósticos convencionales.

Se incluyeron 410 enfermos consecutivos, 243 hombres y 167 mujeres de 28 y 25 años en promedio, respectivamente. Los participantes tomaron una muestra de orina al menos 30 minutos después de la última micción. Asimismo, en hombres se tomó una muestra uretral y en mujeres una uretral y cervical. Un total de 320 pacientes completó un cuestionario que permitió conocer

la presencia de síntomas uretrales (disuria, secreción) y cervicales (secreción vaginal, sangrado). Asimismo, se tuvieron en cuenta las situaciones que motivaron la consulta (control, evaluación cuatro semanas después de aborto legal, control postratamiento y contacto con un paciente infectado).

Todas las muestras de orina positivas en el EIA o que tuvieron resultados en la "zona gris" (30% por debajo del valor umbral) se evaluaron mediante fluorescencia directa (DFA). La presencia de uno o más cuerpos elementales confirmó la positividad de la muestra.

La PCR se consideró definitivamente positiva cuando reveló proteína mayor de la membrana externa (MOMP PCR). El cultivo se realizó en células McCoy tratadas con cicloheximida con lectura a las 48 y 72 horas.

El cultivo positivo se consideró la prueba verdadera o de referencia mientras que cualquier otro resultado positivo en orina se catalogó como tal en función de la DFA o la MOMP PCR.

De modo semejante, por cada 15 muestras de orina negativas se realizó una DFA. En total, se evaluaron de esta manera 23 muestras que representaron 23 grupos de orinas negativas.

La prevalencia global de infección fue de 11.5% (47 de 410 muestras). Los 47 pacientes infectados (32 hombres y 15 mujeres) representaron una prevalencia de infección masculina y femenina del 13.2% y del 9%, respectivamente.

El 85% (40 de 47) de los casos se diagnosticó en función de la positividad de la orina en comparación con el 91% de positividad (43 de 47) en los estudios de material urogenital. La diferencia en sensibilidad no alcanzó valor estadístico.

En cuatro oportunidades (dos varones asintomáticos en contacto con personas infectadas, un enfermo con disuria y secreción uretral y una mujer con disuria estudiada por estar en contacto con un sujeto infectado) el diagnóstico se basó únicamente en la positividad de la orina. Así, el agregado del estudio de orina a las pruebas convencionales se asoció con incremento de 9% en el índice de detección. En forma global, el 14% de las mujeres infectadas presentaba sólo compromiso uretral.

La PCR de orina se asoció con sensibilidad de 66.7% y 71.9% en mujeres y hombres, respectivamente, mientras que la del EIA fue de 40.0% y 62.5% en igual orden o de 46.7% y 71.9% al incluir las muestras con resultados en la "zona gris".

La PCR del material urogenital se asoció con sensibilidad de 93.3% y 87.5% en mujeres y hombres, respectivamente, en forma similar al cultivo.

En el 58% de las muestras de orina positivas por EIA, la positividad se confirmó por DFA mientras que cuatro muestras con EIA en la "zona gris" se confirmaron por DFA (n = 3) y por MOMP PCR (la restante).

El 30% (n = 14) de las muestras de orina evaluadas por PCR dio resultado falso negativo, ocho fueron positivas por MOMP PCR y 6 fueron EIA y DFA positivas. En la evaluación de la discrepancia, el 24% de los resultados obtenidos por PCR no se reprodujo. La PCR dio resultados falsos positivos en dos oportunidades.

Se dispuso de información complementaria en 36 de los 47 sujetos infectados. La edad promedio de los hombres y mujeres con infección por *C. trachomatis* fue 24.5 y 21 años, respectivamente. El 64% refería síntomas compatibles con infección por *C. trachomatis*. El 67% de los varones y el 56% de las mujeres tenía síntomas, lo cual significa que aproximadamente el 40% de los infectados es portador asintomático. Globalmente,

el 3.3% de los controles y el 35% de los contactos fue positivo.

Los resultados del estudio revelan una prevalencia de infección por *C. trachomatis* de 11.5%; además, al menos el 40% tenía infección asintomática. El estudio de orina permitió el diagnóstico de 85% de los casos mientras que los ensayos realizados en muestras urogenitales diagnosticaron el 91% de las infecciones. Casi el 24% de las mujeres presentaba infección uretral aislada, lo cual demuestra la importancia de tomar muestras cervicales y uretrales además de orina.

En el estudio, el cultivo y la PCR prácticamente se asociaron con la misma utilidad diagnóstica. Sin embargo, añaden los autores, aunque el cultivo se considera el procedimiento diagnóstico estándar, es un método costoso y complejo.

La PCR en orina fue mejor que la EIA en mujeres e igualmente eficaz en hombres, al incluir los resultados de la "zona gris". Empero, la confirmación con DFA es mandatoria ya que sólo el 58% de las muestras positivas por EIA pudieron ser confirmadas por DFA. Las ventajas de la EIA tienen que ver con su fácil realización, la posibilidad de realizar muchos estudios a la vez y que se requiere un equipamiento sencillo. Probablemente, el porcentaje elevado de falsos negativos por PCR obedeció a la existencia de inhibidores en las muestras.

Los autores recuerdan que 1 g de azitromicina por día en una única toma es una terapia eficaz para la erradicación de la bacteria; los hallazgos indican la necesidad de efectuar un estudio control cuatro semanas después del tratamiento, especialmente en poblaciones de alto riesgo, con la finalidad de limitar la diseminación de la infección. Algunos sostienen que este abordaje no es eficaz en términos de costo y beneficio. En este sentido, una alternativa es realizar un control médico unas dos semanas después del tratamiento y sólo realizar un nuevo estudio microbiológico ante la sospecha de reinfección, falta de cumplimiento o fracaso terapéutico.

En conclusión, afirman los expertos, el estudio de orina es eficaz en la detección de infección por *C. trachomatis* sintomática o sin manifestaciones clínicas, pero no parece ser suficiente como estudio único. La EIA en orina se asocia con elevado índice de falsos positivos mientras que la PCR produjo muchos falsos negativos. En virtud de estas observaciones, agregar un estudio de orina a las pruebas convencionales (y no reemplazar estas últimas con el ensayo en orina) parece la estrategia diagnóstica más útil. De hecho, con el abordaje sugerido el índice de detección se elevó en 9%. Finalmente, señalan, la observación de que el 35% de los contactos fue positivo pone de manifiesto la necesidad de la notificación y el rastreo para confirmar la curación y reducir la diseminación de la infección.

8 - Efecto del Estado Serológico y del Nacimiento por Cesárea sobre el Índice de Transmisión del Virus Herpes Simplex de Madre a Hijo

Brown ZA, Wald A, Morrow RA y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, Laboratory Medicine, Medicine, Statistics and Epidemiology, University of Washington; Program in Infectious Diseases, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, EE.UU.

[Effect of Serologic Status and Cesarean Delivery on Transmission Rates of Herpes Simplex Virus From Mother to Infant]

JAMA 289:203-209, 2003

El estudio confirma la protección que confiere la cesárea en términos de reducción de infección neonatal por virus herpes. La investigación futura, sin embargo, deberá establecer el mejor abordaje en las distintas situaciones posibles.

En los Estados Unidos, la prevalencia de infección genital y neonatal por virus herpes sigue en aumento. Se estima que se producen casi 1.6 millones infecciones nuevas por el virus herpes simplex (HSV) tipo 2 por año; más del 2% de las mujeres muestra seroconversión durante la gestación. Estudios previos sugirieron que la infección por HSV neonatal ocurría esencialmente hacia fines del embarazo. Sin embargo, el riesgo conferido por la transmisión vertical, la influencia del estado serológico de la madre y la exposición al virus en el tracto genital femenino durante el parto no ha sido correctamente evaluado. Aunque habitualmente se opta por realizar cesárea con la finalidad de evitar el contagio, no existe información categórica que justifique este proceder.

En esta experiencia, los autores evalúan los factores de riesgo de transmisión de madre a hijo mediante el cultivo de secreciones genitales en el momento del parto y el examen serológico retrospectivo.

El estudio se llevó a cabo en el *University of Washington Medical Center* entre 1982 y 1999, en 5 hospitales comunitarios entre 1984 y 1990 y en el *Madigan Army Medical Center* entre 1990 y 1997. Se efectuaron cultivos de material de la vulva, periné y región perianal tomados con hisopo. En forma separada se tomaron muestras de cuello uterino y parte superior de la vagina.

El estudio virológico incluyó cultivo y detección de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La presencia de anticuerpos antiHSV-1 y antiHSV-2 se determinó por *western blot*.

Las mujeres con un episodio genital primario fueron aquellas en las que se detectó el virus en el tracto genital en ausencia de anticuerpos. En cambio, el episodio no primario quedó definido por la presencia de HSV-2 en tracto genital y sólo anticuerpos antiHSV-1 o a la inversa. Se consideró reactivación cuando el virus aislado fue el mismo hacia el cual estaban dirigidos los anticuerpos en

el momento del parto.

Durante el período en cuestión, de 58 362 nacimientos de niños vivos se identificaron 18 casos de HSV neonatal (incidencia de un caso por cada 3 200 nacidos vivos). Ocho de los recién nacidos tuvieron infección por HSV-1 y los 10 restantes, por HSV-2. Siete de estos últimos eran hijos de madres con infección primaria o no primaria por HSV-2 y los 3 restantes de mujeres con reactivación de la infección por HSV-2. Las madres de 4 de los 8 neonatos con infección por HSV-1 tenían infección primaria por el virus mientras que las otras 4 presentaban reactivación de la infección.

En el 69% de los casos se tomaron muestras para cultivo viral dentro de las 48 horas del parto; el virus se aisló de 202 mujeres (0.5%). Se dispuso de muestras para estudio serológico de 31 663 mujeres, incluyendo 177 (88%) de las 202 con cultivos positivos.

Veintiséis de estas 177 mujeres tuvieron un primer episodio de infección genital por HSV en el momento del parto y las restantes 151 pacientes tuvieron evidencia de reactivación de una infección genital previa (11 por HSV-1 y 140 por HSV-2).

La recuperación del HSV en la madre en el momento del parto fue un factor de riesgo mayor de herpes neonatal (*odds ratio* [OR] = 3.46). La transmisión neonatal se produjo en 10 (5%) de las 202 mujeres con cultivo positivo. Las tres mujeres con eliminación de HSV-1 en el contexto de infección primaria infectaron a sus hijos. Lo mismo ocurrió en 1 de las 6 madres con infección primaria por HSV-2 (17%), en 4 de las 16 enfermas con primer episodio de infección no primaria por HSV-2 (25%) y en 2 pacientes (18%) de las 11 con reactivación de infección por HSV-1. Ninguna de las 140 mujeres con eliminación del virus en el contexto de reactivación de infección por HSV-2 infectó a sus hijos.

El 58% y 42% de las 202 mujeres con cultivo positivo dio a luz por vía vaginal o por cesárea, respectivamente. El 71% de las cesáreas obedeció a lesiones presuntamente ocasionadas por el virus. Se produjo herpes neonatal en el 1.2% de las 85 cesáreas y en el 7.7% de los partos por vía vaginal (OR = 0.14, $p = 0.047$). El efecto protector de la cesárea pareció similar aún después de considerar el estadio de la infección (OR = 0.14) o el tipo de HSV (OR = 0.17).

Las lesiones genitales en el momento del parto se asociaron con menor riesgo de transmisión de madre a hijo. Ninguna de las 74 mujeres con lesiones genitales infectó a los niños en comparación con 10 de las 128 pacientes con infección pero sin lesiones, $p = 0.01$).

Ciento dos de las 202 mujeres con cultivo positivo tenían antecedente de herpes genital. Cuatro de los 10 neonatos con infección nacieron de madres con historia positiva mientras que 6 fueron hijos de mujeres sin antecedente de herpes genital. En estas últimas fue más común la eliminación subclínica del virus respecto de aquellas con antecedente (87 *versus* 41, $p < 0.001$).

Sin embargo, añaden los autores, las mujeres con historia de herpes genital más frecuentemente dieron a luz por cesárea (OR = 5.7).

En las mujeres con cultivo positivo, la ausencia de los anticuerpos específicos se asoció con marcado aumento en el riesgo de transmisión (OR = 33.1). El mayor riesgo de contagio de infección reciente respecto de reactivación se mantuvo luego del ajuste por tipo viral (OR = 59.3) y fue semejante en relación con ambos virus (HSV-2, $p < 0.001$; HSV-1, $p = 0.08$). A diferencia de la protección conferida por los anticuerpos homólogos, la presencia de anticuerpos hacia el otro tipo de virus no evitó la

transmisión vertical (OR = 2.6) para primer episodio de infección primaria *versus* infección no primaria.

El riesgo de contagio neonatal fue superior cuando se aisló HSV-1 en el momento del parto (31.3%) en comparación con la recuperación de HSV-2 (2.7%, OR = 16.5) y se mantuvo elevado aún después de considerar infección reciente (OR = 34.8). El riesgo también fue alto cuando el virus se aisló de cuello uterino *versus* sólo de vulva (OR = 32.6) y persistió después del ajuste según infección reciente. El monitoreo fetal invasivo (en el 39% de las 202 mujeres con cultivo positivo) representó un importante factor de riesgo de transmisión del HSV (OR = 6.8). El nacimiento pretérmino y la menor edad materna fueron otros factores que contribuyeron con mayor riesgo.

Cuando el análisis se limitó a los 48 390 nacimientos producidos en los dos hospitales en los cuales el rastreo serológico de infección por HSV se realiza en forma rutinaria (15 de los 18 casos de herpes neonatal ocurrieron en estas instituciones) pudo observarse que el 23% de las mujeres era seronegativa, el 49% sólo tenía anticuerpos antiHSV-1, el 11% sólo anticuerpos antiHSV-2 y el 17% presentaba anticuerpos contra ambas cepas virales. El mayor índice de infección neonatal (1 en 1900) ocurrió en madres seronegativas mientras que el índice más bajo se comprobó en mujeres con antiHSV-1 y antiHSV-2 (1 en 8000).

En opinión de los autores, se pueden formular varias observaciones importantes. En primer lugar, si bien las mujeres con cualquier estado serológico tienen riesgo de contagiar a sus hijos, el mayor riesgo se comprueba en las pacientes seronegativas. El fenómeno demuestra la elevada contagiosidad de mujeres que adquieren la infección primaria por HSV-1 o HSV-2 y cuyos hijos carecen de anticuerpos transferidos pasivamente. En segundo lugar, las mujeres con infección previa por HSV-2 están menos expuestas a riesgo de transmisión vertical del HSV-2 y casi no tienen riesgo de transmitir el HSV-1. El fenómeno indicaría que la infección genital por HSV-2 protege contra la infección genital por HSV-1. En tercer lugar, la incidencia de infección neonatal también parece influida por diversos factores que ocurren en el momento del parto, como reconocimiento de las lesiones genitales, decisión de practicar cesárea y mantenimiento de la integridad de la piel del niño durante el parto.

El resultado de mayor importancia clínica es, sin embargo, la confirmación por primera vez de que la cesárea confiere protección contra la infección neonatal herpética, a pesar de que este abordaje ha sido común en los EE.UU. El herpes neonatal ocurre menos frecuentemente en mujeres con lesiones genitales visibles ya que en este caso es más común la decisión de cesárea. Aunque este tipo de nacimiento no se considera 100% protector, la evidencia apunta a que la conducta no debe ser abandonada.

Otra observación importante fue la elevada transmisión del HSV-1 de madre a hijo, en el contexto de infección primaria o de reactivación de herpes genital. Aunque se dispone de drogas antivirales eficaces para el manejo del niño infectado, la morbilidad es elevada. El rastreo serológico y el asesoramiento de las mujeres con mayor riesgo de transmisión en términos de prácticas sexuales son algunas de las medidas que, hoy por hoy, podrían reducir el índice de contagio al neonato. Por su parte, la posibilidad de contagio parece muy baja en madres con serología positiva para el HSV-2 y en ellas no estaría indicada la cesárea en forma sistemática. Futuros estudios prospectivos ayudarán a establecer el mejor abordaje en cada caso en particular.

9 - Neumonía Adquirida en la Comunidad en Dos Poblaciones Hospitalarias

Caberlotto OJ, Cadario ME, Garay JE y colaboradores

Hospital del Tórax Dr. A. Cetrángolo, Vicente López; Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires; Hospital General de Agudos Manuel Belgrano, San Martín, Argentina

[Neumonía Adquirida en la Comunidad en Dos Poblaciones Hospitalarias]

Medicina (Buenos Aires) 63(1):1-8, 2003

Los estudios continuos sobre neumonía extrahospitalaria en distintas poblaciones permiten conocer su etiología y modificar conductas terapéuticas.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es causa frecuente de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y su incidencia anual varía entre 1% y 12%. La mortalidad oscila entre 1% y 5%, porcentaje que asciende a 25% cuando el paciente requiere internación. La importancia de las NAC llevó a la elaboración de guías y recomendaciones consideradas como criterios de internación y tratamiento inicial. En la presente experiencia los autores compararon 2 grupos de pacientes con diagnóstico de neumonía provenientes de un hospital general de mediana complejidad y de un centro interzonal de atención de patologías respiratorias.

Participaron las personas ingresadas al hospital general entre marzo de 1998 y febrero de 1999, y las que consultaron al servicio de neumonología del centro interzonal entre mayo de 2000 y mayo de 2001. Ambas poblaciones pertenecían al conurbano de la ciudad de Buenos Aires, con similares características socioeconómicas. Uno de los criterios de inclusión fue la asociación de 2 o más de las siguientes situaciones: edad superior a 65 años, patologías asociadas, alcoholismo, neoplasia o internación por neumonía en el último año. Otros criterios incluyeron taquipnea, hipotensión arterial, mala mecánica respiratoria, anomalías severas de laboratorio, trastorno del sensorio, complicaciones supurativas, trastornos deglutorios, compromiso radiológico extenso e inseguridad con respecto al cumplimiento de la terapia. Al ingreso y cada 72 horas los pacientes fueron sometidos a pruebas diagnósticas para su control evolutivo, respuesta al tratamiento y toma de decisiones. En las unidades de cuidados intensivos (UCI), las evaluaciones se realizaron cada 24 horas y fueron repetidas de acuerdo con las necesidades. Los estudios microbiológicos incluyeron métodos de detección para bacterias y virus en ambos

períodos, y para hongos en el segundo período. Al ingreso se tomaron muestras de esputo para el estudio de gérmenes comunes, hongos y BAAR, 3 muestras de sangre para hemocultivo, hisopado nasal y faríngeo para estudio serológico y sueros pareados para pruebas serológicas de *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. y *Coxiella burnetii*. A algunos pacientes internados en UCI se les realizó aspirado traqueal, punción pleural y lavado broncoalveolar con fibrobroncoscopio.

La población final en estudio estuvo constituida por 75 pacientes: 52 provenientes del hospital (grupo 1) y 23 que consultaron en el centro interzonal (grupo 2). En el grupo 1 participaron 26 individuos mayores de 65 años (48%), número que descendió a 9 (36%) en el otro grupo. Los síntomas de consulta más frecuentes fueron, en orden descendente, tos productiva, disnea, hipertermia y dolor pleural. En el grupo 1, 49 (94.2%) ingresaron a sala general, y 3 a UCI; los últimos y un paciente que posteriormente pasó a UCI fallecieron. En el grupo 2, 19 (82.6%) fueron internados en sala general, mientras que 4 ingresaron a UCI: de los últimos, fallecieron 3. El tiempo medio de internación para ambos ascendió a 11.2 días (rango, 3 a 25).

En el grupo 1, las patologías asociadas más frecuentes fueron enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, insuficiencia cardíaca y neoplasias. En el grupo 2, incluyeron EPOC, asma, fibrosis pulmonar, hipertensión o obesidad mórbida. El 28.3% (15/53) del grupo 1 y el 78% (18/23) del grupo 2 presentaron enfermedades respiratorias de base. Cinco pacientes (21.7%) del grupo 2 experimentaron complicaciones durante la internación, con 3 defunciones.

En 25 (48%) individuos provenientes del hospital fue posible identificar el agente etiológico, único o asociado a otro; los gérmenes encontrados con mayor frecuencia fueron *M. pneumoniae* (10 casos), virus influenza A (9 casos) y *Legionella* spp. (8 casos). En el grupo de pacientes del centro interzonal la identificación del agente causal se logró en 15 (65.2%) y los más comunes fueron *M. pneumoniae* (7), *Streptococcus pneumoniae* (5), virus influenza A (3) y virus influenza B (3). Respecto del tipo de muestra que permitió llegar a un diagnóstico etiológico, los autores señalan que 3 hemocultivos resultaron positivos en el grupo 1, lo que representó el 5.8% de los casos, valor que ascendió a 5 en el otro grupo (22%). El esputo y aspirado traqueal aportaron diagnóstico en 5 muestras (9.6%) del grupo 1 y en 6 (26%) del grupo 2. Por otra parte, la mayoría de los casos con serología positiva para *Legionella* spp. presentaron patologías asociadas como insuficiencia cardíaca, alcoholismo, tabaquismo, hepatopatía crónica y asma. Tres pacientes experimentaron derrame paraneumónico con un caso de neumotórax. Un integrante del grupo 1 sufrió complicaciones, con neumonía bibasal e hipoxemia con neumotórax bilateral. Por otra parte, en 17 individuos de ambos grupos se detectó infección reciente por un virus respiratorio.

Por último, 7 integrantes (13.5%) del grupo 1 fallecieron; el promedio de edad fue 58 años (20 a 71). En el grupo 2, fallecieron 3 (13%) y el promedio de edad alcanzó los 68 años (51 a 77). La mortalidad se asoció con la existencia de patologías de base en el grupo 1, mientras que en el otro grupo se relacionó fundamentalmente con el agravamiento de la insuficiencia respiratoria crónica.

Los resultados de la presente experiencia indican que las patologías asociadas observadas con mayor frecuencia en los pacientes del centro especializado fueron de causa respiratoria, mientras que en el otro grupo, además de una cantidad importante de casos con EPOC también se

encontraron diabetes, insuficiencia cardíaca y neoplasias. Además, el riesgo de adquirir neumonía que requiere internación estuvo fundamentalmente asociado con la patología respiratoria de base en el centro y con la edad mayor de 65 años en el hospital. Respecto de la etiología, el *M. pneumoniae* fue el patógeno detectado con mayor frecuencia, seguido por *S. pneumoniae* y virus influenza. Por otra parte, la elevada incidencia de neumonías asociadas al diagnóstico de infección reciente por *Legionella* spp. justifica su inclusión en la lista de potenciales patógenos. Finalmente, la mortalidad, similar en ambos grupos, estuvo principalmente asociada a patologías de base importantes. Los autores consideran útil el desarrollo de estudios prospectivos en distintas poblaciones para conocer la etiología de las neumonías extrahospitalarias y así modificar conductas terapéuticas.

10 - Resistencia Bacteriana: Comentarios del Director del Departamento de Microbiología Genética y Conclusiones

Pechère J-C

Department of Genetics Microbiology, University Medical Center, Suiza

[Chairman's discussion and conclusions]

Clinical Microbiology and Infectious Diseases 8 (Suppl 3):33-35, 2002

La resistencia bacteriana es un problema cada vez más frecuente. Sin embargo, aún debe investigarse la verdadera importancia clínica de la resistencia que se observa en situaciones experimentales.

Tres artículos recientemente publicados confirman que la resistencia bacteriana es un problema en todo el mundo, al menos en relación con los agentes causales de infecciones del tracto respiratorio. Asimismo, se puso en evidencia la enorme variación en el nivel de resistencia de un país a otro e incluso dentro de un mismo país, lo cual hace difícil establecer generalizaciones. De cualquier modo, numerosos interrogantes aún no tienen respuesta.

No hay consenso en relación con la capacidad inherente de diversos antibacterianos de inducir resistencia y tampoco se conoce con precisión la influencia que tiene su forma de administración. La información proveniente de los países escandinavos -en los cuales el bajo empleo de antimicrobianos se asoció con ausencia de aparición

de neumococo resistente a la penicilina- parece indicar que la forma de uso es un factor determinante mayor. De igual modo, en Finlandia se observa una conexión entre el uso elevado de macrólidos y la alta incidencia de resistencia en cepas de estreptococo del grupo A. Coincidentemente, el menor uso de dichos fármacos se asoció con disminución del nivel de resistencia.

Aunque la relación causa-efecto es muy difícil de probar, es posible que las modificaciones en la prescripción de cefalosporinas de tercera generación (de cuatro tomas diarias a sólo dos), al reducir la exposición de la bacteria a concentraciones adecuadas del fármaco, se asociaran con aumento de las cepas de neumococo resistentes a penicilina y, probablemente, diseminación de estafilococo resistente a meticilina.

Por otra parte, varios antibacterianos se han utilizado durante largos períodos sin que la aparición de resistencia sea un problema de mayor preocupación. Algunos ejemplos incluyen penicilinas y estreptococo del grupo A, y ciprofloxacina y *E. coli*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae*. Nuevamente, el fenómeno es difícil de explicar, pero es probable que esté relacionado, al menos en parte, con las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estas drogas.

En este contexto, la relación entre el área bajo la curva de la concentración en suero de las fluoroquinolonas y la concentración inhibitoria mínima (CIM) serían los parámetros más importantes. En el caso de ciprofloxacina, esta relación es elevada para gérmenes altamente susceptibles (más de 300 para *E. coli*) y podría explicar la falta de aparición de resistencia, aún después de 10 años de amplio uso en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.

En el caso de los antibióticos β -lactámicos, el parámetro de mayor importancia sería el tiempo por encima de la CIM y los niveles plasmáticos elevados que se logran con estos antibióticos, fenómenos que aseguran la eliminación del estreptococo del grupo A. Aún es difícil comprender por qué la producción de β -lactamasas por *Haemophilus influenzae* no es un fenómeno universal. Después de un incremento rápido inicial hace dos décadas y con el uso generalizado, la incidencia se mantiene en un nivel casi constante, cercano al 30%. En cambio, casi todas las cepas de *M. catarrhalis* son productoras de β -lactamasas.

Ceftriaxona, una cefalosporina de tercera generación que se utiliza por vía parenteral, aún es eficaz frente a muchas especies de bacterias a pesar de su amplio uso por casi 20 años. Posiblemente, ciertos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos -como la elevada biodisponibilidad de la droga luego de la administración parenteral- sean importantes. Otras cefalosporinas de tercera generación se usan por vía oral; en este caso la absorción limitada a partir del tracto gastrointestinal hace que la disponibilidad rara vez sea semejante a la que se logra con el uso sistémico.

En drogas con sólo actividad marginal -por ejemplo fluoroquinolonas contra neumococo- la resistencia surge como consecuencia de mutaciones puntuales, a veces difíciles de detectar. Este fenómeno es particularmente cierto en el caso de las fluoroquinolonas, ya que las primeras mutaciones no se descubren fácilmente con las determinaciones rutinarias de CIM. Sin embargo, estas mutaciones anticipan la aparición de mutantes de segundo paso que tienen mayor nivel de resistencia, por lo que su identificación es crucial. Tal aspecto no ha sido convenientemente considerado. De hecho, la mayor parte de la bibliografía establece que la resistencia del neumococo frente a fluoroquinolonas, especialmente las

nuevas, es excepcional.

La mayoría de las observaciones se basan en la determinación de la CIM, pero si algunas de estas bacterias son evaluadas en forma más compleja es posible que se detecten cepas mutantes. En la actualidad, las fluoroquinolonas son los antibacterianos recomendados por muchos organismos oficiales para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Desafortunadamente, los pacientes en quienes están recomendadas son los que tienen mayor probabilidad de albergar una cepa resistente a las fluoroquinolonas.

La educación es otro punto de particular importancia, señala el experto. Muchos profesionales no especializados en infectología, y tal vez con menor nivel de información, prescriben antibióticos. En muchos países no se dedica el tiempo suficiente a alertar al personal médico en estos aspectos. La población general también debería ser enseñada al respecto para que se reduzca la presión sobre los médicos para recetar antibióticos sin necesidad.

El efecto que tiene el tratamiento con antibacterianos sobre la flora normal es otro punto habitualmente ignorado. Rara vez se monitorean los cambios en la flora normal. Los neumococos resistentes a la penicilina tienen modificaciones en las proteínas de unión a penicilina y también tienen ADN extraño posiblemente derivado de estreptococos orales comensales. Esta transferencia horizontal fue confirmada por muchos análisis genéticos.

Los cambios en la flora son más frecuentes con antibióticos que se administran por vía oral y pueden estar presentes aun cuando no se produzca diarrea.

Un punto particularmente importante es establecer si la resistencia bacteriana que puede detectarse *in vitro* es clínicamente significativa. Pese a los registros de respuesta clínica a fármacos con resistencia *in vitro*, hay estudios más recientes que revelan lo contrario. Por ejemplo, en el caso de neumococo con elevada resistencia a la penicilina y en infecciones por *S. pyogenes* resistente a macrólidos se ha visto mayor número de fracasos terapéuticos en comparación con pacientes infectados con cepas de baja resistencia. Sin embargo, este punto aún merece mayor investigación ya que la resistencia es un fenómeno cada vez más frecuente.

Ciertos ambientes se asocian con riesgo elevado de transferencia de cepas resistentes. Incluyen los establecimientos infantiles y geriátricos. La proximidad a niños representa un factor de riesgo de transferencia de cepas resistentes. La vacunación puede ser de ayuda para limitar la diseminación de estas bacterias y recientemente se constató que la vacuna neumocócica con polisacáridos de 21 serotipos puede ser útil.

Como conclusión, el experto señala que los principales mensajes de las publicaciones comentadas se pueden sintetizar como sigue:

* Existe amplia variación geográfica en términos de resistencia a agentes antimicrobianos entre varias especies bacterianas por motivos que no se comprenden por completo. Sin embargo, es posible que existan múltiples factores. A pesar de la amplia investigación al respecto quedan muchos interrogantes por responder.

* Es probable que existan mecanismos ocultos que aún deben ser estudiados.

* La resistencia bacteriana debe definirse inicialmente como un problema clínico y no sólo como un fenómeno de laboratorio. Es necesario que la investigación futura establezca la relación entre los hallazgos experimentales y su importancia clínica.

11 - Estudio Clínico en 44 Casos de Meningitis por *Staphylococcus aureus*

Pintado V, Meseguer MA, Fortún J y colaboradores

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

[Clinical Study of 44 Cases of *Staphylococcus aureus* Meningitis]

European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 21:864-868, 2002

Los autores comunican su experiencia en pacientes con meningitis por Staphylococcus aureus y analizan las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas.

La meningitis por *Staphylococcus aureus* (MSA) es una enfermedad infrecuente que sólo representa el 1% al 9% de los casos de meningitis bacteriana. Existen dos mecanismos patogénicos esenciales de MSA: (a) meningitis posoperatoria asociada con procedimientos neuroquirúrgicos, catéteres de derivación o trauma cerebral; y (b) meningitis hematogena o espontánea, secundaria a infección estafilocócica que no compromete inicialmente al sistema nervioso central.

En forma retrospectiva se evaluaron las historias clínicas de pacientes con MSA asistidos entre 1981 y 2000 en el hospital Ramón y Cajal, de 1 100 camas, que brinda atención a una población de 525 000 habitantes. El hospital es un centro de referencia con un programa neuroquirúrgico activo y un servicio de atención intensiva para enfermos neurológicos.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, clínicas y de laboratorio así como los factores predisponentes, la fuente de infección, la respuesta al tratamiento y la evolución. La MSA se clasificó como meningitis posoperatoria (MPO) o meningitis espontánea (ME).

Durante el período de 20 años se estudiaron 44 casos de MSA, 35 de los cuales se diagnosticaron en los últimos 10 años (1991-2000), a partir de 244 pacientes con meningitis bacteriana. Hubo 28 enfermos con MPO y 16 con ME.

Se registraron diferencias significativas en la edad de los enfermos y en la fuente de infección entre ambos grupos. Los pacientes con MPO fueron más jóvenes ($p = 0.04$) y tuvieron menos incidencia de infección adquirida en la comunidad ($p < 0.01$) respecto de los sujetos con ME.

Siete pacientes eran niños (menos de 16 años) y todos ellos presentaron MPO relacionada con infección de una derivación neuroquirúrgica.

La presencia de dispositivos neuroquirúrgicos fue el factor predisponente más común en los enfermos con MPO (n = 24, esencialmente derivaciones ventriculoperitoneales) seguida de neurocirugía reciente (n = 7), derrame de líquido cefalorraquídeo (LCR) (n = 5) y trauma cerebral (n = 1). La meningitis fue una complicación temprana en enfermos con dispositivos neuroquirúrgicos (ventriculoperitoneales, epidurales, externos, ventriculoauriculares y lumboperitoneal). En casi todos los casos ocurrió dentro del mes posterior al procedimiento. El 35% de los enfermos con MPO padecía otra infección estafilocócica, habitualmente infección del sitio de la herida quirúrgica.

Los pacientes con ME presentaban, con mayor frecuencia, patologías subyacentes importantes (87% *versus* 28% en los enfermos con MPO, $p < 0.01$). Las más comunes fueron enfermedad cardiovascular, diabetes, uso de drogas por vía intravenosa, alcoholismo e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Doce enfermos de este grupo tenían infección estafilocócica en otra localización, fundamentalmente absceso epidural, endocarditis, infección de piel o de tejidos blandos, infección del tracto urinario, sinusitis y mediastinitis.

Las manifestaciones clínicas fueron semejantes en pacientes con MPO y ME. La mayoría tuvo fiebre (84%), alteraciones del estado mental (52%), signos meníngeos (41%) y cefalea (41%). Menos frecuentemente se constató déficit neurológico focal, petequias y convulsiones. Hubo dolor abdominal en 7 pacientes, todos los cuales tenían una derivación ventriculoperitoneal. El hallazgo se asoció sustancialmente con MPO. En cambio, los enfermos con ME tuvieron más a menudo alteración del estado mental (75% *versus* 39%, $p = 0.02$), signos meníngeos (62% *versus* 28%, $p = 0.02$), exantema petequeal (18% *versus* 0%, $p = 0.04$) y shock séptico (44% *versus* 0%, $p < 0.01$) en comparación con los individuos con MPO.

Los hallazgos en el LCR fueron similares en ambos grupos de enfermos. Con frecuencia más alta se observó aumento de la concentración de proteínas, pleocitosis e hipoglicorraquia. Los pacientes con ME tuvieron mayor número de células en LCR. Estos últimos también presentaron más comúnmente septicemia respecto de quienes presentaban MPO. En el 13% de los enfermos con MPO se aisló estafilococo resistente a meticilina, pero el hallazgo no fue estadísticamente significativo. Tres enfermos con MPO tuvieron infección meníngea mixta por *S. aureus* y estafilococo coagulasa negativo.

Al inicio, todos los pacientes recibieron cefalosporinas de tercera generación con o sin vancomicina. Cuando se confirmó el diagnóstico de MSA, la mayoría recibió cloxacilina o vancomicina con o sin rifampicina durante 22.5 días en promedio. La duración de la terapia estuvo determinada por la infección estafilocócica primaria (endocarditis, absceso epidural). Los seis enfermos con MSA resistente a meticilina recibieron vancomicina. La respuesta fue exitosa en 5 de ellos. Con excepción de un paciente, en los restantes se removió el dispositivo neurológico; once individuos recibieron, además, terapia intratecal. En 11 enfermos se volvió a colocar el dispositivo una vez curada la infección.

La mortalidad global fue del 27% (12 de 44), en 9 casos atribuida a MSA. Era más elevada en quienes padecían ME que en enfermos con MPO (50% *versus* 14%,

$p = 0.01$). La mortalidad se correlacionó significativamente con edad avanzada ($p = 0.01$), con ME ($p = 0.01$), con alteración del sensorio ($p = 0.01$), con la presencia de patologías subyacentes graves ($p < 0.01$), con septicemia ($p < 0.01$) y con shock séptico ($p < 0.01$). No se registraron otras diferencias sustanciales entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron.

En esta serie se constata incidencia de MSA (10.2%) más alta que la publicada con anterioridad, probablemente por el elevado número de enfermos con MPO, que representaron el 51% de los casos durante los últimos 10 años de estudio.

Los hallazgos indican que la MPO y la ME son dos síndromes clínicos distintos con diferencias en términos de la distribución por edad, hallazgos clínicos y mortalidad. De hecho, la MPO habitualmente aparece como una infección intrahospitalaria en personas más jóvenes y, en la mayoría de los casos, en relación con la colocación de un dispositivo de derivación de LCR. En forma llamativa, la meningitis por *S. aureus* es la segunda causa más común de meningitis en enfermos con derivación ventriculoperitoneal; en estos individuos, la infección en el sitio de la herida es la localización primaria más común. En cambio, la ME es una infección adquirida en la comunidad que afecta fundamentalmente a pacientes de más edad, con patologías subyacentes importantes. En ellos, la MSA es una complicación de la septicemia por *S. aureus* a partir de diversas localizaciones primarias. En niños sin enfermedades neurológicas, el nacimiento prematuro y la inmunodepresión son factores importantes de contribución en la etiología de la ME. La mayor frecuencia de alteración del estado mental, de signos meníngeos y de erupción petequeal en sujetos con ME podría explicarse por la diferente patogenia de ambos síndromes y por la menor respuesta inflamatoria en el LCR en infecciones relacionadas con catéteres de derivación.

La penicilina resistente a penicilinasas en altas dosis es la terapia estándar para los pacientes con MSA. La vancomicina se reserva para individuos con cepas resistentes a la meticilina o para sujetos con alergia a la penicilina. La mayoría de los integrantes de la serie actual fue medicada con cloxacilina o vancomicina durante largos períodos. Además, algunos enfermos recibieron rifampicina o terapia intratecal con vancomicina. Aunque aún no se estableció con precisión la duración óptima del tratamiento, la mayoría de los grupos sugiere que la terapia debe continuarse durante 3 semanas. En pacientes con MPO, la remoción del catéter es esencial. En la serie actual hubo seis enfermos con MPO originada por *S. aureus* resistente a meticilina, cinco de ellos relacionadas con catéteres. Si bien la mayoría de estos casos ocurrió en los últimos 10 años de investigación (lo cual refleja el incremento en la prevalencia de cepas resistentes), este hecho no se asoció con ningún efecto significativo sobre el éxito del tratamiento empírico aplicado.

En conclusión, afirman los expertos, la MSA es una entidad relativamente infrecuente pero es una causa importante de meningitis bacteriana aguda. Las características de la ME y de la MPO permiten considerarlas dos síndromes distintos con diferente pronóstico.

Los lectores disponen de información adicional en www.siiicsalud.com. Ante cualquier duda, comunicarse con tel. +54 11 4342 4901 o relacion@siiicsalud.com

12 - Diagnóstico Prenatal de la Toxoplasmosis Congénita

Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N y colaboradores

First Department of Obstetrics and Gynaecology, Fetal Medicine Unit, Alexandra Hospital, University of Athens, Atenas, Grecia

[Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis]

Prenatal Diagnosis 22:1107-1111, 2002

Los estudios de líquido amniótico, preferentemente con amplificación genética, son las mejores herramientas diagnósticas para la detección de Toxoplasma gondii, en el contexto de la seroconversión materna durante la gestación.

La infección materna por *T. gondii* adquirida durante la gestación significa un enorme riesgo para el feto. La infección en el hombre a menudo es consecuencia de la ingesta de alimentos contaminados con heces de gatos o de carnes poco cocidas con quistes de *Toxoplasma*. La seroprevalencia varía acorde con la edad de la madre y con la localización geográfica, siendo más elevada en América Central, África Central y Francia. En este último país se estima una tasa de infecciones cercana al 1% de todas las gestaciones, con lo cual la frecuencia de infección neonatal es de 0.1 a 1 por 1 000 nacimientos. En los Estados Unidos se detectan entre 400 y 4 000 casos por año y un estudio reciente reveló que la incidencia global de toxoplasmosis aguda durante la gestación es de 1 en 1 000.

La infección en la edad adulta habitualmente es asintomática. En aproximadamente 10% de los enfermos puede producirse un síndrome similar mononucleosis infecciosa y las manifestaciones clínicas más frecuentes son las adenopatías cervicales.

La infección por *Toxoplasma* induce inmunidad de por vida, pero en mujeres embarazadas la infección primaria puede asociarse con transmisión vertical, infección fetal y aparición de anomalías congénitas. La gravedad e incidencia dependen de la edad gestacional en el momento de la infección. Cuando ocurre antes de la quinta semana se acompaña de infección fetal en menos del 5% de los casos. En cambio, se eleva a más de 80% cuando ocurre hacia el final de la gestación. Se estima que aproximadamente 15% de los neonatos tiene manifestaciones clínicas en el momento del nacimiento, esencialmente hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones

intracraneales. El 85% restante es asintomático al nacer pero muy probablemente presentará signos posteriormente. Este punto es importante por cuanto se sabe que el tratamiento adecuado es beneficioso para evitar la aparición de secuelas y que la evolución es más favorable cuanto antes se inicie la terapia. En cambio, se desconoce si el tratamiento prenatal reduce la frecuencia y gravedad de las manifestaciones clínicas.

El diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita se basa en ultrasonografía, amniocentesis y estudio de la sangre del cordón umbilical (SCU), destinados a detectar IgM o IgA en sangre fetal, a recuperar el parásito en el líquido amniótico por cultivo e inoculación en ratones o a identificar ADN del parásito por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En este artículo, los autores comunican su experiencia en 93 mujeres estudiadas durante la gestación por posible toxoplasmosis fetal luego de infección aguda por *T. gondii*.

Los expertos comentan que el *Alexandra Maternity Hospital*, en Atenas, es un centro de derivación para pacientes embarazadas. En Grecia, todas las gestantes no inmunes al *T. gondii* son estudiadas serológicamente en forma mensual hasta el parto para detectar seroconversión. Entre 1994 y 2000 se evaluaron 102 mujeres con seroconversión documentada durante el embarazo, 93 de las cuales se incluyeron en el análisis actual. Los casos en los que la seroconversión se documentó luego de las 24 semanas de gestación (momento hasta el cual está permitido el aborto en el país) no se incluyeron en el estudio.

Se emplearon tres métodos diagnósticos: amniocentesis para la detección del parásito por inoculación en ratones o por PCR y SCU para detectar IgG, IgA o IgM específica en sangre fetal. El estudio se realizó al menos 4 semanas después de la seroconversión. Cuarenta y tres mujeres recibieron 3 g diarios de espiramicina hasta tener los resultados del estudio prenatal. La amniocentesis se efectuó entre las semanas 18 y 22, y la cordocentesis entre las semanas 22 y 24. Todos los procedimientos se llevaron a cabo con guía ecográfica. En todos los fetos se evaluaron signos compatibles con infección como dilatación ventricular, aumento del espesor de la placenta, calcificaciones intracraneales o perihepáticas, ascitis y derrame pleural o pericárdico. La presencia de inmunoglobulinas específicas se conoció por ensayo inmunoenzimático. Cuando las mujeres decidieron interrumpir el embarazo se efectuaron estudios histopatológicos de placenta y tejidos fetales. En los casos restantes se realizó ecografía cada 4 semanas y a los 2, 6, 8 y 12 meses posteriores al nacimiento.

La edad gestacional promedio en el momento del diagnóstico prenatal fue de 19.6 semanas. El 19.4% (18 de 93) de los fetos estaba infectado y el 94.4% de estos últimos tuvo, al menos, una prueba diagnóstica positiva. En 16 casos, los padres optaron por interrumpir la gestación.

En todas las mujeres se efectuó amniocentesis para inoculación en ratón y en 13 se realizó cordocentesis para la detección de IgM específica. En un total de 79 se llevó a cabo amniocentesis para detección de ADN del parásito por PCR.

La prueba diagnóstica más sensible fue la PCR en líquido amniótico, que mostró sensibilidad de 83.3% y especificidad del 100%. La combinación de PCR e inoculación en ratón aumentó la sensibilidad. En 5 de los 18 fetos infectados se detectaron alteraciones ecográficas (2 fetos tenían ventriculomegalia y los

Los lectores disponen de información adicional en www.siicsalud.com. Ante cualquier duda, comunicarse con tel. +54 11 4342 4901 o relacion@siicsalud.com

restantes, calcificaciones perihepáticas).

El índice de transmisión vertical de la infección aguda por *T. gondii* fue del 19.4%, cifra que coincide con registros anteriores. El estudio de líquido amniótico con inoculación y PCR permitió el diagnóstico de 17 de los 18 casos, con sensibilidad global del 94.4% y especificidad del 98.6%.

Los hallazgos confirman observaciones previas en el sentido de que el estudio del líquido amniótico es la mejor alternativa para realizar el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis fetal. La PCR diagnosticó correctamente el 83.3% de los casos, y la inoculación en ratones el 61.1%, con 2 y 7 falsos negativos, respectivamente. También se comprobó que la cordocentesis no es el procedimiento de elección: en dos circunstancias de infección confirmada, el estudio fue negativo. Sin embargo, es posible que este hecho obedeciera al momento en que fue realizada, ya que antes de las 22 semanas hay inmadurez del sistema inmunológico y, por ende, incapacidad para reaccionar frente a determinados antígenos. En los 14 casos en los cuales se decidió la interrupción de la gestación se confirmó infección fetal.

Los autores recuerdan que, luego de la infección materna primaria, el riesgo de infección fetal se relaciona con la edad gestacional; es de sólo 1% antes de las 6 semanas, de 4% a 6% entre las semanas 6 y 16, de 20% a 40% entre las semanas 16 y 25 y de 60% a 80% posteriormente. Luego del tratamiento antibiótico adecuado, sólo la tercera parte de los fetos presentará manifestaciones clínicas en el momento del nacimiento.

En el estudio actual, coincidentemente con investigaciones previas, la PCR de líquido amniótico se asoció con la mayor sensibilidad diagnóstica. Más aún, cuando la concentración del parásito es baja, el examen puede ser el único parámetro positivo. Sin embargo, la prueba debe ser realizada por centros especializados para reducir el índice de falsos positivos. La inoculación en animales se asocia con sensibilidad diagnóstica del 61.1% pero en combinación con la PCR se eleva a casi 95%. La información sugiere que el estudio de líquido amniótico por PCR e inoculación en ratones es la estrategia más adecuada para establecer con precisión el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Aunque en presencia de un resultado negativo el diagnóstico es sumamente improbable, no puede descartarse por completo. En cambio, la PCR positiva, por su alta sensibilidad, casi con seguridad indica infección congénita. En los países en los cuales no está permitida la interrupción del embarazo, el tratamiento antiparasitario con pirimetamina y sulfamidas y el seguimiento ecográfico quincenal es la mejor estrategia de tratamiento.

13 - Neumonía Neumocócica Bacteriémica Adquirida en la Comunidad por Adultos: Estudio Prospectivo de 101 Pacientes

Gentile JH, Sparo MD, Mercapide ME y Luna CM

Servicio de Infectología, Laboratorio de Microbiología, Hospital R. Santamarina, Tandil, División Neumonología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

[Adult bacteriemic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients]

Medicina (Buenos Aires) 63 (1):9-14, 2003

La neumonía neumocócica bacteriémica adquirida en la comunidad por personas adultas tiene incidencia similar a la comunicada en otros países. Existen diferencias clínicas y radiológicas entre los sobrevivientes y los fallecidos. La resistencia del neumococo a la penicilina es poco frecuente.

La neumonía neumocócica bacteriémica (NNB) es una causa importante de mortalidad entre los afectados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC). El *Streptococcus pneumoniae* es responsable del 15% al 50% de los casos de NAC. La relación de neumonía no bacteriémica a bacteriémica es de casi 4:1. Desde el comienzo de la era antibiótica, el índice de mortalidad ha permanecido entre 20% y 40%; más del 50% de los casos ocurren en ancianos. De este modo, la mayoría de los estudios coinciden en que la tasa de mortalidad es dependiente de la edad. Se espera un aumento en la incidencia de NNB debido al incremento etario de la población y a la aparición de algunos factores predisponentes como el sida. Asimismo, es preocupante el creciente número de comunicaciones de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y otros antimicrobianos. En Argentina, el índice de resistencia a penicilina más alto informado es de casi 30%, con amplia variación entre las distintas zonas. Hay pocos datos sobre enfermedad neumocócica invasiva en América Latina, lo que puede contribuir al uso limitado de la vacuna antineumocócica en la población de riesgo. El objetivo de los autores del presente trabajo fue describir la incidencia, los hallazgos clínico-radiológicos y la microbiología de la NNB en Tandil (provincia de Buenos Aires, Argentina).

Entre enero de 1995 y diciembre de 2000 se estudiaron en forma prospectiva todos los mayores de 17 años que concurren al Hospital R. Santamarina de Tandil con diagnóstico clínico de NAC. Esta institución es un hospital público de la comunidad con 120 camas, que brinda atención primaria a una población de 100 000 habitantes. Se identificaron todos los pacientes con NNB para su ingreso al estudio y seguimiento. Se consideró el diagnóstico de neumonía en los sujetos que presentaban infiltrado pulmonar nuevo en las radiografías de tórax y

evidenciaban manifestaciones clínicas agudas como fiebre superior a 37.8 °C (axilar), tos, expectoración, dolor pleurítico, disnea, dolor abdominal y confusión mental. Se definió bacteriemia como el aislamiento de *S. pneumoniae* en al menos 1 de los hemocultivos obtenidos al ingreso de cada paciente con NAC, en forma independiente de su gravedad. Los datos recogidos en la admisión incluyeron edad, sexo, lugar de residencia, viajes, uso de antibióticos previos, antecedentes médicos de importancia relacionados (diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva [ICC], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], patología neurológica, neoplasias, HIV, alcoholismo y tabaquismo). Los infiltrados en la radiografía de tórax se categorizaron de acuerdo a su tipo (neumonía del espacio aéreo, intersticial, bronconeumonía, derrame pleural) y extensión (número de lóbulos involucrados y compromiso bilateral). El empiema fue definido como la presencia de pus o bacterias en el líquido pleural; consolidación, como la percusión mate o broncofonía en el examen físico; e hipotensión, como la presión arterial sistólica debajo de 90 mm Hg. Se utilizó la norma de predicción de PORT para calcular el índice de gravedad de la neumonía (IGN). Se tomaron muestras para hemocultivos ($n = 2$) y para cultivos de esputo. El seguimiento se extendió por 30 días. Se determinaron las complicaciones específicas (derrame pleural, ingreso a unidad de cuidados intensivos [UCI], uso de ventilación mecánica y aparición de meningitis) y la evolución según el tipo de cuidados (ambulatorio, guardia general o UCI), utilización de antimicrobianos, complicaciones y necesidad de ventilación mecánica. En cuanto a la metodología estadística, los datos se expresaron como media \pm desvío estándar (DE). Se utilizaron las pruebas de Chi cuadrado o la de Fischer para comparaciones; y la primera, además, para un enfoque univariado de los hallazgos probablemente relacionados con las muertes.

Se evaluaron en forma prospectiva 101 pacientes (50 hombres; 7 tratados ambulatoriamente). La incidencia de NNB fue de 2.8 casos por 1 000 ingresos y 17 casos por 100 000 personas año. Las edades estaban comprendidas entre 19 y 97 años, con una mediana de 61 y una media de 59.9 ± 18.3 . Ninguno había recibido la vacuna antineumocócica. El lapso promedio en días entre el inicio de la enfermedad y el ingreso fue de 3.3 ± 2.2 (1-15). Los síntomas de presentación más frecuentes fueron fiebre, tos y dolor torácico, y el 44% tenía manifestaciones extrapulmonares (dolor abdominal, hipotensión o confusión mental). La asociación clásica de fiebre, dolor torácico, leucocitosis e infiltrado lobar en las radiografías de tórax estuvo presente sólo en 21 pacientes (20.8%); todos ellos sobrevivieron. La fiebre fue más común en los que sobrevivieron ($p = 0.037$), mientras que la disnea lo fue en los que no lo hicieron ($p = 0.027$). Los signos más frecuentes fueron rales en 73 de 101 (72.2%), consolidación en 33 de 101 (32.6%) e hipotensión en 27 de 101 (26.7%). Setenta y seis individuos (75.2%) tuvieron una o más enfermedades subyacentes (45% presentaron 2 y 12.8% 3); las más frecuentes fueron tabaquismo, EPOC, alcoholismo, ICC y predominaron en los que fallecieron ($p = 0.035$). El 25% de los pacientes con NNB tenía antecedentes de neumonía. En cuanto a la presentación radiográfica, la mayoría tenía infiltrado lobar (63.3%) y unilateral (76%); el lobar fue más frecuente en los sobrevivientes ($p = 0.0077$), mientras que en los fallecidos predominó el infiltrado difuso ($p = 0.0077$) y bilateral ($p = 0.021$). El IGN medio fue de 86.5 ± 21.6 (en los sobrevivientes $72.1 \pm$

24.7 y en los fallecidos 98.3 ± 12.2). En cuanto a las complicaciones, se detectó derrame pleural en 21 sujetos (20.7%), con empiema en 8 de ellos (7.9%); 17 requirieron UCI y se consideraron con NAC grave, 8 de ellos progresaron a insuficiencia respiratoria grave y necesitaron ventilación mecánica y 5 fallecieron; 3 presentaron meningitis. La mortalidad fue del 11.8% ($n = 12$), y en 10 el deceso ocurrió en los primeros días de hospitalización (83%). Todos los fallecidos tenían una enfermedad de base (la más común fue ICC) y 6 de 16 (37.5%) habían ingresado a la UCI. La tasa de mortalidad se incrementó con la edad avanzada, aunque no alcanzó significación estadística. Se aisló *S. pneumoniae* en todos los pacientes en 1 o 2 hemocultivos, en 6 cultivos de esputo (5.9%), en 3 LCR (2.9%) y en 4 (3.9%) líquidos pleurales. En 3 cepas se encontró sensibilidad disminuida a penicilina (3%).

Comentan los autores que la incidencia de NNB encontrada en su estudio fue similar a la comunicada en otros trabajos (0.8 a 2.3/1000 ingresos y 9.1 a 18/100 000 habitantes). Tampoco fueron diferentes los hallazgos clínicos, radiográficos y las comorbilidades, aunque en este ensayo hubo un predominio de la presentación clásica en los sobrevivientes y disnea en los fallecidos. Dada la alta frecuencia de manifestaciones extrapulmonares, es importante tener en cuenta cualquier alteración hemodinámica, abdominal o neurológica en los pacientes con riesgo de NNB a fin de acelerar el diagnóstico y la terapéutica. La tasa de mortalidad en la época preantibiótica era superior al 85%, y predominaba en los primeros días. En las últimas décadas se redujo a entre 20% y 40%, pero no queda claro si los cuidados intensivos fueron útiles para mejorar la sobrevida. En este trabajo la mortalidad fue baja, pero los decesos ocurrieron tempranamente. Esto último no tiene explicación, ya que esa tendencia de la época preantibiótica no se modificó a pesar de la terapia antibiótica adecuada. Asimismo, refieren que no encontraron un índice de mortalidad más elevado en los ancianos, aunque hubo una tendencia hacia su incremento con la edad.

En conclusión, la incidencia de NNB en esta región es similar a la comunicada previamente. La tasa de mortalidad fue baja y ocurrió tempranamente. Hubo diferencias entre los sobrevivientes y los fallecidos en cuanto a los hallazgos clínicos, radiográficos y la existencia de enfermedades subyacentes. La bacteriología de esputo tuvo escaso rendimiento. El bajo nivel de resistencia del neumococo a la penicilina indica que, en este medio, las aminopenicilinas constituyen una opción válida y económica para el tratamiento de los pacientes con esta patología.