

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.

5 - Importancia de los Antibióticos sobre el Medio Ambiente

Kümmerer K

Institute of Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, Freiburg University Hospital, Friburgo, Alemania

[Significance of Antibiotics in the Environment]

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 52(1):5-7, 2003

En este trabajo, el autor analiza los probables riesgos de la utilización de antibióticos sobre la salud y el medio ambiente.

Los fármacos son diseñados con el objeto de estimular una respuesta fisiológica en seres humanos, animales, bacterias u otros organismos. Durante la última década creció la preocupación acerca de los posibles efectos adversos de estas sustancias sobre la salud y la ecología, ya que se demostró que los medicamentos, entre otros compuestos, son liberados directamente en el ambiente. La principal inquietud con respecto a la utilización de antimicrobianos se basa en la selección y aparición de bacterias resistentes a los antibióticos. Entre las causas de resistencia se mencionan el uso de antimicrobianos en el hospital, en la práctica privada y en veterinaria. Sin embargo, se conoce muy poco acerca del transporte, destino final y efectos de los fármacos en general -y de los antibióticos en particular- sobre el medio ambiente, así como su contribución a la resistencia bacteriana. En esta breve reseña, el autor analiza los probables riesgos de la utilización de antibióticos sobre la salud y el medio ambiente.

En 1999 se utilizaron 13 288 toneladas de antibióticos en los EE.UU. y Suiza, de los cuales el 65% se empleó en medicina, 29% en veterinaria y 6% como promotores del crecimiento. En EE.UU., en el año 2000, se produjeron 16 200 toneladas, de las cuales el 70% se utilizó para la alimentación del ganado, 8 veces la cantidad empleada en medicina. Se estima un consumo mundial de 100 000 a 200 000 toneladas de antibióticos. Las drogas no utilizadas algunas veces son desechadas en el sistema de desagüe. Si no son degradadas o eliminadas durante el tratamiento de las aguas servidas, en la tierra o en otros compartimientos ambientales, pueden alcanzar el agua superficial y subterránea y contaminar el agua potable. Los antimicrobianos utilizados en veterinaria o como promotores de crecimiento son excretados por los animales y terminan como abono, el cual es empleado como fertilizante en la agricultura. De este modo, los antibióticos pasan a través del suelo y penetran en el

agua subterránea. Sin embargo, se conoce muy poco acerca de la aparición, destino y riesgos asociados con los antimicrobianos que llegan al medio ambiente luego de su utilización en seres humanos, en veterinaria o como promotores del crecimiento. Las concentraciones antibióticas calculadas y medidas en los sistemas de drenaje hospitalarios son de igual magnitud que las concentraciones inhibitorias mínimas de las bacterias patógenas sensibles. La dilución de los desagües hospitalarios en el sistema de alcantarillado disminuye las concentraciones sólo moderadamente porque puede contener sustancias antibióticas y desinfectantes provenientes del hogar, fuentes veterinarias y, en menor cuantía, del ganado. Los antimicrobianos detectados en el sistema de drenaje, en las plantas de tratamiento de aguas cloacales y en el agua de superficie o la subterránea incluyen, entre otros, quinolonas como ciprofloxacina, sulfonamidas, roxitromicina y eritromicina. Las tetraciclinas se hallaron en concentraciones de hasta 0.2 µg/kg en el suelo.

Sólo unos pocos compuestos son parcialmente biodegradados bajo condiciones de prueba en los sistemas acuáticos, mientras que la mayoría persisten. La genotoxicidad de sustancias tales como las quinolonas o el metronidazol no fue removida durante estas pruebas. La virginiamicina, un aditivo antibiótico alimentario administrado por vía oral como promotor del crecimiento en animales de granja, fue degradado en diferentes suelos pero con una vida media prolongada. La ciclosporina A sólo fue degradada luego de varios meses en muestras de tierra húmeda de jardín. Estos hallazgos indican que la biodegradación de antibióticos en el sistema de tratamiento cloacal y otros compartimientos ambientales no es una opción para la remoción efectiva de estas sustancias, y que se requiere mayor investigación. Las mayores concentraciones de antimicrobianos en las aguas de albañal urbanas repercutirán en forma sustancial sobre las bacterias en el ambiente acuático.

Los antibióticos pueden tener efectos cualicuantitativos sobre la comunidad microbiana residente en los sedimentos. Las sustancias antimicrobianas presentes en los sistemas de desagüe hospitalarios, alcantarillado, tanques de aireación, en el proceso de digestión anaeróbica del sistema de tratamiento cloacal o en el suelo son capaces de seleccionar bacterias resistentes. Además, estos patógenos resistentes son excretados y eliminados en las cloacas, el suelo u otros compartimientos ambientales.

Por otro lado, en regiones áridas, las aguas de albañal contienen bacterias resistentes y antibióticos que son utilizados para la irrigación, y el sedimento de la red cloacal sirve como fertilizante. Esto permite a estos patógenos entrar directamente en la cadena alimentaria. Las concentraciones por debajo de los niveles terapéuticos pueden cumplir una función en la selección de resistencia y su transferencia genética en ciertas bacterias. Se cree que la exposición de los microorganismos a concentraciones antimicrobianas

subterapéuticas incrementa la velocidad de selección de cepas resistentes. A su vez, la resistencia puede transferirse a otras bacterias presentes en otros ambientes como el agua subterránea o el agua potable. Sin embargo, el conocimiento acerca de los efectos de las concentraciones subinhibitorias sobre el ambiente bacteriano y otros organismos, y en especial sobre la resistencia, es escaso. No queda claro si las pruebas estandarizadas utilizadas para evaluar el riesgo de los químicos son apropiadas para los antibióticos y otros fármacos. Diversos estudios indican que varios antibióticos pueden permanecer activos frente a diferentes grupos de bacterias presentes en las aguas servidas y que los efectos contra las algas se observan con muy bajas concentraciones.

Debido a que la mayoría de los compuestos se encuentran en los desagües hospitalarios y en algunos casos aun en el alcantarillado en concentraciones lo suficientemente elevadas como para producir riesgo, es imperiosa la obtención de mejores bases de datos sobre las fuentes, destino y efectos de los antibióticos y las bacterias resistentes sobre el medio ambiente. La liberación de antimicrobianos en el medio ambiente puede reducirse como parte importante del enfoque de riesgo. Las drogas terapéuticas no utilizadas no deben ser eliminadas en los drenajes y los médicos deben ser conscientes de que los antibióticos no son completamente metabolizados por los pacientes y que algunas sustancias son excretadas sin cambios como compuestos activos. Tanto los médicos como los pacientes y los farmacéuticos tienen un papel importante en la reducción de la liberación de fármacos y desinfectantes al medio ambiente. El estudio de las repercusiones ambientales de las drogas diagnósticas y terapéuticas así como de los desinfectantes debe incluirse en la formación de pregrado de los estudiantes de medicina y farmacia. Asimismo, los pacientes deben ser conscientes de que los antibióticos son útiles en el tratamiento de las enfermedades bacterianas pero no en el del resfrío común causado por virus. Estos temas también deben tratarse en el ámbito agrícola-veterinario así como en las granjas donde los antimicrobianos se emplean como pesticidas, para las mascotas o como promotores del crecimiento. Es crucial actuar ahora, ya que los tiempos para adquirir el conocimiento necesario son lentos, al igual que los tiempos de reacción de los sistemas ecológicos, socioeconómicos y de la gente en general. Esto es especialmente importante con respecto a los efectos de los antibióticos sobre la promoción de resistencia.

Poco se conoce acerca de la aparición, destino, efectos y riesgos asociados con la liberación de antibióticos y otras drogas en el medio ambiente. Estos datos son cruciales para encarar una estrategia apropiada acerca de la evaluación y enfoque del riesgo, tanto para los seres humanos como para el ambiente. Los hospitales, aunque no son los únicos, son una fuente importante de antibióticos en el medio ambiente, por ende la atención debe dirigirse hacia ellos.

6 - Actualización sobre los Riesgos para la Salud General de la Enfermedad Periodontal

Slots J

University of Southern California, School of Dentistry, Los Angeles, EE.UU.

[Update on General Health Risk of Periodontal Disease]

International Dental Journal 53:200-207, 2003

El mantenimiento de la salud dental y periodontal es el medio más eficaz para evitar patologías sistémicas con origen en infecciones orales.

En los últimos años resurgió el interés por la posible relación entre las infecciones periodontales y las patologías extraorales. La investigación estableció que las especies periodontales poseen la capacidad de agredir otros sitios del organismo y producir infecciones agudas. La enfermedad periodontal también impacta en la patología cardiovascular, accidentes cerebrovasculares, diabetes mellitus, artritis reumatoidea y gestación. Sin embargo existe polémica respecto del papel de las infecciones periodontales en patologías extraorales crónicas. La identificación microbiana molecular y los métodos que permiten la detección del origen de los patógenos facilitará el descubrimiento del vínculo entre patologías orales y sistémicas. En el presente trabajo, el autor describe las visiones actuales sobre el papel de los microorganismos de la cavidad oral en la etiología de enfermedades sistémicas.

Enfermedad periodontal. Las entidades periodontales inflamatorias constituyen probablemente las infecciones más comunes en el ser humano. La gingivitis está presente en la mayoría de los adultos, aunque es más pronunciada en los países en desarrollo. La superficie dentogingival normal es de 5 cm², valor que varía entre 8 y 20 cm² en caso de periodontitis. Este fenómeno produce una carga importante de mediadores inflamatorios e inmunológicos en algunos casos. Un estudio reveló que las bacterias del bolsillo periodontal con frecuencia atraviesan la barrera epitelial gingival. La bacteriemia es detectada entre el 60% y 80% de los afectados. La incidencia y la magnitud de la bacteriemia de origen odontológico se correlacionan con la intensidad de la inflamación gingival y con el grado de procedimientos dentales traumáticos. Afortunadamente, la bacteriemia de origen dental generalmente es de bajo grado (1 a 10 colonias bacterianas por ml de sangre) y de duración breve (15 a 30 minutos). Finalmente, la periodontitis representa diversas entidades producidas por una variedad de agentes infecciosos.

Endocarditis infecciosa. La incidencia de esta entidad varía entre 0.7 y 6.8 por 100 000 personas año, valores que aumentan 20 veces con el envejecimiento. El autor destaca que más del 50% de los casos no están asociados con infecciones o con procedimientos en los 3 meses previos al inicio de la sintomatología. Aproximadamente el 8% de los eventos están relacionados con enfermedad periodontal o dental sin

procedimientos odontológicos. El período transcurrido entre intervenciones identificables y el inicio de la endocarditis varía entre 2 y 4 semanas. El riesgo de endocarditis infecciosa posterior a la manipulación odontológica se encuentra en el rango de 1 por cada 3 000 a 5 000. Por otra parte, el 80% de las infecciones son de carácter extrahospitalario, y las bacterias forman parte de la microbiota endógena. Los estreptococos y estafilococos son los patógenos más frecuentes. Aunque las bacteriemias de las actividades diarias son consideradas la principal causa de infección bacteriana oral del corazón, dada la elevada tasa de mortalidad, los odontólogos continúan utilizando la antibioticoterapia profiláctica previa a intervenciones que podrían inducir bacteriemia.

Neumonía por aspiración. La bronconeumonía por aspiración se produce en más de 200 000 ancianos y anualmente ocasiona la muerte de 15 000 en EE.UU. La aspiración de contenido orofaríngeo contaminado es la causa dominante de la entidad. Las bacterias asociadas con la enfermedad periodontal, las caries y la placa dental predominan en la neumonía. La intensidad de la enfermedad periodontal y la cantidad de piezas dentales deterioradas aumentan el riesgo de este tipo de patología. La higiene oral diaria eficaz y el cuidado dental regular facilitan la reducción de la morbilidad.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La candidiasis oral es la infección oportunista más común detectada en pacientes HIV positivos. La incidencia y la gravedad de la patología aumentan con el descenso de los linfocitos T CD4+. La candidiasis oral también se observa en sujetos con neutropenia, diabetes mellitus y bajo terapia con corticoides. La candidiasis invasiva de la cavidad oral en los individuos HIV positivos requiere terapia antimicótica sistémica prolongada, con un pronóstico generalmente desfavorable. En contraste, la candidiasis no invasiva con frecuencia responde a ciclos breves de terapia sistémica y tópica. Las lesiones orales asociadas con la infección por HIV también comprenden gingivitis úlcero-necrotizante y periodontitis. Las formas necrotizantes de enfermedad periodontal aparecen en individuos con infección por HIV con inmunodeficiencia importante. La intervención eficaz en estos casos comprende desbridamiento de la placa, irrigación con iodo povidona de los sitios afectados, enjuague bucal con clorhexidina y la antibioticoterapia. De no tratarse, la enfermedad periodontal necrotizante puede convertirse en un *cancrem oris*, infección gangrenosa que compromete los tejidos blandos con destrucción ósea y tasas de mortalidad elevadas.

Quimioterapia y radioterapia. Los individuos sometidos a estas terapias por patologías en cabeza y cuello pueden presentar una variedad de complicaciones orales y sistémicas. La infección es la causa más común de morbilidad y mortalidad en quienes reciben quimioterapia. Las complicaciones orales y sistémicas infecciosas también son causa importante de morbilidad y mortalidad en sujetos sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. La evidencia indica que más del 30% de las septicemias en pacientes con leucemia aguda se originan de focos infecciosos orales, particularmente de bolsillos periodontales e infecciones pericoronales. En sujetos con mielosupresión, la enfermedad periodontal preexistente puede experimentar exacerbaciones agudas con niveles elevados de patógenos anaerobios, bacilos entéricos gramnegativos y estafilococos. Antes de iniciar la quimioterapia, los pacientes deberían recibir atención

odontológica para eliminar las posibles fuentes de infección y posteriormente mantener la higiene bucal. La radioterapia produce enfermedad periodontal, mucositis oral, xerostomía, caries y osteorradionecrosis. Las lesiones periodontales y ulceraciones de la mucosa pueden convertirse en portales para la invasión de patógenos productores de infecciones potencialmente mortales. Estos pacientes deben reconocer la importancia de la adquisición de precauciones antiinfecciosas por el resto de sus vidas.

Fascitis necrotizante y otras infecciones potencialmente mortales. La fascitis necrotizante se caracteriza por la presencia de necrosis difusa de los planos fasciales, tejidos subcutáneos y vasculatura. La patología comparte varias características clínicas e histopatológicas con el *cancrem oris*, con tasas de mortalidad que alcanzan el 74%. La entidad puede originarse a partir de la enfermedad periodontal y se produce en sujetos con compromiso de los mecanismos de defensa. Por otra parte, el absceso cerebral puede involucrar patógenos periodontales. La angina de Ludwig podría originarse a partir de infecciones dentales. También se describieron cuadros de septicemia y de coma posterior a una extracción dentaria y síndrome de shock séptico como secuela de un absceso periodontal.

Diabetes mellitus. La resistencia a la insulina es uno de los mecanismos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2, y la evidencia actual involucra la inflamación crónica como uno de los desencadenantes de la resistencia a la insulina crónica. La mejoría de la última puede producirse luego del tratamiento de infecciones, como la enfermedad periodontal. Varios estudios que emplearon antibioticoterapia sistémica combinada con terapia periodontal mecánica mostraron mejor control metabólico de la diabetes. Aparentemente, la eficacia antimicrobiana de la terapia periodontal influye en el grado de mejoría en el control glucémico. Por lo tanto, debería enfatizarse la necesidad del cuidado dental apropiado en los diabéticos.

Enfermedad cardíaca. La enfermedad periodontal y la patología de las encías han sido vinculadas con la enfermedad coronaria. Sin embargo, las asociaciones entre estas entidades no satisfacen la evidencia de causalidad. Posiblemente subgrupos de pacientes presenten una relación significativa entre periodontitis y enfermedad coronaria, aunque la mayoría de los casos con periodontitis, que no son fumadores, no presentan mayor riesgo de patología coronaria.

Transmisión viral. Los virus herpes, especialmente citomegalovirus y virus Epstein-Barr, están presentes en la mayoría de las lesiones de periodontitis avanzadas de niños, adolescentes y adultos. El Herpes simple tipos 1-6-7 y 8, el HIV y el papilomavirus también pueden residir en las lesiones periodontales. El HHV-8 afecta fundamentalmente a pacientes HIV positivos y está involucrado en la patogenia del sarcoma de Kaposi. La transmisión de los virus herpes se produce mediante el contacto íntimo con secreciones infectadas, con cantidades importantes de estos patógenos detectables en saliva por períodos prolongados. Las partículas de virus herpes productivos en el tejido gingival inflamado pueden diseminarse a otras regiones del organismo o ser eliminados por saliva e infectar a otros individuos. La exposición a saliva infectada es un factor de riesgo para la adquisición de infección por HHV-8. Este virus fue detectado en el 24% de las biopsias gingivales de individuos HIV positivos. Las encías también constituirían un reservorio del virus herpes simple. La reducción de la

gingivitis mediante terapia antimicrobiana eficaz puede disminuir notablemente la carga viral en los sitios periodontales. Si de hecho las encías inflamadas constituyen un reservorio importante de virus herpes infecciosos, el mantenimiento de la salud de las encías podría reducir el riesgo de transmisión. Cabe determinar la relación entre el grado de enfermedad periodontal y el nivel de virus herpes en saliva.

Conclusión. Con el mayor conocimiento sobre el impacto de los microorganismos periodontales en patologías sistémicas aumentan los esfuerzos dirigidos en el control de las infecciones periodontales.

Afortunadamente, en la mayoría de los casos, la prevención y erradicación de las infecciones periodontales puede lograrse mediante medidas relativamente simples, que incluyen desbridamiento por un profesional, antibioticoterapia eficaz, limpieza interdental y cepillado correcto.

7 - Terapia Antimicrobiana para la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos

Arns da Cunha C, Sader HS, Nicodemo AD y Brazilian Society for Infectious Diseases Practice Guidelines Committee

Federal University of Paraná; Infectious Diseases Service of the Nossa Senhora das Graças Hospital, Curitiba, Paraná; Federal University of São Paulo, EPM; University of São Paulo, San Pablo, Brasil

[Antimicrobial therapy for community acquired pneumonia in adults]

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 6(2):82-87, Abr 2002

Los autores elaboraron una guía práctica para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad sobre la base de los patógenos aislados con más frecuencia, su sensibilidad antimicrobiana y las características de los pacientes.

La infección del tracto respiratorio bajo es la principal causa de muerte entre las enfermedades infecciosas. A pesar de los progresos evidenciados en la detección de los patógenos y las opciones terapéuticas, persisten las controversias acerca del enfoque clínico de esta patología. Es posible obtener el diagnóstico etiológico en sólo un pequeño porcentaje de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). De modo que la terapia antimicrobiana es en su vasta mayoría empírica y debe basarse en los estudios epidemiológicos y de vigilancia locales. Este trabajo es parte de una serie de guías prácticas realizadas por la Sociedad brasileña de enfermedades infecciosas por medio de su Comité de guías prácticas. El propósito es brindar a los clínicos orientación en la toma de decisiones sobre el tratamiento antimicrobiano de la NAC en pacientes adultos inmunocompetentes. Los miembros del panel y los

consultores son expertos en enfermedades infecciosas en adultos y las guías se fundamentaron en la evidencia cuando fue posible. Las recomendaciones incluidas en este documento se elaboraron sobre la base de los patógenos aislados con más frecuencia y su sensibilidad antimicrobiana. La etiología se determinó, principalmente, de acuerdo con los estudios internacionales debido a la escasez de datos regionales. En cambio la sensibilidad antibiótica provino de los resultados de varios ensayos de vigilancia de resistencia antimicrobiana realizados recientemente en Brasil. También, se examinaron otras guías de referencia sobre el tratamiento de NAC como las elaboradas por las sociedades de enfermedades infecciosas de América y Canadá.

Diagnóstico de NAC. Debe sospecharse neumonía en todo paciente con síntomas respiratorios del tracto bajo de reciente aparición como tos, esputo productivo y disnea, en especial si se acompañan de fiebre, alteraciones auscultatorias en los sonidos respiratorios y producción de rales. El diagnóstico de NAC se basa en el análisis de los datos clínicos y de laboratorio, incluso los radiológicos y microbiológicos. Los diagnósticos diferenciales comprenden causas infecciosas y no infecciosas. Entre las primeras se encuentran las infecciones del tracto respiratorio superior y bronquitis agudas, la mayoría de las cuales son de origen viral y no requieren terapia antibiótica. Entre las segundas, hiperreactividad de la vía aérea, atelectasias, insuficiencia cardíaca congestiva, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, vasculitis, embolismo pulmonar y carcinoma del pulmón. La importancia de establecer el diagnóstico de neumonía y sus causas adquiere relevancia debido al abuso de antibióticos. De este modo es importante que haya un equilibrio entre los procedimientos diagnósticos y la terapia empírica. Las recomendaciones sobre la necesidad de hospitalización están basadas en la metodología utilizada en las reglas de predicción clínica de mortalidad a corto plazo elaboradas por el Equipo de investigación sobre la evolución de los pacientes con neumonía (*Pneumonia Patient Outcomes Research Team, Pneumonia PORT*). Las guías PORT se realizaron a partir de la evolución de 14 199 pacientes con NAC y se validaron en forma independiente con 38 039 sujetos internados por NAC y 2 287 pacientes ambulatorios y hospitalizados enrolados prospectivamente en la cohorte de estudio PORT. Los individuos se dividieron en 5 clases de gravedad de acuerdo con un proceso de 2 etapas. En la primera, se clasificaron como de bajo riesgo (clase I) a los menores de 50 años, sin enfermedades de base, signos vitales normales o levemente alterados y estado mental normal. En la segunda etapa, los que no fueron asignados a la clase I fueron ubicados en las clases II-V de acuerdo con la puntuación basada en 3 variables demográficas (edad, sexo y residencia en geriátricos), 5 comorbilidades (neoplasias, insuficiencia cardíaca congestiva enfermedades hepática, cerebrovascular y renal), 5 hallazgos al examen físico (estado mental alterado, taquipnea [más de 30 respiraciones por minuto], taquicardia [más de 125 latidos/min], hipotensión sistólica < 90 mm Hg, y temperatura inferior a 35 °C o superior a 40 °C) y 7 parámetros de laboratorio o radiográficos (pH < 7.35, uremia > 30 mg/dl, hiponatremia [sodio < 130 mEq/l], hiperglucemia [glucemia > 250 mg/dl], anemia [hematocrito < 30%], hipoxemia [presión arterial de oxígeno < 60 mm Hg o saturación de oxígeno < 90%] y derrame pleural). El criterio para la clasificación del riesgo fue el siguiente: con 70 puntos o menos, en la clase II; entre 71-90, en la clase III; entre 91-130, en la clase IV; y más de 130, en la clase V. Los pacientes con clasificación de

riesgo I o II en general no requieren hospitalización, los de la clase III pueden necesitar una internación breve, y los de clasificación de riesgo IV o V habitualmente deben ser internados. En cuanto a la etiología, los estudios prospectivos que evaluaron las causas de NAC en adultos no pudieron determinarlas en 40% a 60% de los casos y se identificaron 2 o más etiologías en 2% a 5% de los pacientes. El agente etiológico más comúnmente identificado es *Streptococcus pneumoniae*, que produce aproximadamente 2/3 de los casos de neumonía bacteriémica. Otros gérmenes aislados con menor frecuencia son *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, bacterias gramnegativas y especies de *Legionella*. Entre los patógenos virales se encuentran los virus influenza, sincicial respiratorio, parainfluenza y adenovirus.

Guías para la terapia antibiótica de la NAC. Las recomendaciones terapéuticas de la NAC se basan en la sensibilidad de los patógenos descriptos. Deben ser revisadas periódicamente debido al descubrimiento continuo de nuevos hallazgos clínicos y epidemiológicos. Entre ellos, la demostración de que no hay asociación convincente entre los síntomas, el examen físico o los resultados de las pruebas de laboratorio y una etiología específica; la aparición de nuevos macrólidos como claritromicina y azitromicina, con mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas y menores efectos adversos en comparación con eritromicina; y la aparición de nuevas fluoroquinolonas como levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina, con mayor potencia contra *S. pneumoniae* y algunos patógenos atípicos como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*. Por otro lado, en todo el mundo es motivo de preocupación el aumento en las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, aunque en Brasil las tasas de alto nivel de resistencia (concentraciones inhibitorias mínimas mayores o iguales a 2 mg/ml) son aún bajas (2% a 4%). Este patógeno debe ser continuamente supervisado para poder detectar cambios en el perfil de sensibilidad antimicrobiana. En cuanto a *H. influenzae*, los índices de resistencia oscilan entre un 10% a 12%. El tratamiento antibiótico debe elegirse sobre la base de 4 factores principales: el espectro de actividad *in vitro*, las reacciones adversas, el régimen y el costo. En forma similar a las guías existentes, los autores dividieron a los pacientes de acuerdo con la gravedad de las infecciones y las características de los individuos (clasificación de riesgo de PORT).

A. Pacientes con clase de riesgo I de PORT que no requieren hospitalización, y *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *H. influenzae* y virus respiratorios como patógenos más frecuentes. Los agentes antimicrobianos de elección (sin orden de preferencia) son amoxicilina; o macrólidos (azitromicina o claritromicina o eritromicina); o fluoroquinolonas con mayor actividad antineumocócica (gatifloxacina o levofloxacina o moxifloxacina). Las alternativas son cefpodoxima, cefuroxima, cefprozil, amoxicilina-ácido clavulánico, tetraciclina, doxiciclina. Las nuevas fluoroquinolonas deben usarse con precaución para evitar el rápido aumento en las tasas de resistencia. Las tetraciclinas no se incluyeron entre los agentes de elección debido a las altas tasas de resistencia (> 20%) en Brasil, mientras que la trimetoprima/sulfametoxazol no se recomienda por la elevada resistencia del *S. pneumoniae* (38.6% a 39.8%) y del *H. influenzae* (40.1% a 44.9%) en Brasil. Tampoco se recomiendan las cefalosporinas con baja actividad antineumocócica tales

como cefalexina, cefaclor, cefixima y cefadroxilo.

B. Pacientes con clase de riesgo II de PORT que no requieren hospitalización, y *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, virus respiratorios, bacterias gramnegativas y *S. aureus* como patógenos más frecuentes. Los agentes antimicrobianos de elección (sin orden de preferencia) son fluoroquinolonas con mayor actividad antineumocócica (gatifloxacina o levofloxacina o moxifloxacina); o amoxicilina más ácido clavulánico o cefalosporinas de 2ª o 3ª generación (cefepodoxima o cefuroxima o cefprozil) más un macrólido (azitromicina o claritromicina o eritromicina) cuando exista la posibilidad de que la neumonía sea causada por un patógeno atípico (*C. pneumoniae*, *Legionella* o *M. pneumoniae*).

La diferenciación entre NAC causada por gérmenes típicos o atípicos es extremadamente difícil si se toman en cuenta sólo los síntomas clínicos, examen físico y radiografías de tórax.

C. Pacientes con clase de riesgo III y IV de PORT que requieren hospitalización en sala general, y *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, bacterias gramnegativas, *Legionella spp* y *C. pneumoniae* como patógenos más frecuentes. Los agentes antimicrobianos de elección (sin orden de preferencia) son ceftriaxona o cefuroxima endovenosas más azitromicina o claritromicina endovenosas cuando hay sospecha de neumonía atípica; o fluoroquinolonas endovenosas (gatifloxacina o levofloxacina). Las alternativas son amoxicilina más ácido clavulánico o ampicilina más sulbactam. Cuando se sospecha aspiración o se cree que las bacterias anaeróbicas son la causa de la neumonía, como en los pacientes alcohólicos o ancianos con alteraciones mentales, debe agregarse clindamicina o monoterapia con ampicilina/sulbactam o amoxicilina/clavulánico.

D. Pacientes con clase de riesgo IV y V de PORT que requieren hospitalización en unidades de cuidados intensivos, y *S. pneumoniae*, *Legionella spp*, bacterias gramnegativas, *M. pneumoniae* y virus respiratorios como patógenos más frecuentes. Los agentes antimicrobianos de elección son cefalosporinas de 3ª o 4ª generación endovenosas más azitromicina o claritromicina endovenosas. Las alternativas son fluoroquinolonas con mayor actividad antineumocócica (gatifloxacina o levofloxacina o moxifloxacina), aunque aún es limitada la experiencia clínica con estos agentes en los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos. No se recomienda la utilización de ceftazidima debido a su baja actividad contra bacterias grampositivas en especial *S. pneumoniae* y *S. aureus* en comparación con otras cefalosporinas de 3ª generación como ceftriaxona y cefotaxima. Cuando se sospecha *Legionella* se puede agregar rifampicina. Puede utilizarse oxacilina cuando la causa de la infección es *S. aureus* sensible; en caso de resistencia debe agregarse vancomicina. Otras opciones son linezolid y quinopristin/dalfopristin. Deben agregarse cefalosporinas de 4ª generación o ciprofloxacina o un aminoglucósido, solos o en combinación, ante la sospecha de *Pseudomonas aeruginosa* debido a los altos índices de resistencia antimicrobiana.

En conclusión, los autores elaboraron una guía práctica para el tratamiento de la NAC en adultos inmunocompetentes para brindar a los clínicos una orientación en la toma de decisiones. Las recomendaciones incluidas en este documento se basaron en los patógenos aislados con más frecuencia, su sensibilidad antimicrobiana y las características de los individuos (clasificación de riesgo de PORT).

8 - Las Enfermedades de Transmisión Sexual y los Viajes

Memish ZA y Osoba AO

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Department of Infection Prevention and Control Program; Division of Microbiology; King Fahad National Guard Hospital, Riad, Arabia Saudita

[Sexually Transmitted Diseases and Travel]

International Journal of Antimicrobial Agents 21:131-134, 2003

La facilidad para viajar que hay actualmente hace que los viajeros sean cada vez más importantes en la epidemiología de las enfermedades de transmisión sexual.

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) incluyen actualmente las causadas por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos y artrópodos. Se estima que entre mil y dos mil millones de personas en el mundo viajan por aire anualmente, y que entre un 5% y un 20% de ellas tienen algún tipo de relación sexual casual, por lo que se exponen a ETS. La menor edad y la soltería fueron dos factores de riesgo independientes de tal tipo de contacto sexual. Varios estudios mostraron claramente que la diseminación mundial de ETS y SIDA puede estar ligada al movimiento de personas a través de las fronteras.

La existencia de una asociación entre comportamiento sexual, ETS y viajes ha sido reconocida en países desarrollados y subdesarrollados. La gran epidemia de sífilis de fines del siglo XV en Europa se atribuye a los viajes transatlánticos de Cristóbal Colón: los marineros cohabitaron con nativas y adquirieron la enfermedad, que fue posteriormente diseminada por Europa. En rápida sucesión, la sífilis apareció en todas las capitales de Europa. En 1976, se reportó un caso de *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas (NGPP) en el oeste de África y en el sudeste de Asia. Debido a los viajes por aire y al movimiento poblacional, el microorganismo pronto se diseminó mundialmente. Poco después, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) fue descubierto por primera vez en África, y en una década se volvió una enfermedad mundial, diseminada por los viajes y los movimientos de la población.

La mayor industria a nivel mundial es hoy el turismo. La Organización Mundial de Turismo informó que en el año 2000 hubo 699 millones de viajeros internacionales. El movimiento poblacional mostró ser el principal factor que contribuyó a la diseminación mundial de las ETS. Los viajeros infectados importan o exportan la infección. Esto ha sido claramente demostrado en el caso de NGPP y HIV, en los que la prevalencia aumentó en forma importante en la última década. En este tiempo, la incidencia de las ETS clásicas disminuyó en los países desarrollados, mientras que en los países en desarrollo alcanzó proporciones epidémicas y permanecen sin control, debido principalmente a la pobreza y a la carencia de recursos médicos. La incidencia de *Chlamydia trachomatis* genital en los países desarrollados es muy

superior a la de la gonorrea, mientras que en los países en desarrollo, donde se consideraba que era infrecuente, la evidencia demuestra que es tan frecuente como la gonorrea. La incidencia de herpes genital e infección por papiloma virus genital aumentó mucho en la última década. Mientras que la incidencia de HIV está estabilizada en países desarrollados, continúa en aumento en los países en desarrollo. El incremento de los viajes por aire ha hecho posible que los viajeros lleguen a destino en el período de incubación de las ETS comunes y las diseminen antes de que sepan que están infectados.

Los viajes pueden predisponer a las personas a cambios en la conducta sexual durante el período de ausencia de su ambiente habitual. El nuevo ambiente tiende a aumentar la promiscuidad sexual y el contacto con trabajadores del sexo, debido al hecho de que la mayoría de los viajeros tienen la libertad y la oportunidad de escapar a los valores sociales habituales impuestos por sus comunidades. Por ejemplo, en un estudio en Noruega entre viajeros al extranjero, 41% de los sujetos que participaron admitieron haber tenido exposición sexual casual. El consumo de alcohol aumentaba la posibilidad de actividad sexual y disminuía la de uso del preservativo.

Los viajeros pueden ser categorizados en diferentes grupos según su ocupación y la duración de su estadía en el exterior. Las principales categorías son turistas, hombres de negocios, inmigrantes, marinos, expatriados, y camioneros. Una categoría especial de viajeros la constituyen los "turistas sexuales", cuyo principal objetivo es involucrarse en actividades sexuales descontroladas. Ellos están más expuestos al contacto con trabajadores del sexo y a tener parejas múltiples, con mayor riesgo de ETS. Hay una variación considerable del riesgo en cada categoría.

La exposición sexual casual ocurre más frecuentemente entre aquellos que viajan por mucho tiempo a lugares distantes. El mayor riesgo de contagio del HIV por contacto sexual sin protección con parejas casuales y prostitutas se registró entre viajeros al África subsahariana, al sudeste de Asia y a la India.

El turismo sexual existe en muchos países en desarrollo, los cuales tienen pobres recursos médicos y alta incidencia de ETS. En estos lugares, el servicio sexual comercial es una actividad atractiva y lucrativa, ya que aumenta los ingresos del individuo y del estado. Tal es el caso de Tailandia y Europa del este, que atraen a turistas de varias partes del mundo.

La literatura es escasa en cuanto a la incidencia de ETS entre viajeros, porque existe una gran variación según la prevalencia de ETS en los países visitados o si el viajero es un "turista sexual", y si tuvo contacto con prostitutas o parejas múltiples. La epidemiología mundial de las ETS sugiere que son más prevalentes en países en desarrollo. Mientras que la infección por HIV-1 está disminuyendo en Europa y América del Norte, ha alcanzado niveles epidémicos en India y el sur de África. En un estudio de infección por HIV entre viajeros que concurren al hospital de enfermedades tropicales de Londres, 258 de los 298 pacientes examinados eran heterosexuales no usuarios de drogas inyectables. Esto puede ser atribuido a la alta prevalencia de HIV en los países de los que llegaron los viajeros. Una alta incidencia de infección por HIV-1 ha sido demostrada en trabajadores sexuales en África, los cuales tienen una incidencia de seropositividad superior a la de la población general, y son una importante fuente de transmisión de ésta y otras ETS. Los viajeros están por lo tanto más predispuestos a adquirir HIV en países en desarrollo que en sus países de origen. Se

estima que alrededor de 62 millones de nuevos casos de gonorrea ocurrieron en el mundo en 1995 y que aproximadamente la mitad de ellos se dieron en el sur y el sudeste de Asia, y alrededor de un tercio en el África subsahariana. La principal transmisión de gonorrea es a través de trabajadores sexuales, en quienes la prevalencia es de alrededor de 63%, son un importante reservorio de la enfermedad y constituyen un riesgo para los viajeros que buscan sus servicios. Las llamadas "enfermedades venéreas tropicales" (linfogranuloma venéreo, chancroide y granuloma inguinal) son altamente prevalentes en países tropicales en desarrollo, y son exportadas a través de viajeros.

Es muy difícil controlar las ETS en los viajeros. La prevención es una prioridad baja entre los servicios clínicos de viajeros, a pesar de la fuerte evidencia de que éstos se hallan expuestos a un alto riesgo de adquirir ETS por contacto sexual casual. La adopción de prácticas sexuales seguras como el uso de preservativos disminuirá el riesgo de infección. Hasta el momento no existen vacunas que prevengan las ETS, excepto la de la hepatitis B. No se recomienda el uso preventivo de antibióticos porque puede resultar en la selección de bacterias resistentes, y no protegen contra ETS virales. Los agentes espermicidas mostraron ser efectivos contra *N. gonorrhoea* y herpes genital, pero no contra HIV.

Las medidas de prevención de ETS son las mismas se trate o no de un viajero. La abstinencia o el contacto entre dos personas no infectadas son las únicas estrategias totalmente efectivas. Se deberá evitar la exposición sexual a parejas casuales, especialmente prostitutas y usuarios de drogas inyectables. El principal método de prevención se basa en la información y educación sexual, recomendando el uso de preservativos. Es posible recurrir a la información gráfica en sitios donde pueden congregarse viajeros, como aeropuertos, agencias de turismo, aduanas, etc. Una recomendación importante es que cualquier persona que presente secreción vaginal o uretral o lesiones erosivas o úlceras genitales o dolor genital se abstenga de mantener relaciones sexuales y consulte con un profesional.

9 - Factores de Riesgo y Evolución del Tratamiento en Osteomielitis

Tice AD, Hoaglund PA y Shoultz DA

Infections Limited, PS; OPAT Outcomes Registry, Tacoma, EE.UU.

[Risk Factors and Treatment Outcomes in Osteomyelitis]

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 51:1261-1268, 2003

En esta serie de casi 500 enfermos se utilizan la incidencia de recurrencia y la necesidad de amputación en la identificación de factores microbiológicos y terapéuticos predictivos de evolución.

La osteomielitis (OM) sigue siendo una indicación frecuente de uso de antibióticos por vía intravenosa. Los

factores predisponentes, los patógenos responsables y el tratamiento se han modificado considerablemente con el paso del tiempo pero, en general, la frecuencia de la OM hematógena y de la OM recurrente ha declinado en forma importante. En cambio, la incidencia de infecciones óseas en relación con reemplazos articulares, cirugías traumatológicas complejas e infecciones complejas es cada vez más común. La mayor edad en la población general se acompaña de mayor prevalencia de diabetes y de patología vascular periférica, ambos factores contribuyentes y predisponentes para OM. La introducción de la terapia antimicrobiana parenteral ambulatoria (TAPA) ha sido uno de los cambios más notables en el abordaje de estos enfermos.

La evolución de la OM fue difícil de estudiar debido a su naturaleza heterogénea. Además, la observación debe ser prolongada para poder establecer curación definitiva. En la actualidad se considera que el seguimiento debe durar 12 meses luego de finalizada la terapia, tal como lo establecieron la *Food and Drug Administration* y la *Infectious Diseases Society of America*, (IDSA) en 1992.

La serie de Waldvogel y colaboradores en 1970 fue una de las primeras publicadas en relación con la evolución del tratamiento. Los autores caracterizaron la OM según su patogenia y cronicidad. La ausencia de signos o síntomas de infección 6 meses después del tratamiento se consideró un parámetro de evolución. En su trabajo, la terapia antimicrobiana intravenosa en altas dosis durante 4 semanas fue más eficaz que los tratamientos de menor duración. Estos hallazgos representaron la base del tratamiento prolongado en adultos. Más recientemente se comprobó que en niños y algunos adultos con OM es posible reemplazar al menos una parte de la terapia intravenosa por tratamiento oral.

El incremento notable de los gastos en los sistemas de salud motivó un aumento sustancial de programas de TAPA que permiten que el enfermo reciba terapia parenteral en su hogar. Cuando se inició el programa TAPA de *Infections Limited* en 1981, recuerdan los autores, la OM era la infección más frecuentemente tratada en este contexto. En la actualidad ocupa un segundo lugar luego de las infecciones de piel y tejidos blandos. Sin embargo, aún hoy la OM es la infección que requiere la mayor cantidad de días de tratamiento. En el estudio, los expertos analizan los factores inherentes a patógenos y al tratamiento que influyen en la evolución de la OM.

Infections Limited es una clínica privada para el tratamiento de enfermedades infecciosas que cubre la atención de aproximadamente 450 000 habitantes en Tacoma. Desde el inicio del programa se han tratado en la institución más de 4 000 pacientes. El centro sigue las recomendaciones de terapia antiinfecciosa establecidas por la IDSA y está acreditado por la *Joint Commission for the Accreditation of Health Care Organizations* para el tratamiento parenteral ambulatorio. La terapia es indicada y controlada por 7 especialistas. Los esquemas antibacterianos más usados en adultos con OM y función renal normal incluyen 2 g de una penicilina resistente a penicilinas (PRP) -oxacilina, nafcilina o meticilina- cada 6 horas; 2 g de cefazolina cada 8 horas; 2 g de ceftriaxona cada 24 horas y 1 g de vancomicina cada 12 o 24 horas según la edad. El intervalo entre dosis puede prolongarse en pacientes ancianos con insuficiencia renal. No se utiliza la rifampicina para la terapia combinada contra *Staphylococcus aureus*. La infección por *Pseudomonas aeruginosa* se trata en forma rutinaria con ceftazidima o piperacilina más amikacina o tobramicina.

Los enfermos con evolución favorable fueron seguidos al menos durante 6 meses. El diagnóstico se basó en estudios convencionales. Además se realizó centellograma óseo en el 32.8% de los enfermos, tomografía computada en el 4.4% de los casos y resonancia nuclear magnética en el 2.3% de los pacientes. Se habló de recurrencia en presencia de una nueva infección en la misma localización. Las recurrencias pudieron ser recaídas (igual patógeno) o reinfecciones (por un germen distinto del involucrado en el episodio inicial).

Se identificaron 1 300 historias clínicas de pacientes con OM, 454 de los cuales reunían los criterios de inclusión. En la mayoría de los casos (90.8%) la OM se asoció con infección de tejidos blandos o con cirugía reciente. En el 15.2% de los enfermos se identificó un cuerpo extraño.

Casi la mitad de los individuos (45%) habían estado internados antes de la TAPA, mientras que en el resto el tratamiento se comenzó en forma ambulatoria. La duración promedio de la TAPA con PRP, ceftriaxona, cefazolina y vancomicina fue de 34 días, 30 días y 34 días, respectivamente. En el 52% de los enfermos la OM comprometía el pie, en el 19% de los casos, la pierna y en el 10% y 6% de los enfermos afectaba la mano o la columna, respectivamente. El 38% tenía diabetes y el 12% patología vascular. El riesgo relativo (RR) de recurrencia en individuos con diabetes sin enfermedad vascular fue de 4.9 y a la inversa, de 1.9.

El 69.4% se consideró aparentemente curado mientras que el 30.6% tuvo recurrencia (n: 139; 22 recaídas y 23 infecciones; en el resto no pudo determinarse el tipo de recurrencia). Se produjeron 13 muertes (2.9%) y 27 enfermos (5.9%) debieron ser sometidos a amputación.

Los 454 individuos fueron seguidos en promedio 27.5 meses. La incidencia pico de recurrencias ocurrió a los 3 meses. Las recaídas se presentaron antes que las reinfecciones. El 88% de las amputaciones se realizó en sujetos con diabetes y el 33% en pacientes con patología vascular. Más de la mitad se llevó a cabo dentro de los 3 meses de completada la TAPA. Las restantes se efectuaron en el lapso del año posterior a la TAPA.

En la identificación de factores de riesgo de recurrencia, las infecciones por *S. aureus* sensible a la metilicina (SAMS) y resistente a la metilicina (SAMR) se evaluaron en forma combinada debido a que sólo unos pocos enfermos que tuvieron infección por SAMR fueron tratados adecuadamente con vancomicina.

En el modelo de Cox se efectuó ajuste según la presencia de diabetes, patología vascular periférica y edad por encima de los 70 años. El aislamiento inicial de *P. aeruginosa* se asoció con más del doble de riesgo de recurrencia respecto de infección por *S. aureus* (RR de 2.5; $p = 0.005$). En forma opuesta, las infecciones originariamente causadas por estreptococos no grupo D se asociaron con menor riesgo de recurrencia respecto de las causadas por *S. aureus* (RR de 0.6, $p = 0.11$). En el modelo de variables únicas se comprobó que las infecciones por *P. aeruginosa* se acompañaron de triple riesgo de recurrencia (*odds ratio*, OR de 2.9, $p = 0.024$) en comparación con otras infecciones.

Se constató una fuerte correlación entre infección por *P. aeruginosa* y necesidad de amputación. En tres de cada 20 enfermos (15%) con infección original por este patógeno debió realizarse amputación. Lo mismo ocurrió en 4 de cada 62 (6.5%) individuos con infección inicial por estreptococos no D. Los valores correspondientes en infección por *S. aureus* y por estafilococo coagulasa negativo fueron 11 de 246 (4.5%) y 2 de 63 (3.2%), respectivamente.

El tratamiento con oxacilina (en 46 enfermos), metilicina (en 9 sujetos) y nafcilina (un paciente) se consideró equivalente y la modalidad estándar se asoció con un índice de recurrencia del 28.6%, mientras que para la ceftriaxona, la cefazolina, la vancomicina y otros antibióticos, la incidencia fue del 27.3%, 34.8%, 53% y 35.3%, respectivamente. En otras palabras, al comparar la evolución asociada con el tratamiento con PRP (OR de 1.0) o ceftriaxona (OR de 0.94), las infecciones tratadas con vancomicina tuvieron casi 3 veces más riesgo de recurrencia (OR de 2.8, $p = 0.058$). La diferencia entre cefazolina y PRP no fue significativa.

En el modelo de regresión, el primer antibiótico indicado se asoció sustancialmente con la evolución aun luego del ajuste según diabetes, patología vascular periférica y edad por encima de los 70 años. En el modelo, los individuos tratados inicialmente con cefazolina o ceftriaxona tuvieron un riesgo semejante de recurrencia *versus* enfermos que recibieron PRP. En cambio, los pacientes tratados con vancomicina tuvieron más del doble de riesgo de presentar recurrencia (RR de 2.5, $p = 0.03$), respecto de los que recibieron PRP.

Esta gran serie de enfermos con OM tratada con antibioticoterapia parenteral en forma ambulatoria revela aspectos pronósticos importantes en relación con el patógeno involucrado en la infección inicial y con tratamiento originalmente prescrito. Las recurrencias, cuando ocurren, suelen surgir en los primeros meses de terminada la terapia aparentemente exitosa. Sólo el 5% ocurrió luego del año. Asimismo, la OM por *S. aureus* responde mejor al tratamiento con β -lactámicos que con vancomicina; la terapia con ceftriaxona es al menos igual de eficaz que la que consiste en cefazolina o PRP, concluyen los especialistas.

10 - Guía Predictiva para Identificar qué Pacientes deben Internarse por una Neumonía Adquirida en la Comunidad

España PP, Capelastegui A, Quintana JM y colaboradores

Service of Pneumology, Research Unit, Department of Emergency Medicine and Unit of Health Care Quality, Hospital de Galdakao, Galdakao, Vizcaya, España

[A Prediction Rule to Identify Allocation of Inpatient Care in Community-acquired Pneumonia]

European Respiratory Journal 21:695-701, 2003

La utilización de nuevos criterios elaborados por los autores permite la identificación de un subgrupo de pacientes de bajo riesgo con neumonía adquirida en la comunidad que requerirán hospitalización.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), pese a ser una enfermedad común, de historia natural bien

caracterizada y para la que se dispone de terapia antibiótica efectiva, presenta importante variabilidad en cuanto a la decisión de internación o tratamiento ambulatorio. La hospitalización tiene incidencia directa sobre las pruebas diagnósticas, la antibioticoterapia, la intensidad de las medidas de control diarias y los costos. La decisión de internación se basa en la presencia de varios factores de riesgo, tanto de muerte como de complicaciones, aunque también deben considerarse los factores psicosociales, las características del sistema de salud y las preferencias de los pacientes. En los últimos años, diversos estudios utilizaron el análisis multivariado para la elaboración de reglas predictivas que permitan determinar la evolución de la NAC y decidir la necesidad de internación de un paciente. Uno de estos enfoques realizado por la *British Thoracic Society* (BTS) identifica los individuos de alto riesgo que no sólo requieren hospitalización sino, con frecuencia, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Complementario a éste, el *Pneumonia Patient Outcome Research Team* (PORT) elaboró un sistema, el índice de severidad de neumonía (ISN) que estratificó los pacientes en 5 categorías de riesgo, que luego fue extrapolado por Fine y colaboradores para su utilización como guía para la toma de decisiones acerca de la necesidad de hospitalización.

Sin embargo, la utilidad de este último modelo no ha sido suficientemente evaluada en estudios prospectivos. Los autores del presente trabajo emplearon nuevos criterios de predicción basados en el ISN para definir qué pacientes con NAC requieren internación. El propósito de los investigadores fue evaluar los resultados luego de su aplicación y validar el modelo predictivo de mortalidad de Fine y colaboradores.

El estudio de tipo prospectivo se realizó en el Hospital Universitario de Galdakao. Participó una cohorte consecutiva de pacientes adultos con NAC que concurren a la guardia entre el 1 de marzo de 2000 y el 30 de septiembre de 2001. Se definió neumonía por la presencia de infiltrados pulmonares nuevos en las radiografías de tórax y síntomas compatibles como tos, disnea, fiebre o dolor pleurítico. Se excluyeron los portadores del virus de la inmunodeficiencia humana, los inmunosuprimidos y aquellos hospitalizados dentro de los 14 días previos. Los criterios de hospitalización se establecieron mediante el sistema realizado por los autores, sobre la base de las categorías de riesgo definidas por Fine y colaboradores de acuerdo con el ISN.

En este modelo se establecieron 20 ítems que incluyeron factores demográficos, enfermedades coexistentes, datos positivos del examen físico y hallazgos radiográficos y de laboratorio. Se definieron 5 clases de gravedad. Los pacientes con puntuación de 70 o menos (clases I y II) fueron asignados al tratamiento ambulatorio, mientras que aquellos cuya puntuación era superior a 90 (clases IV y V) fueron internados. Para los que presentaban un puntaje entre 71 y 90 (clase III), si bien la decisión de hospitalizar se dejaba en manos del profesional, se recomendó la terapia ambulatoria luego de un período de observación en la guardia. De acuerdo con una serie de criterios adicionales establecidos por el equipo de investigación, no se cuestionó el ingreso hospitalario para aquellos sujetos de bajo riesgo (clases I-III) que presentasen presión arterial de oxígeno (PaO_2) < 8 kPa (60 mm Hg), *shock* (presión sistólica < 12 kPa o 90 mm Hg y requerimientos de vasopresores), evidencias de una enfermedad comórbida descompensada, derrame pleural, intolerancia oral, problemas sociales y falta de respuesta a la terapia

antibiótica empírica inicial dentro de las 72 horas. Durante el seguimiento, para determinar la evolución, a los individuos tratados en forma ambulatoria se los contactó telefónicamente dentro de los 3 a 5 días de la primera visita al servicio de emergencias y se registró la necesidad de internación posterior y su estado general a las 4 semanas. Para los hospitalizados se estableció su estado general a las 4 semanas, el ingreso a UCI, las complicaciones relacionadas con la neumonía y la reinternación dentro de las 4 semanas, así como la duración de la estadía hospitalaria y del tratamiento antibiótico endovenoso y el estado al egreso. Se consideró una evolución clínica favorable la ausencia de fiebre en los últimos 10 días y de síntomas respiratorios mínimos, la resolución $> 75\%$ de las imágenes radiológicas y el retorno al trabajo y a las actividades normales de la vida diaria. En cambio, un curso complicado fue definido por el ingreso a UCI o la presencia de complicaciones relacionadas con la NAC o el reingreso hospitalario. Durante el primer año, los pacientes fueron encuestados telefónicamente acerca de la satisfacción sobre la atención e información recibidas y los ambulatorios acerca de la conformidad con la decisión de ser tratados en esta forma. En cuanto a la metodología estadística, las variables clínicas y sociodemográficas se presentaron como frecuencias, porcentajes, media y desvío estándar (DS). Se incluyeron los datos de la cohorte de estudio PORT con propósitos comparativos. Las comparaciones entre los subgrupos de pacientes se realizaron mediante las pruebas de chi cuadrado o exacta de Fischer para las variables categóricas o de Kruskal-Wallis para las continuas y el análisis de varianza con el método de Scheffe para las comparaciones múltiples. Para validar el ISP, aplicado en la guía de Fine y colaboradores, se utilizó el modelo de regresión logística y la curva ROC para evaluar su capacidad de distinción entre los sobrevivientes y los fallecidos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Se incluyeron 616 pacientes, cuyas características clínicas y demográficas fueron similares a los de la cohorte de estudio PORT; aunque la edad fue superior, hubo predominio de mujeres y mayor proporción de individuos con $\text{PaO}_2 < 8$ kPa. El ISN medio fue 79.3 (99.5 para los sujetos hospitalizados y 43.1 para los tratados en forma ambulatoria). La curva ROC indicó que el modelo de Fine y colaboradores discriminó bien entre sobrevivientes y fallecidos. La tasa de mortalidad fue de 0.5% ($n = 1$) en los 221 (35.9%) individuos tratados ambulatoriamente *versus* 8.9% ($n = 35$) de los 395 (64.1%) internados. En el primer grupo, 5 pacientes (2.3%) debieron ser internados, aunque su evolución no fue complicada, mientras que en el segundo, 38 (9.6%) presentaron un curso complicado. Los criterios adicionales de hospitalización, según los nuevos parámetros predictivos, estuvieron presentes en 106 (60%) de 178 pacientes de bajo riesgo (clases I-III) internados, mientras que no lo estuvieron en los restantes 72 (40%). La mortalidad fue significativamente mayor en las categorías de alto riesgo comparadas con las de bajo riesgo ($p < 0.001$), independientemente de si estuvieron presentes los criterios específicos para decidir la hospitalización. Sin embargo, en el subgrupo de bajo riesgo que siguieron los criterios de hospitalización, la duración de la terapia endovenosa y de la estadía hospitalaria y la incidencia de complicaciones fueron similares a los de alto riesgo, a diferencia de lo ocurrido con los 72 internados sin seguir estos criterios específicos ($p < 0.05$). La encuesta telefónica reveló que el 75.6% de los sujetos calificaron la atención e información recibidas

como muy buena o excelente y el 84.2% de los tratados ambulatoriamente manifestaron su preferencia por esta forma de tratamiento.

Los resultados del presente estudio muestran que la aplicación estricta del ISN empleada por Fine y colaboradores como un sistema de predicción para decidir qué pacientes deben internarse, no permite la identificación de un subgrupo de individuos de bajo riesgo (clases I-III) que presentarán una evolución desfavorable si son tratados en forma ambulatoria. Comentan los autores que la inclusión de los criterios específicos adicionales elaborados por ellos permite su detección y, por ende, la necesidad del ingreso hospitalario. La utilidad de estas nuevas guías de predicción en diferentes poblaciones y sistemas de salud requiere mayores investigaciones, del mismo modo que la inclusión de otros posibles criterios.

En conclusión, la utilización de los nuevos parámetros de predicción basados en el ISN, elaborados por los autores, permite la identificación de un subgrupo de pacientes de bajo riesgo con NAC que requerirán internación.

11 - Infección por Virus Herpes Tipo 2 y Diseminación Heterosexual de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en los Países en Vías de Desarrollo

Mbopi-Keou FX, Robinson NJ, Mayaud P y colaboradores

Department of Oral Medicine, Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences, UCL, University of London; Virus Reference Division, Central Public Health Laboratory, Colindale, Londres, Reino Unido

[Herpes Simplex Virus Type 2 and Heterosexual Spread of Human Immunodeficiency Virus Infection in Developing Countries: Hypotheses and Research Priorities]

Clinical Microbiology and Infection 9:161-171, Mar 2003

La infección epidémica por el virus de la inmunodeficiencia humana en algunas partes del mundo, la elevada prevalencia de infección por virus herpes tipo 1 y 2 y el posible efecto sinérgico generan enorme preocupación a nivel de la salud pública.

El virus herpes simple tipo 2 (HSV-2) es un virus ADN de doble cadena con tropismo neurológico y cutaneomucoso. La infección se adquiere casi siempre por contacto sexual y es causa de ulceración genital. La infección persistente puede ser origen de recaídas clínicas. La aplicación de nuevos procedimientos diagnósticos permitió comprender mejor las interacciones biológicas entre esta infección y la

ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Los estudios de seroprevalencia revelaron una elevada frecuencia de infección por HSV-2 en algunos países occidentales, y mayor aun en los que están en vías de desarrollo. El estado de infección por HSV-2 podría representar un útil marcador de comportamiento sexual. De hecho, en muchos países del África subsahariana, la epidemia por HSV-2 ocurrió en paralelo con la originada por el HIV.

Infección por HSV-2: un problema de salud pública cada vez mayor. La mayoría de las infecciones pasan inadvertidas. Los sujetos susceptibles presentan infección primaria después de la primera exposición a HSV-1 o a HSV-2; las lesiones genitales pueden asociarse con morbilidad importante. El primer episodio puede acompañarse de manifestaciones sistémicas; las complicaciones son infrecuentes en hombres pero la meningitis aséptica y la retención urinaria son más comunes en mujeres. Durante el período de latencia, subclínico o asintomático, la eliminación viral es un hecho frecuente. Los enfermos en quienes el episodio inicial fue más grave tienen mayor índice de recidiva. En la mayoría de las investigaciones, el porcentaje de infecciones sintomáticas y reconocidas oscila entre el 13% y el 37%; es mayor en sujetos HIV positivos.

La mayoría de las lesiones genitales son ocasionadas por HSV-2 pero cada vez se registran más síntomas en relación con la infección por HSV-1. Los estudios prospectivos revelaron que habitualmente la transmisión no se asocia con una recurrencia clínicamente reconocida. En forma semejante a otras enfermedades de transmisión sexual, la infección por HSV-2 es más común en mujeres, probablemente en relación con factores biológicos y anatómicos.

La frecuencia de recurrencia clínica y de eliminación asintomática es significativamente inferior en la infección por HSV-1 y no parece haber diferencias entre los sujetos que tienen infección por los dos virus herpes respecto de los infectados sólo por HSV-2. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) detectó virus en la superficie cutaneomucosa mucho más frecuentemente que el cultivo viral.

Desde hace décadas se sabe que el HSV se transmite por contacto sexual. El HSV-1 y el HSV-2 pueden causar primariamente herpes genital; en algunos centros, el HSV-1 es el patógeno causal de la mitad de dichas lesiones.

En los países occidentales la incidencia de infección por HSV-1 en la niñez está en descenso y muchos adolescentes adquieren la infección por HSV-1 con el inicio sexual. Sin embargo, el HSV-1 se reactiva con menor frecuencia que el HSV-2, de manera tal que la mayoría de las recurrencias clínicas son atribuibles a este último.

Un estudio poblacional de los EE.UU. reveló en 1996 una incidencia de seropositividad para el HSV-2 del 22%, un 30% más alta que la registrada 10 años antes a pesar de los programas de educación en las décadas del '80 y del '90 en respuesta a la epidemia por HIV. Otra investigación, en Baltimore, EE.UU., reveló una frecuencia de infección por HSV-2 del 81% en sujetos homosexuales o heterosexuales HIV positivos.

En el África subsahariana, los estudios epidemiológicos mostraron un elevado índice de infección en la población adulta: 40% en Kinshasa y Zimbabwe, más del 65% en Tanzania y Uganda y hasta 82% en la República Centrofricana. En estos países la infección por HSV-1 es

endémica y se adquiere durante la niñez, mientras que la prevalencia de infección por HSV-2 se eleva notablemente a partir de la adolescencia. En Asia, la frecuencia de infección por HSV-2 varía desde un 6% en la población general hasta un 50% en los grupos de alto riesgo.

Numerosos estudios epidemiológicos revelaron que el chancroide, la sífilis y el herpes genital son causa común de lesiones ulcerosas genitales en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, las dos primeras situaciones parecen haber descendido en los últimos años mientras que las úlceras herpéticas son cada vez más frecuentes, en pacientes HIV positivos y HIV negativos.

Se constató una buena correlación entre la prevalencia de anticuerpos antiHSV-2 y el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, especialmente en varones. A diferencia de lo observado en países industrializados, la prevalencia de infección no parece estar relacionada con la edad del primer contacto sexual.

La serología para HSV-2 puede ser un marcador biológico útil para identificar cambios en los patrones de comportamiento sexual en los trabajos que evalúan la intervención en infección por HIV, ya que el HSV-2 se transmite sexualmente con mayor facilidad que el HIV. En este contexto, un estudio reciente en jóvenes de Carletonville (Sudáfrica) mostró que la infección por HIV se asocia con seropositividad para HSV-2 y con el comportamiento sexual.

HSV-2 genital como posible cofactor para infección por HIV. Varias investigaciones confirmaron que las enfermedades de transmisión sexual facilitan el contagio del HIV y se estima que las lesiones ulcerosas aumentan notablemente el riesgo de adquirir este último virus. Aunque estas lesiones son frecuentes en los centros de asistencia de África, el rastreo y el tratamiento de la infección por HSV-2 rara vez se cumplen. En conjunto, la evidencia epidemiológica apunta a que la infección por HSV-2 contribuirá en forma notable en el patrón de transmisión del HIV en ciertas partes del mundo.

Aunque existe abundante información en relación con el papel de las infecciones bacterianas ulcerosas y no ulcerosas en la transmisión del HIV, se sabe menos en relación con la infección por herpes virus y otras infecciones virales. Las lesiones activas se acompañan de mayor eliminación del HIV mientras que el tratamiento y su cicatrización se acompañan de descenso en la diseminación del virus. Un estudio mostró que la reactivación del HSV-2 se asocia con aumento de los niveles plasmáticos del ARN del HIV mientras que éstos disminuyen en forma notable durante el tratamiento con aciclovir.

Por su parte, la infección simultánea de linfocitos CD4+ con HSV y HIV acelera la replicación de este último. Asimismo, se ha registrado un incremento recíproco de la replicación viral en relación con la coinfección de queratinocitos y macrófagos por HSV-1 y HIV en sujetos con sida y con lesiones activas por HSV. Estas observaciones confirman la importancia de considerar la terapia con aciclovir en el contexto del tratamiento antirretroviral, conducta que podría asociarse con prolongación de la sobrevida en sujetos HIV positivos.

Aunque la evidencia aún no es categórica, la posibilidad de una interacción bidireccional entre las enfermedades de transmisión sexual y la infección por HIV tiene importantes consecuencias directas a nivel de la salud pública. Varios estudios de intervención en África y Tailandia mostraron que las estrategias preventivas combinadas y el tratamiento adecuado de las

enfermedades de transmisión sexual reducen la incidencia de infección por HIV. Sin embargo, las investigaciones en este sentido todavía son escasas.

Prioridades de la investigación en el mundo en desarrollo. Se necesitan estudios aleatorizados para determinar con precisión el impacto del tratamiento de la infección por HSV-2 sobre la incidencia de infección por HIV y sobre su transmisión en sujetos con infección por ambos virus. Esencialmente deberían considerarse dos tipos de estudios: uno de ellos debería evaluar el efecto del tratamiento episódico de las ulceraciones genitales con aciclovir/valaciclovir o placebo mientras que el segundo tipo contempla el análisis de la terapia supresiva con los mismos fármacos. Aunque la terapia antiviral para el HSV-2 parece reducir la eliminación del HIV en las lesiones herpéticas no hay estudios que demuestren reducción de la incidencia de seroconversión por HIV.

Existe evidencia de que el HSV puede generar resistencia al aciclovir por mutaciones en el gen que codifica la timidina-quinasa. La resistencia parece ser un fenómeno más común en sujetos coinfectados por el HIV. Una ventaja al considerar estrategias de prevención es que el aciclovir administrado en forma continua no se ha asociado con toxicidad a largo plazo.

La mayoría de los intentos de inmunización se basaron en la preparación de partículas que contienen una o más glucoproteínas del HSV. Recientemente, en ensayos clínicos, se han evaluado tres tipos de vacunas.

El preparado con glucoproteína recombinante gB₂ y gD₂ se dejó de estudiar para su aplicación en forma comercial. Los estudios mostraron una eficacia a corto plazo del 50% durante los primeros 5 meses del seguimiento. La eficacia global sólo fue del 9% aunque hubo variaciones importantes entre hombres y mujeres.

La vacuna con la glucoproteína recombinante gD₂ y el adyuvante SBAS4 se está estudiando actualmente en ensayos en fase I. El preparado se asoció con protección significativa (aproximadamente un 70% de eficacia) contra la lesión herpética en mujeres, inicialmente no infectadas por el HSV-1 o el HSV-2. En cambio, no se constató protección en enfermas con serología positiva para el HSV-1 o en varones. La falta de capacidad para mejorar la protección conferida por la infección natural por el HSV-1 y la necesidad de múltiples dosis para conseguir una inmunidad adecuada son las principales desventajas de este preparado.

Finalmente, agregan los expertos, los estudios en fase I con la vacuna *Disabled Infections Single-Cycle (DISC)* mostraron su buen perfil de seguridad, la aparición de anticuerpos neutralizantes y una respuesta linfoproliferativa semejante a la que se constata en pacientes con infección natural por el HSV-2. De hecho, el 83% de los sujetos vacunados mostraron reactividad T citotóxica específica. No obstante, también se requieren múltiples dosis y es un producto de costo elevado.

Conclusiones. La posibilidad de sinergia biológica entre la infección por HIV y por HSV comienza a generar gran preocupación. Los diversos estudios realizados en este aspecto enseñaron que ninguna estrategia profiláctica es eficaz si no se la considera en un contexto epidemiológico global. Se necesitan trabajos que abarquen pacientes con lesiones ulcerosas genitales e infección por HIV para establecer con certeza el papel de la terapia episódica con aciclovir. Los resultados seguramente harán cambiar las conductas que se adoptan en la actualidad en relación con el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual, comentan finalmente los expertos.

12 - Inmunización contra la Viruela en el Siglo 21

Wright ME y Fauci AS

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

[Smallpox immunization in the 21st Century. The Old and the new]

JAMA 289(24):3306-3308, Jun 2003

Estudios realizados recientemente en poblaciones militares confirman la seguridad y eficacia de la vacuna antiviruela y ponen de manifiesto los beneficios del trabajo conjunto de la comunidad militar y civil.

Hace más de 6 meses se tomó la decisión de reiniciar la vacunación antivariólica en grupos seleccionados de la población de EE.UU., en virtud de posibles atentados bioterroristas. En este contexto surgieron numerosos interrogantes, especialmente en cuanto a los riesgos asociados con la reintroducción de un agente frente al cual la población no ha estado expuesta durante mucho tiempo. De hecho, cabe la posibilidad de que la comunidad sea, hoy en día, más vulnerable a presentar efectos adversos en comparación con 30 o 40 años atrás. Por otra parte, en los últimos años ocurrieron modificaciones epidemiológicas sustanciales que afectan directamente al sistema inmunológico (por ejemplo, el mayor uso de drogas inmunosupresoras y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana). Este cambio en el perfil de la población podría reflejarse en una mayor incidencia de efectos adversos tradicionales o en la aparición de manifestaciones secundarias hasta ahora desconocidas.

Recientemente se publicaron resultados de la primera experiencia a gran escala con vacunación antivariólica en la población de EE.UU. El estudio, realizado por el Departamento de Defensa, abarcó 450 293 militares (el 70.5% fue vacunado por primera vez mientras que el 29.5% había recibido la vacunación anteriormente). Entre diciembre de 2002 y mayo de 2003, los participantes recibieron la cepa viral viva de la *New York City Board of Health*. En otra investigación similar, Halsell y colaboradores vacunaron a 326.356 militares, en 18 de los cuales se produjo miopericarditis. Un estudio en civiles reveló una nueva manifestación adversa relacionada con la inmunización, la foliculitis posvacunal.

La evidencia en conjunto indica que en la actualidad la vacuna puede utilizarse con seguridad, con una incidencia razonable de efectos adversos, conclusión de importancia decisiva en salud pública. Aunque puedan criticarse las características de las poblaciones incluidas en los estudios (jóvenes y sanos), el amplio número de individuos estudiados permite suponer que la extrapolación a la población global es posible. Es de notar que no se registró ningún caso de viruela progresiva, eccema posvacunal o muerte.

Los estudios en poblaciones militares brindaron otras conclusiones importantes. En primer lugar, a pesar del estrecho contacto entre las personas en el ámbito militar, el índice de transmisión por contacto fue bajo (43 por millón en forma global y cero por millón entre 19.333 trabajadores de la salud). En segundo lugar, ninguno de diez sujetos inadvertidamente infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana presentó complicaciones. Aunque el número es escaso como para obtener conclusiones definitivas, demuestra que la vacuna puede administrarse con seguridad a enfermos infectados sin un nivel importante de inmunosupresión. Por último, el perfil de toxicidad fue distinto entre los vacunados por primera vez y en los revacunados. En el contexto del programa militar, la enfermedad diseminada y la miopericarditis sólo se observaron en los inmunizados por primera vez.

La complicación cardiológica mencionada no es una observación nueva, pero tampoco es una manifestación con la que los profesionales estén familiarizados. Otras cepas utilizadas en Europa y Australia se asocian con el mismo riesgo. Empero, por ahora no puede establecerse si realmente se trata de un verdadero aumento en la incidencia de efectos adversos o de un reflejo de los mejores métodos diagnósticos disponibles y los programas de vigilancia. El problema es aún mayor por la falta de definición precisa de miopericarditis. Actualmente, los *Centers for Disease Control and Prevention* trabajan en este sentido.

La enfermedad posvacunal generalizada y la foliculitis pueden aparecer en cara, cuello, dorso y extremidades y ambas ocurren en el momento de mayor replicación viral, aproximadamente unos 9 días después de la inmunización. Los cultivos provenientes de 7 de los pacientes con estas manifestaciones fueron negativos y la biopsia de las lesiones tampoco demostraron presencia de partículas virales. Es probable que si estos efectos hubieran aparecido 40 años atrás, cuando no existía la posibilidad de realizar cultivo en forma rutinaria, se hubiesen considerado manifestaciones de viruela generalizada.

La eficacia clínica de la vacuna quedó establecida epidemiológicamente con la erradicación de la enfermedad en el mundo. No obstante, no se conoce la duración y el grado de protección en personas vacunadas con anterioridad. La presencia de la lesión cutánea característica -una vesícula que evoluciona a pústula seguida de costra en el sitio de inoculación- sigue considerándose el mejor parámetro indicador de protección y de vacunación exitosa. En un estudio en 90 sujetos previamente vacunados, Frey y col. observaron lesiones más pequeñas, diseminación viral de menor duración y mayor título de anticuerpos luego de la segunda dosis de vacuna, en comparación con los individuos que eran inmunizados por primera vez. El mismo grupo obtuvo también un índice de éxito superior al 86% y una elevación sustancial en el título de anticuerpos cuando los individuos previamente inmunizados recibieron una vacuna diluida 10 veces.

La mayor parte de la información concerniente a la vacunación antivariólica deriva de estudios realizados más de 30 años atrás, cuando aún no existía gran parte de la tecnología disponible en la actualidad. La investigación realizada por el *Departamento de Defensa* brinda a la población total y a los profesionales en particular una visión actualizada de una antigua vacuna. Además representa un ejemplo más de cómo la población militar y civil pueden actuar en forma conjunta y servir a la comunidad, concluyen los expertos.