

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 - Optimización de la Terapia Antibiótica. La Experiencia Aberdeen

Kumarasamy Y, Cadwgan T, Gillanders IA y colaboradores

Department of Medicine and Therapeutics, University of Aberdeen; Infection Unit; Acute Medical Receiving Unit; Department of Pharmacy, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, Reino Unido

[Optimizing Antibiotic Therapy. The Aberdeen experience]

Clinical Microbiology and Infection 9:406-411, 2003

Es frecuente el uso inapropiado de antibióticos, especialmente en forma intravenosa, a pesar de cultivos, radiografías de tórax y parámetros de sepsis negativos.

El tratamiento exitoso y eficaz de las enfermedades infecciosas con agentes antimicrobianos aún constituye un problema en la medicina actual, y muchos estudios registran el aumento significativo de la incidencia de resistencia. Esto produce mayores costos de salud, períodos más prolongados durante los cuales los pacientes son contagiosos, mayor morbilidad, internaciones más prolongadas y, en ciertos casos, mayor mortalidad.

En la actualidad muchos tratamientos antibióticos (ATB) suelen ser empíricos, pero si este tipo de terapia es inadecuada, los resultados serán malos, además de favorecer la aparición de resistencia. Una de las claves del uso empírico de ATB recae en la selección de drogas. Esto es complicado porque cada vez hay más ATB disponibles. Teniendo esto en cuenta, se preparó el formulario Grampian, como guía para el uso racional de ATB en esa región de Escocia.

Otro factor clave es el modo de administración de los ATB. Los estudios publicados muestran que el cambio de la forma intravenosa (i.v.) a la oral tan pronto como sea posible reduce los costos y la estadía hospitalaria. En este estudio se investiga la calidad de los tratamientos en las Acute Medicines Assessment Unit (AMAU), donde los pacientes son ingresados directamente o luego de pasar por un departamento de Accidentes & Emergencias (A&E), para ser evaluados, estabilizados y enviados a los sectores correspondientes. El enfoque se centró en la prescripción empírica de ATB, tipo de ATB usado, modo de administración, grado de concordancia con la política de ATB del sector correspondiente, duración del tratamiento e investigaciones microbiológicas.

Este estudio prospectivo se realizó durante un período de 3 meses. De cada paciente, se recolectó la siguiente información: género, edad, diagnóstico provisorio, principal órgano afectado, parámetros de sepsis, ATB usados, dosis y vía de administración, frecuencia/intervalo de dosis, tiempo entre la admisión y el inicio de la terapia, tipo de especímenes recolectados y resultados. Las definiciones y criterios usados fueron:

Tratamiento empírico: uso inicial de ATB antes de la identificación del patógeno.

Tratamiento ATB inadecuado: el germen aislado es resistente al ATB usado.

Tratamiento ATB adecuado: la terapia empírica coincide con los datos de sensibilidad.

Especímenes apropiados: las muestras tomadas coinciden con el diagnóstico.

Parámetros de sepsis: presencia de dos o más de los siguientes: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardíaca $>90/\text{minuto}$; frecuencia respiratoria $>20/\text{minuto}$; $\text{PaCO}_2 <4.3 \text{ kPa}$; recuento de glóbulos blancos >12000 o $<4000/\text{mm}^3$.

Sepsis grave: asociada con hipotensión o hipoperfusión parenquimatosa.

Se incluyeron en el estudio 221 pacientes que recibieron tratamiento ATB empírico, la mayoría de los cuales presentaba problemas respiratorios (48%) o genitourinarios (25%). Hubo bacteriemia en cerca del 3% de los casos. El tiempo promedio entre la admisión y el inicio del tratamiento fue de 7.2 horas. En 52% de los pacientes, la terapia empírica concordó con la política de ATB. En sólo 77% se obtuvieron muestras de laboratorio apropiadas, de las cuales 38% presentaron desarrollo significativo de microorganismos. El 30% las muestras se tomó luego de la administración de la primera dosis de ATB. Sólo 29% de los pacientes tuvieron resultados de cultivos que ameritaban el uso de ATB.

En el estudio de 133 pacientes que recibieron terapia ATB i.v., 72% tuvieron cultivos negativos y 69% tenían parámetros de sepsis negativos. El riesgo relativo de recibir tratamiento ATB i.v. con cultivo negativo fue del 72%, lo que implica un odds ratio de 2.6. Hubo tendencia a perfil de sepsis positivo en pacientes tratados con ATB i.v., pero no fue estadísticamente significativa.

En el análisis de subgrupos se compararon las radiografías de tórax con los resultados del cultivo: 43% de los pacientes sin alteraciones radiológicas también presentaron cultivos negativos y 41% tenían perfiles de sepsis negativos.

Los cuatro ATB más comúnmente utilizados en la AMAU fueron cefotaxima, claritromicina, amoxicilina/ácido clavulánico, y amoxicilina. En 34% de los pacientes se usaron combinaciones de ATB. De ellas, las tres combinaciones más frecuentes fueron cefotaxima/claritromicina, cefotaxima/metronidazol y benzilpenicilina/flucloxacilina. De los 63 pacientes con resultados bacteriológicos positivos, 51% estaban recibiendo ATB inadecuados.

Se interrumpió el tratamiento en 7% de los pacientes que tuvieron cultivos negativos, mientras que en 9% el

tratamiento se suspendió dentro de los 3 días por otras razones, principalmente por la resolución de los signos clínicos de infección. En 72% de los pacientes con cultivos negativos, el informe del cultivo no influyó en la duración o tipo de ATB.

El tiempo que se demoraba en pasar del tratamiento i.v. al oral fue de 1 a 11 días, y la duración del tratamiento de 1 a 26 días. No se vio relación significativa entre el resultado de los cultivos y la duración del tratamiento.

De los que iniciaron tratamiento empírico, 60% lo recibieron en forma i.v., si bien 83% eran capaces de tomar la medicación en forma oral. En 86% de los casos se encontró documentación de resultados. El intervalo de tiempo entre la disponibilidad de los informes y su documentación en notas fue de 1 día en 85% de los casos.

De los 221 casos, 95% se habían recuperado, 3.5% continuaban internados y 1.8% habían fallecido al momento de culminar el estudio.

La mayoría de las internaciones que se trataron con ATB empíricos eran casos de infecciones respiratorias, seguidas por las del tracto urinario. La recolección de 77% de muestras apropiadas parece ser razonable, dada la dificultad de recolectar esputo en muchas de las infecciones del tracto respiratorio, pero 30% de los especímenes se obtuvieron luego de que el paciente recibiera la primera dosis de ATB.

La demora de 7.2 horas entre la internación y el inicio del tratamiento es otro punto a mejorar, si bien la mayoría de los casos aquí incluidos no fueron de urgencia, y el retraso pudo haber servido para medición de parámetros de sepsis, tinción de Gram o examen microscópico de la orina. Este estudio muestra un sobreuso de ATB. Los resultados de los cultivos, especialmente los negativos, no fueron mayormente tenidos en cuenta para la indicación o cese del tratamiento.

De los 221 pacientes incluidos, 60% recibieron los ATB en forma i.v., si bien 83% eran capaces de ingerirlos en forma oral. De los que tuvieron cultivos negativos, 72% estaban recibiendo ATB i.v., y además no tenían parámetros de sepsis ni hallazgos radiológicos positivos. El uso de formas orales de ATB en la terapia empírica podría ser más cómodo para el paciente, facilitar la administración y sería más rentable. Los estudios realizados demuestran que se pueden lograr niveles terapéuticos similares a los del tratamiento i.v. con los ATB orales, si se realiza la correcta evaluación del paciente, especialmente en ausencia de parámetros de sepsis. En general, el cambio de la forma i.v. a la oral se producía alrededor de los 3.5 días, y no parece haber motivos para que este período no se redujera a 24 horas.

La duración promedio del tratamiento ATB fue de 8 días, y podría ser acortado si se tomaran en cuenta los resultados de los cultivos y los perfiles de sepsis. La documentación de los resultados (86%) es satisfactoria, pero como los informes tendían a estar impresos y mezclados con estudios antiguos, solían ser pasados por alto.

El uso indebido de ATB aumenta los costos de los tratamientos, genera efectos colaterales indeseables, produce fracasos terapéuticos y genera resistencia.

Este estudio sugiere que el uso de ATB podría mejorarse siguiendo pasos sencillos: mayor uso de informes de cultivos, microscopia y parámetros de sepsis; uso más racional de ATB i.v., con revisión diaria e interrupción en caso de perfiles de sepsis o cultivos negativos; protocolos más precisos para la terapia empírica, y, cuando la sepsis es grave, administrar ATB i.v. tan pronto como sea posible.

6 - Enfermedad Invasiva por Estreptococos del Grupo A. Factores de Riesgo en Adultos

Factor SH, Levine OS, Schwartz B y colaboradores

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; New York Academy of Medicine, Nueva York; National Institute for Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, EE.UU.

[Invasive Group A Streptococcal Disease: Risk Factors for Adults]

Emerging Infectious Diseases 9(8):970-977, Ago 2003

El contacto persona a persona es importante en la enfermedad invasiva por estreptococos del grupo A en el adulto.

La infección invasiva por estreptococos del grupo A (EGA) puede producir síndromes rápidamente progresivos como la fascitis necrotizante y el síndrome de shock tóxico estreptocócico. La tasa de mortalidad de la patología por EGA varía entre el 10% y 15%, mientras que la del shock tóxico puede exceder el 60%. La mayoría de estas infecciones son extrahospitalarias. Aunque diversos estudios identificaron varios factores de riesgo del huésped tales como edad, etnia nativa americana, infección por HIV, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, alcoholismo y otras patologías crónicas, no evaluaron los factores de riesgo en el hogar. Experiencias realizadas en la década de 1950 demostraron que los niños en edad escolar fueron los principales responsables de introducir la cepa EGA en el hogar y que las madres tendían a adquirir con mayor frecuencia la bacteria. En la presente experiencia los autores efectuaron un estudio con casos y controles para evaluar la importancia de los factores de riesgo previamente identificados de infección por EGA invasiva.

La enfermedad invasiva por EGA fue definida por el aislamiento de *Streptococcus pyogenes* de un sitio normalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, articular, peritoneal, pericárdico, escrotal, muestras quirúrgicas y hueso) en pacientes no internados mayores de 18 años. Los casos fueron identificados en dos áreas norteamericanas (zonas metropolitanas de Atlanta y de Baltimore) y una canadiense (Toronto-Peel) entre 1997 y 1999. La población de las regiones evaluadas ascendió a 9 millones de personas. Todos los hospitales y laboratorios de las áreas estudiadas fueron contactados cada 2 semanas y auditados semestralmente para identificar los pacientes con EGA invasiva. Mediante un "algoritmo de caso" se identificaron las personas infectadas. Los pacientes o los familiares de los fallecidos fueron contactados y entrevistados. Los controles se seleccionaron mediante un proceso sistemático de discado telefónico secuencial. Los participantes fueron agrupados de acuerdo con la edad (18 a 44 años, 45 a 64 años y 65 años o más).

La elección del control se inició luego de la

identificación, confirmación de elegibilidad e inclusión de un caso. El cuestionario completado por pacientes y controles permitió conocer información demográfica, nivel socioeconómico, consumo de tabaco por parte del entrevistado y de otras personas en el hogar, historia médica y antecedentes de alcoholismo o de empleo de drogas ilegales inyectables. En la sección de historia médica, los autores diferenciaron entre empleo "regular" o "nuevo" de antiinflamatorios no esteroides (AINE). El cuestionario reveló información sobre el contacto, en el hogar y en el trabajo, con niños, individuos con sintomatología de enfermedad por EGA y con otras personas, así como número de residentes en el hogar y por habitación, y tipo de relaciones. La entrevista permitió conocer la cantidad de niños en el hogar, el tiempo compartido con ellos y con niños no convivientes, la frecuencia de ciertas conductas (comer del mismo plato, compartir una bebida, dormir en la misma cama) y el antecedente de algún enfermo en el hogar en las 2 semanas previas a la enfermedad del caso o a la entrevista del control. Las entidades evaluadas incluyeron dolor de garganta, fiebre, tos de reciente comienzo, secreción nasal, infección cutánea, diagnóstico de faringitis estreptocócica, otitis, sinusitis o muerte. Para evaluar la gravedad de la patología se indagó si el paciente consultó al médico, faltó al colegio o al trabajo, recibió antibióticos o fue hospitalizado. El cuestionario también incluyó preguntas sobre el tipo de ambiente laboral, horas de trabajo, cantidad de compañeros y el antecedente de algún enfermo en las 2 semanas previas a la infección o a la entrevista. El análisis estadístico de los factores de riesgo se efectuó de forma separada para cada grupo etario.

La encuesta detectó 401 episodios de enfermedad por EGA invasiva en mayores de 18 años; 390 personas fueron localizadas e invitadas, pero participaron finalmente 139. El 13% falleció debido a bacteriemia y celulitis, principalmente. El microorganismo se identificó con mayor frecuencia en sangre. Varios factores estuvieron asociados con la enfermedad invasiva por EGA en los pacientes de edades comprendidas entre 18 y 44 años. La seropositividad para HIV y el antecedente de consumo de drogas por vía inyectable estuvieron significativamente asociados con la patología cuando cada variable se analizó individualmente.

Factores como tabaquismo, convivencia con niños, diabetes, cáncer, empleo regular de AINE o de corticoides y consumo excesivo de alcohol no se asociaron con la entidad. El análisis estadístico reveló que el antecedente de un niño como mínimo con dolor de garganta en las últimas dos semanas, la seropositividad para HIV y el consumo de drogas por vía intravenosa se asociaron de forma independiente con la patología. En los mayores de 45 años, 3 o más convivientes con inclusión de un niño, la presencia de fumadores en el hogar, patologías como diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, parálisis, el empleo regular de AINE o de corticoides y el consumo de drogas inyectables se asociaron con infección invasiva por EGA. El análisis estadístico reveló que 3 residentes como mínimo, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, cáncer y empleo de corticoides se asociaron de manera independiente con la patología infecciosa. De los 47 casos con un foco cutáneo (36 con celulitis, 9 con fascitis necrotizante y 2 con un absceso), el 83% refirió una herida abierta o quemadura antes del inicio de la sintomatología, y el 11% destacó el diagnóstico de alguna

entidad cutánea (eczema, psoriasis o dermatitis seborreica). Finalmente, ambiente laboral, cantidad de compañeros, horas de trabajo y presencia de algún enfermo no se asociaron con la infección.

La experiencia sugiere que factores del huésped y del ambiente están asociados con el riesgo de enfermedad invasiva por EGA extrahospitalaria en el adulto. Los factores ambientales destacan la importancia de la transmisión persona a persona de los estreptococos del grupo A. Los autores consideran que los presentes resultados permitirán modelar las estrategias actuales y futuras para evitar esta patología. Además, pueden ser de utilidad en el refinamiento de las recomendaciones para la profilaxis en los contactos íntimos. Por último, opinan que la inmunización debería ser considerada en los individuos con antecedentes de empleo de drogas inyectables, infección por HIV, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, cáncer y empleo de corticoides.

7 - Radiografía de Tórax en Pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo Grave

LU P, Zhou B, Chen X y colaboradores

Department of Radiology; Department of Infectious Diseases, East Lake Hospital, Shenzhen, China

[Chest X-Ray Imaging of Patients with SARS]

Chinese Medical Journal 116(7):972-975, Jul 2003

La radiografía de tórax es un instrumento sensible y específico para el diagnóstico y tratamiento del síndrome respiratorio agudo grave; en estos enfermos debería repetirse cada 1 a 3 días.

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS); también conocido como neumonía infecciosa atípica, es causado por un nuevo tipo de coronavirus. En la mayoría de los pacientes, el síndrome comienza en forma aguda y evoluciona rápidamente. En este trabajo los autores comunican los hallazgos radiográficos en 52 pacientes con SARS confirmado, internados en su institución entre el 9 de febrero y el 10 de mayo de 2003.

La cohorte de estudio estuvo integrada por 25 hombres y 27 mujeres de 4 a 69 años, con una edad promedio de 29 años.

Los criterios diagnósticos en todos estos casos incluyeron: 1) inicio brusco de los síntomas con fiebre intermitente o irregular como primera manifestación; 2) tos seca y ocasionalmente estrías sanguinolentas en esputo;

3) discordancia entre los signos y los síntomas; 4) cultivo negativo y recuento de blancos y de neutrófilos normal o ligeramente descendido; 5) IgG e IgM específica detectada por enzoinmunoensayo o confirmación viral por reacción en cadena de polimerasa reversa (RT-PCR), y 6) sombras en parches en pulmones en la radiografía en proyección anterior y lateral.

En 51 pacientes hubo fiebre (38 °C a 39.5 °C) en forma intermitente o irregular. Catorce enfermos presentaron escalofríos ocasionalmente. La mayor parte de los pacientes refería tos seca y uno tuvo estrías sanguinolentas en esputo. Un total de 21 casos tuvo disnea, movimientos respiratorios acelerados y falta de aire; 5 de ellos presentaron posteriormente síndrome de distrés respiratorio agudo. Dieciséis enfermos tuvieron dolor de articulaciones, decaimiento general y dolor torácico. Cuarenta y tres individuos tenían estertores secos y húmedos. En todos los casos se constató un recuento de blancos de 7 000 o menos con recuento de neutrófilos igual o inferior a 0.70. La cantidad de linfocitos CD4+ disminuyó en forma muy marcada.

En los 52 pacientes se realizó RT-PCR; el 23.1% tuvo resultados positivos. Cuarenta y seis sujetos (88%) tuvo IgG antiviral específica y 36 (69.2%) presentaron IgM positiva. En 31 enfermos se observaron focos pulmonares bilaterales; diez tuvieron lesión sólo del pulmón derecho (8 en campo inferior y 2 en lóbulo medio); 11 tuvieron focos en pulmón izquierdo. Al inicio, el compromiso se limitó a un segmento o lóbulo del pulmón. Las sombras en parche fueron densas con márgenes débiles y no claros. En 16 pacientes se observaron imágenes en vidrio esmerilado, en uno de ellos las lesiones evolucionaron ampliamente en las 48 horas posteriores a la internación. Otros 18 individuos tuvieron pequeñas lesiones maculares en segmentos de un único pulmón. Un enfermo presentó sombras nodulares en un segmento con varias sombras pequeñas conectadas entre sí. En algunas partes los límites permanecieron claros y pudieron verse los vasos. En un paciente, las lesiones evolucionaron con engrosamiento y aspecto lineal irregular. Otro paciente presentó atelectasia; 72 horas después del tratamiento la lesión se reexpandió. En 9 enfermos sometidos a tomografía computada se confirmaron sombras en parches en ambos pulmones con aspecto de vidrio esmerilado.

Los cambios patológicos en pacientes con SARS aún no son claros. Trabajos recientes mostraron que hay daño alveolar pulmonar en distintos sitios en el primer estadio y en la fase de organización de la lesión. Las manifestaciones iniciales incluyen edema de pulmón y formación de membrana hialina. Histológicamente pueden observarse células epiteliales exfoliadas y macrófagos multinucleados e infiltración de mononucleares en el tejido intersticial.

Los autores recuerdan que varios agentes etiológicos pueden ocasionar lesiones pulmonares similares a las que se observan en el SARS. Sin embargo, algunas manifestaciones especiales pueden ser de ayuda diagnóstica. Estas incluyen 1) la presencia de sombras grandes o pequeñas en la fase precoz de la enfermedad, ubicadas predominantemente en parte media e inferior de pulmones; 2) cambios rápidos en los focos; 3) cuando la infección no se controla clínicamente, las sombras pueden extenderse al otro pulmón y pueden aparecer imágenes en vidrio esmerilado; 4) en pacientes con daño intersticial bilateral no suelen observarse focos en parches, por la rápida absorción de las lesiones; 5) los hallazgos

radiográficos no se corresponden con los clínicos: síntomas relativamente leves pueden acompañarse de cambios radiográficos marcados; 6) los focos pueden migrar, por ejemplo, desde el lóbulo inferior hacia la parte media o superior luego de la desaparición de las lesiones en las localizaciones iniciales y 7) pueden observarse algunas sombras residuales en forma de cordón luego de que las lesiones se reabsorben; además, se puede producir fibrosis pulmonar en los casos más graves.

En resumen, las manifestaciones mencionadas, el compromiso preferencial de parte media e inferior del pulmón, la migración de los focos, los cambios radiográficos rápidos y la absorción completa de los focos en forma lenta pueden considerarse bastante específicas del SARS. Empero, debido a que la radiografía torácica es crucial en el diagnóstico, deben evaluarse series más numerosas de enfermos para establecer con certeza la utilidad de estos parámetros en la identificación de este tipo de neumonía.

8 - Duración del Tratamiento Antibacteriano en la Enfermedad de Lyme. Estudio Aleatorizado, Controlado y a Doble Ciego

Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J y colaboradores

Division of Infectious Diseases, New York Medical College, Nueva York, EE.UU.

[Duration of Antibiotic Therapy for Early Lyme Disease]

Annals of Internal Medicine 138(9):697-704, May 2003

En pacientes con enfermedad de Lyme, la administración de doxiciclina durante 20 días o el agregado de una dosis única de ceftriaxona no parecen asociarse con beneficio adicional al que se observa con el tratamiento con doxiciclina durante 10 días.

La enfermedad de Lyme (EL) es la patología transmitida por vectores más frecuente en los Estados Unidos. Sin embargo, aún no hay acuerdo en relación con la duración apropiada del tratamiento antibacteriano. Un pequeño estudio aleatorizado publicado en 1983 mostró que la evolución no era mejor en pacientes que recibían tetraciclinas durante 20 días en comparación con la terapia durante 10 días. A pesar de ello, los trabajos más recientes han empleado en su mayoría tratamientos de 3 semanas de duración, e incluso algunos grupos recomiendan terapia más prolongada. Otro punto de discusión tiene que ver con la posible diseminación del

agente etiológico, *Borrelia burgdorferi*, en el sistema nervioso central, en el momento del diagnóstico. En este caso, la terapia debería incluir agentes que pasan la barrera hematoencefálica, por ejemplo ceftriaxona. Con la finalidad de responder estos interrogantes, los autores comparan tres esquemas de tratamiento: doxiciclina durante 10 días (Dox10); Dox10 más una dosis de ceftriaxona (Dox10Cef) y doxiciclina durante 20 días (Dox20).

Se incluyeron pacientes de al menos 16 años con *eritema migrans* (lesiones cutáneas de eritema anular de 5 cm de diámetro o mayores). Fueron excluidos enfermos con antecedente de alergia a los antibióticos beta lactámicos o tetraciclinas, los tratados con antibióticos durante más de 48 horas por la enfermedad antes del estudio y los que padecían meningitis o bloqueo cardíaco.

Los enfermos fueron asignados en forma aleatoria a Dox10, Dox10Cef o Dox20. La ceftriaxona se administró en dosis de 2 g por vía intravenosa seguida de doxiciclina, en dosis de 100 mg dos veces por día. Con el propósito de que los pacientes con enfermedad diseminada estuvieran distribuidos en forma homogénea en los tres grupos de tratamiento, en la aleatorización se tuvo en cuenta la presencia de síntomas (lesiones cutáneas características y síntomas sistémicos) o su ausencia (una única lesión cutánea sin manifestaciones generalizadas). Los pacientes fueron controlados a los 20 días, 3, 6, 12, 24 y 30 meses. Se utilizaron cuestionarios estructurados y los síntomas se reflejaron en una escala visual analógica. En todos los controles se tomó una muestra de sangre para estudio serológico (enzimoinmunoensayo).

En la evolución se consideró respuesta completa, parcial o fracaso. La respuesta temprana se valoró a los 20 días; en este momento la respuesta completa consistió en la resolución de las lesiones cutáneas y de los síntomas asociados; la respuesta parcial también incluyó la desaparición de las lesiones en piel pero con falta de mejoría completa de los síntomas generales mientras que se consideró fracaso terapéutico a la falta de mejoría clínica al décimo día, recidiva del *eritema migrans*, recurrencia de la hipertermia o aparición de nuevas manifestaciones clínicas reumatológicas, cardíacas o neurológicas de EL, ausentes a los 10 días. La aparición de meningitis, bloqueo cardíaco u otra manifestación sistémica que requiriera tratamiento antibiótico también fueron parámetros de fracaso terapéutico.

La respuesta tardía se valoró a los 3, 12 y 30 meses. Se consideró respuesta completa a la ausencia de recurrencia de las lesiones cutáneas o de síntomas asociados. La respuesta parcial consistió en la falta de recidiva del eritema, ausencia de manifestaciones generales, resolución incompleta o aparición de nuevos síntomas subjetivos. El fracaso consistió en la ocurrencia de manifestaciones objetivas de EL. La evaluación neurológica se realizó con varias pruebas establecidas y los resultados se compararon con los de sujetos de un grupo control.

Se estudiaron 180 enfermos en total: 60 fueron asignados a Dox10Cef; 61 recibieron Dox10 y 59 fueron tratados con Dox20. Los pacientes de los tres grupos fueron semejantes en términos de características basales, demográficas y estudios de laboratorio. El 70.5% al 76.3% de los participantes tenía enfermedad sistémica y el 13.3% al 23.7% presentaba múltiples lesiones cutáneas. Dos enfermos, ambos del grupo Dox20, presentaron parálisis facial que remitió por completo. El

número de sujetos que pudo ser evaluado fue similar en los tres grupos. En ellos no se detectaron diferencias significativas en la evolución clínica a los 20 días ($p > 0.2$). Aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes de cada grupo presentaron respuesta completa en ese momento. La evolución a los 30 días también fue semejante ($p > 0.2$) ya que entre el 83.9% y el 90.3% de los sujetos tuvo respuesta completa.

A los 30 meses se comprobó respuesta parcial en el 6.5% al 16.1% de los enfermos. En las evaluaciones posteriores, la evolución de los individuos de los distintos grupos fue semejante. De acuerdo con los intervalos de confianza del 95% de las diferencias en el índice de respuesta completa a los 12 y 30 meses, el tratamiento con Dox20 pareció ligeramente más eficaz que el de 10 días. Sólo un enfermo tuvo evidencia de fracaso terapéutico en todos los momentos de evaluación. El paciente, asignado a Dox10, tuvo fiebre, cefalea y rigidez de nuca 18 días después del inicio. El estudio de líquido cefalorraquídeo mostró pleocitosis. El enfermo mejoró después de dos semanas de tratamiento con ceftriaxona.

El índice de respuesta fue similar, en el análisis por intención de tratar, en el control de los 20 días, 3, 12 y 30 meses. La duración del seguimiento fue de 26.24 meses en el grupo Dox10Cef, de 23.77 meses en el grupo Dox10 y de 24.46 meses en el grupo Dox20. La evolución también fue semejante.

No se registraron diferencias de edad, sexo o educación entre los individuos de los tres grupos en relación con los resultados de las pruebas neurocognitivas. Sin embargo, en el grupo control hubo significativamente más mujeres. Los resultados de las pruebas no fueron distintos.

Un enfermo asignado a Dox10 debió interrumpir el tratamiento por náuseas, vómitos y diarrea. El antibiótico fue reemplazado por amoxicilina. Inmediatamente después de la infusión de ceftriaxona un paciente presentó urticaria, que respondió al tratamiento con difenhidramina. La diarrea fue más común en los sujetos asignados a Dox10Cef (35% de los casos). Hubo recurrencia de las lesiones cutáneas en el 9.3%, 6% y 11.1% de los sujetos del grupo Dox10Cef, Dox10 y Dox20, respectivamente ($p > 0.2$). En una proporción importante, los pacientes recibieron otros antibióticos por patologías no relacionadas con la EL. Hacia el final del período de evaluación, el índice de respuesta completa fue semejante en los individuos que recibieron o no otros tratamientos antibacterianos.

El estudio demuestra que los tratamientos basados en 10 días de doxiciclina, 20 días de doxiciclina o 10 días de doxiciclina en combinación con ceftriaxona en una única dosis se asocian con similares tasas de curación en personas afectadas por la enfermedad de Lyme. Más del 83% de los enfermos de cada grupo tuvieron respuesta completa a los 30 días de evaluación. En conclusión, la extensión del tratamiento con doxiciclina o el agregado de la cefalosporina no parecen asociarse con beneficio adicional en la enfermedad de Lyme precoz con *eritema migrans*. Independientemente del esquema empleado, la evidencia objetiva de fracaso terapéutico fue un fenómeno extremadamente infrecuente, concluyen los expertos.

9 - *T. cruzi* en Personas sin Evidencia Serológica de la Enfermedad, en Argentina

Salomone OA, Basqueira AL, Sembaj A y colaboradores

Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina

[*Trypanosoma cruzi* in Persons without Serologic Evidence of Disease, Argentina]

Emerging Infectious Diseases 9(12):1558-1562, Dic 2003

La prevalencia de detección de ADN de T. cruzi por PCR en individuos seronegativos de regiones endémicas de Córdoba, Argentina, fue de 15%. La consideración de este hecho es particularmente pertinente al formular el diagnóstico, la decisión terapéutica y las recomendaciones en relación con transfusiones.

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas habitualmente es asintomática y por este motivo el diagnóstico se establece con las pruebas de laboratorio. Durante el período clínico indeterminado y en el estadio crónico, la enfermedad se identifica mediante la detección de IgG contra *Trypanosoma cruzi* por dos pruebas serológicas distintas. El diagnóstico serológico también es importante desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica, para evaluar la eficacia del tratamiento y para pruebas de rutina en los bancos de sangre.

Por el contrario, la identificación del parásito es esencial para establecer el diagnóstico de enfermedad de Chagas en estadio agudo. En etapas posteriores, la observación del agente etiológico es difícil debido al bajo nivel de parasitemia. Sin embargo, señalan los autores, la introducción de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) permitió la detección de *T. cruzi* en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. En esta fase, la prevalencia de parásitos circulantes por PCR oscila entre 21% y 100%. La variabilidad puede estar asociada con episodios de reinfección. Estudios previos hicieron hincapié en la elevada sensibilidad de la PCR en comparación con los hallazgos serológicos convencionales, xenodiagnóstico o cultivo de sangre. Sin embargo, en algunas de estas investigaciones se observaron resultados discordantes: parasitemia por PCR en pacientes seronegativos. Este fenómeno, parasitemia en sujetos con serología negativa, representa un problema sanitario importante ya que la mayoría de las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se basan en los resultados de las pruebas serológicas. En esta oportunidad, los autores realizan un estudio transversal en dos poblaciones con riesgo alto de enfermedad de Chagas, con la finalidad de establecer la prevalencia de PCR positiva para *T. cruzi* en individuos seronegativos.

Se evaluaron 194 sujetos: 110 de una población urbana con sospecha epidemiológica o clínica de enfermedad de Chagas asistidos en la institución en los últimos 10 años (se considera que Córdoba es un área de baja endemicidad) y 84 sujetos de La Posta, un pequeño pueblo rural localizado

en el norte de la provincia, una zona altamente endémica. Todos los participantes completaron un cuestionario clínico y epidemiológico; todos fueron sometidos a examen físico, electrocardiograma y ecocardiografía transtorácica.

Se efectuaron tres pruebas serológicas para la detección de anticuerpos: inmunofluorescencia indirecta (resultados positivos en presencia de un título igual o superior a 1:32); prueba de inhibición de la hemaglutinación (positiva con un título de 1:28 o más alto) y enzoinmunoensayo. Se estableció el diagnóstico de enfermedad de Chagas en presencia de dos pruebas serológicas positivas como mínimo. En todos los sujetos se tomaron muestras de sangre para detección de ADN de *T. cruzi* por PCR con marcadores específicos y ADN de epimastigotes de cultivo, como control positivo.

El 69% y 44% de los pobladores de la región urbana y rural tuvieron pruebas serológicas positivas pero, en forma global, el 41% no reunía los criterios para establecer el diagnóstico serológico de enfermedad de Chagas. La PCR empleada ha mostrado ser altamente específica para la detección de *T. cruzi* en sangre. Hubo parasitemia por PCR en el 17% de las 194 personas estudiadas. El fenómeno se observó con mayor frecuencia entre participantes de la región rural que en la urbana (20 y 14 individuos con resultados positivos, respectivamente). Cuando sólo se consideró la población seronegativa, la PCR fue positiva en el 15% de los participantes (3 y 9 residentes en el área urbana y rural). Sólo un paciente (de la región urbana) tenía antecedente de una prueba de Machado-Guerreiro positiva. Dos de los tres individuos de la zona urbana habían nacido en regiones altamente endémicas. La enfermedad en todos los casos urbanos se controló un año después del reclutamiento; la serología posterior fue negativa. En cambio, ninguno de los pacientes de la región rural tenía historia de pruebas serológicas positivas.

Cuando *T. cruzi* ingresa al organismo, ocurren numerosas reacciones inmunológicas destinadas a eliminar el parásito. La respuesta inmunitaria celular tiende a evitar la diseminación del parásito. Primero aparece IgM específica y dos a tres semanas más tarde, IgG. Sin embargo, todos estos mecanismos de defensa son ineficaces: el parásito logra persistir en tejidos en baja densidad. El fenómeno induce una reacción inflamatoria local que, en definitiva, es la causa del daño de órganos, en la fase crónica de la enfermedad. Rara vez se aísla *T. cruzi* de sangre o tejidos de pacientes con la patología.

El estudio actual revela que es posible la detección de personas con *T. cruzi* en sangre pero con hallazgos serológicos negativos, en zonas altamente endémicas y riesgo epidemiológico elevado. En forma previa, un estudio realizado en 45 niños bolivianos había mostrado resultados similares, añaden los expertos. Asimismo, en una investigación de Brasil se registraron 3 casos discordantes.

Se han propuesto varias teorías para explicar el fenómeno. En primer lugar cabe la posibilidad de que el sistema inmune no reaccionara aún frente al parásito. Sin embargo, la infección aguda fue un hecho infrecuente en la población adulta evaluada y la población urbana rara vez se expone a la reinfección por vectores. Asimismo, la probabilidad de una PCR falsa positiva (por contaminación) parece altamente improbable ya que las pruebas se repitieron 3 veces en cada enfermo, con los mismos resultados. Por último, agregan los autores, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el parásito infecte en forma crónica a algunos individuos sin generar una respuesta inmune; también es posible que los anticuerpos no se detecten por las pruebas convencionales

empleadas. De hecho, un grupo ha descrito anticuerpos líticos fijadores de complemento en el 80% de los enfermos seronegativos con PCR positiva.

Independientemente del mecanismo por el cual aparece la discrepancia, es importante analizar sus consecuencias clínicas y diagnósticas, agregan los expertos. En el estudio actual, al menos 3 de los 12 enfermos provenientes de una región altamente endémica tenían signos de patología cardíaca. Por consenso se acepta que la detección de ADN representa una prueba cierta de la presencia de parásitos. El ADN detectado en sangre se origina a partir de parásitos extracelulares recientemente liberados o destruidos. Sin embargo, debido a que el parásito en forma de tripomastigote no es infeccioso, es imposible mediante la identificación de ADN por PCR establecer el grado de infecciosidad de la sangre. Por otra parte, es posible que fragmentos de amastigotes (forma infectante de tejidos) pasen al torrente sanguíneo luego de interactuar con el sistema inmune. Aunque esta consideración es altamente pertinente desde el punto de vista sanitario, aún no existe información precisa al respecto, y el riesgo de transmisión en este contexto todavía se desconoce. En opinión de los especialistas, sería interesante evaluar una población sin riesgo de enfermedad de Chagas con la finalidad de establecer el valor predictivo de la PCR en sujetos seronegativos.

En conclusión, afirman, la prevalencia de detección de ADN de *T. cruzi* por PCR en individuos seronegativos de regiones endémicas fue de 15%. Más aún, algunos de estos enfermos tenían anomalías cardiológicas compatibles con enfermedad de Chagas. Este hecho debería ser particularmente tenido en cuenta en el momento del diagnóstico, de la decisión terapéutica y de las recomendaciones en relación con transfusiones.

10 - Corticosteroides e Inmunomoduladores: Riesgo de Complicación Posoperatoria Infecciosa en Pacientes con Enfermedad Intestinal Inflamatoria

Aberra FN, Lewis JD, Hass D y colaboradores

División of Gastroenterology, Department of Medicine, and Department of Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.

[Corticosteroids and Immunomodulators: Postoperative Infectious Complication Risk in Inflammatory Bowel Disease Patients]

Gastroenterology 125(2):320-327, Ago 2003

El uso preoperatorio de corticosteroides en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria se asocia con aumento del riesgo de complicaciones infecciosas posoperatorias.

El curso de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) generalmente hace que el paciente requiera inmunosupresores e inmunomoduladores. Si bien

corticosteroides (CS), azatioprina (AZ), 6-mercaptopurina (6-MP) y metotrexato son efectivos en el control de la enfermedad, muchos pacientes pueden llegar a necesitar una intervención quirúrgica.

Las infecciones posoperatorias son una de las principales causas de internaciones prolongadas, incremento en los costos y mayor morbimortalidad. Los inmunomoduladores usados en la EII pueden predisponer a las infecciones, principalmente por supresión de la médula ósea y leucopenia en el caso de 6-MP y AZ, y además por mala cicatrización con los CS.

La hipótesis de este trabajo fue que los pacientes que reciben CS tienen mayor riesgo de complicaciones infecciosas posoperatorias, y que la exposición a 6-MP o AZ aumenta aún más el riesgo.

Se revisó la base de datos del hospital donde se realizó la investigación para identificar a los pacientes internados con diagnóstico primario o secundario de colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC) sometidos a cirugía intestinal. Se incluyeron a los pacientes que fueron sometidos a cirugía intestinal electiva y no de urgencia, y se excluyeron a los que tenían perforaciones intestinales, abscesos u otras complicaciones piogénicas de la EII.

Se desconoce por cuánto tiempo persiste el efecto inmunosupresor de 6-MP y AZ luego de la interrupción de la medicación. La vida media de las drogas va de 47 minutos a 3 horas, pero los metabolitos activos que se encuentran en los eritrocitos tienen una vida media de 3-13 días. Basados en esto se excluyó a pacientes que hubieran suspendido el tratamiento más de 2 semanas antes de la cirugía. Todos los pacientes recibieron antibióticos prequirúrgicos como profilaxis.

Se recolectó la información concerniente al paciente, a la enfermedad, al tratamiento realizado y a la cirugía. Las complicaciones infecciosas evaluadas fueron infecciones de la herida, sepsis, neumonía, peritonitis, abscesos abdominales, dehiscencia de la herida, infección del tracto urinario y fiebre de origen desconocido. La sepsis se confirmó por hemocultivo e hipotensión; las infecciones urinarias por cultivos o análisis de orina; la neumonía por radiografía de tórax; los abscesos abdominales por estudios de imágenes o cirugía; la fiebre de origen desconocido por hemocultivos negativos, análisis de orina y radiografía de tórax. Se consideraron complicaciones infecciosas mayores a las infecciones de la herida, sepsis, neumonía, peritonitis, abscesos abdominales y dehiscencia de heridas. Las complicaciones menores fueron las infecciones del tracto urinario y la fiebre de origen desconocido.

Se examinó si 6-MP/AZ, 6-MP/AZ más CS, o CS aumentaban el riesgo de complicaciones posoperatorias.

Se evaluaron 159 pacientes, de los cuales 71 tenían CU y 88 EC. Se presentaron 32 complicaciones (18 mayores y 14 menores); 18 se presentaron en pacientes con CU, y 14 en pacientes con EC, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El recuento preoperatorio de glóbulos blancos fue algo mayor en pacientes que recibieron CS solos en comparación con los que no recibieron CS ni 6-MP/AZ o en los que recibieron 6-MP/AZ. El promedio de días de internación fue algo mayor en pacientes tratados con CS (8 días) en comparación con los controles (7.5 días) o con los tratados con 6-MP/AZ (7 días). La internación fue más prolongada en pacientes con infecciones posoperatorias (9.5 días) en comparación con los que no presentaron complicaciones (8 días).

Entre los pacientes que recibieron CS solos, hubo 16

casos de infecciones (29%, 11 mayores y 5 menores). Entre los que recibieron 6-MP/AZ con CS o sin ellos hubo 13 complicaciones infecciosas (25%, 6 mayores y 7 menores). Entre los que no recibieron CS ni 6-MP/AZ sólo hubo 3 complicaciones (6%, 2 mayores y 1 menor).

Entre los individuos tratados con CS solos el riesgo relativo (RR) fue de 3.32 para cualquier complicación infecciosa y de 6.13 para infecciones mayores. Al compararlos con pacientes que no recibieron CS ni 6-MP/AZ, se vio un incremento del RR de cualquier complicación infecciosa de 4.86, y de infecciones mayores de 10.02. El riesgo de infecciones se asoció en forma directa con la dosis de CS recibida (mayor riesgo en pacientes que recibieron más de 40 mg de prednisona). Entre los tratados con CS, los que recibieron 6-MP/AZ no tuvieron riesgo adicional.

Cuando se comparó a los pacientes tratados con 6-MP/AZ con los que no recibieron este tratamiento, el RR de cualquier complicación infecciosa fue de 1.41, y para infecciones mayores de 1.03. No hubo interacción estadísticamente significativa entre CS y 6-MP/AZ en la prueba de heterogeneidad. El RR de complicaciones infecciosas asociado a 6-MP/AZ fue de 2.83 entre los que no recibían CS y de 1.03 entre los que sí recibían CS concomitante. De todos modos, como el tamaño de la muestra fue pequeño, no se puede descartar que el RR de infecciones asociados con 6-MP/AZ sea diferente en función de que el paciente reciba o no CS concomitantemente.

En este estudio retrospectivo, el uso de CS se asoció con un incremento del riesgo de complicaciones infecciosas. La adición de 6-MP/AZ no aumentó el riesgo. No se observó incremento del riesgo en pacientes tratados con 6-MP/AZ sin CS. Los CS son muy usados en la EII, y cerca del 29% de los pacientes con EC o CU requerirán de cirugía dentro del año de inicio de la enfermedad. Los costos de la cirugía son superiores a los del tratamiento médico, y una forma de reducir los costos es minimizando las complicaciones posoperatorias asociadas al uso de inmunomoduladores o inmunosupresores, ya que esto implicará más días de internación.

Hay muchos efectos colaterales en relación con el uso de CS, 6-MP y AZ, entre los que se encuentran las complicaciones infecciosas. Hasta el momento se realizaron 2 estudios retrospectivos que evalúan la seguridad de los CS en pacientes con EII sometidos a cirugía abdominal; tales ensayos concluyen que el uso preoperatorio de CS no se asocia con las complicaciones posoperatorias relacionadas con la herida. Desafortunadamente, estos estudios no tuvieron en cuenta otros tipos de complicaciones infecciosas.

El riesgo de infecciones está aumentado en pacientes que reciben CS por más de un mes, especialmente cuando se usan dosis superiores a 10 mg diarios. Esto coincide con lo observado en esta investigación.

Los resultados del trabajo indican que el uso de CS antes de una cirugía intestinal electiva en pacientes con EII se asocia con incremento en la tasa de complicaciones infecciosas posoperatorias. Por lo tanto, se podría pensar que sería beneficioso disminuir las dosis de CS o interrumpirlos antes de la cirugía. Esta hipótesis aún debe ser probada.

Como la muestra del estudio fue pequeña, no se puede descartar que el uso de 6-MP/AZ aumente el riesgo de infecciones posoperatorias en dependencia de las dosis recibidas. Se necesitan estudios más amplios para

evaluar las complicaciones infecciosas en pacientes tratados con 6-MP/AZ, y uno de los métodos de evaluación podría ser el uso del metabolito de la 6-tioguanina.

Como este fue un estudio retrospectivo, cabe la posibilidad de que haya habido mala clasificación de la exposición a las drogas, si bien en él se incluyeron a pacientes con enfermedad crónica y evaluaron los efectos de medicaciones a largo plazo. Sería difícil que los pacientes olvidaran mencionar que están usando los agentes, o que no haya sido registrado su uso por parte del médico.

En conclusión, se observó un incremento significativo del riesgo de infecciones posoperatorias en pacientes que reciben CS, y no se vio tal incremento entre los tratados con 6-MP/AZ.

11 - Otitis y Episodios de Distrés Respiratorio Luego de Infecciones por Virus Sincicial Respiratorio

Kafetzis DA, Astra H, Tsolia M y colaboradores

Second Department of Pediatrics, University of Athens, P. & A. Kyriakou Children's Hospital, Atenas, Grecia

[*Otitis and Respiratory Distress Episodes Following a Respiratory Syncytial Virus Infection*]

Clinical Microbiology and Infection 9(10):1006-1010, Oct 2003

El virus sincicial respiratorio es uno de los principales responsables, en niños pequeños, de internaciones por distrés respiratorio y de la mayor incidencia de otitis media aguda en esa población.

El virus sincicial respiratorio (VSR) es una de las principales causas de infecciones respiratorias altas y bajas entre los niños en todo el mundo. La bronquiolitis es la principal infección del tracto respiratorio bajo causada por VSR, y la primera causa de internaciones en la infancia. La otitis media aguda (OMA) también es una infección común que afecta principalmente a niños pequeños. En estudios retrospectivos se observó que la OMA puede asociarse con más frecuencia a infecciones por VSR que a otras infecciones virales.

Hasta el momento no se han investigado las secuelas a corto plazo de las internaciones por distrés respiratorio agudo (incluyendo las infecciones por VSR). En este estudio se examina en forma prospectiva la ocurrencia de OMA durante la internación, y la recurrencia de OMA y distrés respiratorio (DR) luego de 6 semanas y 6 meses

de internación por DR, en dos estaciones consecutivas.

Fueron considerados elegibles los niños entre 2 semanas y 2 años de vida admitidos en el hospital donde se realizó la investigación debido a DR durante la estación de VSR, y que aún no hayan estado recibiendo profilaxis.

Los pacientes incluidos tenían signos y síntomas de DR, como taquipnea, tiraje y baja saturación de oxígeno (<95%). Los diagnósticos respiratorios incluyeron bronquiolititis, bronquitis asmática, laringitis, rinitis y neumonía. La bronquiolititis fue definida como la enfermedad respiratoria baja caracterizada por tos, signos de DR, fase expiratoria prolongada y presencia de sibilancias o rales. Sólo los niños internados con el primer episodio de sibilancias recibieron diagnóstico de bronquiolititis. Si el niño había tenido otros episodios previos, se hacía diagnóstico de bronquitis asmática. Se definió como laringitis a la infección del tracto respiratorio alto con la tos característica y signos de DR. La rinitis se caracterizó por secreción y obstrucción nasal, que en los niños pequeños se observaba con signos de DR, pero sin sibilancias. Se definió como neumonía a la presencia de opacidades en la radiografía de tórax en pacientes con rales localizados en el área afectada.

Dentro de las 24 horas de internación se realizó a todos los niños un lavado nasofaríngeo para detectar la presencia de antígeno anti-VSR por fluorescencia directa. Se consideraban positivos los especímenes que mostraban una o más células epiteliales columnares intactas con la característica fluorescencia citoplasmática verde. La tinción típica consiste en inclusiones citoplasmáticas fluorescentes. En caso de obtenerse menos de 100 células por muestra, se consideraba que ésta era inadecuada; se repetía el procedimiento para excluir problemas de fijación. Los especímenes con al menos 100 células epiteliales columnares, sin fluorescencia significativa, se consideraban negativas. Las técnicas de inmunofluorescencia son muy sensibles y específicas, más aún que el cultivo.

Luego de la internación se sometía a los pacientes a examen clínico. Se determinaba la presencia de OMA cuando se observaba prominencia u opacidad de la membrana timpánica, acompañadas de uno o más signos de infección (dolor de oídos, enrojecimiento de la membrana timpánica), o de otorrea purulenta.

Luego de 6-8 semanas del alta se contactaba por teléfono a los padres de los niños. Este período se consideró suficiente como seguimiento a corto plazo, porque un episodio de OMA durante la internación debería haberse resuelto para entonces. Se les preguntaba a los padres acerca de la salud de los hijos, si se había presentado otro episodio de OMA o enfermedad respiratoria, y si habían consultado con un otorrinolaringólogo o pediatra. A los 6 meses se volvía a llamar a los padres, y se repetían las mismas preguntas. Este período de tiempo se consideró suficiente como para reconocer nuevas infecciones.

Durante las 2 estaciones evaluadas fueron enrolados 347 niños de edad media 4.3 meses. La duración promedio de la internación fue de 4 días. De ellos, 190 tuvieron anticuerpos anti-VSR positivos.

En 248 se hizo el diagnóstico de bronquiolititis, y 164 eran positivos para VSR; estos pacientes tuvieron el doble de prevalencia de bronquiolititis en comparación con los VSR negativos. En 62 niños se diagnosticó bronquitis asmática, en 16 neumonía, y en 21 rinitis y laringitis.

Durante la internación, se diagnosticó OMA en 45

pacientes. De los 190 VSR positivos, 32 (16.8%) presentaron OMA en comparación con 13 (8.3%) entre los VSR negativos. Los niños VSR positivos con OMA tuvieron diagnóstico asociado de bronquiolititis en 75% y de bronquitis asmática en 18.8% de los casos.

A las 6 semanas del alta se contactó a 239 pacientes, de los cuales 135 tenían diagnóstico primario de VSR al momento de la internación. En 20 pacientes se registró la ocurrencia de un episodio de OMA, de los cuales 7 se diagnosticaron durante la internación. De los 135 VSR positivos, 10.4% tuvo un episodio de OMA, en comparación con 5.8% entre los VSR negativos. La diferencia no fue estadísticamente significativa. De los 14 pacientes VSR positivos, 13 tuvieron diagnóstico primario de bronquiolititis, y 1 de bronquitis asmática, mientras que de los 6 VSR negativos, 4 tuvieron bronquiolititis, 1 bronquitis asmática y 1 neumonía.

Durante la segunda comunicación telefónica, a los 6 meses del alta, se registró un nuevo episodio de OMA en 12 niños, mientras que ninguno presentó una recurrencia. De los VSR positivos, 2.9% tuvieron un primer episodio de OMA en comparación con 7.6% entre los VSR negativos. Nuevamente esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En 44 de los niños se manifestó en estos meses de seguimiento un nuevo episodio de DR agudo (taquipnea, retracciones, sibilancias). De ellos, 9 debieron ser internados. No se vieron diferencias significativas en el DR observado entre los niños VSR positivos o negativos.

En el total de la población estudiada sólo hubo 4 niños con enfermedades graves de base (2 con cardiopatías congénitas, 1 con aplasia del pulmón derecho, y 1 con fistula traqueoesofágica).

En este estudio el VSR fue el responsable del 71.5% de los casos de bronquiolititis en niños de menos de 2 años internados. En pacientes con otros diagnósticos, la incidencia de VSR fue inferior. La incidencia de VSR fue particularmente alta entre los niños menores de 3 meses de vida. La positividad frente al VSR asociada a niños de menor edad observada en este estudio (en comparación con otros) puede obedecer a que se estudiaron pacientes internados.

El DR agudo se asoció con OMA. Parecería que el VSR tiene un papel prominente en la etiología de la OMA, tanto durante como después de la internación. En este estudio, los pacientes VSR positivos tuvieron con más frecuencia diagnóstico de OMA durante la internación que los VSR negativos.

A las 6 semanas de seguimiento se vio una tendencia al aumento del número de episodios de OMA en el grupo VSR. La incidencia de OMA no fue muy elevada, y la muestra no fue muy grande, por lo que la diferencia no fue estadísticamente significativa. Habría que realizar un estudio más amplio para demostrar esta observación clínicamente importante.

En contraste con lo que se vio a las 6 semanas, en el control de los 6 meses la incidencia de episodios de OMA fue baja en ambos grupos de pacientes. La ocurrencia de un segundo episodio de DR fue comparable entre los niños VSR positivos y negativos de todas las edades a los 6 meses. En este estudio no se vio mayor incidencia de DR recurrente dentro de los 6 meses luego de una internación por infección debida a VSR.

Los autores concluyen que las infecciones graves por VSR se acompañan con frecuencia de OMA durante e inmediatamente después de la internación. El tratamiento preventivo en niños con alto riesgo de infección grave por

VSR evitaría también estos episodios, si bien es algo que aún se debe demostrar. La ocurrencia de un episodio de OMA a los 6 meses de una internación por infección debida a VSR no pareció ser más frecuente que en niños internados por DR, VSR negativos.

12 - Patogenia y Manejo de Infecciones Bacterianas del Tracto Urinario en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus

Hoepelman AI, Meiland R y Geerlings SE

Department of Medicine, Division of Acute Medicine and Infectious Diseases, University Medical Center Utrecht, Utrecht; Department of Internal Medicine, Free University Medical Center, Amsterdam; Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

[Pathogenesis and Management of Bacterial Urinary Tract Infections in Adult Patients with Diabetes Mellitus]

International Journal of Antimicrobial Agents 22(Supl. 2):35-43, 2003

Las infecciones del tracto urinario son muy comunes en la población, y especialmente en personas diabéticas, en quienes hay más frecuencia de complicaciones

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las infecciones bacterianas más comunes. Las mujeres experimentan una ITU alguna vez en la vida en proporciones de hasta el 50%; en el caso de mujeres jóvenes y saludables, suelen ser no complicadas y fáciles de tratar. En otros grupos de pacientes, las ITU pueden tener un curso complicado, ser de difícil tratamiento y presentar recurrencias. Este es el caso de pacientes con anomalías del tracto genitourinario, mayores de 65 años, bajo tratamiento con drogas inmunosupresoras, con infección por HIV o con diabetes mellitus (DBT).

La DBT es la enfermedad endocrina más común. Además de complicaciones orgánicas como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, los pacientes diabéticos sufren con más frecuencia de infecciones complicadas. En un estudio de pacientes bacteriémicos se demostró que 2/3 de los incluidos tenían DBT; el sitio de infección más prevalente fue el tracto urinario.

En este artículo los autores revisan las ITU en personas con DBT. Hay que destacar que la mayoría de las investigaciones hasta el momento se realizaron principalmente en mujeres, que tienen mayor prevalencia de ITU que los hombres. En primer lugar, en el artículo se describen los aspectos específicos de la epidemiología, patogenia, presentación clínica y consecuencias de las ITU sintomáticas y asintomáticas en pacientes adultos con ITU; luego se describe más extensamente el manejo de la bacteriuria en dichos pacientes.

La mayoría de las infecciones en pacientes diabéticos se localizan en el tracto urinario. Un estudio de autopsias del

año 1940 demostró que cerca del 20% de los pacientes con DBT tenía infecciones graves del tracto urinario, prevalencia 5 veces superior a la que se encontró en estudios de pacientes no diabéticos. La prevalencia de bacteriuria asintomática (BA) en mujeres con DBT es 3-4 veces superior a la observada en mujeres sin DBT. En el caso de los hombres se observó una frecuencia del 1%-2%, sin diferencias entre los diabéticos y los no diabéticos. La frecuencia de infecciones sintomáticas en las mujeres con DBT también está aumentada. Tanto los hombres como las mujeres con DBT tienen mayor riesgo de pielonefritis aguda que requiera internación. Más aún, un paciente con DBT es más propenso a sufrir complicaciones en las ITU altas. Por ejemplo, la pielonefritis enfisematosa se ve en forma casi exclusiva en pacientes diabéticos, y la mitad de los pacientes con necrosis papilar tienen DBT.

Las ITU invariablemente se inician por vía ascendente. Las bacterias que colonizan el perineo y la vagina pueden ingresar en la vejiga y ascender a los riñones. Los principales mecanismos de defensa del huésped son el flujo de orina de los riñones hacia la vejiga y el vaciamiento intermitente y completo de la vejiga. Los pacientes con obstrucción urinaria, estasis y reflujo tienen más dificultad para eliminar las bacterias, hecho que los predispone a las ITU.

El paso esencial es la adherencia de los patógenos a la mucosa vesical, y las adhesinas (fimbrias) son importantes factores de virulencia. Las fimbrias tipo 1 median la adherencia de *E. coli* a receptores glucoproteicos en las células uroepiteliales, mientras que las fimbrias P se unen a receptores glucoproteicos en los riñones.

El incremento de la frecuencia de ITU en pacientes diabéticos se debe a varios factores. Los mecanismos sugeridos son la presencia de glucosuria, defectos en la función de los neutrófilos y adherencia aumentada a las células uroepiteliales. La glucosuria aumenta la adherencia de *E. coli*, si bien *in vivo* no se demostró mayor prevalencia de bacteriuria en pacientes diabéticos con glucosuria.

La información acerca de la función de los neutrófilos es contradictoria, y la incidencia de ITU no está aumentada en otros grupos de pacientes con defectos neutrofilicos o neutropenia. La secreción local de citoquinas puede ser importante, ya que regulan las defensas del huésped. En mujeres con DBT se observaron bajas concentraciones urinarias de IL-8 e IL-6. Esto puede contribuir al aumento de la incidencia de ITU en este grupo de pacientes.

Además, en mujeres con DBT está aumentada la adherencia de *E. coli* con fimbrias tipo 1 a las células uroepiteliales, en comparación con la adherencia en mujeres sin DBT.

Como parte de la respuesta inmune, la infección y la adherencia de bacterias a las células uroepiteliales estimula la secreción de citoquinas y quimioquinas, así como la exfoliación de células superficiales. Como las mujeres diabéticas tienen bajas concentraciones de citoquinas urinarias, las bacterias pueden invadir las células uroepiteliales con más facilidad, lo que además explicaría las recidivas.

Los factores de riesgo comprenden edad, control metabólico, duración de la DBT, cistopatía diabética, internaciones, instrumentación a nivel del tracto urinario, vaginitis recurrentes y complicaciones vasculares. Los autores vieron que las mujeres con DBT tipo 1 de larga duración, o la presencia de neuropatía periférica y microalbuminuria, incrementa el riesgo de BA. En las

mujeres con DBT tipo 2, los factores que predisponen son edad, macroalbuminuria e ITU recientes. En el caso de mujeres con DBT tipo 2 el principal factor de riesgo de ITU sintomática es la presencia de BA.

Las bacterias aisladas en pacientes con DBT son similares a las encontradas en pacientes no diabéticos. Al igual que en las ITU no complicadas, *E. coli* causa la mayoría de las infecciones. Sin embargo, otros patógenos también son relativamente más frecuentes en estos pacientes, entre ellos *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp, estreptococos grupo B y *Enterococcus faecalis*.

Un estudio de mujeres sexualmente activas con DBT, reveló que la BA era fuerte predictor de ITU sintomática. Las mujeres diabéticas tipo 2 con BA tienen mayor riesgo de ITU en comparación con las que no tienen BA. En las que tienen DBT tipo 1, la BA se asoció con declinación más veloz de la función renal.

Las ITU en pacientes con DBT pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Se define como BA a la presencia de al menos 10⁵ unidades formadoras de colonia por ml de un mismo patógeno, obtenidos en dos cultivos consecutivos de orina, en los que se descartó el primer y el último chorro.

Las ITU bajas se pueden presentar con los síntomas clásicos de disuria, poliuria, urgencia, hematuria o malestar abdominal. Pero los mismos síntomas pueden presentarse en inflamaciones de la uretra o en caso de agentes infecciosos tales como *Chlamydia trachomatis* o herpes simple, o por vaginitis (*Candida albicans*), también frecuentes en mujeres con DBT. Hay que analizar las muestras de orina en busca de leucocituria (presencia en orina no centrifugada de 5 o más leucocitos/campo o de 10 leucocitos/mm³) y bacteriuria. El compromiso del tracto urinario alto es común en pacientes con DBT. La pielonefritis aguda es un síndrome clínico caracterizado por fiebre y escalofríos, dolor en el flanco, sensibilidad en el ángulo costovertebral, y síntomas generales como náuseas y vómitos. El compromiso bilateral es más frecuente en pacientes diabéticos, y la infección con frecuencia suele llevar a bacteriemia. Hay casos excepcionales de abscesos renales, necrosis papilar y pielonefritis enfisematosa. Se sospechará un absceso renal en el caso de pacientes que no respondan a los ATB luego de 72 horas, y se deberá realizar una tomografía renal. Los síntomas de necrosis papilar consisten en dolor en el flanco, escalofríos, fiebre e insuficiencia renal en 15% de los casos. La pielonefritis enfisematosa es una infección necrotizante caracterizada por la producción de gas en el parénquima renal, y a menudo se complica con bacteriemia. El diagnóstico se realiza por tomografía.

No hay muchos estudios aleatorizados que determinen cuál es el mejor tratamiento de pacientes con DBT e ITU, por lo que las opiniones suelen ser controvertidas.

Tratamiento bacteriano. En el caso de las BA, se sabe que suelen ser suficientes 2 semanas de tratamiento, que recurren con frecuencia, y que las recurrencias suelen ser en realidad reinfecciones. Respecto de la controversia acerca de si realizar pruebas de detección de BA a mujeres con DBT, un estudio demostró que el tratamiento de la BA no reduce las complicaciones y que la DBT *per se* no sería indicación para realizar pruebas de detección o tratamiento. Si se tiene en cuenta lo dicho anteriormente, que las mujeres con DBT tipo 1 y BA tienen declinación de la función renal más rápida, este grupo de pacientes debería considerarse por separado.

En el caso de las cistitis bacterianas agudas en mujeres sanas, la recomendación es un curso de 3 días con

trimetoprima/sulfametoxazol (T/S). En pacientes con DBT, debido al frecuente compromiso del tracto urinario alto y la posibilidad de complicaciones, se recomienda realizar tratamiento por 7-14 días.

Al momento de elegir el antibiótico, muchos prefieren aquellos agentes que alcanzan altas concentraciones no sólo en orina sino también en los tejidos del tracto urinario (fluoroquinolonas, T/S, y amoxicilina/clavulánico). Los autores de este artículo recomiendan un régimen de tratamiento de 7 días con un agente que penetre en las células epiteliales.

Si en un paciente con DBT se sospecha pielonefritis, habrá que realizar cultivos antes de empezar el tratamiento. Si la pielonefritis es leve se tratará con fluoroquinolonas, o T/S como alternativa, durante 14 días. Habrá que realizar un cultivo a las 2-4 semanas para detectar recidivas tempranas.

En el caso de presentarse pielonefritis enfisematosa se procederá a la nefrectomía.

Tratamiento no antibiótico y medidas preventivas. Hay que recomendar el consumo de líquido, el vaciado completo de la vejiga, y la restricción del uso de espermicidas y de catéteres. Entre las medidas preventivas se cuentan la ingestión de jugo de arándano, la administración oral o vaginal de lactobacilos o el uso de estrógenos por parte de mujeres posmenopáusicas. Se está intentando desarrollar una vacuna dirigida a las adhesinas de las fimbrias de las bacterias, para prevenir la adherencia.

13 - Bacterias Patógenas en la Mucoviscidosis

Mariani-Kurkdjian P y Bingen E

Service de Microbiologie, Hôpital Robert-Debré, París, Francia

[Bactéries Pathogènes dans la Mucoviscidose]

Archives de Pédiatrie 10(Supl. 2):342-346, 2003

El tratamiento intensivo de las colonizaciones primarias evita o retarda la aparición de la infección crónica, por lo que se impone una estrategia de largo plazo en el curso de las terapias antibióticas regulares con el fin de evitar la aparición precoz de cepas multirresistentes.

La sobreinfección broncopulmonar representa el mayor problema al que se enfrentan los enfermos afectados de mucoviscidosis. Es prácticamente constante en el curso de la enfermedad y se caracteriza por exacerbaciones agudas intercurrentes que tienen como consecuencia el deterioro progresivo de la función respiratoria. Dicha infección es muy particular debido a que dos gémenes dominan completamente la escena clínica: inicialmente, *Staphylococcus aureus*; y luego, en forma preponderante, *Pseudomonas aeruginosa*, responsable en gran parte del agravamiento de la infección. Sin embargo, otros gémenes se han encontrado con frecuencia variable:

Haemophilus influenzae, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Haemophilus influenzae. Constituye uno de los agentes patógenos más comunes en los niños pequeños, y su papel deletéreo sobre el epitelio respiratorio, ya sea en forma directa o por la reacción inmunitaria que induce, es menor que el de *S. aureus* y sobre todo de *P. aeruginosa*.

Contrariamente, el resto de los gérmenes involucrados en la patología raramente es responsable de cronicidad, aunque su patogenidad, si bien es difícil de evaluar con precisión, parece muy probable.

La erradicación se obtiene en general fácilmente, por medio de monoterapia oral de 10 a 15 días con amoxicilina o con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, para el 40% de cepas productoras de betalactamasas.

Staphylococcus aureus. Fue el primer germen reconocido como responsable de la infección broncopulmonar en los pacientes más jóvenes. Antes de la era antibiótica, las infecciones por *S. aureus* representaban la primera causa de mortalidad en esos pacientes, y actualmente es el segundo germen más frecuente encontrado en los niños de menos de 10 años de edad.

La virulencia de *S. aureus* está relacionada con su capacidad de adherirse al epitelio respiratorio y escapar de las defensas del organismo. Puede provocar infección crónica, y la adhesión está facilitada por ciertos constituyentes propios de su pared. Habitualmente, la colonización por *S. aureus* precede a la de *P. aeruginosa*, ya que favorece su adhesión al liberar los receptores epiteliales.

Staphylococcus aureus continúa siendo sensible a numerosos antibióticos: oxacilina, cotrimoxazol, ácido fusídico. La prevalencia de cepas resistentes a la meticilina parece ser escasa en la mucoviscidosis, aunque frente a ellas las alternativas terapéuticas comprenden los glucopéptidos como vancomicina y teicoplanina, y cotrimoxazol. En el curso de colonizaciones crónicas se ha preconizado el empleo de tratamiento antiestafilocócico alternado con oxacilina o cotrimoxazol, con terapias de 10 a 15 días.

Pseudomonas aeruginosa. Se desarrolla en forma de microcolonias rodeadas de exopolisacáridos que forman una gran matriz que une las bacterias entre ellas y las otras bacterias contaminantes. Ciertas cepas producen gran cantidad de polisacáridos como para ser llamadas mucoides, y la incidencia de esas cepas aumenta con la edad y con la evolución de la enfermedad respiratoria. Parece, sin embargo, que las toxinas y enzimas liberadas por *P. aeruginosa* contribuyen a las lesiones pulmonares solamente en el curso de los primeros meses de infección. Posteriormente, las lesiones inflamatorias bronquiales que continúan desarrollándose podrían estar relacionadas con la presencia *in situ* de complejos inmunes, los que activarían la vía del complemento provocando quimiotactismo e inflamación, con liberación de histamina, serotonina y proteasas.

Las dificultades para el tratamiento residen, por una parte, en la existencia de varios tipos morfológicos en el esputo con distintos fenotipos de resistencia y, por otra parte, en la comparación de las concentraciones inhibitorias mínimas con los índices obtenidos en la sangre y no en el esputo, en particular para los antibióticos inhalados. La estrategia antibiótica varía según que se trate de primoinfección o de infección crónica.

Las cepas de primoinfección son no mucoides y sensibles a los antibióticos, por lo que es posible obtener erradicaciones transitorias del germen por meses o años.

De todas maneras, no se ha establecido ningún consenso para el tratamiento de las colonizaciones primarias.

La existencia de tres exámenes citobacteriológicos de expectoración sucesivos con 1 mes de intervalo, que permitan el aislamiento de *P. aeruginosa* o la presencia de por lo menos 2 áreas de precipitinas antiplasmáticas, definen el pasaje a la cronicidad. Los tratamientos antibióticos se efectúan regularmente 2 a 4 veces por año sin esperar la aparición de los signos clínicos característicos de la infección bronquial. Una estrategia a largo plazo, con el objeto de evitar la aparición temprana de cepas multiresistentes, preconiza la utilización de carboxipenicilinas o ureidopenicilinas antes de las cefalosporinas, pudiendo reservarse el imipenem para las cepas multiresistentes. Una terapia que asocie un betalactámico y un aminoglucósido retarda el riesgo de aparición de cepas resistentes. Se deben utilizar altas dosis en períodos habituales de 2 semanas, debido al hecho particular de la disminución de la vida media de eliminación y del aumento del volumen de distribución. Estas altas dosis de betalactámicos o aminoglucósidos permiten, además, aumentar el pasaje bronquial de los antibióticos, que es escaso para la mayoría de las moléculas analizadas.

La observación de estos principios generales de tratamiento ha permitido aumentar los índices de erradicación, aunque todavía son insuficientes, ya que no exceden del 30% al 40%.

Burkholderia cepacia. Es considerado un patógeno oportunista que produce infecciones nosocomiales, y sus efectos en los pacientes con mucoviscidosis se comenzaron a observar en la década de 1960. La gravedad de las infecciones que provoca es variable, desde la portación crónica hasta la infección grave con muerte en algunas semanas o meses. *Burkholderia cepacia* se caracteriza por una resistencia natural a numerosos antibióticos, que normalmente presentan buena actividad contra *P. aeruginosa*, tales como las carboxipenicilinas, los aminoglucósidos y el colistín. Frecuentemente la bacteria adquiere mecanismos de resistencia múltiple que la hacen inmune al arsenal terapéutico disponible. Para este tipo de cepas, los estudios *in vitro* demostraron el interés de las triples asociaciones sinérgicas como meropenem, rifampicina y ciprofloxacina o meropenem, rifampicina y tobramicina.

Otros microorganismos. Si bien se pueden encontrar ocasionalmente otros microorganismos, no existe verdadera colonización crónica durante períodos prolongados de tiempo. El papel de las micobacterias en las infecciones pulmonares de la mucoviscidosis no ha sido estudiado en profundidad, aunque podrían estar involucradas en la degradación de la función pulmonar; presentan multiresistencia a los antibióticos y constituirían una contraindicación a un eventual trasplante.

Conclusión. A pesar de los progresos alcanzados desde la identificación del gen de la mucoviscidosis en 1989 y del aumento del conocimiento de su fisiopatología, la infección broncopulmonar condiciona el pronóstico vital en esta patología. La antibioticoterapia ha permitido un aumento significativo de la calidad y duración de la vida de los pacientes, aunque restan numerosos problemas por resolver. Frente a las dificultades para erradicar definitivamente *P. aeruginosa*, las nuevas estrategias terapéuticas deberían consistir en reducir la patogenidad del germen, inhibiendo su adhesión y disminuyendo la producción de factores de virulencia.