



Volumen 8, Número 6, Marzo 2006

Informes SIIC

CALIDAD DEL EXAMEN MICROBIOLÓGICO EN MUESTRAS CON MICOBACTERIAS

Estudio en 21 países que comprende el período 1993-2003

Londres, Reino Unido:

Según una organización de control de calidad del diagnóstico microbiológico de más de 300 laboratorios en 21 países, durante el período 1993-2003 se produjo un incremento en el uso de métodos rápidos de detección de micobacterias, por lo que se redujo el tiempo de observación de las respuestas positivas.

Fuente científica:

[**Clinical Microbiology and Infection** 11(12): 1016-1021, Dic 2005] – a SNC

Autores

Walton C, Hawkey P, James V

El aumento en el uso de métodos de cultivo rápido para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* ha determinado una reducción del tiempo de observación de los resultados positivos. En el Reino Unido, existe una organización que trabaja sobre la calidad del diagnóstico de los laboratorios microbiológicos de dicho país y de otros. Como parte de sus servicios, esta organización (cuya sigla en inglés es NEQAS, por Servicio de Evaluación de Calidad Externa Nacional) prepara muestras clínicas simuladas y las envía a los laboratorios miembros, para que éstos las examinen y, posteriormente, envíen sus resultados. El servicio incluye un amplio repertorio de estudios microbiológicos, incluyendo los cultivos de micobacterias. Tres veces por año, los laboratorios reciben cuatro muestras simuladas de esputo. Estos sólo deben informar sólo acerca de la presencia de una micobacteria para obtener un puntaje favorable, ya que algunos carecen de los medios para especificar la especie, y en dichos casos, recurren a otros centros de referencia. Además, los laboratorios deben informar el tiempo requerido para la obtención del resultado positivo. Posteriormente, los participantes reciben un informe acerca de la distribución de las especies y el desempeño individual y general, tanto dentro de su mismo país como en todos los que participan. En el presente artículo, sus autores evaluaron los resultados de estas respuestas entre los años 1993 y 2003, con el objeto de determinar si el aumento en el uso de métodos rápidos había mejorado el tiempo de observación de las respuestas positivas.

Actualmente participan 355 laboratorios, de los cuales 186 se encuentran en el Reino Unido y 169 en otros países (en total, 21). En 1993, sin embargo, participaban 246 laboratorios, de los cuales 209 eran británicos. Luego del envío de las muestras (cultivos congelados de micobacterias con organismos comensales), los laboratorios deben enviar su respuesta al NEQAS dentro de las siguientes 10 semanas. A estas respuestas se les atribuyen puntajes según su grado de corrección (2 para las completamente correctas, 1 para las parcialmente correctas y 0 para las incorrectas). El porcentaje de laboratorios que obtuvieron un puntaje de 2 fue de 82 a 97% para *M. tuberculosis*, y de 82 a 96% para otras micobacterias. Es decir, durante los 10 años analizados, el porcentaje de respuestas completamente correctas fue de 94%. El tiempo promedio transcurrido hasta la observación de una respuesta positiva se redujo desde 24 días hasta 17 días. Por su parte, según

una encuesta realizada en 2002 acerca de los métodos empleados demostró el uso del cultivo líquido micobacteriano con tino automático en un 70% (CAMLC, por su sigla en inglés) y de métodos moleculares en un 20%. En general, el 87% de los laboratorios empleaban métodos convencionales para el aislamiento de las micobacterias, de los cuales la mayoría usaba, además, un método automático. El estudio de susceptibilidad de las micobacterias era realizado en el mismo laboratorio participante en el 23% de los casos, mientras que en el resto, las muestras eran referidas a un centro más especializado.

Los resultados del presente trabajo realizado en los laboratorios miembros del NEQAS del Reino Unido indican que éstos se encuentran en una buena posición para cumplir con las recomendaciones del *Centre for Diseases Control and Prevention* (CDC) de EE.UU., las cuales estipulan que el aislamiento e identificación de las micobacterias debe realizarse dentro de los primeros 21 días. Al respecto, el incremento del uso de sistemas de cultivo líquido ha facilitado la detección temprana de los cultivos positivos. La creciente incidencia de tuberculosis y el impacto de otras micobacterias en los grupos vulnerables demuestra la importancia del papel de los laboratorios en el diagnóstico de su presencia. Por eso, éstos deben adoptar procedimientos que permitan una detección rápida y efectiva de estos microorganismos, y, a la vez, realizar controles de calidad en forma rutinaria.

COSTOEFECTIVIDAD DEL ESTUDIO DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE HIV

Análisis de las modificaciones en los costos de atención y en la expectativa de vida de los pacientes

Boston, EE.UU:

En las regiones donde la prevalencia de resistencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes infectados por HIV es superior a 1%, la realización de un estudio genotípico de resistencia en el momento del diagnóstico y antes del comienzo de la terapia, resulta costoefectivo y mejora la supervivencia de los pacientes con cepas virales resistentes.

Fuente científica:

[**Clinical Infectious Diseases** 41(9):1316-1323, Nov 2005] – a SNC

Autores

Sax, P. Islam, R. Walensky, R

La realización de un estudio genotípico de resistencia en los pacientes crónicamente infectados por HIV y sin antecedente de tratamiento antirretroviral, parece mejorar la evolución clínica de éstos, a la vez que resulta costoefectivo con respecto a otros cuidados recibidos por estos pacientes.

La resistencia a los agentes antirretrovirales en los pacientes infectados por HIV sin antecedente de tratamiento, también denominada "resistencia primaria", resulta de la transmisión del HIV a partir de personas infectadas por cepas resistentes a estos agentes. Entre las consecuencias clínicas importantes de la resistencia primaria, se incluyen un mayor tiempo transcurrido hasta la supresión virológica y un mayor riesgo de fracaso terapéutico. El estudio genotípico de resistencia puede ayudar a identificar nuevos regímenes de tratamiento antirretroviral más efectivos, y ha sido incorporado a las normas terapéuticas clínicas. Análisis previos han demostrado que la realización de este estudio antes de la iniciación de un nuevo esquema terapéutico en los pacientes en quienes el tratamiento fracasa, parece ser costoefectivo. El uso del estudio de resistencia en la elección del primer régimen terapéutico es más controvertido. Ningún ensayo controlado ha analizado los beneficios de este estudio en pacientes sin antecedente de tratamiento, y existen pocos datos acerca de la evolución de los pacientes con resistencia primaria. Por otra parte, los

médicos parecen evitar indicar la realización de este estudio debido a su alto costo con relación al correspondiente a otros estudios sanguíneos de rutina. Sin embargo, debido a los recientes hallazgos acerca de la persistencia en el largo plazo de las mutaciones de resistencia transmitidas, la detección de estas mutaciones preexistentes en los pacientes no tratados puede ayudar a los profesionales tratantes a implementar regímenes iniciales más efectivos. Las normas más recientes en EE.UU. recomiendan la realización del estudio de resistencia antes del comienzo del tratamiento en los pacientes infectados dentro de los 2 años anteriores. En el presente trabajo, el objetivo de sus autores fue estimar los beneficios clínicos, los costos y la costoefectividad del uso del estudio genotípico de resistencia en la elección del régimen antirretroviral inicial en los pacientes con infección crónica por HIV recientemente diagnosticada.

Sobre la base de los datos disponibles a partir de ensayos clínicos, estudios de cohorte y de seguimiento y encuestas nacionales, los autores utilizaron en el análisis un modelo de HIV, con el objeto de proyectar los resultados clínicos y de costo a largo plazo en una cohorte de pacientes infectados, sin antecedente de tratamiento previo y que son sometidos a un estudio de resistencia antes del inicio de éste.

Se observó que la implementación de una estrategia de realización de un estudio genotípico de resistencia en el momento del diagnóstico inicial de infección por HIV, aumentaba la expectativa de vida ajustada a la calidad en 1.0 mes por persona, con una razón incremental de costoefectividad de 23 900 dólares por cada año de vida ajustado a la calidad ganado. La magnitud del beneficio clínico varió entre los pacientes tratados con diferentes clases de agentes antirretrovirales, y fue mayor en los pacientes infectados con cepas resistentes a inhibidores de transcriptasa reversa (ITR) no nucleósidos y a ITR nucleósidos. Para niveles de prevalencia de la resistencia mayores a 1%, la razón de costoefectividad para el estudio de resistencia fue menor a 50 000 dólares por cada año de vida ajustado a la calidad ganado. En el análisis de sensibilidad, se observó que la costoefectividad permaneció favorable a pesar de variaciones en las condiciones de base consideradas, como el costo del estudio, la prevalencia de resistencia general y a clases individuales de agentes, y la sensibilidad al estudio de resistencia.

Los resultados del presente análisis sugieren que, con una prevalencia de resistencia al tratamiento >1% , la realización de un estudio de resistencia al momento del diagnóstico de HIV, y, en consecuencia, antes del comienzo de su tratamiento, representa una estrategia costoefectiva que puede determinar la elección de terapias más efectivas y mayor supervivencia en los pacientes que presentan cepas virales resistentes.

PARAMETROS PARA DIAGNOSTICO DE MENINGITIS BACTERIANA ASOCIADA A DRENAJE EXTERNO

Se evalúa la utilidad de los parámetros habitualmente utilizados al analizar el líquido cefalorraquídeo para predicción y diagnóstico de esa patología

Leiden, Países Bajos:

El diagnóstico de meningitis bacteriana asociada a drenaje externo debe estar basado en los cultivos bacteriológicos, ya que los otros parámetros pueden estar alterados por el procedimiento de inserción del drenaje.

Fuente científica:

[**Journal of Neurosurgery** 104(1):101 -108, Ene 2006] – a *SNC*

Autores

Schade R, Schinkel J, Roelandse F y Colaboradores

El drenaje externo de líquido cefalorraquídeo (LCR) es un procedimiento corriente en los servicios

de neurocirugía que se indica por hidrocefalia transitoria por tumores o hemorragia intracraneal, prevención de fístulas de LCR luego de procedimientos neuroquirúrgicos, o bien para monitorear la presión intracraneal. La meningitis bacteriana relacionada con el drenaje externo (MBRDE) es una complicación grave cuya incidencia es entre 3 y 20%, y se relaciona con la duración del drenaje y factores relacionados con la manipulación o el sitio de pérdida de LCR. Para facilitar el diagnóstico de MBRDE se realizan análisis de rutina de LCR. En este trabajo los autores presentan una investigación realizada para evaluar la utilidad de los parámetros del LCR habitualmente utilizados en predicción y diagnóstico de MBRDE.

Se estudió una cohorte de 230 pacientes con drenajes externos a los que se les tomaron diariamente muestras de LCR, las cuales se evaluaron para detectar bacterias por medio de tinción de Gram y cultivos microbiológicos; asimismo se estudiaron otros parámetros que incluían recuento de leucocitos, concentración de proteínas y glucosa y relación entre valores de glucosa en LCR y en sangre; además de determinar los niveles de interleuquina 6 (IL6). La definición de MBRDE se basó en resultados positivos de los cultivos asociados a síntomas clínicos; y se realizó además un estudio de casos control pareados para evaluar la cohorte en forma longitudinal y controlar los factores de sesgo, como la duración del drenaje externo.

Se detectó MBRDE en 22 pacientes (9.6%), y los resultados de los análisis de 1 516 muestras de LCR no mostraron diferencias significativas entre los que desarrollaron MBRDE y un grupo control sin la enfermedad durante los 3 primeros días de infección y los 3 días que la precedieron, en cuanto a valores de leucocitos, proteínas y glucosa, y relación entre glucosa en LCR y en sangre; tampoco se hallaron diferencias significativas entre grupos respecto a la concentración de IL6 en LCR durante los 3 días que precedieron a la infección. En el estudio caso control pareado no se pudo demostrar valor significativo tanto predictivo como diagnóstico de MBRDE para ninguno de los parámetros. La comparación de los resultados de tinción de Gram y cultivos de LCR mostraron que la coloración de Gram presenta muy alta especificidad (99.9%) pero baja sensibilidad (18%), ya que sólo 4 de 22 pacientes en el primer día de infección, y 60% (9 de 15 casos) en el segundo día tuvieron tinciones de Gram positivas coincidentes con los cultivos de LCR.

Los autores opinan que los parámetros bioquímicos evaluados en LCR de pacientes que desarrollaron MBRDE fueron esencialmente comparables con los de pacientes con drenajes pero sin meningitis bacteriana, ya que en ambos grupos los resultados de los análisis de LCR fueron heterogéneos durante el período de drenaje externo; pero no presentaron diferencias significativas durante los primeros 3 días de infección activa ni en los 3 días precedentes con respecto a los pacientes del grupo control. Estos datos evidencian que en los pacientes sometidos a neurocirugía reciente el contenido del LCR está alterado por la presencia de sangre y sus productos de degradación, lo que conduce a irritación química y meningitis aséptica, con alteraciones en los contenidos de glucosa y proteínas en LCR, así como del recuento de leucocitos. Como es probable que estas alteraciones se observen aunque no se desarrolle MBRDE, se llevó a cabo el estudio caso control pareado, cuyos resultados no lograron demostrar valor predictivo o diagnóstico para ninguno de los parámetros analizados, solos o combinados.

Basados en estos resultados los autores proponen que el diagnóstico de MBRDE se realice sólo con cultivos positivos, debido a que las marcadas alteraciones del LCR en pacientes con drenajes externos limita el valor del análisis de rutina del mismo para la predicción y el diagnóstico de MBRDE; asimismo, el empleo de la tinción de Gram como método de tamizaje muestra limitado valor predictivo debido a su baja sensibilidad; asimismo, sugieren que las muestras de LCR en pacientes con drenaje externo sean tomadas dos veces a la semana durante la primera semana, y diariamente si se mantiene el drenaje por más tiempo, con el objetivo de reducir la manipulación y el riesgo de infección acompañante.

ANTIBIOTICOS

Análisis de su impacto en la aparición de resistencia microbiana

Evanston, EE.UU.:

Con el objeto de detener o retardar la aparición de nuevas resistencias de los gérmenes a los antibióticos, deben prescribirse agentes con más de un mecanismo de acción u objetivo y con capacidad demostrada para minimizar los problemas de resistencia, además de evitar la subdosificación de antibióticos potentes.

Fuente científica:

[**Clinical Microbiology and Infection** 11(Supl. 5):4-16, Oct 2005] – a SNC

Autores

Peterson L

Actualmente, la humanidad cuenta con varios años de experiencia en la prescripción de agentes antimicrobianos, y durante el transcurso de éstos, ha adquirido gran conocimiento en este campo. Sin embargo, la aplicación adecuada de estos conocimientos debe encontrar la voluntad y los recursos necesarios, lo cual aún representa un desafío.

El comienzo del nuevo siglo se ha visto acompañado por lo que aparenta ser un aumento en los casos de enfermedades infecciosas emergentes, algunas de ellas realmente nuevas y otras causadas por antiguos microbios que han adquirido nuevos fenotipos resistentes a los agentes antimicrobianos. Así, durante los últimos 100 años, la humanidad ha atravesado tres etapas con respecto al manejo de las enfermedades infecciosas: las eras pre-antibiótica, antibiótica y la correspondiente a las enfermedades infecciosas emergentes. El autor del presente trabajo sostiene que, con la introducción de muy pocos agentes antimicrobianos y aún menos agentes en las etapas de descubrimiento, debemos preguntarnos si pueden mejorarse las prácticas de prescripción de antibióticos con el objeto de revertir, o al menos retardar, la porción de enfermedades emergentes que han surgido como consecuencia de un uso subóptimo de los agentes disponibles. Con el propósito de realizar un análisis crítico acerca de este punto, llevó a cabo una revisión de la literatura relacionada.

Durante la última década, se ha publicado una gran cantidad de información útil acerca de cómo limitar, evitar y aún revertir la resistencia a los agentes antimicrobianos. La mayor parte de la literatura publicada sugiere varias opciones. Un primer paso es la realización de vigilancia local, de manera de conocer los problemas que se presentan en cada área. Existe una considerable variación en el uso de agentes antimicrobianos en todo el mundo e incluso dentro de áreas geográficas con vínculos económicos y sociales, como la Unión Europea. Con el objeto de diseñar un plan que modifique las prácticas de prescripción, primero deben conocerse los problemas locales, y sólo después podrá implementarse un plan racional. Una vez que el problema es reconocido y de acuerdo a lo que se trate, deben seguirse los pasos apropiados según lo demostrado por la literatura científica publicada al respecto. De esta manera, un alto nivel de resistencia a los carbapenemos por parte de *Pseudomonas aeruginosa* puede enfrentarse a través de la reducción del uso de fluoroquinolonas y de carbapenemos, una alta resistencia de este mismo germen a las fluoroquinolonas puede tratarse con una reducción del uso de éstas y un cambio de la droga primaria a la ciprofloxacina, y un alto nivel de resistencia, de la misma bacteria, a los betalactámicos, requerirá de una reducción del uso de las cefalosporinas de amplio espectro y su reemplazo con piperacilina-tazobactam. En general, la literatura actual sugiere fuertemente que, con el objeto de demorar la aparición de resistencia a los agentes antimicrobianos, deben emplearse agentes con más de un mecanismo de acción u objetivo y con una capacidad demostrada de minimizar la resistencia, y evitar tanto la combinación de betalactámicos y fluoroquinolonas para el tratamiento empírico de las infecciones por bacterias Gram-negativas como la subdosificación de antibióticos potentes.

El primer objetivo del tratamiento antibiótico es curar una infección, y la evitación de la aparición de resistencia antimicrobiana por parte del germen surge en segundo lugar en el orden de

preocupaciones del médico tratante. Durante la última década, se han adquirido muchos conocimientos teóricos y prácticos acerca de la farmacocinética de los agentes, que ayudan a lograr el primer objetivo. Estos mismos conocimientos deben ser aplicados no sólo en cada paciente, sino también en la práctica general de prescripción de antibióticos, de manera de evitar la aparición de resistencia de los gérmenes hacia éstos. Las prácticas de prescripción que favorecen esta última no deberían ser toleradas ni alentadas por parte de los médicos ni de la industria farmacéutica.

INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON HIV QUE RECIBEN TARGA

Se estudia la incidencia de tuberculosis en un amplio grupo de pacientes de un estudio de cohorte que evalúa la respuesta a la terapia antirretroviral de gran actividad.

Roma, Italia:

El riesgo de tuberculosis entre los pacientes HIV+ se relaciona con el nivel de inmunodeficiencia y la respuesta a la terapia, pero igualmente es elevado en los pacientes infectados.

Fuente científica:

[**Clinical Infectious Diseases** 41(12):1772-1782, Dic 2005] – a SNC

Autores

Girardi E, Sabin C, D' Amico Monforte A y Colaboradores

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es un factor de riesgo para tuberculosis (TBC); además, la infección por HIV puede tener efecto indirecto en la incidencia de TBC al incrementar las tasas de transmisión de *Mycobacterium tuberculosis*, lo que trae consecuencias negativas tanto para los infectados por HIV como para quienes no lo están. Aunque el riesgo de desarrollar TBC se ha reducido 70 a 90 % entre portadores de HIV que reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), respecto de los no tratados, esta enfermedad continúa apareciendo, e incluso es relativamente común cuando se la considera como parte de las infecciones oportunistas asociadas al HIV. En este trabajo los autores analizaron datos de un estudio colaborativo de cohorte acerca de terapia antirretroviral (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, ART), con el objetivo de obtener estimaciones de incidencia de TBC entre pacientes que reciben TARGA y poder identificar sus posibles determinantes.

Se registró la incidencia de TBC en los primeros 3 años del inicio de TARGA entre 17 142 personas vírgenes de tratamiento y no enfermas de SIDA, las que fueron incluídas en 12 cohortes de Europa y Norteamérica; y se realizaron análisis estadísticos de los resultados utilizando modelos de regresión univariados y multivariados de Poisson, para identificar factores asociados con dicha incidencia.

Del total de 22 117 pacientes que iniciaban por primera vez TARGA, 17 142 (77.2%) no tenían antecedentes de SIDA; en su mayoría eran hombres (75%), se habían infectado con HIV por contagio sexual (75%) y tenían recuentos de CD4+ < 350 células/ μ L al inicio de la TARGA (64%); asimismo, el régimen de tratamiento predominante incluía 1 o más inhibidores de la proteasa. A lo largo de los primeros 3 años, que comprendieron 36 906 personas/año de seguimiento (PAS), 173 pacientes presentaron TBC, lo que corresponde a una incidencia de 4.69 casos por 1 000 personas/año, entre los cuales 2 fueron fatales antes de 2 meses de tratamiento antirretroviral; también se observó que la TBC fue más frecuente en mujeres, y se presentó como pulmonar y extrapulmonar en 49.7 % y 50.3% de los casos, respectivamente.

En el análisis multivariado, la tasa de incidencia fue más baja para hombres que tenían sexo con

hombres que para los usuarios de drogas inyectables (tasa relativa: 2.46, 95% IC, 1.51 a 4.01), hetero sexuales (tasa relativa: 2.42; 95% IC, 1.64 a 3.06), pacientes con otras vías probables de transmisión (tasa relativa: 1.66; 95% IC, 0.91 a 3.06), y aquéllos con mayores recuentos de CD4⁺ al inicio de la TARGA (tasa relativa por log₂ de células/μL: 0.87; 95% IC, 0.84 a 0.91).

A los 6 meses desde el inicio de la TARGA, período que comprendió 28 846 PAS, se presentaron casos nuevos de TBC en 88 pacientes, lo que corresponde a una incidencia de 3.05 casos por 1 000 personas/año. Con los análisis multivariados, se observó que un bajo recuento basal de CD4⁺ (tasa relativa por log₂ de células/μL: 0.89, 95% IC, 0.83 a 0.96), y un nivel de ARN del HIV a los 6 meses > 400 copias/ml (tasa relativa: 2.21, 95% IC, 1.33 a 3.67) se relacionaban en forma significativa con el riesgo de adquirir TBC a los 6 meses de inicio de TARGA.

Los autores comentan que en los países del estudio ART, las tasas anuales de incidencia de TBC son < 20 casos por 100 000 habitantes, mientras que los grupos evaluados mostraron una tasa general de incidencia de 4.7 por 1 000 PAS. El recuento de CD4⁺ al inicio de la TARGA, y la respuesta inmunológica al tratamiento medida luego de 6 meses de terapia, se relacionaron en forma independiente con el riesgo de TBC. Aunque se pudo observar que la respuesta virológica a la TARGA estuvo asociada con riesgo reducido para TBC, esta relación no se constató con el nivel basal de ARN del HIV; por lo tanto, los autores consideran que el riesgo de contraer TBC es mayor en los casos con menor respuesta inmunológica o virológica a la TARGA, así como en aquel los pacientes que inician la terapia en estado más avanzado de inmunodeficiencia. Concluyen que el uso de la TARGA parece reducir en forma progresiva el riesgo de TBC, pero no lo hace desaparecer, y continúa siendo apreciable aún entre aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento; por lo cual son necesarias otras intervenciones para controlar la epidemia de TBC entre la población de personas infectadas con HIV.

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



[Bienvenidos a siicsalud](#)
[Acerca de SIIC](#) [Estructura de SIIC](#)

[Sociedad Iberoamericana de Información Científica \(SIIC\)](#)
Av. Belgrano 430, (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina
atencionlector@siicsalud.com; Tel: +54 11 4342 4901; Fax: +54 11 4331 3305.
Casilla de Correo 2568, (C1000WAZ) Correo Central, Buenos Aires.
Copyright siicsalud© 1997- 2006, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)