

Novedades distinguidas

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

7 - La Exposición Temprana a Infecciones y a Desnutrición Protegería contra el Desarrollo de Asma

American Journal of Public Health 93(11):1858-1864 Nov 2003

De acuerdo con la "hipótesis higiénica" los niños provenientes de hogares de menores recursos socioeconómicos, y por lo tanto altamente expuestos desde la niñez temprana a infecciones y desnutrición estarían más protegidos contra el desarrollo futuro de asma.

El asma constituye un importante problema de salud entre niños y adolescentes. Un estudio internacional informó que las tasas de prevalencia de asma en el último año en el grupo etario de 13 a 14 años alcanzaron valores de 6.6% en el sudeste de Asia y 29.7% en Australia y Nueva Zelanda y tendieron a ser más altas en los países desarrollados.

Aunque ciertos factores genéticos podrían jugar un importante papel en el riesgo individual de desarrollar asma, no permitirían explicar las diferencias poblacionales; de manera que otros factores sociales, del ambiente y de comportamiento tendrían injerencia importante en este aspecto. Varios estudios evaluaron factores como el tabaquismo pasivo, la contaminación ambiental, cambios nutricionales y la tasa de exposición a infecciones en relación con el desarrollo de asma. El último factor se ha definido dentro del concepto de "hipótesis higiénica" por la cual la exposición temprana a agentes infecciosos incrementa la producción de linfocitos Th1, que podría proteger contra enfermedades atópicas mediadas por IgE.

En este contexto, investigadores del Departamento de Epidemiología de la Universidad Federal de Pelotas, Brasil, se propusieron realizar un estudio de evaluación de la influencia de las condiciones de vida y posibles factores de riesgo en la niñez temprana y el desarrollo de asma en la adolescencia. Para ello diseñaron un estudio de cohorte poblacional que incluyó 2 250 varones de 18 años residentes en Brasil, que habían formado parte de un estudio previo de seguimiento desde su nacimiento en 1982. Todos los adolescentes completaron un cuestionario para evaluar si habían padecido algún episodio asmático durante el último año y se sometieron a examen físico y antropométrico. La información disponible de 1982 incluía ingresos mensuales familiares, edad materna, nivel de educación, color de piel, aumento de peso y hábito de fumar durante el embarazo, número de partos, tipo de parto, edad gestacional y peso al nacer. Los niños fueron

evaluados periódicamente para registrar sus condiciones de crecimiento y posibles condiciones patológicas.

Aproximadamente, 18% de los adolescentes informaron tener asma. Diversos factores de la niñez temprana se asociaron significativamente con mayor riesgo de padecer asma. Entre ellos, los principales fueron un alto nivel socioeconómico, vivir en un ambiente familiar con pocos integrantes y haber recibido lactancia materna durante más de 9 meses. Estos factores tuvieron peso independiente en un análisis multivariado.

Este es el primer estudio de cohorte poblacional de evaluación de factores de riesgo para el desarrollo de asma en adolescentes realizado en un país del tercer mundo. Los factores que se encontraron asociados con mayor riesgo de desarrollo de asma son conocidos factores asociados con la protección contra infecciones en la niñez. Los autores consideran que sus resultados estarían de acuerdo con la previamente descrita "hipótesis higiénica", por la cual la exposición temprana a riesgos de infecciones podría proteger contra el asma. Este hecho sería un tanto contradictorio ya que la ausencia de esos mismos factores sería beneficiosa en la primera infancia para el adecuado desarrollo de los niños, y podría tener consecuencias inversas más adelante.

8 - La Prescripción de Antibióticos en las Infecciones Respiratorias se Asocia a un Tiempo de Consulta Médica más Breve

Clinical Therapeutics 25(9):2419-2430 Sep 2003

Análisis estadístico sobre 3 764 datos de pacientes extraídos del Estudio Nacional de Atención Médica Ambulatoria de los EE.UU.

Los médicos recetan antibióticos para las infecciones respiratorias porque sienten que les toma mucho tiempo explicar a sus pacientes por qué son innecesarios. Los autores del trabajo proponen que los médicos deben explicarles a los pacientes técnicas de autocuidado a fin de disminuir el número de infecciones respiratorias.

Las infecciones respiratorias superiores (IRS) –nasofaringitis, bronquitis, sinusitis, faringitis y otitis media aguda– son la causa principal de solicitud de atención médica en los EE.UU. Además generan la prescripción del 75% de todas las recetas de antibióticos (ATB), a

pesar de que estas infecciones son virales en su mayoría y de su falta de eficacia en estos casos y de los pedidos de las autoridades para reducir su cuantía. El uso inapropiado expone innecesariamente a los pacientes a potenciales efectos adversos y a un aumento en la prevalencia de la resistencia bacteriana. Si se les pregunta a los médicos de atención primaria por qué prescriben ATB en las IRS ellos responden en general que hay factores clínicos (por ejemplo: duración del cuadro, probabilidad de peor resultado) y factores no médicos (mantenimiento de la satisfacción del paciente, ahorro de tiempo de atención en la consulta).

Los médicos perciben correctamente que muchos pacientes con IRS quieren un ATB. Entre el 60% al 75 % de los últimos espera, o percibe que necesita ATB para su enfermedad. A pesar de lo anterior, la satisfacción finalizada la consulta no se relacionó con la prescripción sino con la atención recibida considerada, como el tiempo que se tomó el médico para explicarle racionalmente el diagnóstico y el tratamiento.

Los médicos recetan ATB para las IRS porque sienten que les toma mucho tiempo explicar por qué son innecesarios y que el tema de la resistencia antibiótica es un tema abstracto, técnico y de baja comprensión para los pacientes. Todo lo anterior se suma para inclinar a los médicos a prescribirlos como una maniobra de ahorro de tiempo.

El estudio se realizó con el fin de objetivar si la prescripción de ATB en IRS redujo el tiempo de consulta. Los autores analizaron datos provenientes del Estudio Nacional de Atención Médica Ambulatoria (NAMCS), administrado por la división estadística de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades entre 1995 y 2000. La muestra analizada consistió en 3 764 visitas tomadas de una base de 27 millones de consultas anuales realizadas por adultos (de 18 a 60 años) que padecían IRS a médicos de atención primaria.

El promedio de edad fue de 39 años, el 63% de la muestra fueron mujeres, y el 87% de raza blanca. Los pacientes tenían seguro de salud en un 67% y realizaron el pago con fondos propios en el 12% de los casos. Las consultas se realizaron en un 66% a médicos de familia y en el 34% restante a especialistas en clínica médica. Un asistente médico o un enfermero estuvo presente en 4% de las atenciones y la prescripción de ATB se le efectuó a 67% de los pacientes.

De acuerdo con los datos del estudio, la receta antibiótica se relacionó marginalmente con una consulta más corta. Los resultados son coherentes con la hipótesis de que al médico le toma menos tiempo hacer una receta que explicar por qué los ATB son innecesarios en esos casos. Más aun, debe tomarse más tiempo para justificar su decisión y el paciente puede luego generar una discusión al tratar de obtener explicaciones.

El trabajo tiene las siguientes limitaciones dignas de mención. Primero, la duración de la consulta fue estimada por el médico y no medida directamente. Segundo, no se analizó información importante que pudo justificar la decisión proantibiótica, por ejemplo, características de los síntomas, duración de la enfermedad, uso de medicamentos previos, signos vitales, hallazgos del examen físico y resultados de laboratorio.

A pesar de la asociación marginal entre receta y

duración de la consulta, el ahorro de tiempo mínimo fue de 42 segundos, mientras que el máximo fue de 1.3 minuto. Según el médico esto puede ser mucho tiempo de cada visita pero, como estrategia económica, la prescripción de ATB es poco inteligente ya que genera más consultas subsiguientes, aumenta las expectativas de los pacientes de recibir ATB en la visita posterior e incrementa el tiempo no remunerado que se pierde por consultas telefónicas de los pacientes que los están tomando. Con lo cual, al prescribir ATB los médicos no generan mayor satisfacción en los pacientes ni los médicos ganan más tiempo útil.

Como corolario, los mayores ahorros de tiempo para el sistema de salud provendrán de reducir el número de visitas por IRS, con esfuerzos continuos para disminuir la prescripción inapropiada de ATB y para enseñar a los pacientes técnicas de autocuidado. La eficiencia potencial que se gana con la receta se pierde con la resistencia antimicrobiana y la exposición de los pacientes a medicación innecesaria.

9 - Evalúan la Tasa de Portación Nasofaríngea de *Haemophilus influenzae* en Niños

International Journal of Clinical Practice 57(8):686-688 Oct 2003

Se observó una considerable tasa de portación nasofaríngea por Haemophilus influenzae tipo b, con los potenciales riesgos que ello implica en un país donde la inmunización contra este microorganismo no está disponible.

Los microorganismos del género *Haemophilus*, y en especial *H. influenzae* tipo b (Hib) son responsables de ciertas infecciones invasivas en niños. La fuente de infección está representada principalmente por la portación del microorganismo a nivel de la nasofaringe en individuos sanos. Los principales factores que contribuyen epidemiológicamente con la portación de Hib son sociales y demográficos, es mayor la prevalencia en niños menores de 5 años y disminuye en adultos.

En este estudio, investigadores del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Ataturk de Turquía se propusieron evaluar la tasa de portación nasofaríngea de *Haemophilus* spp. en niños de edad escolar primaria residentes en la ciudad, e investigar los factores que pueden afectar la tasa de colonización. Se incluyeron en la evaluación 300 niños de

entre 7 y 12 años seleccionados aleatoriamente de tres zonas con diferente nivel socioeconómico. Las muestras de hisopado nasofaríngeo se sembraron en medios selectivos para *Haemophilus* spp. Las colonias aisladas se identificaron por examinación macroscópica y microscópica y por los requerimientos de factores V y X. Los microorganismos identificados como *H. influenzae* fueron serotipificados con antisueros capsulares específicos.

Se recuperó *Haemophilus* spp. a partir de 51 (17%) de las muestras, de las cuales 9 (3%) correspondían a Hib; 30 (10%), a *H. influenzae* no tipo b, y 12 (4%), a *H. parainfluenzae*. Se evaluaron posibles factores de riesgo asociados, como la edad, el género, el número de hermanos, hábitos tabáquicos en la familia y nivel económico de la familia; sin embargo, ninguno de los cuales pareció ser determinante de una mayor tasa de portación de estos microorganismos ni en particular con la de Hib.

Si bien en los países desarrollados la utilización de vacunas conjugadas contra el Hib han logrado reducir casi por completo las enfermedades por este microorganismo en niños, así como su portación, la inmunización rutinaria no está disponible en Turquía. De manera que se deben coordinar esfuerzos de entidades oficiales de salud pública y de los médicos para intentar que las vacunaciones lleguen a las comunidades de mayor población.

10 - Distribución Alrededor del Mundo de los Genotipos del Virus de la Rubéola

Emerging Infectious Diseases 9(12):1523-1530 Dic 2003

El genotipo I del virus de la rubéola presenta una distribución más amplia alrededor del mundo, en comparación con el genotipo II del virus; en determinadas regiones el tipo I es la única variante identificada. Se sugiere la realización de nuevas investigaciones que permitan la determinación del patrón genético viral en todo el mundo.

La infección por el virus de la rubéola durante el primer trimestre del embarazo puede conducir en ocasiones a la aparición de severas malformaciones (síndrome de rubéola congénita). La vacuna virus vivos atenuados, disponibles desde 1960, son utilizadas en casi la mitad de todos los países del mundo, incluidos los países industrializados; sin embargo la cobertura de

inmunización varía ampliamente.

La importancia de la vacunación contra el virus de la rubéola se ha incrementado en las naciones en desarrollo, en particular de Latinoamérica, junto a los esfuerzos de erradicación del sarampión.

El conocimiento y la comprensión de la epidemiología molecular del virus a escala mundial es un componente de la vigilancia epidemiológica.

Investigadores de la *Georgia State University* desarrollaron un estudio para el incremento en la información y comprensión de la epidemiología molecular del virus rubéola, alrededor del mundo.

Se analizaron combinaciones virales y se incluyeron variantes del virus recolectadas en diferentes regiones del globo, en especial originarias de Rusia, Corea del Sur, China, Nueva Zelanda e Israel. El análisis genético correspondiente a la recolección de 103 secuencias génicas del virus rubéola aisladas de 17 países, entre 1961 y 2000 confirmó la existencia de por lo menos dos genotipos.

El genotipo I, de mayor predominancia en Europa, Japón y occidente, se separó además en diferentes subgenotipos. Recientemente se identificó un subgenotipo internacional y se describió asimismo un virus rubéola consecuencia de la recombinación de dos subgenotipos I.

Los subgenotipos II mostraron mayor diversidad genética que los tipo I; el hallazgo de los subgenotipos II se limitó en especial a regiones de Asia y Europa.

Otro hallazgo de interés fue que el genotipo I del virus de rubéola se identificó en la mayor parte de los países en los que fueron aislados los genotipos II del virus.

Con el incremento en la obtención de estos virus, este estudio demostró que el genotipo de rubéola tipo I se separó en grupos de subgenotipos que mostraron uniformidad geográfica y temporal.

La clasificación de los grupos podría ofrecer el fundamento para la realización de un esquema según determinados criterios, de forma similar como ha sido formulado para otros tipos de virus.

Los datos obtenidos de la investigación evidenciaron que el genotipo I del virus de la rubéola presentó una distribución mundial más amplia que el genotipo de rubéola II y en ocasiones el genotipo I fue el único genotipo aislado.

La actividad en los últimos tiempos del genotipo II del virus rubéola está limitada a Asia y coexiste con el genotipo I; sin embargo la información de las áreas en las que los genotipos II del virus de rubéola circulan es aún limitada.

Los autores sugieren la realización de nuevas investigaciones alrededor del mundo, que permitan la obtención de información a fin de completar la fórmula relativa del genotipo del virus rubéola.

11 - Importancia de la Calidad de Atención en Pacientes Internados por Neumonía

European Respiratory Journal 23(1):103-105 Ene 2004

La revisión de las muertes en pacientes con bajo riesgo de mortalidad es útil para el monitoreo de la calidad de la atención recibida por los pacientes que requieren internación para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. El sistema de puntuación de la gravedad de la enfermedad específico para la neumonía resulta en una clasificación errónea de los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad frecuente con mortalidad y morbilidad significativas. Se internan cada año aproximadamente 600 000 personas y existen 64 millones de días de actividad restringida debidos a esta patología. Los estudios de NAC que excluyen los pacientes inmunocomprometidos informan una tasa de mortalidad aproximada de 8%. Fine y colaboradores asignaron puntos a 20 factores diferentes conocidos que afectan negativamente los resultados de la neumonía, lo que derivó en una puntuación específica para categorizar la gravedad de la enfermedad (PSE). Este sistema permitió clasificar los pacientes en cinco estratos diferentes (clases de riesgo I a V), con riesgo aumentado para la mortalidad. Los pacientes en clases de riesgo I a III que requirieron internación para el tratamiento de esta patología tuvieron tasas de mortalidad de 0.5%, 0.9% y 1.25%, respectivamente.

Recientemente, en la ciudad canadiense de Edmonton se realizó un seguimiento de todos los individuos que acudieron al servicio de emergencias y fueron diagnosticados con neumonía. Se formuló la hipótesis de que una revisión de las muertes entre pacientes con NAC en grupos de riesgo I a II serviría como una medida de calidad de atención.

Este estudio incluyó los seis hospitales del área de Edmonton: dos comunitarios, dos de mediana complejidad y dos de alta complejidad. La población del área abarcada fue de 921 000 habitantes.

Un equipo multidisciplinario compuesto por médicos internistas, generalistas, neumonólogos, emergentólogos, bioquímicos, dietistas y enfermeros desarrollaron un esquema amplio para el manejo de la NAC, que consistió en guías de internación, antibioterapia y alta. El puntaje PSE desarrollado por el Equipo de Investigaciones de los Resultados de los Pacientes (PORT) se utilizó como guía para la decisión de la internación. Se contrataron seis enfermeras para ayudar con la implementación de este esquema, para la recolección de los datos y llevar a cabo los llamados telefónicos de seguimiento luego de 48 a 72 horas de la consulta en el servicio de emergencias. Esta implementación comenzó el 15 de noviembre de 2000.

Se incluyeron de esta forma los pacientes adultos con dos o más signos o síntomas de NAC, más evidencia

radiológica de neumonía de acuerdo con la interpretación del facultativo interviniente o con la consulta con un internista.

Los signos y síntomas incluyeron tos (productiva o no), dolor pleural, dificultad para la entrada de aire, temperatura mayor a 38°C y rales crepitantes en la auscultación. Se excluyeron los pacientes con tuberculosis, fibrosis quística, mujeres embarazadas y aquellos en tratamiento con 10 mg o más de prednisona u otro agente inmunosupresor.

Las enfermeras del estudio registraron los fallecimientos producidos en hospital de los pacientes clases I a III y el autor revisó los registros médicos y las radiografías de tórax. Se asignaron las causas inmediatas y subyacentes de muerte de acuerdo con el criterio de la OMS. La causa inmediata de muerte se definió como el proceso de la enfermedad o lesión o complicación que precedieron a la muerte en forma inmediata.

Durante el primer año del estudio se internaron 1 577 pacientes en todos los centros hospitalarios participantes. De éstos, 123 fallecieron. No ocurrieron muertes entre los 28 pacientes de clase de riesgo I, se registraron 3 decesos entre los 288 adultos clasificados como clase de riesgo II y 8 sobre los 292 pacientes en clase III. Así, 11 de 608 pacientes totales fallecieron. Se encontraron dos hallazgos salientes: tres individuos no presentaron neumonía y en un cuarto con enfermedad pulmonar intersticial fue imposible determinar si la neumonía estaba presente o no. Dos presentaron neoplasias previamente diagnosticadas y a un tercero se le halló carcinomatosis en la autopsia.

La única muerte evitable ocurrió en una mujer de 40 años con antecedente de reemplazo valvular aórtico 9 años antes y que dio a luz a un bebé 8 semanas antes de comenzar con tos y dificultad respiratoria. La radiografía de tórax al ingreso mostró la presencia de una opacidad lobular inferior derecha que fue interpretada como neumonía por el radiólogo. La paciente se encontraba afebril y el ecocardiograma evidenció un gradiente de 70 mm Hg a través de la válvula protésica. Al tercer día de internación, la paciente falleció súbitamente mientras caminaba hacia los sanitarios. La autopsia informó estenosis aórtica sin neumonía. Se revisó en forma retrospectiva la radiografía de tórax al ingreso y se la reinterpretó como edema pulmonar atípico. En los 11 pacientes, sólo uno presentó neumonía como causa inmediata de muerte. Las restantes causas fueron insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y abstinencia alcohólica.

La calidad de la atención médica se mide generalmente mediante la evaluación del desempeño y de los resultados de los procesos de cuidado. Estos incluyen la realización de hemocultivos dentro de las 24 horas iniciales de internación y previos a la administración de antibióticos, la atención del paciente ambulatorio, la administración de antibióticos dentro de las 8 horas de ingreso al hospital, evaluación de la oxigenación, terapia antibiótica de acuerdo con las guías publicadas, el cambio de la vía intravenosa a la vía oral, la duración de la internación, evaluación del estado de vacunación para influenza y para neumococos y su administración cuando fuese necesario, y asesoramiento para abandonar el tabaquismo. La mortalidad es la medida de resultado de algunos de estos procesos.

Ya que los pacientes de los grupos de riesgo I a III son

los de menor mortalidad, esta revisión es necesaria para asegurar que la calidad de la atención no es una cuestión en la muerte de estos individuos; además es práctica porque el número de fallecimientos es lo suficientemente bajo como para permitir una revisión detallada.

Tanto la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como la fibrosis pulmonar intersticial no se incluyen dentro del sistema de puntuación PSE, lo que resulta en una mala clasificación de la gravedad de la enfermedad en estos pacientes.

Si se hubiesen asignado puntos para estas dos patologías, siete de los once pacientes fallecidos pertenecerían al grupo IV, por lo que este estudio resalta una de las limitaciones de este sistema de puntuación.

Otra limitación fue que se asignó a todos los pacientes de riesgo I a III como de baja mortalidad, mientras que en el estudio original los grupos I y II fueron clasificados como de bajo riesgo de mortalidad y el grupo III como de riesgo intermedio. Sin embargo, se dio esta designación para que el puntaje PSE pudiese ser utilizado como guía para la decisión de internar, en el hecho de que los pacientes de las clases I y II podrían ser manejados ambulatoriamente y que los pacientes de clase III podrían requerir un período de observación de algunas horas antes de tomar una decisión acerca del sitio de atención y su control.

En conclusión, el autor considera que este estudio muestra una revisión de las muertes en los pacientes con neumonía aguda de la comunidad clasificados en las clases de riesgo I a III y es una herramienta útil de calidad. Algunos de estos pacientes fueron diagnosticados en forma errónea con neumonía, y la ausencia de puntuación para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad intersticial pulmonar resultó en una clasificación de riesgo menor para algunos pacientes que la indicada por la gravedad de su patología de base, y que se pudo identificar una potencial causa de muerte evitable.

12 - Pronóstico de la Diseminación Geográfica de los Casos de Viruela Mediante Viajes por Vía Aérea

Epidemiology and Infection 131:849-857, 2003

Las restricciones tempranas en los viajes por vía aérea no impiden la diseminación epidémica del virus de la viruela.

Como arma biológica, la viruela implica uno de los mayores riesgos. Muchos expertos consideran que podría existir algún suministro del virus por fuera de los límites oficiales de los CDC estadounidenses y del centro Vector, en Rusia. Aunque las posibilidades de diseminación intencional de viruela son escasas, de producirse ésta las

consecuencias en el ámbito de la salud pública serían considerables.

Los análisis recientes dirigidos a la mejor comprensión del impacto asociado con las estrategias de control no trataron de manera directa los efectos de los viajes por vía aérea en la diseminación de los casos de viruela. El período de incubación prolongado, combinado con los millones de personas que viajan en avión diariamente incrementa las posibilidades de dispersión geográfica de casos antes de su detección y control. La posible dispersión geográfica de casos influye además en la distribución de los recursos. Las restricciones a los pasajeros para retrasar la propagación del virus tendrían graves consecuencias y presentarían importantes problemas de logística.

En la presente exposición los autores exploran la posible diseminación geográfica de los casos de viruela como consecuencia de un viaje en avión en EE.UU. luego de una liberación inicial en un área urbana. Los objetivos de la investigación comprenden conocer bajo qué condiciones las restricciones disminuyen la magnitud de la epidemia, qué tan rápidamente las restricciones deben establecerse para retrasar la propagación de la epidemia y cuál es el impacto de la ciudad inicialmente afectada sobre la magnitud y características de la epidemia.

Para simular la propagación de viruela mediante viajes por vía aérea, los autores modificaron un modelo basado en la investigación de Rvachev y Longini. Estos investigadores utilizaron un modelo compartimental junto con información de transporte para recrear la propagación temporal y espacial de la pandemia de influenza de 1968 y 1969. Aunque existen diferencias importantes en cuanto a tipo de infección, expresión y características epidemiológicas, ambos agentes se diseminan por vía respiratoria.

En la formulación del presente modelo, la población de la ciudad i (P_i) está dividida en 4 estados de enfermedad mutuamente excluyentes: susceptible $S_i(t)$ (capacidad de contraer la infección), latente $E_i(\tau, t)$ (personas infectadas pero no infecciosas), infeccioso $I_i(\tau, t)$ (capacidad de transmitir la infección) y eliminados $R_i(t)$ (incapaces de adquirir o transmitir la infección). El modelo incluye dos índices de tiempo; el tiempo calendario (t) y un índice de tiempo modificado (τ) utilizado para describir el progreso de la infección en el sujeto infectado. Los individuos están en estado latente por un período mínimo (τ_1) hasta que son infecciosos (τ_2) y permanecen infecciosos por un período mínimo (τ_3). La máxima duración de la infección (τ_4) es la suma de los períodos de latencia e infección.

El contacto (λ) suficiente entre sujetos susceptibles e infecciosos determina si la persona se infectará. El producto de la cantidad de personas susceptibles, cantidad de personas infecciosas y la tasa de contacto en el tiempo t en la ciudad i permite el cálculo de las personas recientemente infectadas. Una vez infectados, los individuos permanecen en estado latente por un período incierto $f(\tau)$ y progresan hacia el estado de infección por un período incierto $g(\tau)$ hasta que ingresan al estado de eliminación $h(\tau)$.

Las probabilidades de transición entre los estados de latencia e infeccioso $\gamma(\tau)$ y entre los estados infeccioso y de eliminación $\delta(\tau)$ se calculan a partir de las probabilidades que ofrece el tiempo que un individuo permanece en los estados de latencia e infeccioso.

Por otra parte, las ciudades están conectadas directa o indirectamente mediante una matriz de transportación aérea simétrica. Los elementos de la matriz (σ_{ij}) están definidos por el flujo diario de pasajeros entre las ciudades i y j . La probabilidad de viaje se calcula mediante la división del promedio diario de viajeros entre las dos ciudades de la población de la ciudad i o j . Los autores asumen que los individuos susceptibles y latentes viajan y que aquellos en estado prodrómico y los infecciosos no lo hacen.

En las ecuaciones de los estados susceptible y latente se aplica un operador de transporte (Ω) para dar cuenta de los viajes entre ciudades.

Los pasajeros que llegan y que parten tienen la misma probabilidad de permanecer en la ciudad y de abandonarla. Esto significa que una vez que el viajero llega a su destino, es considerado habitante y tiene la misma probabilidad que los residentes de volver a viajar a su lugar de origen.

El promedio de la duración de los viajes por vía aérea en EE.UU. es inferior que el período de latencia mínimo, por ende, la mayoría de los viajeros completarán el viaje y volverán a su lugar de residencia antes de presentar síntomas de viruela. Por ello los autores sólo incluyeron pasajeros latentes que ingresarían al período prodrómico en su lugar de destino.

El período prodrómico fue de 3 días, donde τ_2 representa el primer día del período infeccioso. El modelo está compuesto por dos grupos de ecuaciones idénticas y separadas que definen los estados de enfermedad para cada ciudad. La cantidad inicial de individuos susceptibles es una fracción (α) de la población de la ciudad. La cantidad inicial de individuos latentes es preespecificada para la ciudad del contacto y es igual a 0 en las otras ciudades.

Para determinar cómo y cuándo deben instituirse las restricciones para los viajes en avión para retrasar la progresión geográfica de la epidemia, los autores efectuaron una serie de simulaciones.

Compararon la falta de implementación de restricciones con la instauración de limitaciones con 500, 250, 100, 50, 10, 5 y 1 casos.

Los cálculos de la capacidad de infección del virus de la viruela, definida por el promedio de infecciones secundarias producidas por una persona en una población susceptible varían entre 2 y más de 20 y se denominan tasa reproductiva (TR). Los autores eligieron un rango comprendido entre 1.8 y 4.5 sobre la base de la evaluación de la bibliografía disponible. Como situación hipotética inicial, consideraron que la liberación del virus se produjo en Washington, DC, con transmisión a 100 individuos. También efectuaron simulaciones con 10 y 50 sujetos latentes. El período de todas las simulaciones fue de 365 días, comenzando el 1 de enero de 2000.

El primer grupo de simulaciones explora los casos pronosticados acumulados con TR crecientes mediante la variación del parámetro de contacto. En las ciudades, se observa un incremento promedio del 30% de casos al comparar un aumento en el parámetro de contacto de 0.2 a 0.3. Cuando varía la fracción susceptible y el parámetro de contacto permanece constante, se produce un incremento del 20% cuando se compara una fracción susceptible de 0.5 a 0.75.

Cuando se considera que el 100% de la población es

susceptible (TR = 3.6) se produce un incremento promedio del 38% en todas las ciudades comparado con una TR = 2.7. La influencia de la tasa de contacto y la fracción susceptible es evaluada mediante la comparación de simulaciones con la misma TR y diferentes parámetros de combinaciones.

En las ciudades con una TR = 1.8 se produce un aumento del 66% en los casos acumulados cuando la fracción susceptible es igual a 0.75 y el parámetro de contacto es igual a 0.2, comparado con valores de 0.5 y 0.3, respectivamente. Sin embargo, para una TR = 3.6, el incremento asciende al 76% al comparar a una población 100% susceptible y un parámetro de contacto de 0.3, con un 75% de susceptibilidad y un parámetro de contacto de 0.4. Con los mismos valores de TR, los mayores valores de fracción de susceptibilidad pronostican mayores aumentos en los casos acumulados que los mayores valores para el parámetro de contacto.

Cuando varía la cantidad de latentes (10, 50, 100), se produce un incremento promedio del 11% en todas las ciudades al comparar 10 y 50, y del 15% al comparar 40 y 100. Por otra parte, se pronostican mayores reducciones de casos cuando los viajes se suspenden al llegar a 500 casos respecto de la falta de restricciones (8 casos en 116 ciudades). Cuando las limitaciones se instauran a los 250 casos se produce un descenso del 64%, valor que alcanza el 38% con 100 a 250 casos. Sólo Nueva York presenta casos cuando las restricciones se instauran a los 50 casos.

Cuando las limitaciones se instauran frente a 1, 5 o 10 casos, se pronostica que ningún caso será introducido por vía aérea en otras ciudades.

El impacto de las restricciones depende de la TR. Cuando los viajes por vía aérea se suspenden frente a 500 casos, la reducción de casos es mayor con mayores TR. Cuando las restricciones se implementan con 250 casos, existe una relación exponencial entre los casos pronosticados y los valores crecientes de la TR. Similares tendencias se observan cuando los límites se establecen con 100 y 50 casos. Con baja TR, en Atlanta, Boston, Chicago, Los Angeles y Nueva York se pronostica al menos un caso cuando las restricciones se establecen con 100 o 50 casos. Los autores destacan que el tiempo de implementación de las restricciones es breve.

Por otra parte, eligieron 9 ciudades y efectuaron simulaciones de sitios de diseminación inicial. Para ello, determinaron una TR = 2.7 con 100 personas inicialmente infectadas.

Independientemente de la ciudad de diseminación inicial, los casos pronosticados en Chicago, Atlanta y Nueva York variaron en un 5%. En las ciudades con volúmenes de pasajeros relativamente bajos, la ciudad inicialmente afectada tuvo el mayor impacto en la diseminación de la enfermedad. El último grupo de simulaciones exploró la propagación espacial y temporal cuando se efectuaron liberaciones simultáneas en varias ciudades. Los expertos compararon la liberación en Nueva York, Los Angeles y Washington, DC, con liberaciones simultáneas en dos de esas ciudades y en las tres. Nueva York produjo la mayor cantidad de casos en todas las ciudades con excepción de San Francisco, mientras que Los Angeles produjo la mayor magnitud acumulada. Cuando la liberación se produjo en dos

ciudades, la magnitud dependió de las conexiones del tráfico aéreo. Los casos acumulados fueron mayores en San Francisco y Houston cuando la liberación se produjo en Nueva York y Los Angeles. Los casos acumulados fueron superiores en las otras ciudades cuando la liberación se produjo en Nueva York y Washington, DC. Como era de esperar, la magnitud fue superior con la liberación en tres ciudades.

Los resultados de la presente experiencia indican que las restricciones de los viajes por vía aérea oportunas ante la detección de los primeros casos de viruela pueden producir dispersión epidémica en otras ciudades aunque pueden reducir la magnitud epidémica. El retraso en esta medida aumenta los casos y favorece la propagación geográfica de la infección. Aunque los resultados de este trabajo ofrecen mayor conocimiento sobre el tema, los análisis sólo son indicativos de posibles tendencias en la diseminación espacial y temporal de la viruela en el territorio de EE.UU.

La principal contribución del trabajo comprende el punto de inicio para la discusión de algunas políticas de salud pública relacionadas con el empleo de armas biológicas. Los modelos basados en los patógenos y los que incorporan la naturaleza de la propagación de la entidad en las ciudades constituyen una dirección obvia para las futuras investigaciones. Otras áreas comprenden la evaluación de la dinámica de la diseminación en una ciudad con la incorporación de otros medios de transporte y las diferencias sociodemográficas entre viajeros y residentes.

13 - Tolerancia a Solventes en Bacterias: Papel de las Bombas de Salida y Resistencia Cruzada con Antibióticos

International Journal of Antimicrobial Agents 22:211-216, 2003

Las bombas de salida constituyen un mecanismo de defensa bacteriana contra toxas químicas y antibióticos. Su comprensión ayudará a elaborar agentes antimicrobianos más eficaces.

Los microorganismos están sometidos a la acción de químicos ambientales como antibióticos (ATB) naturales producidos por otros microorganismos o detergentes como las sales biliares producidas en el tracto intestinal. Las actividades del ser humano produjeron un número de toxas químicas a partir de las industrias. Además, hay químicos especialmente elaborados para actuar como agentes antimicrobianos, como los ATB sintéticos.

El blanco de los compuestos antimicrobianos puede ser la pared celular, la membrana citoplasmática, o las vías de biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos. De todos modos, las bacterias cuentan con importantes mecanismos de resistencia intrínsecos. Además de la metabolización de los ATB en compuestos no tóxicos o del cambio del sitio de acción, la presencia de bombas de salida con amplia especificidad que reducen la concentración intracelular del ATB a niveles subtóxicos es una de las principales vías de resistencia. Este mecanismo de extrusión de drogas es una de las principales causas de resistencia bacteriana intrínseca a ATB. Algunas cepas son resistentes a agentes antimicrobianos estructuralmente diferentes, como ATB, solventes orgánicos, y biocidas. El abuso de ATB, el uso creciente de agentes biocidas en los hogares, y la emisión de desperdicios tóxicos contribuyen a la aparición de cepas resistentes a drogas y a solventes. En este artículo se revisa la información acumulada acerca de tolerancia microbiana a solventes orgánicos y su relación con la resistencia a ATB.

La toxicidad de un solvente orgánico se evalúa de acuerdo con el logaritmo de su coeficiente de partición en un sistema estándar *n*-octanol/agua ($\log P_{oa}$). Aquellos con $\log P_{oa}$ por encima de 5 son biocompatibles, mientras que los que tienen $\log P_{oa}$ entre 1 y 5 son tóxicos. Las bacterias gramnegativas son un poco más tolerantes que las grampositivas, lo que se debe a que sus membranas externas actúan como una barrera a la penetración de agentes hidrofóbicos.

La acción tóxica de los solventes se debe a su capacidad de acumularse en la membrana citoplasmática, al alterar su estructura y evitar que la célula realice funciones esenciales, y de inhibir las funciones de las proteínas de membrana. Esto llevará a lisis y muerte celular.

Varios mecanismos podrían ser responsables de la tolerancia de los gramnegativos a los solventes. Uno de ellos sería la modificación de las propiedades físicas de las membranas, como el aumento de la rigidez o la disminución de la permeabilidad. Esto se puede realizar por isomerización de ácidos grasos insaturados, modificaciones en los grupos fosfolípidos o lipopolisacáridos, cambios en la hidrofobicidad de la superficie celular, carencia de porina OprF, y alteración de la tasa de recambio de los componentes de membrana. De todos modos, éstos son mecanismos de acción breve y se requieren otros de largo plazo para poder resistir la presencia del solvente.

La extrusión de compuestos tóxicos a través de procesos dependientes de energía es un mecanismo de protección importante, ya que provee un transporte activo a los compuestos deletéreos desde la membrana citoplasmática hacia el medio externo. Esto se realiza gracias a la actividad de proteínas transportadoras de membrana, las bombas de salida de drogas.

Las bombas de salida se pueden dividir en varias familias y tienen funciones metabólicas, lo que se deduce del gran número presente en cada célula y de la extensión del genoma que las codifica.

Todas las bombas de salida identificadas para solventes orgánicos pertenecen a la familia de resistencia a la división celular por nodulación (RDN), que exportan compuestos tóxicos a través de las

membranas interna y externa, en un único paso acoplado a energía. Estas bombas habitualmente constan de tres partes: una proteína transportadora localizada en la membrana citoplasmática (que actúa como bomba de extrusión dependiente de energía), unida a través de una proteína de fusión de membrana a una proteína de membrana externa. Esta última sería el canal que permite la salida del solvente al exterior. La proteína de membrana externa es intercambiable entre diferentes sistemas de extrusión multidroga y se puede unir a diferentes bombas, a diferencia de las proteínas de fusión de membrana, que interactúan específicamente con la proteína transportadora correspondiente.

Algunas bombas de salida actúan con un rango restringido de sustratos, mientras que otras tienen un rango de acción amplio sobre sustratos estructuralmente diferentes. La sobreexpresión del gen *marA*, responsable de la tolerancia a ciclohexano en *E. coli*, produce además tolerancia a diversos ATB.

Se identificaron 3 bombas de salida (MexAB-OprM, MexCD-OprJ, y MexEF-OprN) relacionadas con la tolerancia intrínseca de *P. aeruginosa* a *n*-hexano y *p*-xileno, siendo la primera la más eficiente. La delección del operón *mexA-mexB-oprM* del gen *oprM* produce cepas incapaces de desarrollarse en presencia de estos solventes. Estas 3 bombas de salida también contribuyen a la resistencia intrínseca a ATB en *P. aeruginosa*, lo que demuestra que el mismo sistema de salida puede acomodarse a sustratos estructuralmente diversos. Otros microorganismos tienen diferentes bombas de salida para enfrentar diferentes sustratos tóxicos, como en el caso de *Pseudomonas putida*, que tiene un sistema de salida SrpABC inducido por solventes orgánicos pero no por ATB o metales pesados. La tolerancia a ATB se debe a la presencia de otro sistema de salida, ArpABC. Estas bacterias tienen un efecto aditivo o multiplicado en la resistencia a solventes debido a la combinación de las bombas de salida, como se observó que ocurre en cepas resistentes a ATB.

La tolerancia a ATB y solventes que tiene *E. coli* K-12 se debe principalmente a la bomba de salida AcrAB-TolC, codificada en su cromosoma. A ella se debe la tolerancia que esta cepa presenta a los solventes con log P_{oa} de 3.9-5.5. La acumulación de solventes orgánicos con log P_{oa} de 4.4-5.9 está reducida en 10% a 16% en comparación con las cepas mutantes que carecen de AcrAB o TolC. Este sistema de salida también tiene un importante papel en la resistencia de *E. coli* a biocidas, incluyendo solventes como triclosán y clorhexidina, así como compuestos de amonio cuaternario.

La amplia gama de sustratos extruidos por *E. coli* y *P. aeruginosa* se relaciona con la baja especificidad de las bombas AcrB y MexB. Los sustratos sólo deben tener un residuo hidrofóbico que pueda ser insertado en la bicapa de fosfolípidos.

La extrusión de ATB requiere generalmente un complejo tripartito (MexJK-OprM en *P. aeruginosa*). Pero habría una tercera forma de organización estructural de bombas de salida, además de la bomba de salida tripartita y de la bomba de salida de componente único, que parece ser un sistema que consta de dos componentes. La exposición de *P. aeruginosa* a un biocida como el triclosán selecciona derivados

resistentes a drogas múltiples, incluyendo alta tolerancia a drogas antiseudomonas, lo que demuestra la resistencia cruzada entre ATB y biocidas.

La ausencia de una membrana externa se asocia con la baja tolerancia de las bacterias grampositivas a solventes orgánicos. Si bien la pared de estos microorganismos es generalmente permeable a biocidas se han identificado cepas resistentes a ATB. Este efecto se asocia parcialmente a paredes celulares engrosadas, o al alto contenido de lípidos, como es el caso de las micobacterias. Los principales mecanismos de resistencia de los grampositivos a agentes tóxicos son los cambios en el sitio blanco, destrucción o inactivación de ATB, o salida activa del agente antimicrobiano. Se identificaron varias bombas de salida de ATB en los grampositivos, la mayoría de ellas pertenecientes a la superfamilia facilitante principal (SFP). Recientemente se aisló una cepa de *Bacillus cereus* tolerante a solventes, pero sensible a alcoholes alifáticos. Las células adaptadas al tolueno tienen un mecanismo dependiente de energía, sensible a valinomicina y vanadato, que puede reducir al 50% la concentración de tolueno. La tolerancia a varios ATB es similar cuando se comparan cepas adaptadas y no adaptadas a tolueno.

Recientemente se asoció la resistencia de una cepa de *Listeria monocytogenes* a cloruro de benzalconio, con una bomba de salida que extruye bromuro de etidio en células adaptadas.

Las bombas de salida cumplen un papel importante en la tolerancia a solventes en las bacterias. Estos mecanismos de protección superponen los sustratos con químicos estructuralmente diversos. La comprensión de los mecanismos de resistencia individual y cruzada dará pistas para la elaboración de ATB más eficaces.