

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.

8 - Relación entre Vaginosis Bacteriana y Nacimientos Prematuros

British Journal of General Practice 54(499):119-122 Feb 2004

La vaginosis bacteriana no demostró ser un factor de riesgo importante para los partos prematuros, aunque se asocia con abortos en el segundo trimestre del embarazo.

Los nacimientos prematuros previos a la semana 37 de gestación constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal en los países desarrollados. Se asocian con aproximadamente el 50% de los trastornos neurológicos en la infancia, como parálisis cerebral y ceguera.

Ciertas evidencias hospitalarias demostraron que los nacimientos prematuros tienen lugar más comúnmente en mujeres con vaginosis bacteriana. Esta afección implica un desequilibrio de la flora vaginal normal con mayor crecimiento de bacterias anaerobias como *Gardnerella vaginalis* y pérdida de la flora lactobacilar normal. Se ha sugerido que el riesgo de nacimientos prematuros es mayor cuanto más temprano en el embarazo se diagnostique la vaginosis.

Investigadores del Hospital Escuela de Medicina St. George, de Londres, se propusieron estimar el riesgo relativo de nacimientos prematuros en una cohorte de mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana y sin esta patología.

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte que incluyó pacientes provenientes de dos centros de prácticas médicas generales y cinco clínicas de planificación familiar del sur de Londres. Se analizaron 1 216 mujeres. El diagnóstico de vaginosis bacteriana antes de la semana 10 de gestación se realizó sobre muestras tomadas con hisopos por ellas mismas.

Las mujeres que no tuvieron aborto espontáneo o provocado antes de la semana 16 fueron seguidas a través de un cuestionario confidencial enviado en la semana 16 de gestación y al término del embarazo, a través del cual se las interrogaba sobre la evolución del embarazo. La información de aquellas mujeres que no respondieron el cuestionario se obtuvo a partir de los registros hospitalarios o a través de comunicaciones telefónicas con las pacientes.

La edad media de las mujeres evaluadas fue de 31 años. Ciento cuarenta y cuatro mujeres fueron excluidas del análisis por haber abortado antes de la semana 16 de gestación y en un caso por haber tenido un embarazo ectópico. Finalmente, entre las 1 072

mujeres restantes, se pudo obtener información completa en 937 (87%). Trece por ciento presentaron vaginosis bacteriana y 5% tuvieron partos prematuros espontáneos. El riesgo relativo de nacimientos prematuros en mujeres con vaginosis no fue significativo (0.9). Sin embargo, esta infección bacteriana se asoció significativamente con mayor riesgo de abortos tardíos (entre las semanas 13 y 23 de gestación). A su vez, los partos prematuros no se asociaron con nacimientos prematuros previos, raza negra, edad menor a 20 años, bajo nivel social, estado civil soltero o infecciones por *Chlamydia*; aunque sí fueron más comunes en mujeres que fumaban durante el embarazo.

En conclusión, la vaginosis bacteriana detectada tempranamente en el embarazo no parece favorecer los nacimientos prematuros pero se asocia con mayor riesgo de aborto en el segundo trimestre del embarazo. Los autores consideran que la pesquisa de este tipo de infecciones a través de un método no invasivo en el cual la propia paciente obtiene la muestra sería factible de ser realizado en el ámbito de la atención primaria. Sin embargo, también destacan que aun si se confirmara que el tratamiento de la vaginosis puede reducir el riesgo de evoluciones adversas del embarazo, la pesquisa no se justificaría en una población con baja prevalencia de nacimientos prematuros.

9 - La Infección por *Chlamydia pneumoniae* se Asocia con Mayor Riesgo de Ateroesclerosis

Scandinavian Journal of Infectious Diseases 36(2):119-123, 2004

El ADN de Chlamydia pneumoniae se encontró con mayor frecuencia en pacientes con ateroesclerosis avanzada, lo que sugiere un posible papel de este microorganismo en el desarrollo de esta patología.

La ateroesclerosis coronaria constituye un importante factor de riesgo de mortalidad. Las hipótesis tempranas de una posible asociación entre infecciones

bacterianas o virales latentes y enfermedad coronaria e infarto de miocardio estuvieron apoyadas por evidencias serológicas y por la identificación de ciertas especies patógenas y su ADN en placas de ateroma, e incluían microorganismos como *Chlamydia pneumoniae*, el virus herpes simple tipo I, citomegalovirus y *Helicobacter pylori*.

Se ha especulado sobre el hecho de que la infección podría estimular las células endoteliales y del tejido escamoso e inducir una respuesta inflamatoria que contribuiría con la fisiopatología de la aterosclerosis. Si bien la mayoría de los estudios sobre este tema se centran en *C. pneumoniae*, existen ciertas controversias en los hallazgos en relación con la enfermedad aterosclerótica. Sobre estas bases, investigadores del Instituto Nacional de Investigación en Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares de Teherán, Irán, se propusieron evaluar la presencia de ADN de *C. pneumoniae* en muestras de pacientes con aterosclerosis y correlacionar los hallazgos con las características histológicas del proceso, con los niveles séricos de colesterol-LDL y triglicéridos y otros factores de riesgo.

Se incluyeron en el estudio 196 muestras arteriales de 49 casos de autopsias por muerte cardíaca, 19 mujeres y 30 hombres con una media de edad de 60 años obtenidas en el Centro Médico Forense de Irán. Se analizaron los registros médicos de los pacientes con el fin de identificar síntomas clínicos, características demográficas y factores de riesgo cardiovascular como edad, sexo, el sitio de enfermedad, niveles de colesterol y hábito de fumar. Se incluyeron también 5 pacientes, 2 mujeres y 3 hombres con oclusión arterial coronaria o angina de pecho que fueron sometidos a cirugía vascular reconstructiva o angioplastia coronaria. En estos casos también se obtuvo información sobre factores de riesgo, historia clínica y epidemiología a partir de los registros médicos. Como grupo control se utilizaron 24 casos de autopsias de pacientes con lesiones ateroscleróticas leves. La detección del ADN de *C. pneumoniae* en las muestras se realizó por amplificación en cadena de la polimerasa (PCR).

La presencia de ADN de *C. pneumoniae* se detectó en 16 de 92 (17%) muestras arteriales provenientes de lesiones ateroscleróticas graves y en 3 de 109 (3%) muestras con lesiones ateroscleróticas leves; la diferencia fue significativa. De los 54 casos analizados, 14 (28%) presentaron al menos una muestra vascular positiva para *C. pneumoniae*; 12 de los 14 casos con PCR positiva correspondían a pacientes de más de 60 años. Las muestras utilizadas para control metodológico dieron resultados negativos por PCR. Los niveles de colesterol-LDL y triglicéridos fueron significativamente más bajos en los casos con PCR positiva que en aquellos con PCR negativa. Once de los 14 casos positivos para ADN de *C. pneumoniae* tenían un solo factor de riesgo extra para enfermedad cardiovascular aterosclerótica, mientras que todos los casos con PCR para *C. pneumoniae* negativa presentaban múltiples factores de riesgo aterosclerótico.

Los resultados de este estudio sugieren que la presencia de ADN de *C. pneumoniae* sería un factor

predictor independiente de riesgo aterosclerótico, que puede estar involucrado en el desarrollo fisiopatológico de esta enfermedad, especialmente en aquellos casos sin otros factores de riesgo asociados. Los autores consideran la necesidad de posteriores estudios epidemiológicos para examinar el efecto de la infección por *C. pneumoniae* sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular.

10 - Prevalencia de Proteinuria y Aparición de Enfermedad Renal Crónica en Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Clinical Nephrology 61(1):1-6, 2004

La enfermedad renal crónica surge en una pequeña pero clínicamente importante proporción de enfermos infectados. La prevalencia de proteinuria en el primer estudio de rutina luego del diagnóstico de la infección viral parece ser elevada.

La supervivencia prolongada que se logra con el uso de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) en sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se asoció con un número cada vez más alto de enfermos con enfermedad renal crónica (ERC). La nefropatía asociada con el sida es actualmente la tercera causa de patología renal terminal entre los afroamericanos de 20 a 64 años. A pesar de la disponibilidad de la HAART se estima que la prevalencia de enfermedad renal terminal (ERT) crecerá en forma exponencial. Habitualmente, los pacientes HIV positivos con compromiso renal tienen glomerulopatías, incluso nefropatía asociada al HIV, glomerulonefritis membranoproliferativa asociada con hepatitis, glomerulosclerosis diabética y nefropatía hipertensiva.

Es característico que estos enfermos presenten proteinuria, un fuerte parámetro predictivo de mortalidad global y renal en mujeres infectadas. Existen algunos registros anecdóticos de beneficio a partir de los corticoides e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los cuales podrían retardar la progresión de la enfermedad renal en estos pacientes. Sin embargo, es esencial poder identificar de antemano aquellos enfermos con más riesgo de presentar ERC precoz, de manera tal que el tratamiento pueda iniciarse rápidamente. Empero, la epidemiología básica de la nefropatía asociada con el HIV aún no se ha definido con precisión.

En este trabajo, los autores comunican la prevalencia de proteinuria en una cohorte de enfermos con diagnóstico reciente de infección por HIV en un centro urbano. Asimismo intentan determinar cuáles son los factores que podrían ser de ayuda en la predicción evolutiva.

Los enfermos se identificaron retrospectivamente a partir de la base de datos del *Wishard Memorial Hospital*, primer centro de atención primaria para la población indigente de Indianápolis. Se incluyeron inicialmente todos los sujetos de más de 18 años con enzoinmunoensayo (ELISA) positivo y con confirmación serológica de infección por HIV mediante *Western blot* entre 1990 y 1998. La duplicación del valor de creatinina en suero definió ERC. Se consideró proteinuria la presencia de 1 o más cruces en el primer estudio de orina obtenido luego de la documentación de la infección por HIV. Se excluyeron los análisis con piuria (más de 5 glóbulos blancos por campo de gran aumento) para discriminar proteinuria por patología glomerular de aquella atribuible a causas infecciosas o nefritis intersticial.

Se emplearon métodos estadísticos descriptivos para evaluar el porcentaje de sujetos estudiados con ERC; la incidencia acumulada de ERC fue el número de eventos en relación con el total de la población. Mediante curvas Kaplan-Meier se estimó el porcentaje de sujetos con duplicación del nivel de creatinina en suero al año y a los 5 años de la confirmación serológica de infección. Se tuvieron en cuenta características clínicas y virológicas convencionales.

Se identificaron 639 individuos de al menos 18 años, con diagnóstico de infección HIV-1 entre 1990 y 1998, 514 de los cuales presentaron un nivel de creatinina de 1.5 mg/dl o menos en el momento de la documentación serológica de infección. Treinta y siete de ellos duplicaron la concentración de creatinina durante el período de estudio. Sin embargo, sólo en 10 de ellos, la proteinuria no pudo atribuirse a otras causas (sepsis, hipovolemia, toxicidad por foscarnet, toxicidad por gentamicina y obstrucción ureteral).

El tiempo promedio hasta la duplicación del nivel de creatinina en los 10 individuos evaluados fue de 37 meses, con un rango desde 14 días hasta 70 meses. La incidencia acumulada de ERC en la cohorte total fue de 10/487 (2%) con un índice de 0.031 eventos por 1 000 personas/año de seguimiento. Al año y a los 5 años de observación, el 1% y el 6%, respectivamente, presentaron ERC. En la subpoblación de enfermos de raza negra, la incidencia acumulada fue de 10/255 (4%) con un índice de 0.049 eventos por 1 000 personas/año de seguimiento. En esos momentos de observación, el 1% y el 9% de los sujetos HIV positivos de raza negra presentaron ERC.

La raza negra y el diagnóstico de diabetes, hipertensión o proteinuria fueron parámetros significativamente asociados con la aparición de ERC. La infección simultánea por el virus C de hepatitis alcanzó significación marginal ($p = 0.052$).

Entre los 391 individuos de la cohorte global con referencia de un análisis de orina, 289 no presentaron piuria en forma concomitante. La duración promedio entre la detección de la infección y el momento del primer estudio de orina en los 289 sujetos fue de 33

días. Ochenta y cuatro de los 289 sin piuria concomitante tuvieron una cruz o más de proteínas en orina. El análisis de variables únicas en sujetos con proteinuria no piúrica, la edad avanzada, el sexo masculino, un bajo recuento de linfocitos T CD4+ (por debajo de 400 células por μL), elevada carga viral e hipoalbuminemia fueron variables estadísticamente asociadas con proteinuria. Sin embargo, en el modelo de múltiples variables, sólo la edad en el momento del diagnóstico de infección por HIV (*odds ratio* [OR] de 1.08 por incremento de un año) permaneció con poder estadístico en el modelo de proteinuria no piúrica. El nivel de proteinuria no piúrica se correlacionó en forma sustancial con un bajo recuento basal de CD4+ y con una elevada carga viral.

Debido a que los individuos infectados por HIV tienden a vivir cada vez más, es esperable que la prevalencia de ERC aumente en los años venideros, con sus importantes consecuencias médicas y económicas. Es por ello que se impone comenzar a determinar el verdadero impacto de este problema y reconocer factores que ayuden a predecir cuáles sujetos infectados por el HIV tienen más riesgo de presentar esta complicación. Esta subpoblación podría beneficiarse con terapias específicas. En opinión de los autores, éste es el primer estudio que analiza la prevalencia de la patología en hombres y mujeres HIV positivos.

En esta serie, el 2% de la cohorte global y el 4% de la subpoblación de individuos de raza negra presentaron ERC. El *Women's Interagency HIV Study*, que incluyó más de 2 000 enfermas, también encontró que aproximadamente el 2.1% de esta población femenina presentaba ERC, al emplear el mismo criterio de definición que en el estudio actual. Asimismo, el tiempo promedio de 37 meses hasta la duplicación de los niveles de creatinina en el trabajo actual es similar al del estudio mencionado (36 meses).

La incidencia comparable de ERC entre las poblaciones de ambos estudios sugiere que el sexo en particular no se asocia con declinación de la función renal en individuos infectados por HIV. La raza negra, el diagnóstico de diabetes o de hipertensión y la proteinuria se asociaron con evolución a ERC en esta serie y se sabe, además, que estos factores son predictivos de patología renal y de insuficiencia renal terminal en la población global. Aunque en el trabajo actual no se evaluó la prevalencia de microalbuminuria, otras investigaciones encontraron una prevalencia del 19% al 30%, una cifra considerable. La elevada prevalencia de esta anomalía sugiere que la enfermedad glomerular es común en pacientes infectados por HIV.

En conclusión, afirman los autores, los enfermos HIV positivos tienden a presentar proteinuria en el primer estudio de orina en el transcurso de la evaluación de la enfermedad infecciosa. Estos sujetos, particularmente los de raza negra, hipertensos o diabéticos, están expuestos a más riesgo de desarrollar patología renal. La investigación futura deberá establecer si la detección de proteinuria permitirá adoptar estrategias que puedan reducir la posibilidad de evolución a ERC, finalizan.

11 - El Tamaño y la Movilidad de las Válvulas Afectadas son Factores de Riesgo para Embolias Sistémicas en Casos de Endocarditis Infecciosa

Clinical Microbiology and Infection 10(1):46-53, Ene 2004

La presencia de vegetaciones móviles y de más 10 mm, medidas por ecocardiograma transesofágico, incrementan el riesgo de padecer episodios embólicos.

El pronóstico de la endocarditis infecciosa (EI), aun con tratamiento antibiótico apropiado, es pobre, con índices globales de mortalidad que varían entre 9% y 30%. Las complicaciones que llevan a la muerte son principalmente la insuficiencia cardíaca, la cual representa aproximadamente el 60% de la mortalidad, los accidentes cerebrovasculares causados por embolias, que representan 40% de los casos informados y el 20% de los fallecimientos y la sepsis persistente, aunque en la actualidad esta última es infrecuente. Las embolias, sin importar su localización, pueden requerir cirugía en casos de recurrencias, a pesar del tratamiento apropiado. Sin embargo, en presencia de accidentes cerebrovasculares de origen isquémico, el procedimiento quirúrgico podría acarrear riesgo elevado de hemorragia debido a las medidas de anticoagulación que se necesitan cuando se realiza circulación extracorpórea.

Los autores decidieron realizar un estudio retrospectivo para analizar los factores de riesgo asociados con embolizaciones sistémicas (factores individuales, localización cerebral, tipo de válvula afectada, tratamiento y microorganismo causante) y, en particular, el papel del tamaño y la movilidad de las vegetaciones, y hallaron que ambos factores representan un riesgo más elevado.

En total se incluyeron 80 pacientes, de los cuales el 70% fue de sexo masculino, con una edad media de 65 años y límites entre 20 y 91 años, con EI definida de acuerdo con los criterios de Duke y diagnosticada mediante ecocardiografía transesofágica durante un período comprendido entre 1995 y 2001. El tiempo promedio entre el comienzo presunto de la enfermedad y la instauración de tratamiento antibiótico fue de 45 días, y de 55 días para el inicio de la terapéutica antimicrobiana adecuada.

En el 90% de los casos la endocarditis se produjo sobre una válvula nativa, y el 38% de los casos sufrieron al menos un episodio embólico, definido por la presencia de lesiones de Janeway, infarto de algún órgano (principalmente bazo, cerebro o riñón) o infarto pulmonar en casos de EI en válvulas derechas.

El tamaño promedio de las vegetaciones fue de 9.5 mm, y fue aun mayor en los 7 casos que fallecieron, principalmente a causa de *shock* cardiogénico, aunque no se encontraron correlaciones estadísticas entre la muerte y el tamaño de la vegetación.

Treinta de los casos fueron sometidos a cirugía de

reemplazo valvular, sus principales motivos fueron la destrucción valvular extensa, el *shock* cardiogénico y las vegetaciones grandes.

El cerebro fue el órgano más afectado por los émbolos (34%) seguido por el bazo, piel, riñón, arterias coronarias y pulmones, en orden decreciente. Los émbolos ocurrieron en el 40% de los casos dentro de los 10 días de comienzo de la enfermedad y en el 73% antes del inicio de la antibioticoterapia.

Los patógenos que se hallaron con más frecuencia fueron los estreptococos (59%) y estafilococos (14%), sin evidenciarse correlación entre el tipo de microorganismo y la presencia de episodios embólicos. De aquellos infectados por enterococos, el 33% presentaron embolias, comparados con el 36% de los infectados por estafilococos, 45% por estreptococos y 22% en casos con hemocultivos negativos.

En esta serie investigada, el sexo, la edad, localización y tipo de la válvula afectada, tratamiento antibiótico inicial, evolución de las vegetaciones, su tamaño 4 semanas después de la ecocardiografía inicial y su número no parecieron ser factores de riesgo para episodios embólicos. De acuerdo con el análisis univariado, el principal factor para la presencia de embolias sistémicas fue el tamaño de la vegetación. El riesgo de embolias fue del 57% si la vegetación era mayor a 10 mm y del 22% cuando tuvo menor tamaño.

La movilidad de la vegetación también fue un factor de riesgo: 48% de riesgo de embolia sistémica si la vegetación era móvil contra 9% si era fija. Cuando se realizó un análisis multivariado, solamente la movilidad quedó definida como factor de riesgo, con un valor de *odds ratio* de 10.39.

Según los autores, los datos hallados confirman que la presencia de vegetaciones móviles y de más de 10 mm, medidas por ecocardiograma transesofágico implican riesgo mayor para padecer episodios embólicos, asimismo consideran que es necesario llevar a cabo estudios prospectivos que evalúen el vínculo entre los beneficios y los riesgos de la intervención quirúrgica comparada con la antibioticoterapia precoz en aquellos casos cuyas vegetaciones quedan englobadas dentro de estas categorías.

12 - Formas de Presentación de las Infecciones Urinarias en el Embarazo

American Family Physician 61:713-721 Feb 2000

Las infecciones urinarias en el embarazo se asocian con importante morbilidad maternofetal, por lo que se deben diagnosticar y tratar siempre.

Las infecciones urinarias (IU) son muy habituales, representan aproximadamente el 10% de las consultas realizadas por las mujeres, el 15% de ellas tendrán IU en algún momento de sus vidas. En las mujeres embarazadas, la incidencia de IU puede llegar al 8%. En este artículo se examina la patogénesis y bacteriología de las IU durante el embarazo. Se revisa el diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática, cistitis aguda y pielonefritis, y el problema de las infecciones recurrentes por estreptococos del grupo B.

Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de IU. Con inicio en la semana 6, y con pico entre las semanas 22 y 24, cerca del 90% de las embarazadas presentan dilatación ureteral que permanece hasta el parto (hidronefrosis del embarazo). El aumento del volumen vesical con disminución de su tono, junto con la disminución del tono ureteral, contribuyen a la estasis urinaria y reflujo vesicoureteral. Además, el aumento fisiológico del volumen plasmático durante el embarazo disminuye la concentración urinaria. Cerca del 70% de las embarazadas presentan glucosuria, que favorece el crecimiento bacteriano en la orina. El aumento de los progestágenos y estrógenos urinarios puede disminuir la capacidad del tracto urinario inferior para resistir la invasión bacteriana, lo que puede deberse al menor tono ureteral o al crecimiento selectivo de ciertas cepas.

Los microorganismos responsables de IU durante el embarazo son los mismos que se encuentran en pacientes no embarazadas.

Escherichia coli representa el 80% al 90% de las infecciones. También son comunes otros bacilos gramnegativos como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*.

Bacterias grampositivas como estreptococos del grupo B y *Staphylococcus saprophyticus* son causas menos habituales de IU. Otros organismos menos comunes son enterococos, *Gardnerella vaginalis* y *Ureaplasma urealyticum*.

Las IU tienen tres presentaciones principales, de las que dependen el diagnóstico y el tratamiento. Puede haber bacteriuria importante en pacientes asintomáticas, lo que aumenta el riesgo de pielonefritis. La bacteriuria significativa se define como la presencia de más de 105 unidades formadoras de colonias por ml de orina.

Estudios recientes en mujeres con disuria aguda mostraron la presencia de bacteriuria significativa con menores recuentos de colonias. Esto no se ha

estudiado en mujeres embarazadas y el estándar aceptado continúa siendo el mencionado. La bacteriuria asintomática es común, con una prevalencia del 10% durante el embarazo, por lo que se recomienda su búsqueda de rutina.

La bacteriuria asintomática no tratada puede llevar a cistitis sintomática en cerca del 30% de los casos y a pielonefritis en hasta el 50%. Además se asocia con mayor riesgo de retardo del crecimiento intrauterino y niños de bajo peso al nacer. La prevalencia relativamente alta de bacteriuria asintomática durante el embarazo, las consecuencias que puede tener, junto con la capacidad de evitar secuelas del tratamiento, justifican su búsqueda en mujeres embarazadas.

Se recomienda realizar cultivos de orina en la primera consulta obstétrica o durante las semanas 12 a 16 de gestación, y se debería repetir el cultivo durante el tercer trimestre.

Al tratar este problema es posible disminuir la incidencia de pielonefritis durante el embarazo. En los estudios aleatorizados, el tratamiento de las embarazadas con bacteriuria asintomática disminuyó la incidencia de nacimientos pretérmino y de niños de bajo peso.

Al realizar el análisis de rentabilidad de las evaluaciones de detección de bacteriuria vs. el costo del tratamiento de la pielonefritis se vio una disminución importante del costo total con lo primero (1 605 vs. 2 485 dólares).

La decisión de cómo detectar la existencia de bacteriuria asintomática se basa en el costo del estudio vs. su sensibilidad y especificidad. El *gold standard* para detección de bacteriuria es el cultivo de orina, pero es costoso y demora entre 24 y 48 horas. Se evaluó la precisión de exámenes más rápidos y se vio que si bien eran más rentables, sólo se identificaba la mitad de las pacientes con bacteriuria, en comparación con los cultivos de orina. Estas pruebas tienen mayor porcentaje de falsos negativos y un valor predictivo relativamente pobre, por lo que no son tan útiles.

Se debe tratar a las embarazadas en cuanto se diagnostica la bacteriuria. La elección del antibiótico debe basarse en los gérmenes más habituales, además de ser seguro para la madre y el feto. Históricamente la ampicilina era el antibiótico de elección, pero en los últimos años muchas cepas de *E. coli* se volvieron resistentes. Una buena alternativa es la nitrofurantoína, que logra altas concentraciones en orina.

También se pueden considerar las cefalosporinas, fosfomicina y, durante los dos primeros trimestres, las sulfonamidas. Deben evitarse las fluoroquinolonas y las tetraciclinas. En general basta con 7 a 10 días de tratamiento, algunos profesionales indican tratamientos más breves. Finalizado el tratamiento, se debe repetir el cultivo.

Se diferencia de la bacteriuria asintomática por la presencia de síntomas como disuria, polaquiuria y tenesmo vesical en pacientes afebriles, sin evidencia de enfermedad sistémica. Hasta el 30% de las personas que tienen bacteriuria asintomática presentarán cistitis sintomática.

En las embarazadas el tratamiento se suele iniciar antes de tener los resultados del cultivo. La elección del antibiótico, al igual que en el caso de la bacteriuria asintomática, debe basarse en los organismos más habituales, y se lo cambiará si es necesario al tener el resultado del cultivo y antibiograma. En la población general se vio que un tratamiento de 3 días es igual de efectivo que uno de 7 a 10 días, pero esto no se probó en las embarazadas, y es posible que haya recurrencias.

La pielonefritis aguda durante el embarazo es una enfermedad grave que puede progresar a sepsis y parto prematuro. El diagnóstico se realiza en presencia de bacteriuria acompañada de signos o síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y dolor en los flancos. Pueden o no estar presentes síntomas de infección urinaria baja (polaquiuria, disuria). Se presenta en cerca del 2% de las mujeres embarazadas, y el 23% tendrá una recurrencia.

Es importante el tratamiento precoz y agresivo para prevenir complicaciones. La internación no siempre es necesaria, pero se la indica en caso de signos de sepsis o deshidratación, vómitos, o contracciones.

En estudios comparativos de tratamiento oral ambulatorio vs. endovenoso no se vieron diferencias en los resultados, peso del recién nacido o partos pretérmino. El tratamiento se debe iniciar en forma empírica. La administración parenteral se mantendrá hasta que la paciente esté afebril, lo que suele ocurrir a las 24 a 48 horas. La principal razón de fracaso en el tratamiento es la resistencia al antibiótico. Si continúa la fiebre u otros signos de enfermedad sistémica hay que investigar la existencia de otros factores, como anomalías anatómicas o estructurales, litiasis, abscesos perinefríticos, etc.

Las pruebas diagnósticas incluyen ecografía renal o pielograma intravenoso en caso de infección persistente a pesar del tratamiento apropiado, se debe tener en cuenta que la radiación puede afectar al feto.

La colonización vaginal por estos microorganismos es una de las causas de sepsis neonatal y se asocia con rotura prematura de membranas y parto prematuro. Constituye el 5% de las IU. Las embarazadas con bacteriuria por estreptococos del grupo B deben ser tratadas como portadoras y deben recibir profilaxis con antibióticos durante el parto.

La mayoría de las IU son producidas por bacterias gastrointestinales. Aun con el tratamiento apropiado puede haber reinfección a partir del reservorio rectal. Las IU recurren en cerca del 4% al 5% de los embarazos, con riesgo de pielonefritis.

Una terapia preventiva efectiva en pacientes con recurrencias es una dosis única de cefalexina o nitrofurantoína. Puede ser necesaria la evaluación urológica posparto para descartar anomalías estructurales.

Las complicaciones maternas y fetales de las IU pueden ser graves. El 30% de las pacientes con bacteriuria asintomática no tratada presentarán cistitis aguda, y cerca del 50% tendrán pielonefritis. La bacteriuria asintomática se asocia además con retardo del crecimiento intrauterino y recién nacidos de bajo peso. Las IU se asocian a partos prematuros,

hipertensión en el embarazo, anemia y amnionitis, además de haber riesgo de sepsis urinaria y pielonefritis.

En los recién nacidos, las IU se asocian con sepsis y neumonía, bajo peso al nacer y prematuridad.

13 - Analizan la Asociación entre el Uso de Antibióticos y la Resistencia de Infecciones Estreptocócicas

Emerging Infectious Diseases 10(3):514-517, Mar 2004

El uso de antibióticos por pacientes ambulatorios se correlaciona con la prevalencia de Streptococcus pneumoniae no sensible a penicilina, Streptococcus pneumoniae resistente a macrólidos y Streptococcus pyogenes resistente a macrólidos en 20 países.

En la literatura está bien documentada la tendencia global de resistencia antimicrobiana en aumento, pero con variaciones amplias a niveles nacionales. Una fuerte evidencia apoya la asociación entre el uso de antibióticos y la resistencia en hospitales. En contraste, ha sido más difícil establecer la relación entre el consumo de antibióticos y su resistencia en el ámbito ambulatorio, aunque algunos datos sugieren una correlación directa para infecciones estreptocócicas.

Streptococcus pneumoniae no sensible a penicilina (SPNS) y *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos (SPRM) son marcadores de resistencia a los antimicrobianos utilizados frecuentemente como fármacos de primera línea para infecciones del aparato respiratorio. Aunque hasta el momento nunca se ha observado *Streptococcus pyogenes* resistente a penicilina (SPRP), las tasas en ascenso de resistencia de los estreptococos del grupo A resistentes a los macrólidos (SGARM) plantean problemas clínicos considerables en muchos países. El objetivo propuesto por los autores de este estudio ecológico fue correlacionar el consumo de antibióticos por pacientes ambulatorios con las tasas informadas de SPNS, SPRM y SGARM en 20 países.

Se utilizó un diseño de estudio ecológico que permite la medición del efecto total (individual y a nivel grupal) de la exposición a los antibióticos sobre la resistencia microbiana en estreptococos. Para ello, se eligió SPNS, SPRM y SGARM como organismos indicadores para estos efectos.

Mediante la utilización de Medline, los autores

realizaron una búsqueda sistemática de estudios de vigilancia nacional e internacional publicados en idioma inglés, francés o alemán que reportaran frecuencias proporcionales de SPNS, SPRM y SGARM desde 1994 hasta 2000. Se incluyeron los datos de resistencia representativos provenientes de aquellos países en los cuales se dispuso de datos de venta de antibióticos.

La relación entre el consumo total de antibióticos por pacientes ambulatorios y las tasas de SPNS se analizaron para 20 países: Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Islandia, Italia, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido y Suecia. También se calcularon las relaciones entre la utilización de macrólidos y los SPRM en 16 países (Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Países Bajos, Portugal, Reino Unido y Suecia) y entre el uso de macrólidos y SGARM para 14 países (Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Italia, Países Bajos, Portugal, Reino Unido y Suecia). Para estos análisis de correlación se utilizaron coeficientes de Spearman de dos colas [bilaterales (r)] para correlaciones no paramétricas. El consumo de antibióticos por pacientes ambulatorios se expresó en dosis diarias definidas (DDD) por cada 1 000 habitantes por día, de acuerdo con lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud.

El uso total de antibióticos ambulatorios varió desde 9.0 DDD/1 000 habitantes por día en los Países Bajos hasta 36.5 DDD/1 000 habitantes/día en Francia. La utilización de macrólidos varió desde 1.0 DDD/1 000 habitantes/día en Suecia hasta 6.0 DDD/1 000 habitantes/día en Francia. La prevalencia promedio de SPNS también mostró diferencias marcadas, ya que fue menor en países de Escandinavia (1% en Noruega, 2% en Dinamarca, 4% en Suecia) y en los Países Bajos (1%); de nivel medio en Alemania (7%), Reino Unido (11%), Austria (12%), Bélgica e Italia (ambos con 13%); y alta en Portugal (29%), Grecia (31%), Estados Unidos (34%), Francia (43%) y España (50%). La prevalencia de SPRM fue baja en Escandinavia y en los Países Bajos (3% a 5%), de nivel medio en Alemania y Portugal (ambos en el 9%), y elevada en Bélgica (43%), España (36%) y Francia (53%). Los SGARM estuvieron distribuidos en un patrón similar, los países de Europa del Norte informaron niveles bajos (0 a 4%) y Grecia, España e Italia, los valores más elevados (29% a 38%). El uso total de antibióticos y la prevalencia de SPNS estuvieron correlacionados en forma significativa ($r = 0.75$; $p < 0.001$), así como lo estuvieron el uso de macrólidos y la prevalencia de SGARM ($r = 0.71$; $p = 0.004$).

Este informe correlaciona datos a nivel nacional y ambulatorio acerca del uso de antibióticos con la prevalencia de neumococos y *Streptococcus pyogenes* resistentes en Europa, América del Norte y Australia. El diseño de estudio ecológico elegido permitió a los autores evaluar el efecto del consumo de antibióticos sobre los índices de resistencia. Se documentó una fuerte relación entre el volumen total de consumo de

antibióticos y la prevalencia de SPNS. Existió además una relación casi lineal entre la utilización de macrólidos y la proporción de SPRM, un hallazgo biológicamente verosímil que pudo ser documentado previamente en menor escala. Una relación más débil, pero también significativa se encontró para SGARM.

Los investigadores encontraron grandes diferencias en las tasas de resistencia, aun entre países vecinos. Una variedad de factores pueden ser responsables de esta observación, pero la presión selectiva ejercida por el uso inapropiado de antimicrobianos es probablemente el más importante.

El uso de antibióticos ejerce presión selectiva sobre la resistencia en patógenos respiratorios mediante diversas vías. Cualquier tipo de tratamiento reciente (no solamente con agentes betalactámicos) puede seleccionar SPNS a través de la inhibición de la flora comensal sensible y de la erradicación de neumococos sensibles a la penicilina, promoviendo en forma indirecta la transmisión de SPNS e incrementando su prevalencia en una comunidad o país. Sin embargo, es poco claro si la disminución del uso de antibióticos en una comunidad tendrá un impacto sostenido sobre las tasas de resistencia.

Los autores reconocen que este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, los datos de ventas de antibióticos no pueden utilizarse como sinónimos de exposición a sin resaltar el problema del cumplimiento del paciente, la cual es muy difícil de cuantificar. Sin embargo, en casos de baja adhesión, los antibióticos pueden usarse más tardíamente, y esta automedicación puede también contribuir a la resistencia. En segundo término, se encuentran típicamente grandes variaciones en la resistencia, que depende del grupo etario examinado; debido al diseño de estudio elegido los autores no pudieron tomar en cuenta estas diferencias. En tercer lugar, no se pudo identificar un estudio de vigilancia que aportase datos suficientes sobre los índices de resistencia a nivel nacional para todos los países. De esta manera, se halló una heterogeneidad considerable en la calidad y las características de los estudios incluidos, se intentó disminuir al mínimo este sesgo mediante la exclusión de publicaciones que no cumplieron con estándares determinados. En cuarto lugar, el tipo y número de microorganismos probados varió ampliamente, por los que el sesgo del muestreo pudo haber influido los resultados de este estudio.

Para los autores, los datos presentados en esta investigación de tipo ecológica sugieren una asociación importante entre el consumo de antibióticos y la resistencia en infecciones estreptocócicas y brinda apoyo a la validez de los esfuerzos por parte de organizaciones profesionales para desalentar la sobreutilización de antibióticos en la comunidad.