

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 - Detección del ARN del Virus de la Hepatitis C Mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Ovocitos Humanos con Zona Pelúcida Intacta Provenientes de Mujeres Infechadas para su Empleo en Técnicas de Reproducción Asistida

Papaxanthos-Roche A, Trimoulet P, Commemnges-Ducos M y colaboradores

Laboratoire de Biologie de la Reproduction, Maternité Pellegrin;
Laboratoire de Virologie and Service de Gynécologie-Obstétrique,
Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Pellegrin, Burdeos, Francia

[PCR-Detected Hepatitis C Virus RNA Associated with Human Zona-Intact Oocytes Collected from Infected Women for ART]

Human Reproduction 19(5):1170-1175, May 2004

En las mujeres infectadas por el virus de la hepatitis C sometidas a técnicas de reproducción asistida es necesario establecer el riesgo de contaminación viral de óvulos y embriones.

La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C (HCV) en la población general conlleva problemas de seguridad respecto de la tecnología de reproducción asistida. La manipulación de los fluidos corporales, gametos o embriones posiblemente infectados expone a técnicos, parejas y gametos no infectados al riesgo de infección por el HCV. Cuando la mujer está infectada, la probabilidad de transmisión vertical del HCV en las gestaciones espontáneas varía entre el 5% y 10%, especialmente cuando la viremia es importante (más de 10^6 copias/ml). La transmisión se produciría durante el período perinatal cuando el feto se expone a la sangre materna y a las secreciones vaginales en el momento del parto. Sin embargo, todavía se desconoce si existe riesgo excesivo de transmisión vertical del virus mediante las técnicas de reproducción asistida en la mujer infértil infectada.

Aunque numerosos estudios demostraron la presencia del patógeno en el fluido folicular, todavía se desconoce el riesgo de contaminación de los ovocitos. De hecho, pocos estudios evaluaron el riesgo de que óvulos y embriones estén contaminados. En la presente experiencia los autores estudiaron la susceptibilidad de los ovocitos provenientes de mujeres con viremia por HCV a la contaminación durante la fertilización asistida con el objetivo de evaluar el riesgo en óvulos y embriones destinados para fertilización *in vitro*, inyección intracitoplasmática de

espermatozoides, criopreservación o donación.

Ocho parejas infértiles fueron sometidas a procedimientos de reproducción asistida. Las mujeres presentaban infección crónica por HCV con anticuerpos anti-HCV y ARN viral detectables, y no habían recibido tratamiento antiviral durante 4 meses. La presencia de ARN viral en 24 ovocitos no fertilizados con zona pelúcida intacta provenientes de mujeres infectadas y de 30 óvulos proporcionadas por pacientes no infectadas fue determinada mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-RT). Para validar la detección del ARN viral en los ovocitos también se incluyeron en el análisis 20 óvulos de mujeres no infectadas que fueron artificialmente contaminados con muestras de plasma con ARN viral (50 a 500 000 UI/ml). El análisis también comprendió la detección del contenido de ARN viral en las muestras de plasma y de líquido folicular.

Los 20 óvulos expuestos artificialmente al plasma con ARN viral fueron positivos para todas las diluciones evaluadas, con variaciones de acuerdo con la carga viral. Por otra parte, el virus no fue detectado en los ovocitos provenientes de las mujeres no infectadas (controles negativos). De los 45 óvulos provenientes de las pacientes infectadas se obtuvieron 21 embriones, 17 de los cuales fueron depositados en el útero en 9 transferencias que produjeron 2 gestaciones. Una de las embarazadas experimentó un aborto, mientras que en el producto de la otra gestación no se detectó el ARN viral a los 3 meses de vida. Por otra parte, en el 70.8% de los óvulos no fertilizados evaluados se detectó ARN de HCV. Las cargas virales variaron entre 4 405 y 1 456 751 UI/ml en el plasma y entre 2 030 y 122 524 UI/ml en las muestras de líquido folicular. Los resultados positivos de los óvulos no reflejaron la carga viral en el líquido folicular correspondiente. Los autores no pudieron establecer un vínculo entre el aspecto del líquido folicular y la asociación del virus con el ovocito. Por otra parte, 6 de los 7 óvulos sin ARN viral evidenciaron líquido folicular ARN HCV positivo.

El presente trabajo es la primera experiencia que comprobó la detección del virus de la hepatitis C en ovocitos con zona pelúcida intacta proveniente de mujeres con viremia. La zona pelúcida podría actuar como barrera protectora frente a la contaminación viral. La ultraestructura de la zona de ovocitos maduros revela poros en la superficie externa y canales que disminuyen su diámetro centripetamente que impiden el ingreso de virus hasta las capas más internas. Debido a la estructura de la zona pelúcida, el virus probablemente sea detenido en los poros de sus capas más externas. Sin embargo, las técnicas de reproducción asistida podrían producir anomalías en esa zona y facilitar el ingreso del virus.

Se desconoce la capacidad del patógeno para atravesar esta barrera y llegar hasta el citoplasma del

óvulo o a las células embrionarias. Los autores consideran que en el caso de mujeres infectadas por HCV sometidas a técnicas de reproducción asistida se requiere mayor profundización en su evaluación para establecer el riesgo de contaminación viral a los que están expuestos óvulos y embriones. Estas medidas permitirán instituir medidas de seguridad adecuadas para su manipulación, criopreservación y donación.

8 - La Participación de Estreptococos de los Grupos C y G en la Faringitis Aguda en Niños

Zaoutis T, Attia M, Gross R, Klein J

Department of Pediatrics, Division of Emergency Medicine, Alfred I. DuPont Hospital for Children, Wilmington, EE.UU.

[The Role of Group C and Group G Streptococci in Acute Pharyngitis in Children]

Clinical Microbiology and Infection 10(1):37-40 Ene 2004

La tasa de aislamiento de estos microorganismos en pacientes pediátricos con faringitis aguda fue baja, lo que demuestra que serían patógenos inusuales en esta afección.

Ciertos estreptococos no pertenecientes al típico betahemolítico del grupo A, particularmente los estreptococos de los grupos C (EGC) y G (EGG) han sido implicados como agentes causales de faringitis en niños y adultos. Estos microorganismos han sido particularmente responsables de brotes epidémicos de faringitis, generalmente de transmisión alimentaria. Sin embargo, su importancia como responsables de faringitis agudas esporádicas es incierta.

Además de la clasificación de Lancefield por el grupo de hidratos de carbono, estos estreptococos se pueden diferenciar morfológicamente como formadores de colonias grandes o pequeñas en el medio agar sangre de oveja. Los EGC y EGG formadores de colonias grandes están ampliamente relacionados y se los denomina "tipo pyogenes" porque comparten factores de virulencia con el *S. pyogenes* grupo A; mientras que las cepas formadoras de colonias pequeñas no se consideran significativamente asociadas a faringitis sino que se asocian más con bacteriemias y formación de abscesos.

Sobre estas bases, investigadores del Departamento de Pediatría del Hospital de Pediatría Alfred I. DuPont, de Wilmington, EE.UU., se propusieron evaluar la participación de los EGC y EGG con fenotipo formador de colonias grandes en el desarrollo de faringitis agudas esporádicas en niños. Para ello realizaron un

estudio transversal prospectivo que evaluó 2 085 pacientes de entre 6 meses y 18 años que se presentaron con faringitis en el servicio de emergencias del hospital, en un período de un año. Se incluyeron también 194 pacientes pediátricos que se presentaron durante el mismo lapso con síntomas que no involucraban el tracto respiratorio (laceraciones o heridas musculoesqueléticas). Se obtuvieron muestras de hisopado de fauces por la técnica estándar de referencia y se sembraron en agar selectivo para estreptococos. Se realizó la clasificación de Lancefield y la identificación de especie sobre todas las colonias betahemolíticas aisladas.

La tasa de aislamiento de estreptococos betahemolíticos distintos del grupo A fue de 17.7% (370/2 085) entre los pacientes con faringitis y de 9.8% (19/194) entre los controles. En total se obtuvieron 65 (3%) cepas de EGC y EGG con fenotipo formador de colonias grandes a partir de pacientes con faringitis, la mitad (3, 1.5%) a partir del grupo control, aunque la diferencia no fue significativa. Por otro lado, el estreptococo betahemolítico grupo A fue aislado a partir de 455 (21.8%) pacientes con faringitis y de un número significativamente menor 29 (14.9%) de controles.

La baja tasa de aislamiento de EGC y EGG formadores de colonias grandes a partir de pacientes pediátricos con faringitis aguda esporádica sugiere que este microorganismo patógeno raramente podría ser causante de esta enfermedad.

9 - Manejo de las Infecciones Urinarias en Atención Primaria: Estudio de Diagnóstico y Prescripción, de 1 Semana de Duración, Repetido en Cinco Condados de Suecia en 2000 y 2002

André M, Mölsted S, Stalsby Lundborg C y colaboradores

Centre for Clinical Research, Division of Medicine and Care, Faculty of Health Sciences, Linköping, Suecia

[Management of Urinary Tract Infections in Primary Care: A Repeated 1-Week Diagnosis-Prescribing Study in Five Counties in Sweden in 2000 and 2002]

Scandinavian Journal of Infectious Diseases 36(2):134-138, 2004

Los resultados de este estudio destacan la necesidad de actualizar las normas para el manejo de las infecciones del tracto urinario inferior en la práctica médica.

Entre las mujeres, las infecciones del tracto urinario (ITU) son problemas comunes, ya que la incidencia estimada es de 0.5 a 0.7 episodios por año y por

persona entre los 18 y 40 años de edad. De todas las consultas por ITU en mujeres, el 90% son ITU bajo no complicadas y el 5% ITU superior.

El patógeno más importante que provoca ITU en atención primaria es *Escherichia coli*; en las últimas décadas varios estudios informaron incremento de su resistencia para trimetoprima, aminopenicilinas y quinolonas, particularmente en el sur de Europa, aunque también en los países nórdicos. Para reducir el riesgo de resistencia en Suecia se recomendó durante mucho tiempo variar el tratamiento antibiótico para las ITU bajo entre las drogas de primera línea, como pivmecilinam, trimetoprima, nitrofurantoína y cefadroxil/cefalexina. Las quinolonas no se recomiendan actualmente debido al aumento de la resistencia y deberían ser reservadas para los casos más complicados.

Internacionalmente se ha cuestionado si el empleo de elementos diagnósticos es necesario para la detección de ITU bajo, o si son suficientes los antecedentes médicos relevantes junto con síntomas típicos. En Suecia se recomiendan las pruebas diagnósticas para todos los pacientes con síntomas de ITU con el objetivo de evitar los tratamientos antibióticos innecesarios.

El estudio, prospectivo, fue llevado a cabo en forma simultánea en 5 condados durante 1 semana, en noviembre de 2000 y de 2002. La población de los condados participantes (1 290 005 habitantes en diciembre de 2000) fue seleccionada por reflejar el promedio nacional de empleo de antibióticos, que incluyó 155 centros de atención primaria en 2000 y 140 en 2002, con aproximadamente 600 médicos participantes.

Se les solicitó a los médicos que completaran un cuestionario con la información de todos los pacientes con síntomas de infecciones del tracto respiratorio, ITU, de la piel y de los tejidos blandos, y otras infecciones. Además se especificó edad, sexo, duración de los síntomas y el empleo de pruebas diagnósticas; en los casos en que se prescribió un antibiótico de uso sistémico, se consignaron el tipo y la duración del tratamiento antibiótico.

Se utilizó la prueba de chi cuadrado para establecer la significación de las diferencias en relación con la elección de los antibióticos y la extensión del tratamiento.

Durante las semanas estudiadas, en 2000 y en 2002, se categorizaron como ITU 1 564 consultas. De dichas consultas, 74% fueron registradas como ITU bajo y 14% como infecciones recurrentes. Globalmente el 85% de los pacientes eran de sexo femenino y en total 1 441 (92%) fueron tratados con antibióticos. Más del 90% de los pacientes tenían 15 o más años de edad y el 15% eran varones. La uretritis fue el diagnóstico más común entre pacientes menores de 25 años, y las infecciones recurrentes del tracto urinario lo fueron entre pacientes mayores de 64 años.

Para las mujeres con diagnóstico de ITU bajo o infecciones recurrentes, el antibiótico más comúnmente prescrito fue trimetoprima, seguido por pivmecilinam y una quinolona. Entre los hombres el antibiótico más común fue una quinolona, seguido por pivmecilinam y trimetoprima. Las quinolonas fueron también el antibiótico más común para los pacientes con diagnóstico de ITU superior, independientemente del sexo. La mayoría de los pacientes (79%) recibieron tratamiento durante 7 a 10 días. La duración del

tratamiento fue mayor en mujeres con ITU recurrentes en comparación con el tratamiento de las ITU bajo.

Entre los 123 niños menores de 15 años, al 67% se les diagnosticaron ITU bajo; al 15% uretritis; 9%, ITU recurrentes, y 9% ITU superior. A casi todos los niños se les hicieron análisis de orina, y en total el 75% de ellos se trataron con antibióticos. Si el niño tenía diagnóstico de ITU bajo o infección recurrente, la trimetoprima fue el antibiótico más frecuentemente prescrito (37%), seguido por nitrofurantoína y pivmecilinam.

El uso de las pruebas de diagnóstico se repartió equitativamente en forma independiente de la edad y del sexo, excepto para la prueba de la proteína C-reactiva, que fue empleada más frecuentemente entre los hombres que entre las mujeres (27% versus 13%). La proteína C-reactiva se analizó en el 15% de los individuos, y fue ≤ 50 en 174 pacientes y > 50 en 67 de ellos, entre los cuales el 75% tuvieron diagnóstico de ITU superior.

En los 330 casos en que se efectuó análisis de orina, al 90% de los pacientes se les prescribieron antibióticos, lo que estuvo en concordancia con el número de pacientes al que no se le efectuó cultivo de orina. Los cultivos de orina se realizaron en 34% de los hombres con ITU bajo; en 26% y 41% de mujeres y hombres, respectivamente, con ITU recurrente, y en aproximadamente 30% de los pacientes con ITU superior. Las pruebas diagnósticas más comunes fueron la de nitrito y la de leucoesterasa. Entre las mujeres < 15 años con diagnóstico de ITU bajo e infección recurrente, solamente el 9% fueron examinadas mediante microscopía urinaria y la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento antibiótico aunque todas las pruebas fueran negativas.

Durante las semanas estudiadas se registraron 1 564 consultas por ITU en atención primaria, el 85% de las visitas fueron de mujeres, y el 74% de todas las consultas se diagnosticaron como ITU bajo. Una o más de las pruebas diagnósticas se efectuaron en el 98% de las mujeres con sospecha de ITU bajo o de infección recurrente, y al 95% se les prescribieron antibióticos. El antibiótico prescrito más frecuentemente en ITU bajo fue trimetoprima, seguido por pivmecilinam y una quinolona. Entre 2000 y 2002 se observó incremento en la prescripción de nitrofurantoína y disminución de la de quinolonas en mujeres con diagnóstico de ITU bajo o recurrentes. La duración del tratamiento fue principalmente de 7 días, si bien la indicación de 3 días de trimetoprima se incrementó con el curso de los años. Los niños constituyeron solamente una pequeña parte de las consultas y sólo 15 de ellos fueron derivados a un hospital.

En Suecia las pruebas diagnósticas se recomiendan en todos los casos de sospecha de ITU para aumentar la seguridad del diagnóstico y reducir el empleo de los antibióticos. Pivmecilinam, trimetoprima, nitrofurantoína o una cefalosporina son los recomendados como primera elección para el tratamiento de ITU en las mujeres, y las quinolonas solamente en casos seleccionados de ITU recurrentes, así como nitrofurantoína o cefalosporinas durante el embarazo. En 2000 las quinolonas se empleaban en 21% de las

pacientes con diagnóstico de ITU bajo, y en 2002 su uso para esa indicación había disminuido. Esto podría ser el resultado de continuos esfuerzos locales llevados a cabo por grupos y comités terapéuticos para aumentar la aceptación a los antibióticos recomendados. De todas maneras, debido a la falta de un grupo control, no es posible evaluar si existe relación causal.

Si bien las acciones educativas con el objetivo de cambiar la elección de las drogas prescritas ha sido exitosa, el cambio de los hábitos y de las rutinas de práctica constituyen un desafío, ilustrado por las dificultades experimentadas en Noruega, comentan los autores, cuando se implementaron recomendaciones para el tratamiento empírico. Sin embargo, las mujeres con síntomas de ITU bajo constituyen un grupo de pacientes para las cuales es posible determinar claros valores de corte y protocolos.

En conclusión, agregan los autores, el ensayo indica un cambio en la prescripción antibiótica con mejorada aceptación de las recomendaciones nacionales. Las nuevas evidencias desafían las recomendaciones actuales concernientes al empleo de las pruebas diagnósticas, incluyendo el momento en el cual efectuar el cultivo de orina. Las normas actuales datan de 1990, y el presente ensayo evidencia la necesidad de actualizar e implementar activamente las normas para optimizar el tratamiento de la ITU en la práctica médica.

10 - Patógenos Atípicos como Causa de Infecciones Respiratorias en Pacientes Ambulatorios

Schneeberger PM, Dorigo-Zetsma JW, Van der Zee A y colaboradores

Laboratory of Medical Microbiology Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch, Países Bajos

[Diagnosis of Atypical Pathogens in Patients Hospitalized with Community-acquired Respiratory Infection]

Scandinavian Journal of Infectious Diseases 36(4):269-273, 2004

Se diagnosticaron microorganismos como Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae y Legionella pneumophila en un porcentaje significativo de pacientes internados por infecciones respiratorias adquiridas en forma ambulatoria; los autores resaltan la necesidad de pesquisar estos patógenos atípicos.

Las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad son causadas por una gran diversidad de microorganismos. Desde el punto de vista clínico es

difícil hacer una distinción entre los distintos agentes. La detección de distintos tipos de patógenos depende de la muestra obtenida y de la técnica empleada. Los métodos estándar de cultivo generalmente permiten identificar los microorganismos más comunes. Sin embargo, para patógenos difíciles de cultivar como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, el diagnóstico se basa principalmente en la serología y requiere muestras pareadas para detectar un aumento en el título de anticuerpos o la detección temprana de IgM específica. Un diagnóstico más rápido se puede obtener mediante técnicas de biología molecular como la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El objetivo de los investigadores del Laboratorio de Microbiología Médica Jeroen Bosch Ziekenhuis, de Holanda, fue determinar la proporción de patógenos respiratorios atípicos en pacientes hospitalizados por infecciones respiratorias con el fin de analizar si se justifica utilizar técnicas de diagnóstico más complejas en este tipo de pacientes.

Entre septiembre de 1997 y mayo de 1999 se incluyeron en el estudio 159 pacientes (57% de hombres) con una mediana de edad de 55 años, admitidos en tres hospitales regionales por infecciones respiratorias adquiridas en forma ambulatoria. El diagnóstico microbiológico de patógenos atípicos como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila* fue realizado por PCR a partir de muestras de hisopado de fauces, de esputo o de lavado broncoalveolar. Conjuntamente se detectaron por esta técnica otras especies de *Legionella* no *pneumophila*. Se obtuvieron además dos muestras de suero en las que se analizó la presencia de anticuerpos específicos para *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*.

En total se detectaron cepas de estos microorganismos atípicos en 27 pacientes (17%). En 19 casos (12%) se registró infección por cepas de *M. pneumoniae* de las cuales sólo 7 fueron positivas por PCR; en 5 (3%) por *C. pneumoniae* (ninguna fue positiva por PCR); y en 4 (2.5%) por *L. pneumophila* (4 positivas por PCR). En 42 pacientes (34%) los ensayos microbiológicos de rutina revelaron agentes etiológicos comunes; los más frecuentes fueron *Streptococcus pneumoniae* (n = 18), *Haemophilus influenzae* (n = 17), bacilos gramnegativos (n = 13), *Moraxella catarrhalis* (n = 6) y *Staphylococcus aureus* (n = 6). En 13 pacientes se aisló más de un patógeno. Los patógenos atípicos fueron más frecuentes en los pacientes más jóvenes (de 0 a 18 años) y menos frecuentes en los pacientes con clínica característica de neumonía atípica. Especies de *Legionella* no *pneumophila* se obtuvieron en 13 pacientes (8%) y en 6 pacientes se las aisló en combinación con otro microorganismo.

Este estudio refleja que un porcentaje importante de pacientes presentaron infecciones respiratorias por patógenos atípicos que no fueron sospechados por la clínica. Sólo en el caso de *L. pneumophila* la PCR fue suficientemente sensible para detectar la infección en todos los casos, mientras que en el caso de los otros dos microorganismos atípicos la PCR no demostró tener ventajas sobre la serología para realizar el diagnóstico. Los autores concluyen enfatizando la

necesidad de pesquisar estos patógenos en pacientes internados por neumonías adquiridas en forma ambulatoria combinando técnicas moleculares y serológicas con las de cultivo habitualmente empleadas.

11 - Papel de los Virus Herpes Humanos 6 y 7 en la Patogénesis de la Pitiriasis Rosada

Yıldırım M, Aridogan B, Baysal V e Inaloz H

Department of Dermatology, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, University of Suleyman Demirel Faculty of Medicine, Isparta; Department of Dermatology, University of Gaziantep Faculty of Medicine, Gaziantep, Turquía

[The Role of Human Herpes Virus 6 and 7 in the Pathogenesis of Pityriasis rosea]

International Journal of Clinical Practice 58(2):119-121, Feb 2004

En este estudio no se pudo encontrar relación significativa entre la infección por los virus herpes humanos 6 y 7 y la pitiriasis rosada.

La pitiriasis rosada es un enfermedad cutánea frecuente que tiene presentación de tipo papuloescamosa autolimitada. Por lo general tiene lugar una vez en la vida, durante la segunda o la tercera décadas. Se puede observar la regresión espontánea de los cambios cutáneos dentro de las 6 a 12 semanas sin realizar ningún tratamiento. Las recurrencias aparecen generalmente durante los períodos de inmunosupresión.

La asociación con algunos síntomas prodrómicos (cefalea, fatiga, vómitos y diarrea), la aparición en grupos familiares y la frecuencia durante la primavera y el otoño han sugerido una patogénesis de tipo viral para la pitiriasis rosada. Se han propuesto distintos agentes infecciosos, aunque la etiología todavía no se conoce.

Los virus herpes humanos 6 y 7 (HHV-6 y HHV-7, respectivamente) fueron descubiertos durante las últimas décadas. Son miembros de la familia Herpesviridae y están íntimamente relacionados con el citomegalovirus. El HHV-7 es considerado el agente causal en una variedad de erupciones maculopapulares en niños. Los estudios seroepidemiológicos mostraron que la infección por HHV-7 se produce en un período precoz de la vida pero en forma más tardía que la infección por HHV-6.

Existen resultados contradictorios acerca de la detección de estos virus en pitiriasis rosada, por lo cual el objetivo de este estudio fue investigar su asociación con la pitiriasis rosada.

Se obtuvieron muestras de sangre de 35 pacientes con pitiriasis rosada luego de su diagnóstico, el cual se basó en la consideración de sus características clínicas. Este diagnóstico fue realizado por dos dermatólogos, y solamente se incluyeron pacientes con pitiriasis rosada típica. El suero de estos 35 pacientes junto con el de 30 personas sanas fue recolectado y conservado a -80°C en el laboratorio del Departamento de Microbiología.

Se utilizó un prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFA) para la detección de anticuerpos contra HHV-6 y HHV-7. El ensayo IFA se utilizó para la obtención de títulos de IgG para estos virus. Para la serología específica para HHV-7 se utilizaron células Sup-T₁ infectadas por HHV-7.

El tratamiento de los pacientes fue exitoso con diferentes metodologías, como cremas con corticosteroides tópicos, emolientes, antihistamínicos o radiación ultravioleta B.

El análisis estadístico se realizó con el empleo de la prueba-t.

Los pacientes estudiados incluyeron 18 hombres y 17 mujeres, de entre 17 y 41 años, con una media de edad de 27.14 ± 6.11 , y el grupo control quedó formado por 16 hombres y 14 mujeres, de entre 16 y 39 años, con una media de edad de 25.12 ± 6.03 años.

Cuatro pacientes (11.42%) tuvieron títulos positivos de anticuerpos para HHV-6 y solamente dos de cuatro (5.71%) para HHV-7. Durante el seguimiento se obtuvieron muestras de sangre a los dos meses para una nueva determinación de anticuerpos para HHV-6 y HHV-7 en cuatro pacientes. En dos se pudo demostrar tanto la infección por HHV-6 como por HHV-7 por el título de anticuerpos de 1:640 y 1:1 280 para HHV-6 y de 1:160 y 1:320 para HHV-7 al momento del ingreso. Los títulos de anticuerpos para HHV-6 fueron de 1:160 y 1:320, respectivamente, en dos pacientes que no presentaban anticuerpos para el HHV-7.

Además se hallaron títulos de anticuerpos positivos para HHV-6 en dos voluntarios sanos. La razón de seropositividad no fue significativa desde el punto de vista estadístico entre los pacientes y los voluntarios ($p > 0.05$).

El virus HHV-6 fue descubierto en 1986 y el HHV-7, en 1990. Permanecen en estado de latencia de acuerdo con el estado inmunológico del huésped. Ambos se aislaron a partir de linfocitos CD4+ cuando fueron cultivados a partir de un individuo sano en condiciones que condujeron a la activación de células T. La prevalencia de HHV-6, de acuerdo con lo determinado mediante serología, es superior al 90% en los adultos. El HHV-7 tiene secuencia homóloga limitada con HHV-6 y fue recuperado de la saliva y de las células mononucleares periféricas de niños y de adultos sanos y enfermos.

En este estudio, los autores determinaron únicamente los títulos de anticuerpos IgG, ya que la detección de IgM es problemática, en particular dado que el 5% de la población es positiva en algún momento. Se hallaron títulos elevados de anticuerpos anti-HHV-6 sólo en cuatro pacientes (1:640, 1:160, 1: 1 280 y 1:320) e IgG anti-HHV-7 en dos de cuatro casos. Dos meses después, no se observó un

incremento significativo en los títulos de IgG de estos pacientes, lo que sugiere que en estos casos no se observó reactivación de la infección. Los títulos de los anticuerpos IgG anti-HHV-6 y anti-HHV-7 de todos los pacientes estudiados no fueron más elevados que los hallados en personas sanas.

No se pudo observar una relación directa entre la infección por HHV-6, HHV-7 y pitiriasis rosada en este estudio. Estos resultados apoyan los datos hallados en investigaciones previas. Sin embargo, el tiempo de la recolección de las muestras durante la fase aguda es un problema importante para la detección de los virus herpes. Más aun, el probable papel de diferentes virus en la etiopatogénesis de la pitiriasis rosada no puede descartarse. Investigaciones adicionales, tanto mediante aislamiento viral como por serología, son necesarias para investigar el agente causal de la pitiriasis rosada.

12 - Esteroides en Adultos con Meningitis Bacteriana Aguda: Revisión Sistemática

Van de Beek D, De Gans J, McIntyre P y colaboradores

Department of Neurology, Academic Medical Centre University of Amsterdam, Países Bajos; All India Institute of Medical Sciences, Neurosciences Centre, Nueva Delhi, India; National Centre for Immunisation Research and Surveillance of Vaccine Preventable Diseases, University of Sydney, Australia

[*Steroids in Adults with Acute Bacterial Meningitis: A Systematic Review*]

The Lancet Infectious Diseases 4(3):139-143, Mar 2004

Ya que el tratamiento con esteroides reduce la mortalidad y las secuelas neurológicas en pacientes adultos con meningitis bacteriana, su empleo rutinario junto con la primera dosis de antibióticos está justificado en la mayoría de estos pacientes en los cuales se sospecha meningitis aguda adquirida en la comunidad.

Los agentes causantes de meningitis bacteriana más frecuentes en la adultez son *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, los cuales representan entre 80% y 85% de todos los casos. Los índices de mortalidad en pacientes con meningitis causada por estos patógenos son 10% y 26%, respectivamente. Además, los adultos con buena recuperación luego de padecer meningitis neumocócica tienen un riesgo considerable de anormalidades neuropsicológicas.

En estudios experimentales, los resultados se correlacionan con la intensidad de la respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo. Ya que el tratamiento con esteroides reduce esta inflamación, en varios ensayos clínicos se evaluó su uso como

adyuvante en pacientes pediátricos, aunque los hallazgos no apuntaron de modo inequívoco a un efecto beneficioso. Un metaanálisis realizado en 1997 sobre ensayos controlados y aleatorizados mostró un efecto beneficioso del tratamiento con esteroides sobre la pérdida grave de la audición en niños con meningitis por *Haemophilus influenzae* de tipo b. Una revisión de la base de datos *Cochrane* mostró un efecto beneficioso sobre la pérdida de audición grave en niños afectados por este microorganismo, así como en las meningitis causadas por otros agentes bacterianos.

Los resultados provenientes de un ensayo controlado y aleatorizado sobre la terapia conjunta con esteroides para la meningitis bacteriana aguda en adultos mostraron que el tratamiento precoz con dexametasona mejora los resultados y el efecto beneficioso fue más claro en aquellos con meningitis neumocócica. Aunque no se hallaron beneficios significativos en relación con la meningitis por meningococos, no se pudo descartar el efecto beneficioso ya que el número de pacientes en este subgrupo fue pequeño. Sin embargo, muchos expertos aconsejan discontinuar el tratamiento con dexametasona si la meningitis no es causada por *S. pneumoniae*. De esta manera, el objetivo de la revisión sistemática realizada por los autores fue evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con esteroides en adultos con meningitis bacteriana.

Se seleccionaron ensayos, publicados o no, mediante la búsqueda en *Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados* (CENTRAL, por sus siglas en inglés), *Medline* (desde 1996 hasta junio de 2003), *Embase* (desde 1974 hasta abril de 2002) y *Healthline* (desde 1988 hasta abril de 2002), y se utilizaron diferentes términos específicos como "meningitis" y "hormonas de la corteza adrenal", "mening\$.tw" y "steroid\$.tw", "mening\$.tw" y "dexameth\$.tw". Los pacientes elegidos fueron adultos (mayores de 16 años) con meningitis bacteriana, tratados con antibióticos y aleatorizados para recibir terapéutica esteroide de cualquier tipo o placebo. Para la inclusión, se tenía que registrar al menos la tasa de casos de letalidad. Dos investigadores realizaron la evaluación para la inclusión en la valoración metodológica, la cual se efectuó a través de la escala de Jadad, una escala de cinco puntos que valoró la aleatorización (0-2 puntos), el diseño a doble ciego (0-2 puntos), y los abandonos y suspensiones del tratamiento (0-1 punto). De esta manera se incluyeron todos los ensayos con uno o dos puntos teniendo en cuenta la aleatorización y dos investigadores experimentados que no trabajan en enfermedades infecciosas realizaron la estimación en forma ciega.

Las medidas de resultados primarios fueron la mortalidad y las secuelas neurológicas, definidas como la presencia de uno o más déficit focales neurológicos (incluida pérdida de la audición) y epilepsia no presentes antes de la meningitis. Los autores definieron tres categorías de agentes etiológicos: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y otros patógenos (se incluyeron los pacientes con cultivos negativos de líquido cefalorraquídeo). Los eventos adversos fueron el sangrado del tracto gastrointestinal

clínicamente evidente, artritis reactiva, infección por el virus herpes zóster o herpes simplex, infecciones micóticas, fiebre de origen secundario (definida como aquella temperatura mayor de 38°C que apareció al menos un día después de que el paciente permaneciera afebril durante su internación) y fiebre persistente (aquella que continuó por más de cinco días consecutivos luego del inicio del tratamiento antibiótico apropiado). Dos investigadores extrajeron los datos de manera independiente, utilizando un protocolo predeterminado.

Para el análisis estadístico se utilizó *RevMan 4.1* aportado por la *Cochrane Collaboration*. Se utilizaron las pruebas de chi cuadrado sobre los métodos estadísticos de DerSimonian y Laird. El efecto de los esteroides se expresó como riesgo relativo (RR), en donde un valor menor que 1 indicó un efecto beneficioso de los esteroides. La duda estadística se expresó a través de intervalos de confianza del 95%.

Se incluyeron cinco ensayos con 623 pacientes. La intervención en los estudios consistió en regímenes de dexametasona de 3 días o de 7 días y sus dosis variaron entre 16 y 40 mg diarios. En un estudio se utilizó hidrocortisona, y en otro, se consideraron adultos los pacientes mayores de 12 años. La medicación en estudio se comenzó antes de la primera dosis de antibióticos o junto con ellas en dos de los ensayos; en otros dos, se administró luego de la primera dosis de antimicrobianos; para el estudio restante, el protocolo requirió que el tratamiento con esteroides fuese instaurado en el momento que los antibióticos fuesen administrados por primera vez, o cuando se necesitó cambiar el agente antimicrobiano utilizado. Los índices de mortalidad variaron entre 11% y 45%, y se utilizaron diferentes esquemas antibióticos (cefalosporinas, ampicilina más cloranfenicol o regímenes múltiples).

En conjunto, el porcentaje de pacientes que falleció fue significativamente menor en el grupo tratado con esteroides (12%) que el grupo placebo (22%; RR 0.6, IC 95% 0.4-0.8, $p = 0.002$). La reducción absoluta en el riesgo de un resultado mortal fue del 10%. El subanálisis de los agentes causantes fue posible para 593 de los 623 pacientes en total, hallándose una variación apreciable en la tasa de mortalidad de acuerdo con los microorganismos estudiados, con 73 fallecimientos de 234 pacientes (31%) con meningitis neumocócica, 16 de 232 (7%) de aquellos con meningitis meningocócica, y 14 de 127 (11%) en pacientes con otros patógenos o con cultivos de líquido cefalorraquídeo negativos.

Entre los casos con meningitis neumocócica, 24 de 117 (21%) de aquellos que recibieron esteroides y 49 de 117 (42%) de los que fueron asignados a placebo fallecieron (RR 0.5; IC 95% 0.3-0.8; $p = 0.001$). Para la meningitis meningocócica, el punto estimado para la reducción del riesgo fue más bajo y sin valor estadísticamente significativo (RR 0.9; IC 95% 0.3-2.1; $p = 0.7$).

Las secuelas neurológicas se pudieron analizar en tres de los estudios, que incluyeron 340 pacientes. La

proporción de pacientes con secuelas fue menor en el grupo tratado con esteroides (26 de 184 [14%]) que en el grupo placebo (35 de 156 [22%]), con una significación estadística en el límite (RR 0.6; IC 95% 0.4-1.0; $p = 0.05$). El subanálisis sobre los agentes etiológicos no mostró beneficio significativo para los pacientes tratados con esteroides; sin embargo, las estimaciones puntuales fueron menores a 1 en todos los subgrupos, y en los 107 pacientes con meningitis meningocócica el RR para secuelas neurológicas fue de 0.5 para los casos tratados con esteroides (IC 95% 0.1-1.7; $p = 0.3$).

Se informaron eventos adversos en 391 pacientes y estuvieron distribuidos en forma equitativa entre los grupos de tratamiento y placebo (RR 1.0; IC 95% 0.5-2.0; $p = 0.9$). El sangrado del tracto gastrointestinal ocurrió en el 1% de los pacientes tratados con esteroides y en el 4% de los incluidos en el grupo placebo.

Los resultados hallados por los autores muestran que la terapéutica combinada con esteroides reduce la mortalidad en forma significativa en pacientes adultos que presentan meningitis bacteriana aguda.

Consideran que la lógica y el grado de beneficio identificado en el análisis justifican el uso rutinario de esteroides en pacientes con sospecha de meningitis. Aunque el efecto beneficioso fue estadísticamente significativo sólo para las meningitis neumocócicas, en las cuales el número de fallecimientos fue el mayor, el análisis mediante subgrupos para los pacientes con meningitis meningocócica u otros patógenos también mostró una tendencia favorable en mortalidad y en secuelas neurológicas en ausencia de un exceso en eventos adversos. De esta forma, sobre la base del beneficio global y de la ausencia de efectos perjudiciales en los subgrupos, la terapia con esteroides debería comenzar junto con la administración de la primera dosis de antibióticos y continuar en todos los casos de meningitis aguda adquirida en la comunidad, por lo que recomiendan un curso de dexametasona (10 mg cada 6 horas por vía intravenosa) durante 4 días, antes de la primera dosis del antibiótico seleccionado o junto con ella. No recomiendan el uso de tratamiento esteroide adyuvante en altas dosis en pacientes que recibieron previamente tratamiento antimicrobiano parenteral; en casos con *shock* séptico secundario a meningitis, ya que pueden ser deletéreos si los pacientes presentan una reserva adrenal adecuada; en meningitis posquirúrgicas, o en pacientes inmunocomprometidos.

En la opinión de los autores, si los médicos generalistas deciden tratar un paciente con sospecha de meningitis con un antibiótico por vía parenteral, la dexametasona debería ser administrada antes de la primera dosis de los antimicrobianos o junto con ella. En forma similar, los hospitales requerirán protocolos para incluir la dexametasona con el tratamiento antibiótico inicial, ya que el agente causal no será conocido en muchos de los casos cuando comienza el tratamiento. La reducción en la mortalidad y en las secuelas neurológicas y la ausencia de efectos adversos detectables a partir de la terapia corta con esteroides en este ámbito aportan confianza de que esta terapéutica será beneficiosa para estos pacientes.

13 - Curso Natural de la Infección del Tracto Urinario Inferior No Complicada en Mujeres, Ejemplificada mediante un Estudio Aleatorizado y Controlado con Placebo

Ferry S, Holm S, Stenlund H y colaboradores

Umeå Primary Health Care Centre, Department of Clinical Bacteriology, Umeå University; Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Gothenburg; Department of Public Health and Clinical Medicine, Epidemiology, Umeå University, Suecia

[The Natural Course of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women Illustrated by a Randomized Placebo Controlled Study]

Scandinavian Journal of Infectious Diseases 36(4):296-301, 2004

La clasificación en patógenos primarios, secundarios y dudosos según las guías actuales parece no ser relevante desde el punto de vista clínico y necesita ser revisada de acuerdo con los datos hallados por los autores en este estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.

La infección del tracto urinario (ITU) es el segundo grupo más frecuente de infecciones bacterianas luego de las infecciones respiratorias. Las ITU bajas no complicadas son frecuentemente tratadas por médicos generalistas en el ámbito de la atención primaria. Los estudios de las ITU se centralizan en la bacteriología, la resistencia a las drogas y en el resultado bacteriológico de la terapéutica antibiótica en grupos seleccionados de pacientes, a pesar de que las guías para la evaluación del tratamiento requieren de erradicación de la bacteriuria y de los síntomas. Sin embargo, en raras ocasiones la presentación clínica y la duración de los síntomas antes del tratamiento. Los síntomas más comunes de ITU son la urgencia miccional (UM), frecuencia, disuria (D) y dolor suprapúbico (S), mientras que la lumbalgia (L) se considera generalmente como síntoma de pielonefritis.

El valor de corte límite para la bacteriuria significativa (BS) se estableció en 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro en la orina del chorro medio para pacientes con pielonefritis y bacteriuria asintomática. Posteriormente este límite se aplicó sólo a aquellos casos con ITU baja, aunque en muchos estudios cerca del 50% de los pacientes tenían bacteriuria.

De acuerdo a las guías estadounidenses de 1992 y suecas de 1993, los límites para la BS varían entre 10^3 y 10^5 dependiendo del uropatógeno, sexo y tipo de muestra urinaria remitida. Se establecieron nuevas guías europeas y suecas en el año 2000, y se clasificó a los uropatógenos como primarios, secundarios, dudosos, flora genital o de origen uretral.

El objetivo del presente estudio fue describir el curso natural de la sospecha de UTI baja no complicada en mujeres mediante la evaluación de la presencia de síntomas y bacteriuria y la de sus tasas de curación espontáneas, así como las combinaciones de las mismas durante una semana de tratamiento con placebo y un período de seguimiento de 5 a 7 semanas.

Se invitaron a formar parte del estudio a mujeres de 18 años o mayores con síntomas sugestivos de ITU baja. El estudio se llevó a cabo en 18 centros de atención primaria en el condado de Västerbotten en el norte de Suecia entre abril de 1995 y diciembre de 1997. La intensidad de cada uno de los síntomas se clasificó en ausente, leve, moderado o grave (puntajes de 0 a 3) y se necesitó un puntaje total igual o mayor a 2 para la inclusión en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: embarazo, antibioticoterapia para ITU dentro del último mes o terapia con drogas no aprobadas dentro de los 3 meses previos a la inclusión, alergia conocida o sospechada a la penicilina, infección genital, factores agravantes como diabetes o anomalías del tracto urinario, 1 o más signos de pielonefritis como fiebre, dolor a la palpación de los riñones, sedimento urinario con células renales tubulares, cilindros granulados o hialinos, incontinencia urinaria o participación previa en el estudio.

Las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión pero que se negaron a participar fueron registradas en forma voluntaria como controles en el registro de los mismos datos que para las pacientes incluidas.

Este estudio tuvo un diseño prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Durante el momento de la inclusión, las pacientes fueron asignadas al azar a tres regímenes de pivmecilamina 200 mg 3 veces por día durante 7 días, 200 mg dos veces al día durante el mismo período de tiempo, 400 mg dos veces al día por 3 días o placebo tres veces al día durante 7 días. Se realizaron dos visitas de seguimiento luego de 8 a 10 días y a las 5 a 7 semanas. Los puntajes de síntomas y signos se registraron durante la inclusión y durante las visitas de seguimiento así como en una agenda personal de las pacientes durante 7 días de terapéutica. Los puntajes para síntomas individuales (UM, D, S, L) se registraron como la combinación UM + D + S + L (UMDSL). Se definió a la erradicación de los síntomas como a un puntaje = 0 para los síntomas individuales, así como para su combinación.

Se recolectó una muestra de orina de chorro medio y se la transportó al laboratorio a una temperatura menor a 6°C dentro de las 24 horas de haber sido emitida. Se inocularon 10 µl en un agar con cisteína y lactosa con deficiencia de electrolitos (agar CLED). Las muestras fueron posteriormente incubadas a 35°C durante 18 a 20 horas antes del recuento de UFC. Las muestras con menos de 10^3 UFC/ml se clasificaron como urocultivos negativos, así como aquellas con flora mixta sin la presencia de una especie dominante. En los casos con flora mixta y 1 especie dominante (recuento bacteriano de al menos 10 veces mayor al de cualquier otro patógeno y mayor o igual a 10^3 UFC/ml), fue

considerado como uropatógeno.

Se identificaron a las bacterias gramnegativas mediante el sistema API 20 E, mientras que se utilizó principalmente la reacción de la catalasa para las bacterias grampositivas.

El curso clínico se centralizó sobre la erradicación de los síntomas y el bacteriológico sobre la proporción de cultivos negativos en la primera y última visita de seguimiento. El curso natural de la ITU baja quedó definido como la erradicación espontánea de los síntomas y de la bacteriuria.

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa de computación SPSS versión 11.0. La comparación de las proporciones se realizó mediante la prueba de chi cuadrado.

De las 1 162 mujeres incluidas, se excluyeron 19 (11 porque se perdieron los cultivos y las restantes por un puntaje de síntomas menor a 2 al momento de la consulta). De las 1 143 pacientes restantes, 288 (P_0) fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con placebo de las cuales 11 (4%) abandonaron antes de la primera visita de seguimiento (P_1). Otras 111 (39%) abandonaron luego de esta visita (P_2), principalmente debido a la persistencia de los síntomas y recibieron tratamiento con otros antibióticos que no fueran pivmecillamina. Las 166 pacientes restantes (P_3) cumplieron el estudio. Otras 425 mujeres cumplieron con los criterios de inclusión pero se rehusaron a participar en el estudio, por lo que sirvieron como controles.

Las características de base de las mujeres tratadas con placebo no difirieron de forma significativa de las tratadas con antibióticos. Sin embargo, las pacientes control tuvieron más edad, tuvieron una duración más corta de los síntomas, pero no fueron diferentes con respecto a la sintomatología, tiempo de incubación o bacteriuria.

Los recuentos bacterianos en el momento de la inclusión entre las 1 143 pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: 20% tuvo cultivos negativos, 5% tuvo 10^3 UFC/ml, 9% tuvo 10^4 UFC/ml y el 67% tuvo 10^5 o más UFC/ml.

Los uropatógenos más frecuentemente aislados en los cultivos en el momento de la inclusión fueron *Escherichia coli* (62.1%), otros "estafilococos coagulasa negativos no *S. saprophyticus*" (SCN) (4.9%), *Klebsiella* (2.7%), *Staphylococcus saprophyticus* (2.6%) y enterococos (2.2%).

En el momento del ingreso al estudio los síntomas presentaron la siguiente distribución: urgencia miccional (96%), disuria (88%), dolor suprapúbico (60%) y dolor lumbar (40%). El puntaje medio para todos los síntomas (UMDSL) fue de 5.3 (valores límite entre 2 y 12). Los síntomas urgencia miccional y disuria tuvieron una asociación positiva con bacteriuria y con los recuentos bacterianos, con diferencias significativas entre los urocultivos negativos y 10^4 UFC/ml y 10^5 UFC/ml o más ($p < 0.05$), mientras que el dolor suprapúbico y en dolor lumbar tuvieron asociaciones negativas ($p < 0.05$). De esta manera, no

se hallaron asociaciones entre todos los síntomas y bacteriuria o recuentos bacterianos. Los autores no hallaron diferencias significativas en los puntajes medios de los síntomas o combinaciones de todos los síntomas entre las especies o los grupos de bacterias grampositivas o negativas.

Entre las pacientes estudiadas la duración de los síntomas varió de forma considerable, ya que el 76% los síntomas duraron 7 días o menos y en el 13%, 15 días o más). La duración media fue de 10 días y la mediana de la duración fue de 4 días (desvío estándar 19.5 días).

La distribución de las edades fue: 22% hasta 24 años, 50% entre 25 y 54 años, y el 28%, 55 años o más. Comparadas con este último grupo, las pacientes de hasta 24 años tuvieron una duración más corta de los síntomas, menor frecuencia de *E. coli* (55% contra 73%) y mayor frecuencia de estafilococos (15% contra 3%).

En el momento de la inclusión, el 57% de todas las pacientes tuvieron un período de retención en la vejiga de 4 horas o más y el 75% de éstas presentaron recuentos bacterianos elevados (10^5 o más UFC/ml). No se hallaron diferencias en el tiempo de incubación en la vejiga entre los grupos etarios analizados, pero en comparación con las pacientes de hasta 24 años, las mujeres de 55 años o más tuvieron una menor frecuencia de cultivos negativos (13% contra 22%) y una frecuencia mayor de recuentos de colonias elevados (10^5 UFC/ml o más en el 75% contra el 64%).

El curso natural de la ITU se describió entre las 288 pacientes que recibieron placebo. En el momento de inclusión en el estudio, los autores no hallaron diferencias significativas en los puntajes de síntomas entre las mujeres que abandonaron y entre las que cumplieron el plan de estudio, pero las primeras tuvieron recuentos de colonias más altos. Sin embargo, en la primera visita de seguimiento estas pacientes todavía presentaban puntajes de síntomas elevados y de esta manera muchas de éstas recibieron antibióticos y dejaron el estudio (P_4). De esta manera, el 58% concurre a la última consulta de seguimiento (P_5 ; $n = 166$).

Los investigadores hallaron que las especies bacterianas y los recuentos de colonias variaron en forma considerable durante el tiempo del estudio entre las pacientes. Entre las 97 pacientes con 10^5 o más UFC/ml al ingreso, el 47% presentó erradicación espontánea de la bacteriuria con urocultivos negativos (menos de 10^3 UFC/ml). En el 40% de los casos los recuentos bacterianos permanecieron sin cambios al final del estudio. De las 42 pacientes con urocultivos negativos en el momento de la inclusión, el 83% persistió negativo entre los 8 y 10 días, así como el 69% al final del estudio. Sin embargo, entre las pacientes del grupo P_3 el 45% tuvo cultivos negativos luego de 8 a 10 días y el 57% al final del estudio.

De acuerdo al registro que llevaban las pacientes, al séptimo día el 75% no presentaba más dolor suprapúbico y lumbar, 45% no presentaban urgencia miccional y disuria y el 30% estaba libre de todos los síntomas. Las proporciones correspondientes al final del estudio fueron 90, 70 y 55%, respectivamente.

Las mujeres infectadas por *E. coli* y estafilococos

tuvieron tasas de erradicación de todos los síntomas similares durante el tratamiento con placebo en comparación con aquellas infectadas por otras bacterias gramnegativas y otras bacterias grampositivas que no fueron estafilococos.

El 28% de las pacientes se halló curada de todos los síntomas al momento de la primera visita de seguimiento en comparación con el 54% durante la segunda visita. Se registraron urocultivos negativos y ausencia de síntomas en estas visitas en el 21% y el 37% de las pacientes, respectivamente.

Para los autores, este es un estudio exhaustivo controlado con placebo que describe el curso natural de la ITU baja en mujeres. Es poco probable que se lleve a cabo un estudio similar en el futuro, ya que las recomendaciones éticas internacionales de la *World Medical Association* del año 2002 no apoya la terapia con placebo. Las pacientes que se incluyeron son representativas de las mujeres que consultan en atención primaria por ITU baja ya que no se hallaron diferencias significativas en síntomas o bacteriuria entre las que se incluyeron y el grupo control.

En muchos estudios se ha informado que el uropatógeno dominante es la *Escherichia coli*, lo que ha sido confirmado en este trabajo. *S. saprophyticus* es, en general, el segundo patógeno más frecuente y se lo clasifica como un patógeno primario de acuerdo a las guías Europeas y Suecas actuales. Sin embargo, en este trabajo los SCN fueron el segundo grupo de bacterias más frecuentemente hallado. Se desconoce si estas bacterias se han vuelto más virulentas o si no se les ha prestado suficiente atención en estudios previos. La tasa de erradicación espontánea en pacientes con ITU estafilocócica fue similar a la ITU provocada por *E. coli* durante la primera semana de infección.

Los resultados hallados por los autores sugieren que los SCN tienen síntomas y cursos clínicos y bacteriológicos similares a los de *E. coli*, lo que puede indicar que la clasificación presente en patógenos primarios, secundarios y dudosos de acuerdo a las guías actuales parece no ser relevante desde un punto de vista clínico y necesita ser revisada.

Se asume de forma general que existe una asociación positiva entre los síntomas y la bacteriuria, con incremento de los puntajes de síntomas correspondiéndose con recuentos bacterianos más elevados. Esto se pudo confirmar para la urgencia miccional y para la disuria, pero no para el dolor suprapúbico o la lumbalgia, o para todos los síntomas. Así, la asociación global entre los síntomas y la presencia de bacteriuria fue impredecible. De esta manera, se necesitan pruebas rápidas para establecer la presencia de bacteriuria y confirmar el diagnóstico de ITU baja. Si se considera la alta tasa de abandonos luego de la primera consulta de seguimiento, la tasa de curación espontánea de los síntomas y de la bacteriuria se calculó en 24% al final del estudio.

14 - Principales Presentaciones Clínicas de las Infecciones de Transmisión Sexual en los Hombres

Richens J

Royal Free and University College Medical School, Londres, Reino Unido

[Main Presentations of Sexually Transmitted Infections in Men]

BMJ 328(7450):1251-1253, May 2004

En esta reseña el autor analizó las manifestaciones clínicas de las infecciones de transmisión sexual en los hombres, centrándose en los síntomas de la uretra, epidídimo, testículos, próstata y manifestaciones a nivel de la cavidad bucal.

En este artículo, el autor analizó las manifestaciones clínicas de las infecciones de este tipo en el sexo masculino a nivel de la uretra, epidídimo, testículos y próstata. También examinó las manifestaciones orales, especialmente en los hombres homosexuales.

La secreción espontánea por el meato uretral, generalmente después de la retención urinaria de toda la noche y a menudo acompañada por sensación de ardor durante la micción (disuria) es un fuerte indicio de una infección uretral de transmisión sexual. Entre las causas de uretritis en hombres se mencionan como las más frecuentes la gonorrea, infección por clamidias y uretritis inespecíficas, y como menos comunes las infecciones por *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, tricomonas, herpes simple, *Escherichia coli*, bacteroides; así como cistitis, pielonefritis, cuerpos extraños, traumatismo, artritis reactivas y síndrome de Reiter.

Para el diagnóstico, el primer paso es el examen microscópico del extendido uretral; se obtienen óptimos resultados en los pacientes que hayan retenido la orina por cuatro horas o más. Se confirma la presencia de uretritis si el frotis muestra 5 o más polimorfonucleares por campo de gran aumento. Si se observan diplococos gramnegativos intracelulares, el enfermo debe recibir tratamiento con cobertura para gonococo y clamidias a fin cubrir la posibilidad de infección mixta, mientras se realizan las pruebas confirmatorias para ambos patógenos.

Este enfoque produce el alivio sintomático en la mayoría de los pacientes, pero en aquellos con síntomas prolongados o que muestran frotis persistentemente anormales sin síntomas, las opciones incluyen la investigación para fracaso terapéutico, reinfección, infección por patógenos menos comunes (como *Trichomonas vaginalis*), repetir, continuar o cambiar la terapia antibiótica o aguardar la resolución espontánea. Cuando no se tiene acceso a pruebas

microbiológicas la estrategia más simple es el tratamiento de la uretritis en forma empírica para cubrir gonococo y clamidias. Es necesario recomendar al paciente que evite las relaciones sexuales mientras se encuentra bajo tratamiento y seguimiento y debe suministrarse terapia a la pareja.

El malestar testicular leve en ausencia de signos físicos anormales se encuentra con frecuencia en hombres jóvenes. El dolor escrotal marcado tiene diferentes causas, como infecciones de los testículos y epidídimo por gonococo, *Chlamydia*, tuberculosis, parotiditis y bacterias gramnegativas; torsión testicular (principalmente adolescentes) o de las hidátides (especialmente niños de 3 a 7 años); dolor secundario a vasectomía; gangrena de Fournier; vasculitis como púrpura de Schönlein Henoch, enfermedad de Kawasaki y enfermedad de Buerger; terapia con amiodarona; tumores; hernias y traumatismos. La inflamación aguda del contenido escrotal (generalmente unilateral) en hombres jóvenes es usualmente causada por infección por gonococo o clamidias. En hombres de mayor edad a menudo se encuentran patógenos como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Proteus*.

La primera consideración diagnóstica es excluir la torsión aguda que requiere tratamiento quirúrgico de emergencia. La torsión predomina en la adolescencia, generalmente tiene comienzo agudo y a menudo se acompaña de vómitos. La ecografía Doppler es útil ya que muestra flujo sanguíneo alterado. Los hallazgos característicos de la orquitis urliana (dolor testicular grave y síntomas sistémicos marcados) generalmente aparecen pocos días después del comienzo de la tumefacción parotídea, aunque la parotiditis puede estar ausente. Las pruebas más útiles para los casos en que se sospecha orquiepididimitis son el frotis uretral, el cultivo de orina de la parte media de la micción y la búsqueda de gonococo y clamidias. Cuando no se dispone de los métodos de detección para estos patógenos, en los hombres jóvenes es apropiado la realización de tratamiento antibiótico empírico. Los casos más graves pueden requerir internación y antibióticos parenterales. La analgesia, el soporte escrotal y la elevación pueden reducir el malestar y promover la recuperación. La tumefacción escrotal indolora es frecuente. La mayoría corresponde a quistes epididimales, redondos, pequeños o espermatocelos que no requieren investigación o tratamiento. Otras causas incluyen: tuberculosis, sífilis o neoplasias que necesitan examen ecográfico de urgencia; los varicoceles, cuya palpación semeja una "bolsa de gusanos" pueden asociarse con infertilidad.

Diversas infecciones y patologías no infecciosas pueden comprometer la próstata y manifestarse por dolor pelviano agudo o crónico con un amplio espectro de síntomas sistémicos y urinarios. Los síndromes de prostatitis se clasifican como: prostatitis bacteriana aguda, prostatitis bacteriana crónica, síndrome de dolor pelviano crónico inflamatorio y no inflamatorio y prostatitis inflamatoria asintomática. Las infecciones por gonococo, clamidias y tricomonas pueden afectar la próstata, pero la mayoría de las infecciones agudas son causadas por *E. coli*, *Proteus*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. Tanto las

enfermedades de transmisión sexual (ETS) como las infecciones bacterianas de la próstata no transmitidas sexualmente son causa de sólo unos pocos síndromes prostáticos dolorosos.

La mayoría de los pacientes con dolor prostático se incluyen en la categoría recientemente denominada síndrome de dolor pelviano crónico. En los pacientes que presentan dolor pelviano, debe examinarse la próstata en búsqueda de agrandamiento y sensibilidad y en aquellos con prostatitis deben buscarse ETS. El valor del masaje prostático para analizar las secreciones prostáticas en búsqueda de bacterias y células inflamatorias está actualmente cuestionado por muchos expertos. La ecografía transrectal y los estudios urodinámicos son útiles en algunos pacientes. Las infecciones responden bien al tratamiento antibiótico con fármacos que tengan buena penetración prostática. El tratamiento de las causas más comunes de dolor pelviano crónico es difícil, ya que ninguno está validado y las tasas de respuesta con frecuencia son malas. Entre las medidas terapéuticas que ocasionalmente pueden ser útiles en los hombres con síndrome de dolor pelviano crónico se citan analgesia simple, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antibióticos durante 2 a 4 semanas, agentes alfabloqueantes (alfuzosín, terazosín, tamsulosina), finasteride, quercetina, bajas dosis de amitriptilina, masaje prostático repetitivo (contraindicado en prostatitis bacteriana) y eyaculaciones regulares.

Las ETS pueden transmitirse por el contacto del pene con el ano, el contacto oroanal o los dedos, lo que provoca infecciones asintomáticas, ulceraciones (por ejemplo herpes o sífilis), verrugas o proctitis, cuyas manifestaciones principales son dolor, tenesmo, hemorragia y secreción. La ulceración se investiga del mismo modo que las úlceras genitales. La secreción requiere examen proctoscópico durante el cual se toman muestras del recto para la búsqueda de gonococo y clamidias. El tratamiento de la secreción rectal de adquisición sexual es semejante al de la uretritis. Las infecciones anorrectales constituyen un potente cofactor para la transmisión del HIV. El coito anal puede llevar al contagio de una amplia variedad de microorganismos normalmente transmitidos por vía oral-fecal como giardias, *Shigella*, *Salmonella* y virus de hepatitis A. Las neoplasias intraepiteliales anales y el carcinoma invasivo pueden seguir a la infección con ciertos subtipos de papilomavirus humano.

Entre las causas no infecciosas se encuentran fisuras anales, hemorroides, hematomas perianales y prurito anal en los individuos que practican el sexo anal en forma pasiva.

Las ETS orales son generalmente asintomáticas. Los gonococo y clamidias infectan rápidamente la mucosa faríngea pero raramente producen inflamación aguda. La sífilis primaria puede presentarse sobre la lengua o labios, mientras que la sífilis secundaria puede provocar mucositis oral. La infección por HIV produce una amplia gama de manifestaciones orales que incluyen: candidiasis oral (eritematosa y seudomembranosa), queilitis angular, gingivitis, leucoplasia oral vellosa y sarcoma de Kaposi. Pueden aparecer verrugas alrededor de la boca como resultado de la actividad sexual orogenital.