

Reseñas distinguidas

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Reseñas distinguidas tienen una extensión promedio de dos páginas.

3 - Neurocisticercosis: Perspectiva Neuroquirúrgica

Psarros TG, Zouros A y Coimbra C

Department of Neurosurgery, University of Texas Southwestern School of Medicine; Children's Medical Center, Dallas, EE.UU.

[*Neurocysticercosis: A Neurosurgical Perspective*]

Southern Medical Journal 96(10):1019-1022, Oct 2003

La cisticercosis se está volviendo más común debido a la inmigración de países donde es endémica. Su tratamiento varía de acuerdo con la localización de los quistes, si bien aún no está muy bien estandarizado.

La neurocisticercosis (NCC) es la infección parasitaria más común del sistema nervioso central (SNC) en todo el mundo. Se estima que hay 50 millones de infectados y que produce 50 000 muertes anuales.

Ciclo de vida

Los seres humanos son huéspedes definitivos de la *Taenia solium* adulta, que se desarrolla en el intestino delgado sin mayores consecuencias. La infección se produce por ingestión de agua o alimentos contaminados con heces que contienen huevos del parásito. Una vez en el intestino, los huevos producen larvas primarias que ingresan en la circulación, a partir de donde se

diseminan a tejidos musculares, oculares y sistema nervioso. A nivel del cerebro se desarrollan las larvas secundarias o cisticercos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas neurológicas son inespecíficas y se relacionan con el número, tamaño y topografía de las lesiones. La enfermedad parenquimatosa se presenta habitualmente bajo la forma de convulsiones. La invasión del sistema ventricular por las larvas se manifiesta por incremento en la presión intracraneana por hidrocefalia obstructiva. En caso de lesiones subaracnoideas, la enfermedad es más complicada porque los quistes son generalmente múltiples, de mayor tamaño y producen meningitis basal grave.

Estudios de laboratorio

Debe realizarse hemograma completo, determinación de eosinofilia, y medición de anticuerpos anticisticercos. De ser necesario se examinará el líquido cefalorraquídeo (LCR). Puede ser útil el examen de materia fecal. Para la detección de anticuerpos se recurre a ELISA (para LCR) y pruebas de inmunotransferencia (para sangre). Pueden haber falsos positivos con ELISA en pacientes infectados con otros helmintos, pero la inmunotransferencia es específica. Por lo tanto, ELISA o inmunotransferencia positiva en LCR junto con imágenes sugerentes, diagnostican la infección.

Estudios por imágenes

La tomografía computada (TC) de alta resolución y la resonancia magnética (RM) son los métodos más utilizados para el diagnóstico por imágenes de NCC. Con la RM es posible visualizar el escólex. Si no se cuenta con RM se puede recurrir a la TC con contraste.

El aspecto radiológico variará de acuerdo con la respuesta del huésped y la viabilidad de las larvas. Los quistes viables tienden a no mostrar realce de imágenes y a no dar respuesta inmune. La viabilidad de las larvas se estima en 4 a 5 años, luego de lo cual mueren y aparece la respuesta inmune. Primero hay inflamación con edema periquístico y, cuando la larva muere, hay calcificación.

Tratamiento de la enfermedad parenquimatosa

Las dos drogas más utilizadas para el tratamiento de esta helmintiasis son praziquantel (50 mg/kg/día en dosis dividida por 14 días) y albendazol (15 mg/kg/día por 1 mes). El albendazol tiene mayor efecto parasiticida y mejor penetración en LCR, además de ser más económico que el praziquantel; este último interactúa con esteroides y puede disminuir los niveles séricos de fenitoína y carbamazepina. En un estudio en pacientes con lesiones únicas se vio resolución radiológica más

veloz con albendazol, mientras que en otros no se vieron diferencias en el uso o no de terapia antihelmíntica. Sí podría haber diferencias en el caso de quistes múltiples. La terapia antiparasitaria también podría mejorar el control de las convulsiones. Las guías actuales aconsejan usar antiparasitarios para tratar quistes únicos viables o en degeneración, y la recomiendan especialmente en los casos de lesiones múltiples. Es posible observar durante el tratamiento un aumento de la inflamación periquística, cuando el parásito es incapaz de escapar de las defensas del huésped. Por esta razón, muchos médicos indican glucocorticoides en forma concomitante (dexametasona 4 mg cada 6 horas).

Si el tratamiento médico no es efectivo, es necesario recurrir a la cirugía, que puede consistir en el drenaje por vía estereotáctica guiado por TC, colocación de un sistema que permita realizar aspiraciones repetidas, o craneotomía. Los quistes se encuentran en diferente estadio evolutivo y tienden a provocar una respuesta inflamatoria periquística difusa que, en ocasiones, obliga al drenaje completo o a la resección. Una vez que se remueven los quistes, debe iniciarse la medicación antihelmíntica junto con un curso corto de corticoides.

Tratamiento de la enfermedad subaracnoidea

En 27% a 56% de los pacientes con NCC hay quistes en el espacio subaracnoideo. Son generalmente múltiples y grandes. Los que no han inducido reacción inflamatoria pueden ser tratados en forma quirúrgica. En cambio, los que produjeron inflamación son más difíciles de tratar por su tamaño y la adherencia a tejidos vecinos. En estos casos, algunos investigadores han propuesto la marsupialización, pero cada vez se recurre más al tratamiento antihelmíntico junto con cirugía. Los quistes más pequeños en el espacio subaracnoideo responden al tratamiento antiparasitario. Los pacientes con aracnoiditis basal e hidrocefalia comunicante tienen mal pronóstico a pesar del tratamiento. En un estudio se vio que la mortalidad en pacientes con aracnoiditis basal e hidrocefalia es del 50%, y la mayoría fallece dentro de los 24 meses del procedimiento de derivación.

Enfermedad intraventricular

Ocurre en 15% a 20% de los pacientes con NCC y se asocia con altas tasas de morbimortalidad.

Tratamiento médico

No se recomienda en caso de hidrocefalia sintomática, pero existe controversia en cuanto a los pacientes con quistes ventriculares asintomáticos. En algunos casos se han informado resultados terapéuticos exitosos con antiparasitarios, mientras que en otros estudios los resultados no son tan prometedores. Aun si existieran antiparasitarios efectivos su uso se debería contraindicar porque hay que evitar la muerte de la larva en el sistema ventricular. Si con el tratamiento médico empeoran los síntomas clínicos o radiológicos habrá que proceder a la cirugía.

Derivación

Algunos autores consideran que es el método de tratamiento definitivo de la hipertensión intracraneal en pacientes con hidrocefalia obstructiva y NCC ventricular, por varias razones. En primer lugar, porque la NCC es

una enfermedad inflamatoria crónica y la siembra de cisticercos en el LCR llevará a hidrocefalia, que sólo puede ser aliviada con una derivación. En segundo lugar, la derivación ventricular es más rápida y produce menos daño al cerebro, requiere incisiones pequeñas con menor tiempo de recuperación e implica menos morbilidad que los procedimientos quirúrgicos a cielo abierto. En tercer lugar, hay investigadores que argumentan que las resecciones quirúrgicas abiertas pueden ser evitadas con esta técnica unida al uso de antihelmínticos. Esto último es controversial, ya que hay estudios que demuestran la necesidad de reintervención luego de la realización de una derivación, con el agregado de que una derivación asociada con hidrocefalia secundaria a NCC tiene mayores tasas de fracaso de tratamiento. Las derivaciones realizadas en la etapa vesicular de la infección tienen el doble de probabilidad de funcionar mal en comparación con las realizadas en la etapa de enfermedad degenerativa o calcificada. Esta probabilidad disminuye si se usan antihelmínticos en forma concomitante. Como es difícil de predecir qué pacientes tratados con antihelmínticos y derivación harán ventriculitis, obstrucción al LCR o expansión de los quistes, hay autores que proponen recurrir a tratamiento quirúrgico más agresivo.

Cirugía

Las técnicas microquirúrgicas para la escisión de quistes son la resección transcortical de los quistes ventriculares laterales, el abordaje transcalloso o transcortical de los quistes del tercer ventrículo, o el abordaje suboccipital para los quistes del cuarto ventrículo. Más recientemente, en muchas instituciones la neuroendoscopia se convirtió en la modalidad primaria de tratamiento de los quistes ventriculares, ya que permite reiniciar la circulación de LCR y la remoción de quistes evitando la derivación y la necesidad de craneotomías múltiples; permite acceder al sistema ventricular en minutos y realizar un drenaje interno fisiológico del LCR.

4 - El Laboratorio de Microbiología en el Diagnóstico y Tratamiento de la Faringitis

Bourbeau PP

Division of Laboratory Medicine, Geisinger Medical Center, Danville, EE.UU.

[Role of the Microbiology Laboratory in Diagnosis and Management of Pharyngitis]

Journal of Clinical Microbiology 41(8):3467-3472 Ago 2003

Reseña acerca de las causas de la faringitis, las pruebas utilizadas para establecer un diagnóstico en forma correcta y sus indicaciones.

Introducción

La faringitis es una patología muy frecuente tanto en adultos como en niños. La etiología más común es la viral, principalmente rinovirus, mientras que entre las bacterias el estreptococo piógenos beta hemolítico del grupo A produce el 15% al 30% de los casos. Hay diferencias en la epidemiología de varios agentes infecciosos con relación a la edad del paciente, la estación del año, los síntomas y signos acompañantes y la presencia o ausencia de enfermedad sistémica. Debido a que se observa una superposición en los síntomas, el diagnóstico basado en los criterios clínicos es inadecuado para un tratamiento efectivo. Este artículo reseña las causas de la faringitis, las pruebas utilizadas para establecer un diagnóstico en forma correcta y sus indicaciones.

Streptococo beta hemolítico del grupo A

El estreptococo beta hemolítico del grupo A (SGA) es la causa bacteriana más común de faringitis y la única que tiene indicación clara para la terapia antibiótica. Existen tres métodos diferentes para el diagnóstico de laboratorio de la faringitis estreptocócica: cultivo, pruebas de detección rápidas del antígeno y pruebas del ácido nucleico.

Cultivo

Se identificaron tres variables principales para el cultivo del SGA que incluyen el medio, la atmósfera de incubación y la duración de la incubación. Se recomiendan cuatro combinaciones para los especímenes obtenidos de fauces de acuerdo con el medio de cultivo y la atmósfera de incubación: agar con sangre de oveja incubado anaeróticamente, agar con sangre de oveja incubado aeróticamente con un cubreobjeto sobre el área principal de inoculación, agar con sangre de oveja con trimetoprima-sulfametoxazol incubado en 5% a 10% de CO₂ o el mismo medio

incubado anaeróticamente. Debe evitarse el empleo de agar con sangre de oveja en 5% a 10% de CO₂. En cuanto a la duración de la incubación, los datos de nueve estudios indicaron que la incubación por una segunda noche aumenta la recuperación en 22 de 23 (96%) combinaciones medio/atmósfera evaluadas. Para el 87% de estas combinaciones, el incremento en la recuperación de SGA fue del 5% al 20%.

Pruebas de detección rápidas del antígeno

El primer equipo para la detección rápida del antígeno del SGA se introdujo a comienzos de la década del '80 y utilizó el método de aglutinación en látex. Con el tiempo, las metodologías empleadas se expandieron para incluir la coaglutinación, el inmunoensayo ligado a enzimas, liposomas y técnicas de inmunoensayo ópticas. Con el desarrollo, estos productos se han vuelto más fáciles de leer y realizar. Sin embargo, no se acompañaron de mejoras significativas en la sensibilidad. Según los datos de doce estudios la sensibilidad osciló entre 62% y 96%, mientras que la especificidad fue mayor del 97%. De modo que la principal desventaja de los métodos rápidos con respecto al cultivo es su menor sensibilidad. Las pruebas rápidas negativas deben ser confirmadas por el cultivo.

No obstante, recientemente las nuevas guías sugirieron que la confirmación por los cultivos de los métodos de detección rápida para SGA no es necesaria en los adultos.

Pruebas del ácido nucleico

Hay dos formas distintas para realizar las pruebas de ácido nucleico para SGA con los equipos comerciales disponibles.

El *group A strep direct test* (prueba directa del SGA) utiliza una sonda de ácido nucleico no amplificada directa, mientras que el ensayo *lightcycler strep A* (ciclos de luz para la detección del SGA) emplea el método de PCR (reacción en cadena de polimerasa) en tiempo real para la detección de ácido nucleico amplificado del SGA. El *group A strep direct test* usa una sonda de ADN de una cadena, quimioluminescente, no isotópica complementaria del ARNr blanco del SGA directamente en los especímenes faríngeos. La sensibilidad con este método oscila entre 88.6% y 94.8% comparado con el cultivo y la especificidad es mayor del 97%. El *lightcycler strep A* utiliza el método de PCR de tiempo real para la detección de SGA a partir de los hisopados de fauces. Por medio de esta tecnología, un único ciclo de luz puede examinar 32 muestras (especímenes y controles) por corrida en 1.5 hora. La sensibilidad es del 93% y la especificidad del 98% con respecto al cultivo. Además, el tiempo para completar el procedimiento es de casi la mitad que lo que toma el cultivo tradicional (3 minutos versus 7 minutos, respectivamente).

Otras bacterias distintas de SGA y virus

Streptococos beta hemolíticos no grupo A

El papel de los estreptococos de los grupos C y G como causa de faringitis es controvertido. El estreptococo del grupo G se asoció con brotes de faringitis leves de origen alimentario.

Con respecto al estreptococo del grupo C, si bien los ensayos previos demostraron que los aislamientos de

esta bacteria fueron tan frecuentes en los pacientes con faringitis como en los grupos controles, los datos más recientes evidenciaron una asociación entre los tipos de colonias grandes y faringitis. Estos tipos de colonias grandes actualmente se clasificaron como *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis*.

Arcanobacterium haemolyticum

Arcanobacterium haemolyticum, anteriormente conocido como *Corynebacterium haemolyticum*, se implicó como agente causal de faringitis, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. La infección con este patógeno se asoció con erupción escarlatiniforme. La real significación clínica de *A. haemolyticum* todavía no se ha aclarado, ya que el microorganismo se aisló en algunos individuos sin enfermedad y a menudo en asociación con otros patógenos potenciales.

Arcanobacterium haemolyticum puede ser difícil de cultivar e identificar con los medios de cultivo utilizados de rutina en la mayoría de los laboratorios. Si bien esta bacteria se considera betahemolítica, la hemólisis es más sutil que la observada con SGA y puede requerir 48 a 72 horas para su detección. La identificación está claramente influida por la elección del medio de cultivo y la atmósfera de incubación.

Chlamydia pneumoniae

El diagnóstico microbiológico de este patógeno es dificultoso y de este modo sólo hay disponible información limitada sobre la prevalencia y los tipos de enfermedad que provoca. Los conocimientos actuales sobre la epidemiología de *C. pneumoniae* sugieren que rara vez es causa de faringitis solamente, sino que esta patología es un acompañante o un síntoma secundario de enfermedad del tracto respiratorio bajo.

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae es causa de faringitis, aunque ésta se considera un síntoma de enfermedad del tracto respiratorio bajo. Debido a que no están disponibles pruebas de diagnóstico rápido masivas para esta bacteria, en general no se realizan estudios para su detección. La serología se realiza en los pacientes con sospecha de neumonía.

Neisseria gonorrhoeae y *Corynebacterium diphtheriae*

Ambos patógenos son causas conocidas pero raras de faringitis.

Otras bacterias

Son las que constituyen la denominada flora faríngea normal. Ningún niño asintomático porta virus respiratorios. El SGA se aísla más frecuentemente de los niños enfermos que de los sanos. La flora faríngea normal como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no debe informarse en los cultivos de fauces de rutina para desalentar el uso inapropiado de tratamiento antibiótico.

Virus

Los virus son la causa más común de faringitis tanto en adultos como en niños. Generalmente no se requiere

ninguna prueba específica de rutina para identificar la etiología viral. La primoinfección por herpes simple puede ser indistinguible de las infecciones debidas a otros virus o SGA. Sin embargo, la presencia de vesículas y úlceras superficiales en el paladar son características de la infección herpética y pueden contribuir al diagnóstico diferencial. La primoinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es causa de faringitis. Luego de un período de incubación de 3 a 5 semanas, los pacientes pueden presentarse con síntomas similares a los de la gripe, incluso faringitis. Los antecedentes de los sujetos como factores de riesgo para HIV sugieren la necesidad de realizar las pruebas específicas. El virus Epstein-Barr (EBV) puede provocar amigdalitis exudativa o faringitis. No obstante, los pacientes con infección por EBV en general se presentan con síntomas más sistémicos. El monostest es la prueba diagnóstica estándar.

Si bien pueden ocurrir falsos negativos, la repetición de la prueba a los 10 días usualmente confirma el diagnóstico en los individuos con síntomas persistentes. En cambio, para los niños pequeños el monostest es menos sensible y la serología para EBV está indicada en este grupo etario.

Pruebas de sensibilidad antimicrobiana

Hay diversas razones para el aparente fracaso terapéutico a la penicilina, incluyen la presencia en la orofaringe de microorganismos productores de betalactamasas que inactivan la penicilina, la etiología viral que puede ser causa de infecciones recurrentes, la baja aceptación del tratamiento por parte del paciente, la posible reexposición del individuo a un miembro de la familia o allegado con SGA o la portación del paciente de SGA (no deben efectuarse cultivos de rutina para la búsqueda de SGA de control al final de la terapia). El papel de los organismos productores de betalactamasas en la orofaringe es avalado por los datos que demuestran que la tasa de fracaso clínico fue 5% menor con cefalosporinas que con penicilina.

Conclusión

El laboratorio de microbiología cumple un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con faringitis. Es fundamental informar a los médicos la importancia de la realización de las pruebas microbiológicas a fin de obtener un diagnóstico adecuado. Los microbiólogos deben propugnar la utilización de las pruebas apropiadas y el uso juicioso de antibióticos para el diagnóstico y tratamiento de los casos de faringitis. La terapia antimicrobiana está indicada sólo para las faringitis provocadas por SGA y los raras casos producidos por *C. diphtheriae* y *N. gonorrhoeae*. Se necesitan estudios adicionales para clarificar el beneficio, si es que existe alguno, para el diagnóstico y tratamiento de otros estreptococos betahemolíticos distintos del SGA. Los beneficios de la terapia antibiótica contra estos microorganismos actualmente son desconocidos.

5 - Neumonía Adquirida en la Comunidad

Luna CM, Calmaggi A, Carbeloto O y colaboradores

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), Asociación Argentina de Microbiología (AAM), Sociedad Argentina de Virología (SAV), Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Buenos Aires, Argentina

[Neumonía Adquirida en la Comunidad]

Medicina-Buenos Aires 63(4):319-343, 2003

Los autores presentan una guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda del parénquima pulmonar que se manifiesta por signos y síntomas de infección respiratoria baja, asociados con infiltrado nuevo en la radiografía de tórax (RxTx) que se presenta en pacientes no hospitalizados durante los 14 días previos; produce gran impacto tanto en el individuo como en la sociedad. A partir de 1991, se escribieron normativas para su diagnóstico y tratamiento en todo el mundo. En Argentina un grupo independiente elaboró una guía de práctica clínica publicada en 1997; más recientemente, hicieron lo propio especialistas en enfermedades infecciosas. Sin embargo, la NAC presenta cambios en su etiología, epidemiología y sensibilidad a antibióticos que obligan a la revisión periódica de las guías de diagnóstico y tratamiento. Este documento es el resultado del trabajo de un comité integrado por distintas sociedades científicas.

Métodos

El comité intersociedades nombró dos coordinadores y eligió 30 miembros de las distintas sociedades que trabajaron en 6 equipos sobre cada uno de los principales tópicos que forman parte de este consenso. Luego de una reunión plenaria realizada en Buenos Aires en abril de 2002 se elaboraron las conclusiones que fueron sometidas a una revisión interna y a la redacción de un documento final. La base de este trabajo fueron las guías locales mencionadas, normativas elaboradas por sociedades médicas extranjeras y estudios clínicos significativos publicados durante los últimos 20 años, especialmente en los últimos cinco. Se efectuó una búsqueda sistemática mediante la base de datos Medline para recoger información; excepcionalmente se utilizaron los datos provenientes de resúmenes u otro tipo de trabajos no publicados. La evidencia científica se clasificó en tres niveles: tipo A, proveniente de estudios aleatorizados y controlados; tipo B, de ensayos controlados pero no aleatorizados, y tipo C, de series de casos y opinión de expertos.

Definición, epidemiología y etiología

La NAC es una infección aguda del parénquima pulmonar que se manifiesta por signos y síntomas de infección respiratoria baja, asociados con un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax (RxTx) que se presenta en pacientes no hospitalizados durante los 14 días previos. En Argentina es la sexta causa de muerte en general y la quinta en individuos mayores de 60 años. Según datos de otros países, la incidencia global es de 10 a 15 casos/1 000 habitantes/año, mayor en invierno. El 80% de los pacientes reciben atención ambulatoria. La mortalidad promedio es del 4%; en pacientes ambulatorios, < 1%; en ancianos, 18%; en residentes geriátricos, 30%, y en internados en unidades de cuidados intensivos (UCI), 37%. En cuanto a la clínica, si bien en la mayoría de los sujetos no hay buena correlación entre la forma de presentación clínica (típica versus atípica) y el agente causal, en cierto número de casos se puede predecir la etiología neumocócica.

El dolor pleurítico es más frecuente en la NAC bacteriana, en tanto que el comienzo brusco lo es en la neumocócica.

El término atípico sirve más para denominar ciertos agentes (bacterias intracelulares como *Legionella pneumophyla*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii* y algunos virus respiratorios) que para caracterizar neumonías de comienzo lento y disociación clínicoradiológica, como se consideraba anteriormente. *Streptococcus pneumoniae*, el agente causal más frecuente, produce el 60% de las neumonías bacteriémicas y probablemente la mayoría de las NAC sin patógeno identificado.

Haemophilus influenzae y *Staphylococcus aureus* son menos frecuentes. La incidencia de gérmenes atípicos es variable; *M. pneumoniae* es predominante en individuos ambulatorios, *C. pneumoniae* es también muy frecuente y suele producir coinfecciones, mientras que *Legionella*, endémica en ciertas áreas geográficas y esporádica en otras, se encuentra habitualmente en pacientes más graves. El hallazgo de bacilos gramnegativos aerobios

(BGNA) y *Pseudomonas aeruginosa* es de significado controvertido en cuanto a la atribución etiológica. Los virus influenza, parainfluenza, adenovirus y sincicial respiratorio (VSR) ocasionan aproximadamente el 10% de las NAC.

Si bien la categoría de neumonía aspirativa (macroaspiración) no está bien definida y la mayoría de los estudios no analizan su incidencia, el término se refiere a la infección que se produce en pacientes con mayor riesgo de aspiración. Los anaerobios se asocian con mala higiene dental. La tuberculosis (TBC) puede presentarse como NAC y debe ser tenida en cuenta por su alta incidencia, su asociación con la infección por HIV y por las ventajas que conllevan su diagnóstico y tratamiento oportunos. El síndrome pulmonar por hantavirus debe ser considerado en personas expuestas a inhalación de partículas infecciosas presentes en la tierra contaminada por deyecciones del ratón que transmite la enfermedad.

La mayoría de los ensayos que analizan la etiología reconocen que en 3% a 14% de los sujetos es posible identificar dos o más patógenos como agentes causales (concurrente o secuencial). Además, aun con la utilización de una metodología diagnóstica rigurosa no es posible la detección de algún germen en el 20% al 60% de los pacientes con NAC. La distribución de los agentes suele ser diferente según el lugar de atención (ambulatoria, sala general o UCI) y la presencia de comorbilidades o factores de riesgo. En líneas generales, ciertos patógenos se aíslan con similar frecuencia en pacientes ambulatorios, internados fuera de UCI y en casos de NAC grave (*S. pneumoniae*); otros predominan en enfermos menos graves (virus respiratorios, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) y otros cuanto mayor es la gravedad de la patología (*Legionella*, BGNA, *S. aureus*, etiología polimicrobiana).

No se observa macroaspiración en los pacientes ambulatorios, la cual aumenta su incidencia con la gravedad. En este tipo de paciente predominan *S. pneumoniae* (20%), *M. pneumoniae* (13.5%) y virus (10.6%); en fumadores, mayores de 65 años o individuos con comorbilidades también es frecuente *H. influenzae*. En pacientes internados en sala general también predomina *S. pneumoniae* (20% a 60%); *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, BGNA, *Legionella*, virus y la etiología polimicrobiana se encuentran en porcentajes cercanos al 10% cada uno. Según las condiciones epidemiológicas también se incluye *Mycobacterium tuberculosis* en este grupo; los escasos datos disponibles en Argentina indican mayor frecuencia de BGNA y menor de *Legionella*. En pacientes internados en UCI es más común *S. pneumoniae*; otros agentes son BGNA, *H. influenzae*, *S. aureus*, patógenos intracelulares (en especial *Legionella* y *M. pneumoniae*) y en ocasiones *P. aeruginosa*. En personas jóvenes con neumonía grave y epidemiología compatible deben considerarse la infección por HIV, síndrome pulmonar por hantavirus y leptospirosis.

Distintas etiologías se asocian con determinadas condiciones epidemiológicas: *H. influenzae* con hábito de fumar, edad mayor de 65 años y comorbilidades; *S. pneumoniae* resistente a antibióticos (SPRA), con comorbilidades múltiples, infección por HIV, residencia en geriátricos y tratamiento con antibióticos betalactámicos

en los últimos tres meses; BGNA, con residencia en geriátricos, enfermedad cardiopulmonar, comorbilidades múltiples y uso reciente de antimicrobianos; *P. aeruginosa*, con enfermedad estructural del pulmón (fibrosis quística, bronquiectasias, EPOC avanzada), uso de corticoides (más de 10 mg/día de prednisona), antibióticos de amplio espectro (más de 7 días en el último mes), desnutrición, neoplasia, anemia aplásica y antecedente de internación en UCI en el último mes; *S. aureus*, con insuficiencia renal, diabetes, residencia en geriátricos y epidemia de influenza; *M. tuberculosis* con alcoholismo, residencia en geriátricos, endemia, contacto con foco bacilífero, drogadicción endovenosa, infección por HIV y hemodiálisis. En los individuos con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) los patógenos más comunes son *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* y BGNA. En los pacientes mayores de 65 años, la neumonía es mucho más frecuente y grave, predomina *S. pneumoniae* y hay mayor incidencia de *S. aureus*, *H. influenzae*, BGNA e infecciones mixtas. En los residentes en geriátricos es más común SPRA y ocurren brotes ocasionales de influenza, VSR, *C. pneumoniae*, *Legionella* o TBC; no se demostró mayor incidencia de anaerobios, si bien suelen presentar condiciones que predisponen a la aspiración. En general, virus y bacterias son más frecuentes en ancianos, y agentes atípicos en los más jóvenes.

Estratificación de riesgo y sitio inicial de atención

Diversos estudios identificaron mediante análisis multivariado factores predictivos independientes de mortalidad. La mortalidad correlaciona con la edad, comorbilidades, hallazgos del examen físico, laboratorio y RxTx. Ningún factor pronóstico aislado es específico y sensible; el riesgo de morbimortalidad puede estratificarse por reglas que emplean variables pronósticas que complementan, pero nunca reemplazan, el juicio clínico. Entre las normas más difundidas y validadas se encuentran las de la Sociedad Británica de Patología Torácica (BTS, original y modificada) y el índice de gravedad de neumonía (PSI), el cual permite reconocer los pacientes con bajo riesgo de muerte. Las guías de la BTS son simples y posibilitan la identificación de los pacientes con alto riesgo de muerte o necesidad de internación en UCI. La guía de la BTS original se basa en la frecuencia respiratoria inicial (> 30 respiraciones/min, presión arterial diastólica < 60 mm Hg y urea > 42 mg/dl); la BTS modificada agrega confusión mental. Los autores proponen utilizar un algoritmo a partir de distintas reglas y publicaciones previas basado en la presencia de comorbilidades o factores modificadores y hallazgos físicos, de laboratorio y radiográficos.

Correspondería internación si el enfermo tiene 2 o más factores modificadores (edad mayor de 65 años, neoplasia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, hepatopatía crónica, enfermedad cerebrovascular, esplenectomía, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, alcoholismo, desnutrición, hospitalización en el último año por NAC) o alguna alteración significativa en el examen físico (taquipnea > 30 respiraciones/min, taquicardia > 125 latidos/min, hipotensión arterial, temperatura > 40°C o < 35°C o compromiso del sensorio) o en los parámetros de laboratorio (urea > 50 mg/dl, leucocitos > 40 000 o

< 3 000 por mm³, PaO₂ < 60 mm Hg o SaO₂ < 90%, hematocrito < 30%, sodio < 130 mEq/l, glucemia > 250 mg/dl o pH < 7.35) o en la RxTx (compromiso multilobar, aumento del infiltrado superior al 50% en las últimas 24 horas o derrame pleural voluminoso o tabicado). En pacientes de bajo riesgo pasibles de atención ambulatoria deben evaluarse las condiciones sociales; si éstas son malas debe procederse a la internación.

De los individuos con NAC hospitalizados, el 10% al 25% deben hacerlo en UCI debido a su gravedad. Los motivos más frecuentes de ingreso a la UCI son la necesidad de ventilación mecánica o de soporte hemodinámico. El desconocimiento de la etiología de la NAC grave no se asocia con peor pronóstico; en cambio, el pronóstico es desfavorable en caso de neumonías producidas por neumococo o BGNA y el retraso en el comienzo del tratamiento antibiótico. Para definir una NAC grave un grupo de investigadores propuso la presencia de 2 sobre 3 criterios menores (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, PaO₂/FiO₂ < 250 o compromiso multilobar en la RxTx), o de 1 sobre 2 criterios mayores (necesidad de ventilación mecánica o choque séptico). La sensibilidad de estos criterios es del 78%, con especificidad del 94%, valor predictivo positivo del 75% y valor predictivo negativo del 95%. Los puntajes de gravedad, como el APACHE II o el SAPS II, también predicen el curso evolutivo de la NAC.

Los autores sugieren la internación en UCI ante la presencia de 2 o más criterios de la regla BTS modificada, evolución desfavorable de las variables fisiológicas, mayoría de los pacientes mejoran clínicamente al cabo de 3 días, la resolución radiológica del infiltrado ocurre a las 2 semanas en la mitad de los casos, a las 4 semanas en dos tercios y a las 6 semanas en las tres cuartas partes. La NAC que no responde se define por la persistencia del infiltrado pulmonar acompañado de fiebre, producción de esputo, dolor torácico o disnea, más allá del tiempo estimado para su resolución. La falta de respuesta puede ser temprana, a las 72 horas de inicio (fracaso del tratamiento), o tardía, por inadecuada mejoría radiológica a los 40 días de comenzado el tratamiento (resolución lenta). La resolución lenta, más común en enfermos hospitalizados, está básicamente relacionada con la alteración de los mecanismos de defensa, como en el caso de diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda o crónica, alcoholismo, cáncer, edad mayor de 65 años, presencia de derrame pleural, gérmenes como *Legionella*, *S. aureus* y gramnegativos entéricos o tratamiento inapropiado. El fracaso terapéutico temprano o tardío requiere revisar los cultivos y tomar nuevas muestras; la broncoscopia puede ser útil con LBA o cepillo protegido y efectuar biopsia transbronquial cuando se sospecha causa no infecciosa.

Tratamiento no antimicrobiano y prevención

En pacientes internados con NAC y especialmente en mayores de 65 años, es fundamental el suministro de fluidos, debido a que con frecuencia estos pacientes presentan disminución del volumen intravascular y requieren hidratación endovenosa con cristaloides. Las indicaciones para el soporte nutricional incluyen la desnutrición previa, la imposibilidad de ingesta oral y el compromiso multiorgánico. En los enfermos con NAC la

mejoría del estado nutricional favorece su recuperación. Es necesario administrar oxígeno cuando la SaO₂ es menor al 92%. En pacientes con EPOC es conveniente evitar niveles de SaO₂ superiores al 88% a 90%. No está demostrado que los individuos que reciben oxígeno a flujo bajo o moderado, excepto aquellos traqueostomizados o con tubo endotraqueal, se beneficien con sistemas de humidificación. Tanto el empleo de mucolíticos como las maniobras de vibración y percusión no han demostrado utilidad. El drenaje postural, la tos asistida y la kinesioterapia torácica pueden ser útiles en enfermos con un volumen diario de expectoración > 25 ml o con atelectasias. Antes de la realización de fisioterapia respiratoria es necesario administrar previamente broncodilatadores para evitar la inducción de broncoespasmo e incrementar la eliminación de secreciones.

Entre las medidas potencialmente útiles en la prevención de NAC deben considerarse la profilaxis contra neumococo e influenza, de la aspiración orofaríngea o gástrica debida a trastornos deglutorios o de los reflejos protectores de la vía aérea superior, el cuidado del estado nutricional y la suspensión del hábito de fumar. Los antivirales son útiles en la quimioprofilaxis de la influenza y constituyen un complemento pero no un sustituto al uso de la vacuna. Entre las medidas tendientes a minimizar el riesgo de aspiración se incluyen: identificación de las personas en riesgo (enfermedad vascular o degenerativa del sistema nervioso central), evaluación del mecanismo de la deglución, manejo cuidadoso de la alimentación con sonda o gastrostomía, utilización prudente de sedantes e hipnóticos, entrenamiento de la deglución, posición semisentada y realización de maniobras que reduzcan el riesgo de aspiración.

6 - Fiebre de Origen Desconocido en Niños Pequeños: Cómo Diagnosticar y Tratar la Infección Bacteriana Grave

Brook I

Department of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC, EE.UU.

[Unexplained Fever in Young Children: How to Manage Severe Bacterial Infection]

BMJ 327(7423):1094-1097 Nov 2003

Descripción de las causas bacterianas y del enfoque diagnóstico y terapéutico apropiado en los niños con fiebre sin foco, menores de 36 meses.

Introducción

La fiebre en los lactantes se define como una temperatura rectal de 38°C (100.4°F) o más. En niños mayores, como una temperatura rectal de 38.4°C (101.1°F) o una temperatura bucal de 37.8°C (100°F). La mayoría de los niños con fiebre sin foco de infección presentan una enfermedad viral autolimitada que desaparece sin secuelas; la infección urinaria es otra causa importante. Sin embargo, algunos niños tendrán bacteriemia oculta que puede asociarse con infección bacteriana grave como sepsis o meningitis. Diversos estudios trataron de identificar los pacientes en riesgo de infección grave y evaluar los tratamientos potenciales. Esta reseña describe las causas bacterianas, las pruebas diagnósticas esenciales, la evaluación clínica, el uso juicioso de antibióticos y el seguimiento en los niños con fiebre sin foco aparente menores de 3 años.

Métodos

La recolección de la información se realizó mediante la base de datos Medline, archivos personales y lectura de artículos sobre el tema. Las reseñas y las recomendaciones están basadas en estudios de observación y revisiones sistemáticas.

Microbiología

Diversos microorganismos pueden provocar infección oculta febril en niños pequeños; su distribución es estacional y varía de acuerdo con los diferentes grupos etarios, aunque existe superposición. Los patógenos más frecuentes de bacteriemia y meningitis en los niños menores de 1 mes son: estreptococos del grupo B, *Escherichia coli* y otros bacilos gramnegativos entéricos, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp.; los agentes virales (principalmente herpes simple y enterovirus) pueden causar infecciones febriles potencialmente mortales en este grupo. En menores de 3 meses la mayoría de las infecciones son producidas por *S. pneumoniae* (en huéspedes no inmunocomprometidos),

N. meningitidis o *Salmonella* spp. *Staphylococcus aureus* se asoció con infecciones óseas y articulares y *E. coli* y otros bacilos gramnegativos con infecciones urinarias; otros gérmenes menos comunes son estreptococos del grupo B, *H. influenzae* y *L. monocytogenes*. En mayores de 3 meses: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *Salmonella* spp. Las tasas de bacteriemia debidas a *H. influenzae* y *S. pneumoniae* declinaron luego de la introducción de las vacunas conjugadas anti-*H. influenzae* y la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente.

Epidemiología

Fiebre en niños menores de 3 meses

El riesgo de infección bacteriana grave es mayor en los primeros meses de vida, especialmente en prematuros. Los factores asociados con bajo riesgo de infección bacteriana en este grupo etario se establecieron en diversos estudios; el primero fue realizado en la Universidad de Rochester. Los criterios de bajo riesgo son clínicos y de laboratorio. Entre los primeros se incluyen recién nacidos a término, sanos, sin aspecto tóxico y ausencia de infección bacteriana focal (excepto otitis media), mientras que entre los segundos recuento de leucocitos entre 5 y 15 x 10⁹/l, menos de 1.5 x 10⁹ células en cayado/l o índice leucocitos en cayado/neutrófilos < 2, análisis de orina normal (tinción de Gram negativa, leucocito esterasa y nitritos negativos, < 5 leucocitos por campo de gran aumento), si hay diarrea, ausencia de hematíes y < 5 leucocitos por campo de gran aumento, si se realizó punción lumbar < 8 x 10⁶ leucocitos/l y tinción de Gram negativa en el líquido cefalorraquídeo y ausencia de infiltrados en las radiografías de tórax. El riesgo de infección bacteriana grave en el grupo de niños de bajo riesgo es mínimo. En un metaanálisis de ensayos sobre pacientes febriles menores de 3 meses se encontró que los riesgos de enfermedad bacteriana grave, bacteriemia y meningitis fueron de 24.3%, 12.8% y 3.9%, en lactantes de alto riesgo, y 2.6%, 1.3% y 0.6%, en aquellos con bajo riesgo.

Fiebre en niños mayores de 3 meses

La bacteriemia oculta en este grupo se debe con mayor frecuencia a *S. pneumoniae* y raramente por *N. meningitidis* o *H. influenzae* tipo b y ocurre en el 3% al 8% de los niños sin aspecto tóxico con fiebre sin foco. La presencia de una temperatura > 39°C por sí sola se asocia con riesgo de bacteriemia de sólo 3%. Un estudio encontró un riesgo de 16.7% con un recuento de leucocitos > 15 x 10⁹/l. La infección generalmente es transitoria y el paciente se recupera sin tratamiento antibiótico. En estos pacientes raramente se producen infecciones sistémicas o focales graves tales como meningitis o shock séptico. El riesgo de meningitis se relaciona con el tipo de bacteria causal; es más bajo para la bacteriemia por *S. pneumoniae* (1.8%) y mayor para *H. influenzae* tipo b (13%) y *N. meningitidis* (56%). Sin embargo, el riesgo de bacteriemia y meningitis por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b disminuyó sustancialmente luego de la introducción de la vacuna conjugada anti-*H. influenzae* y la vacuna antineumocócica heptavalente.

Mecanismos de infección

Los recién nacidos tienen un riesgo mayor de infección sistémica. La diseminación hematológica de la infección es muy común en este grupo y en los pacientes

inmunodeprimidos. Sin embargo, la mayoría de los niños que presentan bacteriemia tienen el sistema inmunológico normal. El proceso se inicia por la colonización nasofaríngea y es seguido por el pasaje de bacterias a la sangre, y raramente por la diseminación sistémica. Tanto la colonización como la bacteriemia se asocian a menudo con infección viral previa del tracto respiratorio.

Pruebas diagnósticas y escalas clínicas

El riesgo de bacteriemia fue evaluado por medio de múltiples pruebas diagnósticas y escalas clínicas. Las pruebas diagnósticas incluyen recuento de leucocitos total y diferencial, eritrosedimentación, proteína C reactiva, cambios morfológicos en los neutrófilos periféricos y hemocultivos. Ninguna prueba tiene suficiente sensibilidad y valor predictivo para ser de utilidad clínica.

Tratamiento

Todos los niños febriles menores de 3 años con aspecto tóxico deben ser hospitalizados, evaluados en búsqueda de sepsis o meningitis y recibir el tratamiento antibiótico apropiado. El aspecto tóxico se define como la apariencia clínica compatible con síndrome septicémico (letargo, mala perfusión periférica, hipoventilación o hiperventilación marcadas, cianosis). La evaluación para la búsqueda de sepsis incluye: recuento de leucocitos total y diferencial, hemocultivos, análisis de orina y urocultivo (mediante cateterismo o punción suprapúbica), punción lumbar para examen citoquímico y cultivo de líquido cefalorraquídeo, coprocultivo y recuento de leucocitos en caso de diarrea, y radiografía de tórax.

La mayoría de los lactantes febriles menores de 1 mes y los menores de 7 días deben ser internados y tratados con antibióticos. La observación en el ámbito hospitalario sin terapia antimicrobiana o ambulatoria es una opción en el grupo de bajo riesgo luego de la evaluación para sepsis. Se elaboraron diversos enfoques para los niños menores de 3 meses con fiebre sin foco y bajo riesgo de infección que comprenden los siguientes: observación en el hogar sin realización de pruebas de laboratorio, sólo si es posible el seguimiento estrecho; observación en el hogar si las pruebas de laboratorio predicen bajo riesgo; estrecha observación sin administración de tratamiento antibiótico; tratamiento antibiótico por dos días con una dosis diaria de ceftriaxona parenteral (50 mg/kg) mientras se aguardan los resultados de los cultivos.

La observación en el hogar sin la administración de antibióticos evita los efectos adversos de estos agentes, la venopuntura y permite ahorrar dinero sin un aumento en el riesgo de complicaciones. El seguimiento ambulatorio no es posible si no se estableció una relación médico-paciente adecuada y no hay recursos disponibles. Cuando se efectúa tratamiento antimicrobiano, previamente deben obtenerse muestras para hemocultivos, líquido cefalorraquídeo y orina. La terapia empírica óptima incluye ampicilina endovenosa (100 a 200 mg/kg/día cada 6 horas más gentamicina 7.5 mg/kg/día) o cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona 50 mg/kg/día en una única dosis o cefotaxima 150 mg/kg/día). Cuando hay meningitis debe agregarse vancomicina para cubrir a *S. pneumoniae* resistente a penicilina. El tratamiento antibiótico debe ajustarse o suspenderse luego de obtenerse los resultados de los cultivos.

El riesgo de infección bacteriana es muy bajo en niños

mayores de 24 meses con fiebre sin foco y buen estado general. El seguimiento sin realización de pruebas de laboratorio o tratamiento antibiótico es generalmente adecuado. Existe controversia acerca de si se deben realizar pruebas diagnósticas y administrar antibióticos en los pacientes de 3 a 24 meses con fiebre sin foco. El recuento total y diferencial de leucocitos puede ayudar a identificar aquellos con riesgo aumentado de bacteriemia oculta, pero tienen escaso valor predictivo y ningún impacto terapéutico directo.

Además, los hemocultivos tienen poca repercusión sobre la evolución y pueden llevar a la hospitalización innecesaria, ya que muchas bacteriemias se limitan espontáneamente. No se estableció el papel de la administración de antimicrobianos para la fiebre sin foco de infección en la prevención de complicaciones graves tales como meningitis. El enfoque más prudente para los niños de entre 3 y 24 meses con fiebre sin foco es el siguiente: administración de antipiréticos como paracetamol (15 mg/kg/dosis cada 4 horas) o ibuprofeno (10 mg/kg/dosis cada 6 horas). Si el niño parece tóxico, se lo debe hospitalizar, efectuar las pruebas diagnósticas y cultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona 50 mg/kg/día en dosis única o cefuroxima 150 a 200 mg/kg/día, en 3 o 4 dosis, cada 6 a 8 horas.

Si el aspecto no es tóxico, se debe evaluar el foco de infección. Si se lo identifica, medicar para los patógenos más probables; si no se lo encuentra y la temperatura es $< 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F), no es necesario realizar pruebas diagnósticas o administrar antibioticoterapia; en cambio, si la temperatura es $> 39^{\circ}\text{C}$, efectuar análisis de orina y urocultivo. Si éstos son positivos, utilizar cefalosporinas de tercera generación por vía oral, mientras que si el niño no recibió la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, realizar recuento de leucocitos y hemocultivos. Si el número de leucocitos es mayor de $15 \times 10^9/\text{l}$ administrar antibióticos. Debe efectuarse radiografía de tórax sólo si la saturación arterial de oxígeno es $< 95\%$, hay dificultad respiratoria o rales y el número de leucocitos es $> 20 \times 10^9/\text{l}$.

Los padres y el personal deben estar atentos ante la aparición de signos de problemas potencialmente graves como vómitos, letargo, irritabilidad o apatía. Es necesario instruir a los padres acerca del retorno a la consulta si el niño persiste con fiebre por más de 2 o 3 días o si hay deterioro en su condición. Los niños que recibieron la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente tienen menos riesgo de bacteriemia oculta ya que previene el 90% de la enfermedad invasiva. No obstante, hay aún riesgo de infección por otros patógenos y cepas de *S. pneumoniae* no incluidas en la vacuna.

Conclusión

Los niños febriles menores de 3 años con fiebre sin foco aparente tienen riesgo pequeño pero importante de sepsis y meningitis, infecciones asociadas con potencial morbimortalidad, aun con diagnóstico precoz y tratamiento apropiado. El riesgo de infección bacteriana grave disminuyó en los países donde se emplean las vacunas conjugadas anti-*H. influenzae* y anti-*S. pneumoniae*. Sin embargo, es importante la evaluación y vigilancia de todo niño febril en este grupo etario. Deben ser internados los lactantes febriles de 7 días o menos, aquellos de entre 28 y 90 días que reúnan los criterios de alto riesgo y aquellos de hasta 36 meses con aspecto tóxico.