

## 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.*

### 4 - Infección Perinatal por Virus de Hepatitis: Posibles Mecanismos

Lin HH

Department of Obstetrics and Gynecology, National Taiwan University  
College of Medicine and National Taiwan University Hospital, Taipei,  
Taiwan

*[Perinatal Transmission of Hepatitis Viruses: The Possible Mechanisms]*

**Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology** 43(1):1-4,  
Mar 2004

fenómeno que puede ocurrir luego de la infección por HBV, HCV, HDV y HGV, particularmente en individuos que adquieren la infección durante la infancia. La importancia de la infección perinatal y de sus posibles consecuencias obliga a conocer con exactitud los mecanismos de contagio. La transmisión perinatal de los virus de hepatitis puede determinarse en función del momento de infección y de las posibles vías de contagio durante la gestación y el parto: en el período preparto (intrauterina); intraparto y posparto; por infección de células germinales; por pasaje transplacentario de sangre materna durante el parto; por infección del canal del parto y por infección durante la lactancia.

#### *HAV y HEV*

La frecuencia de transmisión perinatal del HAV es baja. Aunque se han referido casos de infección preparto (intrauterina), la infección por este virus tiene lugar principalmente durante el parto o en el período posparto. La transmisión perinatal del HAV habitualmente es consecuencia del pasaje del virus en sangre materna por la ruptura placentaria en el momento del parto. Alternativamente, el neonato puede infectarse por exposición a heces de la madre durante el nacimiento. En forma opuesta, la transmisión perinatal del HEV puede ocurrir en cualquiera de los tres períodos (antes, durante y después del parto). Además, en mujeres embarazadas que tienen infección aguda por HEV no es infrecuente la complicación con aborto y la muerte intrauterina.

#### *HBV y HDV*

Debido a la elevada prevalencia de madres portadoras del virus HBV en los países de Asia, la transmisión perinatal era la ruta principal de contagio y perpetuación de la infección generación tras generación antes de que se aplicara inmunoprofilaxis a los neonatos nacidos de madres portadoras del virus. La infección preparto e intraparto es común, mientras que el contagio por leche materna es infrecuente, especialmente en niños que reciben inmunoprofilaxis.

La incidencia de infección intrauterina por HBV es baja; representa sólo 2% a 3% de la transmisión perinatal. Algunos casos pueden obedecer a la infección de células germinales (transmisión vertical) pero la mayoría son consecuencia del pasaje por placenta de la sangre materna HBeAg positiva. Este fenómeno se manifiesta clínicamente con contracciones uterinas y riesgo de aborto o de nacimiento antes de término. En este contexto, la administración de inmunoglobulina específica al feto antes del parto, con control ultrasonográfico, puede

---

*La transmisión perinatal de los virus de hepatitis enterales (HAV y HEV) puede ocurrir durante el parto y en el posparto, mientras que la infección por virus parenterales (HBV, HCV, HDV y probablemente HGV) ocurre principalmente durante el parto.*

---

Los virus de hepatitis se clasifican en virus A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV), E (HEV) y, posiblemente, G (HGV/GB virus-C). El HAV y el HEV se transmiten principalmente por vía enteral, mientras que los virus B, C, D y G se contagian por vía parenteral. La infección por HAV o HEV no se vuelve crónica,

ser útil ya que por el momento no se dispone de otras medidas para proteger al feto de la infección *in utero*. El fracaso de la inmunoprofilaxis contra la transmisión perinatal del HBV puede reflejar infección intrauterina, dosis inadecuada de gammaglobulina hiperinmune para neutralizar el virus en la circulación fetal y falta de respuesta a las vacunas contra hepatitis B.

Además de la virulencia, el inóculo y la ruta de transmisión son factores que influyen en la eficiencia viral. El período de incubación se relaciona en forma inversa con el tamaño del inóculo. En el caso de transmisión perinatal, la dosis de inóculo es un factor de importante contribución en términos de infecciosidad. En las mujeres portadoras crónicas, y especialmente en aquellas que tienen evidencia de ADN viral por ensayos de hibridación, puede haber transmisión perinatal más fácilmente en caso de derrame transplacentario de sangre materna o en ausencia de inmunoprofilaxis del recién nacido. Más aun, el pasaje transplacentario de HBeAg puede generar tolerancia inmune del neonato al HBV, con lo cual se facilita el establecimiento de un estado crónico luego de la infección perinatal.

El HDV es un virus satélite que necesita del HBV para el ensamblaje de los viriones. No parece existir correlación entre la transmisión perinatal del HBV y la presencia de HDV en madres portadoras de HBV.

### HCV

Los mecanismos de contagio son muy similares a los descritos en el caso de infección por HBV. Sin embargo, habitualmente el título viral es muy inferior, hecho que se asocia con un menor índice de prevalencia de portadores HCV y menor frecuencia de transmisión viral perinatal. Hasta la fecha no se han comunicado casos de infección intrauterina por HCV ni de infección de células germinales, aunque el pasaje transplacentario es posible. Además del título más bajo de HCV respecto del HBV, en la diferencia también podría participar una menor virulencia del primero. La infección perinatal intraparto ocurre con una frecuencia inferior al 10%. La viremia materna elevada y el modo de nacimiento son factores determinantes del riesgo de infección. El nacimiento por cesárea programada se asocia con la menor probabilidad de microtransfusión materno-fetal y podría ser una estrategia útil para evitar el contagio perinatal, en ausencia de inmunoprofilaxis específica contra el HCV.

La lactancia es relativamente segura porque la cantidad de virus en leche materna es muy baja y sigue la vía enteral. La integridad de la mucosa oral y gastrointestinal del niño también podría contribuir con la baja frecuencia de infección; por último, pequeñas cantidades de virus podrían ser neutralizadas por anticuerpos u otras proteínas en leche materna o en tracto gastrointestinal del neonato. Sin embargo, la lactancia debe evitarse si la madre tiene mastitis o un absceso mamario porque puede haber un mayor pasaje de sangre a leche.

### HGV/GB Virus-C

Aunque el HGV no es un virus hepatotrópico y no causa enfermedad hepática significativa puede haber

transmisión perinatal semejante a la del HBV y del HCV. Sin embargo, el contagio por HGV es mucho más elevado que en estos últimos casos; oscila entre un 50% y un 70%. Tal como sucede en los adultos, los neonatos infectados por HGV no tienen disfunción hepática. La viremia materna y la forma de nacimiento también son factores importantes en la contagiosidad.

Hasta el presente no se ha comunicado ningún caso de infección intrauterina por HGV, probablemente porque el virus es incapaz de infectar células germinales y porque su virulencia es escasa. La seguridad de la lactancia aún no se ha establecido en forma precisa.

### Conclusiones

La transmisión perinatal de los virus de hepatitis enterales (HAV y HEV) puede tener lugar durante el parto y en el posparto, mientras que la vía de contagio de los virus parenterales (HBV, HCV y probablemente HGV) es principalmente durante el parto. El HBV es el único de estos virus que puede infectar células germinales y por ende ocasionar infección intrauterina. La cesárea es la forma de parto que reduce más el riesgo de infección y este hecho es particularmente importante en el caso de infección materna por HCV ya que no existe inmunoprofilaxis específica contra este agente. Es importante también reducir la viremia en la madre desde, al menos, 6 meses antes a la gestación programada, por ejemplo mediante el uso de interferón u otros agentes.

## 5 - Neumonía Atípica Asociada al Metapneumovirus Humano y SARS

Chan PK, To KF, Wu A y colaboradores

The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong, China

[Human Metapneumovirus-associated Atypical Pneumonia and SARS]

Emerging Infectious Diseases 10(3):497-500, Mar 2004

---

Se describe el caso de un paciente, previamente sano, que desarrolló neumonía aguda durante el brote de síndrome respiratorio agudo severo. El tratamiento antibiótico fue inefectivo y falleció ocho días después del comienzo de la enfermedad.

---

El metapneumovirus humano (HMPV) es un miembro recientemente identificado de la familia Paramyxoviridae. Las infecciones que causa se encontraron en todos los grupos etarios y con un amplio espectro de compromiso del aparato respiratorio, con un síndrome similar a la influenza, bronquitis, bronquiolitis y neumonitis. Los autores informan el caso de un paciente que falleció por neumonía aguda de la comunidad, en el cual el único patógeno identificado fue el HMPV.

### Informe del caso

El paciente era un hombre de origen chino de 40 años previamente sano. Vivía en Hong Kong y realizaba en forma frecuente viajes de negocios cortos hacia China continental. Mientras se encontraba en Shenzhen, a principios de marzo de 2003, comenzó con fiebre y con expectoración productiva teñida con sangre. Fue internado y recibió antibióticos parenterales (sin mayores datos disponibles). Persistió febril con escalofríos y temblores, sudoración nocturna y disnea progresiva. Volvió a Hong Kong y buscó asistencia médica en el hospital Prince of Wales 8 días después del comienzo de la enfermedad. Su temperatura era de 37.3°C, su frecuencia cardíaca de 120 latidos por

minuto, tensión arterial 110/70 mm Hg y presentaba una saturación arterial de oxígeno del 93% respirando aire ambiental. No se detectó erupción cutánea y la entrada de aire en el pulmón derecho estaba ligeramente disminuida. La radiografía de tórax mostró consolidaciones parcheadas en la zona media derecha e infiltrados leves en la zona inferior izquierda. El electrocardiograma evidenció taquicardia sinusal sin cambios isquémicos.

Se lo internó en una sala de aislamiento y recibió oxigenoterapia y cefuroxima a una dosis de 750 mg cada 8 horas por vía intravenosa. Los resultados del laboratorio mostraron leucocitosis (recuento de leucocitos  $14.9 \times 10^9/l$ , valores normales de referencia [RR]  $4.0-10.8 \times 10^9/l$ ) con neutrofilia (recuento de neutrófilos de  $13.5 \times 10^9/l$ , 91%; RR 41%-73%) y linfopenia (recuento linfocitario  $0.5 \times 10^9/l$ , 4%; RR 19%-47%). Las pruebas de función hepática, renal, el recuento de plaquetas y el valor de hemoglobina resultaron normales. El análisis de los gases arteriales mientras recibía 2 litros de oxígeno mostró acidosis metabólica compensada (pH 7.39, RR 7.35-7.45; bicarbonato real 15 mmol/l, RR 22-26 mmol/l;  $pO_2$  14.2 KPa, RR 10.0-13.0 KPa).

Su estado clínico mejoró inicialmente con normalización de la temperatura y frecuencia cardíaca y un valor satisfactorio de saturación arterial, hasta que a la mañana siguiente refirió aumento de la disnea que progresó al *shock* y a la desaturación arterial grave. Presentó paro cardiorrespiratorio antes de que pudiese ser trasladado a la unidad de cuidados intensivos, y las medidas energéticas implementadas para reanimarlo no fueron exitosas.

### Investigaciones microbiológicas

El día de su internación se tomaron muestras de sangre y esputo para cultivos de rutina de tipo bacteriano (incluyendo *Legionella pneumophila* y micobacterias) y micótico. En la muestra de esputo se realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Para la investigación virológica se utilizó un aspirado nasofaríngeo, se realizó detección rápida de antígenos virales mediante inmunofluorescencia para la identificación de influenza A y B; parainfluenza 1, 2 y 3; virus sincicial respiratorio (VSR) y adenovirus. El coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) se detectó mediante PCR con transcripción inversa (RT-PCR) mediante iniciadores (*primers*) que habían demostrado ser específicos para el nuevo coronavirus detectado a partir de pacientes con SARS. El aislamiento viral se llevó a cabo utilizando líneas celulares de riñón de mono rhesus (LLC-MK2), de carcinoma laríngeo humano, de fibroblastos pulmonares embrionarios humanos, de riñón de mono y de perro. Se examinaron las monocapas celulares diariamente en búsqueda de efecto citopático. Luego de 14 días de incubación se examinó el crecimiento de influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, VSR y adenovirus a través de anticuerpos monoclonales con técnica de inmunofluorescencia. También se utilizó un sistema de cultivos acoplado con detección de anticuerpos

monoclonales para la detección de citomegalovirus.

Adicionalmente, la muestra de sangre obtenida al ingreso se evaluó para la presencia de hantavirus y serologías para neumonía atípica incluidos *Legionella pneumophila*; *M. pneumoniae*; *C. pneumoniae* y *psittaci*, influenza A y B; parainfluenza 1, 2, 3; RSV y adenovirus. Además se realizó la detección de anticuerpos para SARS-CoV a partir de un ensayo de inmunofluorescencia desarrollado en el hospital a partir de células Vero infectadas por el coronavirus. Los resultados de todas las investigaciones microbiológicas fueron negativos.

#### Hallazgos post mortem

Se tomaron muestras *post mortem* de los pulmones, corazón, riñón, bazo, intestino delgado y músculo. Se constató congestión pulmonar con edema, pero no se habían formado membranas hialinas. La infiltración del intersticio por células inflamatorias fue mínima, encontrándose neumonocitos atípicos aislados. También se pudieron observar neumonocitos multinucleados atípicos pero las inclusiones virales definidas no fueron claras. En arterias pequeñas y arteriolas pulmonares se observaron en forma frecuente trombos de fibrina, aunque estos trombos no se encontraron en otros órganos. En el hígado se evidenció necrosis hemorrágica centrolobular. No se hallaron signos de miocarditis, y a nivel renal se encontraron lesiones compatibles con necrosis tubular aguda de bajo grado.

No se hallaron partículas de coronavirus en las muestras de células pulmonares mediante la observación con microscopía electrónica. Los resultados de los cultivos celulares fueron negativos, excepto por un efecto citopático redondeado y focal que se desarrolló 12 días después de la inyección de muestras del pulmón izquierdo en células LLC-MK2. Este efecto citopático progresó en forma lenta hasta el desprendimiento celular, similar al observado en otras áreas de la monocapa celular con el correr de los días. El sobrenadante del cultivo celular fue positivo para un ensayo de RT-PCR basado en iniciadores específicos para el gen-F del HMPV. La secuencia de nucleótidos del producto de la PCR fue idéntica al fragmento del gen-F del HMPV. Se pasó el sobrenadante del cultivo celular por células LLC-MK2 y se observó el mismo efecto citopático luego de 8 días de incubación. Se hallaron partículas de HMPV mediante microscopía electrónica a partir del cultivo celular en pasaje. Para comprobar la presencia de infección por el metapneumovirus humano la muestra de sangre obtenida en el momento de la internación se recuperó para la detección de anticuerpos del HMPV con la técnica de inmunofluorescencia basada en las células LLC-MK2 infectadas, se detectó un título de anticuerpos de 1:80.

#### Conclusiones

El HMPV es un virus humano identificado recientemente asociado a enfermedad del aparato respiratorio. Hasta el momento se informaron varios casos de infecciones respiratorias graves, mientras el espectro completo de características clínicas está siendo elucidado.

Según los autores, éste es el primer informe en el cual el HMPV fue el único patógeno identificado a partir de muestras obtenidas *post mortem* de un paciente con enfermedad respiratoria mortal.

Como el caso presentaba un buen estado de salud previo, no existe evidencia de que su muerte halla sido secundaria a la exacerbación de una patología cardíaca o pulmonar de base. Se ha encontrado coinfección en pacientes con patología del aparato respiratorio asociada al HMPV y se sugirió que puede ser un factor que influya el resultado clínico. En este caso analizado no se pudo demostrar evidencia de coinfección con otro patógeno. Aunque el paciente ya había fallecido antes de que se pudiese obtener una muestra de suero en el período de convalecencia para la exclusión segura de la infección por SARS-CoV mediante pruebas serológicas, el aspirado nasofaríngeo recolectado en el momento de la admisión hospitalaria y el tejido pulmonar *post mortem* fueron negativos para SARS-CoV a través de RT-PCR. Los hallazgos histológicos en este paciente fueron diferentes de los patrones clásicos descritos en casos de neumonitis intersticial asociada a virus. El paciente tenía serología negativa para HIV y no cumplió con los criterios diagnósticos de púrpura trombótica trombocitopénica. El evento patogénico que condujo a la formación de trombos fue poco claro.

Los signos y síntomas presentes en el paciente estudiado, junto con el antecedente de viajes al sur de China, cumplió con los criterios de la OMS de caso probable de SARS, pero no se pudo hallar evidencia de infección por coronavirus y, en general, los hallazgos patológicos encontrados en este paciente fueron distintos de los observados en series de pacientes infectados por el SARS-CoV.

Aunque el HMPV y el SARS-CoV podrían diferir en la eficiencia de la transmisión, su papel y el resultado clínico en la enfermedad del aparato respiratorio necesitan ser diferenciados. Esta distinción es particularmente importante para el análisis de la enfermedad y de las muertes asociadas con el brote mundial de SARS. Los pacientes que cumplen con los criterios para un caso probable de SARS podrían estar infectados por otros microorganismos, además del coronavirus.

## 6 - Estudio Prospectivo Internacional sobre la Bacteriemia Neumocócica: Correlación con la Resistencia *In Vitro*, Antibióticos Administrados y Resultado Clínico

Yu V, Chiou C, Feldman C y colaboradores

Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh; Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[An International Prospective Study of Pneumococcal Bacteremia: Correlation with *In Vitro* Resistance, Antibiotics Administered, and Clinical Outcome]

**Clinical Infectious Diseases** 37(2):230-237, Jul 2003

---

*Los antibióticos betalactámicos son útiles para el tratamiento de la neumonía por Streptococcus pneumoniae no sensible a la penicilina, a pesar de su sensibilidad in vitro.*

---

El alarmante incremento en la prevalencia de resistencia a la penicilina entre *Streptococcus pneumoniae* ha sido bien documentado y publicado; como resultado, están ocurriendo cambios en el tratamiento antibiótico empírico de la neumonía adquirida en la comunidad. Existe escasez de datos sobre los resultados de pacientes infectados con neumococos no sensibles a la penicilina.

De esta manera, los autores realizaron un estudio de observación prospectivo, internacional y a gran escala que incluyó pacientes con bacteriemia neumocócica. Evaluaron los factores de riesgo para el surgimiento de resistencia a los fármacos, realizaron pruebas de sensibilidad *in vitro* para los aislamientos a partir de la sangre y, más importante, registraron datos acerca de los antibióticos administrados, así como el tiempo de antibioticoterapia en relación con el inicio de los síntomas, dosis, duración del tratamiento y vía de administración. El objetivo primario propuesto por los investigadores fue la evaluación del impacto clínico de la resistencia emergente de *S. pneumoniae* a los fármacos para clarificar las recomendaciones antibióticas para la neumonía adquirida en la comunidad.

### Materiales y métodos

**Diseño del estudio.** Se incluyeron en forma consecutiva 844 pacientes adultos internados por bacteriemia neumocócica en 21 hospitales de 10 países (Sudáfrica, 29.6% de los casos; Estados Unidos, 13.6%; Suecia, 12.1%; España, 11.7%; Nueva Zelanda, 11.7%; Taiwan, 5.7%; Argentina, 5.2%; Brasil, 3.9%; Hong Kong, 3.9%; y Francia, 2.6%) de diciembre de 1998 a enero de 2001.

Las instituciones participantes y los investigadores no fueron seleccionados al azar, pues se reclutaron profesionales que habían llevado a cabo estudios clínicos sobre neumonía neumocócica.

Se observó a los pacientes por 14 días o más luego del comienzo de la bacteriemia para evaluar el resultado clínico, incluidas la mortalidad y las complicaciones de la infección. El estudio fue de observación ya que los agentes

antimicrobianos y demás terapéuticas instauradas fueron manejadas por los facultativos a cargo de los pacientes y no por los investigadores. El criterio de valoración fue la mortalidad a los 14 días luego de la obtención del primer hemocultivo positivo para *S. pneumoniae*.

**Serotipificación y pruebas de sensibilidad in vitro.** En total se dispuso de 793 (94%) de 844 aislamientos sanguíneos para las pruebas de sensibilidad *in vitro* y serotipificación. Se congelaron todos los aislamientos y fueron remitidos al *Veterans Affairs Pittsburgh Special Pathogens Laboratory*, en donde se confirmó la presencia de la bacteria para cada uno de los aislamientos.

Se utilizó el término "no susceptible o no sensible" cuando la concentración inhibitoria mínima (CIM) del neumococo para la penicilina fue intermedia (CIM 0.12-1.0 µg/ml) o indicadora de resistencia (CIM ≥ 2 µg/ml). La resistencia de alto nivel se definió como la CIM ≥ 3 µg/ml.

**Definiciones.** Se definió como "enfermedad crónica subyacente" la presencia de insuficiencia cardíaca, hepatopatía, nefropatía, patologías pulmonares o diabetes mellitus. La "enfermedad subyacente o factor de riesgo asociado con inmunosupresión" quedó definida por infección por VIH, receptor de trasplante, neoplasia hematológica, enfermedad autoinmune, esplenectomía, o quimioterapia dentro de las 4 semanas previas al comienzo de la bacteriemia, y "tratamiento antibiótico previo" se definió la utilización de antibióticos durante uno o más días dentro de los 3 meses previos al desarrollo de la bacteriemia.

**Terapéutica antibiótica.** Se definió tratamiento "concordante" o "discordante" como la recepción, durante los dos primeros días luego de que se obtuviese la sangre para cultivo, de un único antibiótico con actividad o inactividad *in vitro* contra *S. pneumoniae*, respectivamente.

Se evaluó la gravedad de la enfermedad mediante el uso de los puntajes APACHE II y el de bacteriemia de Pitt al momento de los resultados positivos de los hemocultivos. Este se calculó durante las primeras veinticuatro horas luego de la internación sobre la base de los signos vitales y el estado neurológico. De esta manera, se definió "enfermedad crítica" al puntaje de Pitt mayor que 4. El APACHE II se calculó solamente para aquellos pacientes que se internaron en la Unidad de Cuidados Críticos.

Se consideró la presencia de bacteriemia nosocomial si se obtuvo el primer resultado positivo de los hemocultivos luego de 3 días de internación.

**Análisis estadístico.** Los datos clínicos y de laboratorio para el análisis se ingresaron en una base de datos computarizada. Se analizaron los datos categóricos mediante la prueba exacta de Fisher o chi cuadrado. Se utilizó un modelo de regresión logística para el examen de factores de riesgo múltiples sobre la resistencia a la penicilina y la mortalidad. En este informe, un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

El estudio incluyó 844 pacientes consecutivos de entre 15 y 97 años (mediana: 51 años). El 48.2% tenía por lo menos una enfermedad crónica subyacente, y el 42.1% tenía una enfermedad subyacente o factor de riesgo asociado con inmunosupresión; 32.4% de los casos incluidos tenía más de una enfermedad subyacente. El 19.3% fue considerado como "enfermos críticos" de

acuerdo con la definición señalada; el 20.2% de los pacientes fue internado en la Unidad de Cuidados Críticos con un puntaje de APACHE II medio de 18.4 (valores extremos: 3-45).

Se dispuso de 793 aislamientos neumocócicos para las pruebas de sensibilidad *in vitro*, de los cuales 15% tuvieron una sensibilidad intermedia a la penicilina y el 9.6% fueron resistentes. En 13 aislamientos la CIM para penicilina fue  $\geq 3$   $\mu\text{g/ml}$ , por lo que se los consideró muy resistentes. La prevalencia de neumococos no sensibles a penicilina varió, por regiones, desde el 57.4% de los aislamientos en Taiwan hasta el 2.6% en Argentina.

El 20.3% de los pacientes habían recibido 1 antibiótico o más en forma previa con una mediana de duración de 8 días, dentro de los 3 meses del episodio de bacteriemia neumocócica, entre ellos penicilina y sus derivados, cefalosporinas y macrólidos, en orden decreciente.

Trescientos ochenta y nueve pacientes recibieron sólo 1 antibiótico durante al menos los dos primeros días luego de haberse obtenido las muestras para la realización de hemocultivos, pero los datos evaluables para la idoneidad de la antibioticoterapia estuvieron disponibles en 360 casos. Así, el 93.1% recibió tratamiento concordante y el resto discordante.

Al realizar el análisis univariado, los factores de riesgo asociados con la presencia de resistencia a la penicilina estadísticamente significativos fueron enfermedad hepática, cáncer, tratamiento con corticosteroides, receptores de trasplantes, enfermedades crónicas subyacentes, patología subyacente o factor de riesgo asociado con inmunosupresión y neumonía intrahospitalaria. En el análisis multivariado, solamente se hallaron dos factores con significación estadística: las enfermedades subyacentes o los factores de riesgo asociados con inmunosupresión ( $p = 0.0001$ ) y la administración previa de antibióticos ( $p = 0.009$ ).

La tasa de mortalidad de los pacientes estudiados fue del 16.9%. La hospitalización previa, enfermedad subyacente crónica, enfermedad subyacente o factor de riesgo asociado con inmunosupresión (especialmente la infección por HIV), infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax al ingreso, meningitis, complicaciones supurativas y la edad avanzada fueron los factores asociados con mortalidad en forma significativa en el análisis univariado. En el análisis multivariado, la edad  $> 65$  años ( $p = 0.0001$ ), la gravedad de la enfermedad ( $p = 0.0001$ ) y la presencia de enfermedad subyacente asociada con inmunosupresión ( $p = 0.0001$ ) persistieron con valor estadístico significativo.

La terapia discordante con penicilinas, cefotaxima y ceftriaxona (pero no cefuroxima) no resultó en una tasa de mortalidad más elevada. El tiempo necesario para la defervescencia de los síntomas y la frecuencia de complicaciones supurativas como meningitis, empiema, endocarditis, pericarditis y abscesos pulmonares no se asociaron en forma estadísticamente significativa con la concordancia de tratamiento antibiótico betalactámico ( $p = 0.13$ ), si bien fue más elevada que la observada en quienes recibieron terapia concordante.

### Discusión

En este estudio, 195 (24.6%) de 793 aislamientos de neumococos no fueron sensibles a la penicilina de acuerdo con los valores de corte del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). En el análisis

multivariado se encontró que el uso previo de antibióticos y la presencia de enfermedad subyacente o factores de riesgo asociados con inmunosupresión se asociaron en forma estadísticamente significativa con resistencia a la penicilina.

La tasa de mortalidad a los 14 días fue de 16.9%, similar a la informada en otros estudios. En el estudio multivariado, la edad  $> 65$  años, la gravedad de la enfermedad y las enfermedades subyacentes, incluida la inmunosupresión, estuvieron asociadas en forma significativa con la mortalidad.

Los pacientes que se trataron con cefuroxima y que se hallaron infectados por neumococos con resistencia *in vitro* a este antibiótico mostraron tasas de mortalidad significativamente elevadas tanto en el análisis univariado como en el multivariado. Luego de la estratificación de los pacientes de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, el efecto de la discordancia terapéutica con cefuroxima se volvió más pronunciado en casos que no se hallaban en estado crítico. Por otro lado, la terapéutica discordante con ceftriaxona o cefotaxima no evidenció un aumento en la tasa de mortalidad, a pesar de la gravedad de la patología. Un análisis de la farmacodinamia de la cefuroxima administrada en dosis de 750 mg 3 veces por día revela que la concentración de la droga excede 2  $\mu\text{g/ml}$  para el 50% del intervalo entre dosis. La cobertura de una CIM de 4  $\mu\text{g/ml}$  para el 50% del intervalo entre dosis requiere la administración endovenosa de 1 500 mg cada 8 horas. De esta manera, los datos hallados por los autores son coherentes con el concepto de que se debería administrar este antibiótico a mayores dosis cuando se esté ante la presencia de neumococos resistentes a cefuroxima. Por el contrario, las dosis parenterales estándar de ampicilina, penicilinas, cefotaxima y ceftriaxona logran concentraciones  $> \text{CIM}$  para el 75% - 100% del intervalo entre dosis tanto para neumococos sensibles como resistentes. Una de las limitaciones del estudio es que puede cuestionarse que la baja incidencia de resistencia a la penicilina encontrada podría no ser representativa de la población general. Sin embargo, se incluyeron en forma específica hospitales en países que han informado resistencia de alto nivel, como Francia, España, Hong Kong y Taiwan.

Una segunda limitación es que este estudio tuvo un diseño de observación, y que no se pudo controlar el tipo de antibiótico administrado. Una tercera limitación fue que los macrólidos no fueron ampliamente usados como monoterapia, por lo que los autores no pudieron evaluar la resistencia *in vitro* sobre la mortalidad para estas dos clases de antibióticos. Es de destacar que tanto los macrólidos (33%) como las quinolonas (10%) se utilizaron frecuentemente como componentes de una antibioticoterapia combinada.

Los autores concluyen que, con la excepción de cefuroxima, los puntos de corte de la NCCLS para *S. pneumoniae* no fueron predictores de resultados clínicos. Aunque la resistencia *in vitro* se encuentra en aumento entre los neumococos, parecería que este incremento no se ha vuelto relevante desde el punto de vista clínico para el tratamiento de la neumonía neumocócica.

Además, los investigadores confirman que los agentes betalactámicos, incluida la penicilina, son todavía efectivos para el tratamiento de la neumonía neumocócica resistente a la penicilina.

## 7 - Infección por *Escherichia coli* Productora de Toxina Shiga: Progresos Actuales y Desafíos Futuros

Khan A, Datta S, Das SC y colaboradores

National Institute of Cholera & Enteric Diseases, Eastern Regional Station, Indian Veterinary Institute, Kolkata, India

[Shiga Toxin Producing *Escherichia coli* Infection: Current Progress & Future Challenges]

Indian Journal of Medical Research 118:1-24, Jul 2003

---

*Estudio de revisión sobre las características epidemiológicas de esta infección, formas de transmisión, mecanismos patogénicos y procedimientos diagnósticos.*

---

### Antecedentes históricos

*Escherichia coli* productora de toxina shiga (ECTS), particularmente el serotipo O157:H7 fue reconocida como patógeno entérico humano nuevo en 1983, luego de las dos primeras epidemias documentadas en los EE.UU. de una enfermedad gastrointestinal distinta, caracterizada por colitis hemorrágica (CH) junto con casos esporádicos de síndrome urémico hemolítico (SUH) informados ese mismo año.

La aparición de ECTS como patógeno humano relevante plantea la pregunta de si este nuevo organismo es un recién llegado, o si ha estado siempre presente y no había sido detectado o reconocido. A partir de los informes de síntomas típicos de SUH y de anticuerpos contra *E. coli* O157:H7 en el suero de los pacientes, se obtuvo alguna evidencia de que este patógeno pudo haber sido el agente causal entre 1973 y 1983. El SUH, sin embargo, ha sido reconocido como una entidad clínica distinta durante muchos años y es posible que muchos casos fueran debidos a la ECTS O157. Es difícil detectar cuándo ocurrió el primer caso de infección por ECTS, pero está claro que actualmente el número de infecciones se encuentra en aumento, debido parcialmente al incremento de la vigilancia y a los desarrollos recientes en las técnicas de aislamiento y detección.

### Distribución geográfica

Las infecciones por ECTS fueron informadas en diferentes países, el 75% de los episodios esporádicos de SUH tuvieron lugar en Europa, América del Norte, Canadá y América Latina, especialmente en Argentina. Es prevalente en todo Canadá y más común en los estados del norte de los EE.UU. En Europa, la infección por ECTS se informó en 16 países, en donde dicha cepa se ha convertido en un importante problema de salud pública. En Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda del Norte, se observó aumento importante del número de aislamientos de ECTS O157 durante la última década. En la mayoría de los países asiáticos la ECTS no es aún un problema importante, con excepción de Japón, en donde se informaron 29 epidemias entre 1991 y 1995.

### Características clínicas

ECTS puede causar en forma rutinaria síndromes clínicos llamativos como CH o SUH en diferentes sistemas orgánicos. El SUH se define por una triada de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal, si bien las manifestaciones clínicas iniciales incluyen oligoanuria, edema, palidez y, a veces, convulsiones. Las infecciones por ECTS pueden también producir una variante de SUH, relacionado en ocasiones con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), que es más común entre los adultos.

El período de incubación de la diarrea producida por la ECTS es generalmente de 3 a 4 días, si bien se han descrito períodos de incubación de 1 a 8 días en algunas epidemias. El signo inicial es generalmente la diarrea no sanguinolenta, precedida por dolor abdominal y fiebre de corta duración en muchos pacientes. Los vómitos aparecen en la mitad de los afectados, y dentro de los 2 días la diarrea presenta sangre y el paciente experimenta dolor abdominal en aumento. Ese estadio dura generalmente 4 a 10 días y en la mayoría de los individuos la diarrea desaparece sin secuelas aparentes, aunque en el 10% de los niños menores de 10 años la enfermedad progresa hacia SUH. Si bien el SUH tiene lugar en todos los grupos etarios, su incidencia es mayor entre niños, lactantes y ancianos y es causa de insuficiencia renal aguda entre la población pediátrica.

### ECTS en la industria alimentaria

Una de las más importantes medidas de control para la contaminación de los alimentos con ECTS es la cocción, si bien el microorganismo es con frecuencia tolerante al calor, en comparación con otras *E. coli*. De todas maneras, los regímenes de temperaturas a 70°C durante 2 minutos parecen ser efectivos para la descontaminación. Varios estudios han demostrado que el incremento de las temperaturas de secado luego de la fermentación, puede reducir significativamente el número de ECTS en los alimentos.

La aplicación de aerosoles de ácidos orgánicos es otro abordaje para descontaminar las carnes en los mataderos, si bien estos tratamientos pueden reducir la contaminación pero no eliminarla. Los conservadores químicos como benzoato, cloruro de sodio y nitrato de sodio, así como la radiación ionizante, parecen ser efectivos para eliminar ECTS sin alterar los productos alimentarios.

### Epidemiología

La infección por ECTS puede ser descrita como episodios de diarrea que se detectan en la misma zona a lo largo del tiempo, y se denomina carácter endémico de la infección; esto sucede en Canadá, Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda del Norte. La infección también puede tener carácter epidémico, lo que se define como un conjunto de epidemias al mismo tiempo dentro de un país o estado, como sucedió entre mayo y diciembre de 1996, en 11 826 casos en Japón que produjeron 12 muertes.

### Formas de transmisión

Las investigaciones revelaron que el ganado en pie es el vehículo más común de transmisión, si bien otros alimentos como mayonesa, jugo de manzana no pasteurizado, hamburguesas fermentadas, leche de vaca, queso, yogur, papas crudas, vegetales, maíz cocido y



huevas de peces, se han incriminado en varias epidemias. La ingestión de agua probablemente contaminada con heces bovinas puede estar implicada en algunas epidemias, al igual que la transmisión de persona a persona; ésta última puede estar involucrada en una cantidad importante de casos esporádicos.

#### *Factores de virulencia bacteriana*

El factor de virulencia principal y la característica definitoria de la ECTS es la toxina shiga (TS) que lleva a CH y a SUH en los pacientes infectados. La familia de TS contiene dos grupos principales, sin reactividad inmunológica cruzada, denominados TS 1 y 2. Cada cepa de ECTS puede expresar sólo la TS1, la 2 o ambas, y la TS1 es idéntica a la toxina de *Shigella dysenteriae*. Los miembros de la familia de TS son toxinas compuestas que comprenden una subunidad A y una B. La constitución básica de las subunidades A y B se conserva en todos los miembros de la familia de TS. Las estructuras genéticas de las TS poseen una base común que consiste en una unidad transcripcional única, que codifica inicialmente la subunidad A y luego la B.

#### *Papel de la TS en la patogénesis de la enfermedad*

Una posible ruta de la TS, producto de la colonización bacteriana desde la luz intestinal hacia los tejidos adyacentes y la corriente sanguínea, es a través de lesiones en la barrera mucosa intestinal causadas por efecto directo de la TS u otros factores, tales como interrupciones entre las células epiteliales adyacentes; una vía alternativa se llevaría a cabo a través de las células epiteliales intactas.

Una vez que ha entrado en la corriente sanguínea, la TS se dirige a los tejidos que expresan el receptor glucolipídico apropiado, que en las células eucariotas es la globotriaosilceramida (GB). Luego de alcanzar las membranas celulares blanco, se cree que las moléculas de toxina ingresan por medio de un proceso de endocitosis a cargo del receptor. El traslado intracelular subsecuente tiene un impacto mayor sobre los efectos biológicos de la TS, ya que en algunas células la toxina se une a vesículas con lisosomas que producen la degradación de la toxina. Sin embargo, en otras células que son particularmente sensibles a la TS, las vesículas endosómicas que contienen toxina son transportadas por vía retrógrada a través del aparato de Golgi hacia el retículo endoplásmico.

La TS producida en el intestino se asume que es translocada en la sangre, si bien la toxina no se detectó nunca en la sangre de los pacientes con SUH. La GB está presente en altas concentraciones en los tejidos renales humanos y la TS es citotóxica para las células endoteliales renales. Se cree que la TS lesiona las células endoteliales glomerulares, llevando a estrechamiento de la luz capilar y a oclusión glomerular microvascular por medio de plaquetas y fibrina. La disminución del índice de filtración glomerular es presuntamente responsable de la insuficiencia renal aguda típica del SUH.

Los datos epidemiológicos sugieren que la TS 2 es más importante que la TS 1 para el desarrollo de SUH, aunque algunos estudios no encontraron asociación estadísticamente significativa.

Si bien el mecanismo más simple involucra la acción directa de la TS sobre las células endoteliales renales,

varios estudios han apoyado la idea de una participación de las citoquinas en el proceso.

#### *Detección de la ECTS*

Existen tres cultivos característicos para distinguir la ECTS O157 de las otras *E. coli*, que se basan en la incapacidad de dicha ECTS O157 para fermentar el sorbitol dentro de las 24 horas; la imposibilidad de producir betaglucuronidasa, y el escaso crecimiento bacteriano a temperaturas superiores a los 44°C.

Las pruebas inmunológicas, particularmente el ELISA, han jugado un papel fundamental en la pesquisa de la ECTS O157 así como de las no O157, a partir de muestras de sangre y de materia fecal.

Los exámenes de ADN y las pruebas por PCR son dos de los principales métodos basados en el ADN para investigar la ECTS. Varios genes y secuencias de ADN, que incluyen los genes de la TS, el gen contenedor y el supresor, y el gen de la betaglucuronidasa, fueron postulados como objetivos para detectar la ECTS a través de los métodos anteriormente citados.

La investigación epidemiológica de la ECTS es complicada debido a la falta de heterogeneidad entre las cepas responsables de la mayoría de las infecciones, ya que es difícil diferenciar una cepa epidémica de una esporádica. Los métodos disponibles para subtipificación de la ECTS varían en cuanto a su rapidez, complejidad técnica, costo y capacidad y confiabilidad para distinguir las cepas de acuerdo con el genoma. Los métodos fenotípicos discriminan las cepas sobre la base de propiedades expresadas, como el serotipo, el tipo fágico, el fenotipo de la toxina y los patrones de resistencia antibiótica. Los análisis genotípicos utilizan el genoma entero o componentes específicos, como los genes de la TS o del ARNm, y el perfil de los plásmidos.

#### *Estrategias terapéuticas*

El uso de antibióticos para tratar a los pacientes con infecciones por ECTS es bastante controvertido, ya que se ha encontrado que, en el mejor de los casos, los agentes antimicrobianos presentan escaso efecto clínico. Incluso pueden incrementar las posibilidades de adquirir SUH, aunque algunos autores japoneses hallaron que la fosfomicina puede disminuir dicha incidencia. Están siendo desarrolladas estrategias terapéuticas basadas en la interacción entre la TS y el receptor GB3. El resto del armamento terapéutico lo constituyen los antidiarreicos, los inhibidores de la motilidad y el mantenimiento de la hidratación. Actualmente no existen vacunas disponibles para prevenir la enfermedad debida a ECTS, si bien varias están siendo investigadas en animales.

#### *Conclusión*

La característica patogénica de la ECTS para la producción de CH o SUH ha sido objeto de intensa investigación, desde que se la reconoció como una nueva clase de enteropatógeno humano en 1983. La posibilidad de que la incidencia de infección por ECTS, concluyen los autores, pueda incrementarse debido a su introducción en el tracto intestinal de muchos animales domésticos debería llevar a considerar la inmunización universal de los niños humanos con toxoide basado en la TS o vacuna adsorbida de toxoide e intimina, por lo que el desarrollo de vacunas efectivas puede constituir el mayor desafío para el futuro.