



Volumen 9, Número 6, Enero 2004

Resúmenes SIIC

● EFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DESTINADOS AL TRATAMIENTO Y CONTROL DEL ENFERMO CRONICO

Beverly Hills, EE.UU.

La mayoría de los programas para el tratamiento y control de enfermedades dirigidos a médicos y pacientes producen mejoras significativas

British Medical Journal 325:925 Oct 2002

Autores:

Weingarten S, Henning J, Badamgarav E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Zynx Health, Beverly Hills, EE.UU.

Título original:

[Interventions Used in Disease management programmes for Patients with Chronic illnesses Work? Meta-Analysis of Published Reports]

Título en castellano:

Determinación de la Eficacia de las Intervenciones Realizadas en Programas de Tratamiento y Control de Patologías Crónicas. Metaanálisis de Informes Publicados

Introducción

Las enfermedades crónicas ocasionan un gasto médico anual de miles de millones de dólares; una contribución indirecta a este costo es la pérdida de tiempo de trabajo y la disminución de la productividad laboral. Debido a esta situación, se ha incrementado el interés por mejorar la atención del enfermo crónico y a la vez reducir los gastos relacionados con su tratamiento.

Los programas destinados al control de las patologías crónicas se han difundido recientemente como una forma de mejorar la calidad y eficiencia en el cuidado de los pacientes; no obstante, el costo de su implementación resulta muy elevado. Un número limitado de trabajos publicados ha documentado la efectividad de estos programas en situaciones específicas, pero hay dudas sobre el gasto total. La determinación de las intervenciones más efectivas permitirá el desarrollo de mejores programas para el tratamiento y control de enfermedades.

Si bien las pruebas cualitativas anteriores para implementar guías de práctica abarcaron un amplio campo de intervenciones, no se centraron en los enfermos crónicos ni tuvieron en cuenta los efectos cuantitativos. La presente revisión abarca programas de tratamiento y control de enfermedades y efectúa una evaluación cualitativa y cuantitativa de la efectividad de los distintos tipos de intervención.

Métodos

Los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura médica para identificar estudios que evaluaran programas destinados a mejorar los cuidados y reducir costos en pacientes crónicos. Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas -Medline, HealthStar y Crochane- para el

período 1987 a 2001.

También fueron consultados trabajos pertinentes y expertos en el tema, además de los ya mencionados en las referencias. Toda esta bibliografía fue analizada por dos científicos entrenados en investigación de servicios de salud, quienes realizaron una evaluación crítica de trabajos escogidos aleatoriamente.

Para la reunión de datos se utilizó un formulario estándar, teniendo en cuenta los estudios que describían intervenciones realizadas, componentes utilizados, diseño del trabajo, características de la población, tamaño de la muestra, estrategias de tratamiento y resultados de la atención médica. Se determinó la magnitud del efecto para cada resultado, y luego se realizó un análisis conjunto mediante un modelo aleatorizado.

Resultados

Fueron evaluados 118 programas; 92 estaban basados en la educación del paciente, 47 en la capacitación médica y 32 en la respuesta del enfermo a la intervención profesional. Los resultados satisfactorios estuvieron asociados con aumento de la adhesión a las pautas por parte de los médicos y mejoría significativa en el control de la enfermedad por parte del paciente.

Discusión

Dado que no se han efectuado comparaciones directas entre diferentes tipos de intervención, no se sabe cuál produce la mejor respuesta en la atención del paciente. Es necesario considerar con cuidado la estrategia más efectiva para el cambio de comportamiento tanto del enfermo como del profesional, puesto que difícilmente se produzca la mejoría del paciente si este cambio no afecta a ambos. Las intervenciones, en su mayoría basadas en la educación del enfermo, fueron utilizadas de modo combinado en un 59% de los programas de tratamiento y control, lo que permitió mejores resultados. La amplia variedad de las pruebas refleja la falta de información disponible para la realización de un programa y para definir estrategias adecuadas.

La presente revisión constituye el primer intento exhaustivo de evaluación de diferentes programas de tratamiento y control de enfermedades para pacientes crónicos. Fueron analizadas diversas estrategias de implementación potencial para distintas patologías y condiciones; además, se evaluó el proceso de atención (adhesión de los profesionales a las pautas) y su resultado (control de la enfermedad). Este trabajo brinda información cualitativa y cuantitativa para determinar la efectividad de las distintas intervenciones.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentran la calidad, cantidad y heterogeneidad de los trabajos originales.

Estos presentaron gran variación en la intervención efectuada, cantidad de pacientes, médicos, análisis de los procesos y resultados de la atención, y no ofrecieron datos suficientes para la evaluación de la calidad y duración de la prueba. Para evitar un resultado de significado poco claro, éste debe tener una interpretación cuidadosa y relacionada con los efectos clínicos informados en cada trabajo.

En conclusión, la literatura disponible muestra que la mayoría de los programas de tratamiento y control dirigidos a profesionales y pacientes están asociados con mejora en la atención de los últimos. Sin embargo, no se conoce mucho sobre la efectividad relativa y el costo asociados con diferentes estrategias de implementación, y pocos estudios han comparado directamente los distintos tipos de intervenciones. La investigación, comentan los autores, debe continuar sobre estos puntos y basarse en la utilización de una metodología estándar. Los trabajos, señalan, deben ser publicados con suficiente detalle para que los resultados se puedan comprender y reproducir en diferentes poblaciones, lo que permitirá entender la efectividad relativa de distintos programas de tratamiento, con la consiguiente mejora en la atención de los pacientes afectados por patologías crónicas.

Autoevaluación de Lectura

¿De qué forma evalúa el presente trabajo la efectividad de los programas destinados al tratamiento del enfermo crónico?

- A. Forma cualitativa.**
- B. Forma cuantitativa.**
- C. Forma cualitativa y cuantitativa.**
- D. Ninguna de las anteriores.**

Respuesta Correcta

● LA SUSPENSIÓN DEL HABITO DE FUMAR REDUCE EL RIESGO DE MORTALIDAD

Liverpool, Reino Unido

La suspensión del hábito de fumar se asocia con una reducción sustancial del riesgo de mortalidad de cualquier causa en pacientes con enfermedad coronaria.

JAMA 290(1):86-97 Jul 2003

Autores:

Critchley JA, Capewell S

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Public Health, University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido

Título original:

[Mortality Risk Reduction Associated with Smoking Cessation in Patients with Coronary Heart Disease]

Título en castellano:

Reducción del Riesgo de Mortalidad Asociada con la Suspensión del Tabaquismo en Pacientes con Enfermedad Coronaria

Introducción

La relación causal entre el hábito de fumar y la enfermedad coronaria se encuentra bien establecida, los riesgos relativos o índices de riesgo se estiman en 1.5 a 3, o aun más. Algunos estudios constataron que la suspensión del tabaquismo reduce el riesgo de mortalidad y, en alrededor del 50%, también el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria. De esta manera, la suspensión del hábito de fumar podría tener un efecto mayor en la reducción del riesgo de mortalidad en pacientes fumadores con enfermedad coronaria que cualquier otra intervención terapéutica. Estudios de simulación en los Estados Unidos han demostrado que dejar de fumar tiene a corto plazo tanto beneficios económicos como sobre la salud del paciente.

Sin embargo, lo que aún se debate es la velocidad y la magnitud de la reducción del riesgo de mortalidad en quien ha dejado de fumar. Algunos autores sugieren que el riesgo puede disminuir hasta ser equivalente al de alguien que nunca ha fumado en su vida. Otros sostienen que siempre

se mantiene un «riesgo residual». Más aun, diversos estudios comprobaron importantes reducciones del riesgo de mortalidad luego de sólo 2 a 3 años de haber dejado de fumar. Otros estudios estiman que el riesgo a los 20 años de haber dejado el cigarrillo, continúa siendo más elevado que en aquellos que nunca fumaron. Por su parte, un estudio realizado en el Reino Unido no encontró esencialmente ninguna reducción en el riesgo de los ex fumadores después de 7 años. No obstante, a los 18 años de haber dejado de fumar, la cohorte no mostró incrementos del riesgo de mortalidad entre los ex fumadores (con un consumo de tabaco menor o igual a 20 cigarrillos diarios) comparado con los no fumadores.

Existen posibles explicaciones para comprender las divergencias entre los estudios. La relación entre la suspensión del tabaquismo y la reducción de la mortalidad podría depender de otros muchos factores como edad, sexo, riesgo inicial de otros factores cardiovasculares y gravedad de la enfermedad. La supervivencia es generalmente mayor para los pacientes con angor que para aquellos que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Más aun, el hábito de fumar podría ser un factor de riesgo más importante para los pacientes con IAM que para aquellos con angina pectoris.

Las diferencias de exactitud que se observan en las mediciones de exposición también podrían reflejar cierta incertidumbre en la evaluación del riesgo de mortalidad. Los estudios prospectivos podrían subestimar la reducción del riesgo asociado con la suspensión del hábito de fumar, debido a que una proporción desconocida de ex fumadores podría empezar a fumar nuevamente, modificando la clasificación. Más aun, dicen los autores, algunos pacientes originariamente clasificados como fumadores podrían dejar posteriormente el hábito de fumar. Por su parte, los estudios de control de casos también podrían presentar algunos inconvenientes. Otros aspectos relacionados con la calidad del estudio, particularmente el grado de control de variables que podrían provocar confusión en los resultados, o diferencias en el riesgo inicial entre los que dejaron de fumar y los que no lo hicieron, también podrían ser importantes. En la medida que se incrementan las intervenciones disponibles para el tratamiento de la enfermedad coronaria, se torna cada vez más importante cuantificar la reducción del riesgo asociado con cada una. Los encargados de diseñar las políticas sanitarias necesitan comprender mejor cuáles son los costos y beneficios de cada intervención para poder determinar dónde centrar los esfuerzos y los escasos recursos disponibles. De esta manera, los autores efectuaron una revisión sistemática acerca de los beneficios asociados con la suspensión del hábito de fumar en pacientes con enfermedad coronaria.

Materiales y métodos

A fin de establecer la magnitud de reducción del riesgo de mortalidad asociada con la suspensión del hábito de fumar en pacientes con enfermedad coronaria se extrajo información de 9 bases de datos electrónicas (desde que las bases de datos comenzaron a funcionar hasta abril de 2003). Esta información se complementó con referencias de evaluación cruzadas, contacto con expertos y muestras de estudios internacionales de importantes proporciones. Para la revisión se incluyeron estudios prospectivos de pacientes diagnosticados con enfermedad coronaria, si en ellos se informaba de la mortalidad por distintas causas y si tenían al menos 2 años de seguimiento. Por su parte, el *status* de fumador o no fumador tenía que haber sido medido después del diagnóstico de enfermedad coronaria, a fin de poder hacer posteriormente la determinación de la suspensión del hábito de fumar.

Resultados

De la búsqueda bibliográfica se realizó un seguimiento de 665 publicaciones y posteriormente se incluyó un total de 20 estudios. Los resultados mostraron una reducción del riesgo relativo "en crudo" del 36% de mortalidad para los pacientes con enfermedad coronaria que dejaron de fumar, con respecto a aquellos que siguieron fumando. Los resultados de estudios individuales no mostraron grandes variaciones a pesar de muchas diferencias en las características de los pacientes en cuanto a edad, sexo, tipo de enfermedad coronaria y los años en que los estudios tuvieron lugar. Las estimaciones de riesgos ajustados no difieren de manera sustancial de las

estimaciones "en crudo".

Muchos estudios no establecieron de manera adecuada aspectos relacionados con la calidad, como el control de factores que pueden ocasionar confusiones y errores en la clasificación de fumadores y no fumadores. Sin embargo, esto tendría un pequeño efecto en las estimaciones. Escasos estudios incluyeron un gran número de personas de edad avanzada, mujeres, minorías étnicas o pacientes de países en vías de desarrollo.

Comentarios

Esta revisión sistemática sugiere fuertemente que la suspensión del hábito de fumar se asocia con una riesgo reducido de mortalidad total. Este 36% de reducción del riesgo parece ser al menos tan grande como el que se observa con otros tratamientos de prevención secundaria, como son el uso de estatinas para reducir los niveles de colesterol (29% de reducción), aspirina (15% de reducción), betabloqueantes (23% de reducción) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (23% de reducción); y ha recibido una gran atención en estos últimos años. Más aun, la evidencia proveniente de los Estados Unidos y del Reino Unido demostró que la suspensión del hábito de fumar conlleva considerables beneficios económicos a corto plazo, así como también beneficios sobre el estado de la salud, como consecuencia de la reducción de las hospitalizaciones debido a IAM o accidente cerebrovascular (ACV).

Este estudio no pudo evaluar con qué rapidez se redujo el riesgo de mortalidad. Sólo se incluyeron 20 estudios, y la mayoría de ellos tuvieron una duración promedio de seguimiento de 3 a 7 años. Una posible implicancia es que la reducción del riesgo se produce relativamente rápido, tan temprano como a los 2 años (el período mínimo de seguimiento para la revisión), y por lo tanto no se observan mayores reducciones del riesgo a lo largo del tiempo. Otra posibilidad es que con el tiempo se incrementen los errores en la clasificación. La reducción del riesgo asociado con la suspensión del hábito de fumar aparece bastante uniforme, independientemente del tipo de episodio cardíaco inicial o del año en que se haya realizado el estudio. Otras características medidas en los estudios, como edad de la población estudiada o aspectos de calidad parecen no haber influido los resultados.

Sin embargo, relativamente pocos estudios incluyeron mujeres, minorías étnicas o pacientes de edad avanzada, a lo que se agrega que la mayoría de ellos fueron realizados en occidentales, por lo que resulta incierta la posibilidad de generalizar los resultados en otros grupos.

Conclusiones

La suspensión del hábito de fumar se asoció con una importante reducción del riesgo de mortalidad de todas las causas en pacientes con enfermedad coronaria. Esta reducción del riesgo parece ser homogénea independientemente de factores como edad, sexo, episodio cardíaco de inicio, país y año en que comenzó el estudio.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el porcentaje "en crudo" de reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria que han dejado de fumar?

- A. 29%.*
- B. 23%.*
- C. 15%.*
- D. 36%.*

Respuesta Correcta

● IMPACTO DE LOS ANTIBIÓTICOS SOBRE EL MEDIO AMBIENTE

Friburgo, Alemania

En esta reseña, el autor analiza los probables riesgos de la utilización de antibióticos sobre la salud y el medio ambiente

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 52(1):5-7 2003

Autores:

Kümmerer K

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute of Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, Freiburg University Hospital, Friburgo, Alemania

Título original:

[Significance of Antibiotics in the Environment]

Título en castellano:

Importancia de los Antibióticos sobre el Medio Ambiente

Introducción

Los fármacos son diseñados con el objeto de estimular una respuesta fisiológica en seres humanos, animales, bacterias u otros organismos. Durante la última década creció la preocupación acerca de los posibles efectos adversos de estas sustancias sobre la salud y la ecología, ya que se demostró que los medicamentos, entre otros compuestos, son liberados directamente en el ambiente. La principal inquietud con respecto a la utilización de antimicrobianos se basa en la selección y aparición de bacterias resistentes a los antibióticos. Entre las causas de resistencia se mencionan el uso de antimicrobianos en el hospital, en la práctica privada y en veterinaria. Sin embargo, se conoce muy poco acerca del transporte, destino final y efectos de los fármacos en general -y de los antibióticos en particular- sobre el medio ambiente, así como su contribución a la resistencia bacteriana. En esta breve reseña, el autor analiza los probables riesgos de la utilización de antibióticos sobre la salud y el medio ambiente.

Uso de antibióticos e ingreso en el medio ambiente

En 1999 se utilizaron 13 288 toneladas de antibióticos en los EE.UU. y Suiza, de las cuales el 65% se empleó en medicina, 29% en veterinaria y 6% como promotores del crecimiento. En EE.UU., en el año 2000, se produjeron 16 200 toneladas, de las cuales el 70% se utilizó para la alimentación del ganado, 8 veces la cantidad empleada en medicina. Se estima un consumo mundial de 100 000 a 200 000 toneladas de antibióticos. Las drogas no utilizadas algunas veces son desechadas en el sistema de desagüe.

Si no son degradadas o eliminadas durante el tratamiento de las aguas servidas, en la tierra o en otros compartimientos ambientales, pueden alcanzar el agua superficial y subterránea y potencialmente el agua potable. Los antimicrobianos utilizados en veterinaria o como promotores de crecimiento se excretan por los animales y terminan como abono, el cual es empleado como fertilizante en la agricultura. De este modo, los antibióticos pasan a través del suelo y penetran en el agua subterránea. Sin embargo, se conoce muy poco acerca de la aparición, destino y riesgos asociados con los antimicrobianos que llegan al medio ambiente luego de su utilización en seres humanos, en veterinaria o como promotores del crecimiento. Las concentraciones antibióticas calculadas y medidas en los sistemas de drenaje hospitalarios son de igual magnitud que las concentraciones inhibitorias mínimas de las bacterias patógenas sensibles. La dilución de los desagües hospitalarios en el sistema de alcantarillado disminuye las concentraciones sólo moderadamente porque puede contener sustancias antibióticas y desinfectantes provenientes del hogar, fuentes veterinarias y, en menor cuantía, del ganado. Los antimicrobianos detectados en el

sistema de drenaje, en las plantas de tratamiento de aguas cloacales y en el agua de superficie o la subterránea incluyen, entre otros, quinolonas como ciprofloxacina, sulfonamidas, roxitromicina y eritromicina. Las tetraciclinas se hallaron en concentraciones de hasta 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el suelo.

Destino en el medio ambiente

Sólo unos pocos compuestos son parcialmente biodegradados bajo condiciones de prueba en los sistemas acuáticos, mientras que la mayoría persisten. La genotoxicidad de sustancias tales como las quinolonas o el metronidazol no fue removida durante estas pruebas. La virginiamicina, un aditivo antibiótico alimentario administrado por vía oral como promotor del crecimiento en animales de granja, fue degradado en diferentes suelos pero con una vida media prolongada. La ciclosporina A sólo fue degradada luego de varios meses en muestras de tierra húmeda de jardín. Estos hallazgos indican que la biodegradación de antibióticos en el sistema de tratamiento cloacal y otros compartimientos ambientales no es una opción para la remoción efectiva de estas sustancias, y que se requiere mayor investigación. Las mayores concentraciones de antimicrobianos en las aguas de albañal urbanas repercutirán en forma sustancial sobre las bacterias en el ambiente acuático.

Efectos

Los antibióticos pueden tener efectos cualicuantitativos sobre la comunidad microbiana residente en los sedimentos. Las sustancias antimicrobianas presentes en los sistemas de desagüe hospitalarios, alcantarillado, tanques de aireación, en el proceso de digestión anaeróbica del sistema de tratamiento cloacal o en el suelo son capaces de seleccionar bacterias resistentes. Además, estos patógenos resistentes son excretados y eliminados en las cloacas, el suelo u otros compartimientos ambientales.

Por otro lado, en regiones áridas, las aguas de albañal contienen bacterias resistentes y antibióticos que son utilizados para la irrigación, y el sedimento de la red cloacal sirve como fertilizante. Esto permite a estos patógenos entrar directamente en la cadena alimentaria. Las concentraciones por debajo de los niveles terapéuticos pueden cumplir una función en la selección de resistencia y su transferencia genética en ciertas bacterias.

Se cree que la exposición de los microorganismos a concentraciones antimicrobianas subterapéuticas incrementa la velocidad de selección de cepas resistentes. A su vez, la resistencia puede transferirse a otras bacterias presentes en otros ambientes como el agua subterránea o el agua potable. Sin embargo, el conocimiento acerca de los efectos de las concentraciones subinhibitorias sobre el ambiente bacteriano y otros organismos, y en especial sobre la resistencia, es escaso.

No queda claro si las pruebas estandarizadas utilizadas para evaluar el riesgo de los químicos son apropiadas para los antibióticos y otros fármacos. Diversos estudios indican que varios antibióticos pueden permanecer activos frente a diferentes grupos de bacterias presentes en las aguas servidas y que los efectos contra las algas se observan con muy bajas concentraciones.

Riesgos: evaluación y estrategia

Debido a que la mayoría de los compuestos se encuentran en los desagües hospitalarios y en algunos casos aun en el alcantarillado en concentraciones lo suficientemente elevadas como para producir riesgo, es imperiosa la obtención de mejores bases de datos sobre las fuentes, destino y efectos de los antibióticos y las bacterias resistentes sobre el medio ambiente.

La liberación de antimicrobianos en el medio ambiente puede reducirse como parte importante del enfoque de riesgo. Las drogas terapéuticas no utilizadas no deben ser eliminadas en los drenajes y los médicos deben ser conscientes de que los antibióticos no son completamente metabolizados por los pacientes y que algunas sustancias son excretadas sin cambios como compuestos activos. Tanto los médicos como los pacientes y los farmacéuticos tienen un papel importante en la reducción de la liberación de fármacos y desinfectantes al medio ambiente. El estudio de las repercusiones ambientales de las drogas diagnósticas y terapéuticas así como de los desinfectantes debe incluirse en la formación de pregrado de los estudiantes de medicina y

farmacia. Asimismo, los pacientes deben ser conscientes de que los antibióticos son útiles en el tratamiento de las enfermedades bacterianas pero no en el del resfrío común causado por virus. Estos temas también deben tratarse en el ámbito agrícola-veterinario así como en las granjas donde los antimicrobianos se emplean como pesticidas, para las mascotas o como promotores del crecimiento. Es crucial actuar ahora, ya que los tiempos para adquirir el conocimiento necesario son lentos, al igual que los tiempos de reacción de los sistemas ecológicos, socioeconómicos y de la gente en general. Esto es especialmente importante con respecto a los efectos de los antibióticos sobre la promoción de resistencia.

Conclusión

Poco se conoce acerca de la aparición, destino, efectos y riesgos asociados con la liberación de antibióticos y otras drogas en el medio ambiente. Estos datos son cruciales para encarar una estrategia apropiada acerca de la evaluación y enfoque del riesgo, tanto para los seres humanos como para el ambiente. Los hospitales, aunque no son los únicos, son una fuente importante de antibióticos en el medio ambiente, por ende la atención debe dirigirse hacia ellos.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efectos pueden tener los antibióticos liberados en el medio ambiente sobre la comunidad microbiana residente en los sedimentos cloacales?

- A. Ninguno.**
- B. Sobrecrecimiento bacteriano.**
- C. Inhibición del crecimiento bacteriano.**
- D. Selección de bacterias resistentes.**

Respuesta Correcta

● AVANCES EN EL DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Viena, Austria

En los últimos años varias técnicas fueron adaptadas para el diagnóstico de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, fundamentalmente en el campo de la biología molecular

Clinical Microbiology and Infection 9:263-273 Abr 2003

Autores:

Daxboeck F, Krause R y Wenisch C

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute of Hygiene, Division of Hospital Hygiene, University Hospital Vienna; Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Karl-Franzens University Graz, Graz, Austria

Título original:

[Laboratory Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Infection]

Título en castellano:

Diagnóstico de Laboratorio de la Infección por *Mycoplasma pneumoniae*

Introducción

En la mayoría de los estudios, entre 10% y 30% de los casos de neumonía extrahospitalaria son producidas por *Mycoplasma pneumoniae*, que representan menos del 10% de las infecciones por este patógeno. La mayoría de los pacientes presentan traqueobronquitis o compromiso del aparato respiratorio superior y el 15% de las infecciones son asintomáticas. La neumonía por *M. pneumoniae* es atípica, caracterizada por su inicio gradual asociado con cefalea, mialgias, odinofagia y tos seca. El recuento leucocitario con frecuencia es normal o se encuentra moderadamente elevado. Investigaciones recientes confirmaron que los hallazgos clínicos y de laboratorio son insuficientes para distinguir entre neumonía por micoplasma y neumonía por otros patógenos. La primera es más frecuente en niños y adultos jóvenes. La infección generalmente tiene una evolución benigna, incluso sin terapia antibiótica adecuada. Las manifestaciones extrapulmonares son menos frecuentes y pueden poner en riesgo la vida. En la presente exposición los autores analizan los métodos actualmente utilizados para el diagnóstico de infección por *M. pneumoniae*, con especial énfasis en los métodos moleculares.

Serología

La serología es una herramienta importante en la identificación del patógeno.

El papel de la serología en la evaluación de rutina se debe en parte a la facilidad de la toma de muestras y la disponibilidad de pruebas. El nivel de IgG específica aumenta lentamente, y alcanza los mayores valores a las 5 semanas de iniciada la sintomatología. Luego de la infección, estos anticuerpos permanecen elevados durante 4 años. Por lo tanto, los niveles bajos pueden indicar enfermedad pasada o estadios tempranos de infección aguda. En este caso debe analizarse una segunda muestra a las 2 o 3 semanas para demostrar el incremento en el título de anticuerpos. Para establecer el diagnóstico se requiere la cuadruplicación de los valores.

La detección separada de IgM o IgA puede acelerar el diagnóstico. La IgM aparece durante la primera semana y alcanza valores máximos a la tercera semana. Sin embargo, estos anticuerpos no son producidos en forma constante por los adultos, motivo por el cual los resultados negativos no descartan la infección en este grupo. En los pacientes pediátricos, sin embargo, la medición de la inmunoglobulina es útil. Estudios recientes indican que la detección de la IgA específica ofrece mayor precisión diagnóstica. La determinación de estas dos inmunoglobulinas se efectúa fundamentalmente mediante ensayo de inmunoenzimología (ELISA). Recientemente se desarrolló una técnica de inmunotransferencia que es actualmente la más específica para la detección de anticuerpos contra el patógeno.

El hallazgo de anticuerpos específicos en el líquido cefalorraquídeo ofrece información adicional ante la sospecha de compromiso nervioso. Un trabajo reciente reveló que podría existir síntesis intratecal de IgG e IgM específicas.

Técnicas de cultivo

Con propósitos científicos, el cultivo de *M. pneumoniae* se realiza fundamentalmente en formulaciones sin células. Para evitar el crecimiento de otros patógenos el medio debe contener un betalactámico de amplio espectro y un antifúngico. Dada la vulnerabilidad del agente, las muestras deben mantenerse en un medio apropiado y el tiempo de transporte no debe exceder las 4 horas. Sin embargo, cuando el traslado se prolonga, la viabilidad de micoplasma se puede mantener con temperaturas de aproximadamente 4°C. El aislamiento del microorganismo es lento e insensible, por lo que no es recomendable en el diagnóstico de rutina. La dificultad del cultivo radica en los requerimientos nutricionales del agente. El período de incubación depende del inóculo inicial y varía entre 4 días y varias semanas. En caldo de cultivo el crecimiento del patógeno produce un color amarillento debido a la utilización de glucosa. En las placas de agar, las colonias presentan una apariencia granulada. Sin embargo, no es posible la diferenciación entre micoplasma sobre la base de la morfología de las colonias. Para evaluar la sensibilidad del aislamiento, la cantidad de micoplasma se expresa como unidades formadoras de colonias (UFC), unidades cambiantes de

color (UCC) o cantidad de copias. Una UFC contiene entre 10 y 1 000 células y una UCC presenta entre 10 y 100 microorganismos. En la infección aguda se pueden detectar entre 10^2 y 10^4 UCC/ml en las secreciones respiratorias. Los medios de cultivo permiten la detección de 10^5 UFC/ml. El empleo de células HeLa 229 aumenta la sensibilidad y acelera el crecimiento bacteriano. Con la aplicación de este método el crecimiento puede ser determinado luego de 5 días de incubación mediante inmunofluorescencia, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o detección de antígenos. A pesar de la escasa sensibilidad del cultivo, el aislamiento del patógeno amplió la información sobre la patogénesis de las manifestaciones extrapulmonares.

Detección directa de antígenos e hibridación del ácido nucleico

Las pruebas para la detección directa de antígenos ofrecen una sensibilidad de aproximadamente 10^4 UFC/ml. Esta opción diagnóstica, aunque no es recomendable para el diagnóstico de manifestaciones extrapulmonares, es una alternativa conveniente para la detección del patógeno en secreciones respiratorias cuando no hay equipamiento para PCR disponible. La hibridación con sondas específicas fue la primera aplicación molecular en el diagnóstico de *M. pneumoniae*. La hibridación provee una sensibilidad similar a la del ELISA. Uno de los sistemas disponibles ofrece grados elevados de sensibilidad y especificidad para la detección de micoplasma en esputo, sin embargo, su valor se ve limitado en las muestras provenientes de hisopado faríngeo. Las pruebas de hibridación fueron reemplazadas por la PCR y métodos relacionados debido a su mayor sensibilidad.

Amplificación del ácido nucleico

La sensibilidad de la PCR supera la de los métodos que no están basados en la amplificación del ADN. Los procedimientos de PCR de un paso generalmente ofrecen un nivel de detección de 10^2 a 10^3 copias por ml de muestra. La sensibilidad puede aumentar mediante el empleo de la PCR anidada, que comprende la reamplificación de un producto de la PCR. El método permite la detección de 30 a 100 fg de ADN que corresponden a 10 a 100 organismos. Por lo tanto, la aplicación de esta técnica puede aumentar la sensibilidad en 10^2 veces. La contaminación cruzada de los productos de amplificación es el principal problema del diagnóstico por PCR, aunque la aplicación de las recomendaciones puede reducir la contaminación a menos del 0.5%. La hibridación de los productos de la PCR aumenta la sensibilidad del procedimiento. La especificidad de la PCR depende de la elección de los oligonucleótidos iniciadores y de las condiciones de realización de la reacción. La PCR sola no siempre es suficiente para el diagnóstico de infecciones respiratorias por *M. pneumoniae*. Varios estudios demostraron escasa correlación entre la respuesta de los anticuerpos y los resultados positivos derivados de la PCR en pacientes con neumonía por micoplasma.

Además de la PCR y de la PCR anidada, otras técnicas de amplificación fueron adaptadas para el diagnóstico de *M. pneumoniae*. La PCR multiplex permite la detección simultánea del patógeno y de otros agentes respiratorios. La PCR en tiempo real ofrece una sensibilidad similar a la de la PCR anidada. El método de los oligonucleótidos iniciadores y de las condiciones de realización de la reacción. La PCR sola no siempre es suficiente para el diagnóstico de infecciones respiratorias por *M.* permite la cuantificación del producto amplificado de la PCR, combinada con una reducción del tiempo práctico. La sospecha de manifestaciones extrapulmonares de la infección representa una aplicación importante de los métodos moleculares. La mayoría de los sitios extrapulmonares no ofrecen un ambiente favorable para el crecimiento de micoplasma. Dado que la bacteria probablemente esté presente en pequeñas cantidades, la aplicación de métodos moleculares puede aumentar la sensibilidad. Las técnicas de amplificación del ARN también son prometedoras respecto del diagnóstico del patógeno. La elevada sensibilidad del procedimiento se debe a la importante cantidad de copias de ARNr (más de 10^3) por célula bacteriana. Debido a que el ARN es degradado rápidamente, su detección es más indicativa de micoplasma viable en comparación con el ADN.

Recientemente se desarrolló un procedimiento de transcripción inversa acoplada a PCR (RT-PCR) para la detección de *M. pneumoniae* y de otros 8 patógenos respiratorios. También existen

técnicas de amplificación del ARN que todavía no se utilizaron en el diagnóstico de micoplasma pero que son eficaces en la detección de otros agentes infecciosos. Las pruebas de amplificación mediadas por transcripción probablemente mejoren el diagnóstico de micoplasma.

Conclusión

En los últimos años varias técnicas fueron adaptadas para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae*, especialmente en el campo de la biología molecular. La PCR es en la actualidad el método de elección para la detección directa del patógeno, ya que reemplaza la hibridación y la determinación directa de antígenos debido a su mayor sensibilidad. Asimismo, variaciones de la PCR permiten aumentar la sensibilidad diagnóstica, la detección simultánea de diversos organismos y el monitoreo del proceso de amplificación.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el método de elección para la detección directa de *Mycoplasma pneumoniae*?

- A. Reacción en cadena de la polimerasa.**
- B. Hibridación.**
- C. Detección directa de antígenos.**
- D. Cultivo.**

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica,
integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada