



Volumen 10, Número 1, Julio 2007

Resúmenes SIIC

● LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL EN COMPARACION CON OTROS PREPARADOS DEL MISMO TIPO EN UN MODELO DE ASPERGILOSIS PULMONAR

Pomona, EE.UU.

La anfotericina B liposomal tiene la misma eficacia que el complejo lipídico de anfotericina B, pero su menor toxicidad permite emplearla en dosis más elevadas.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50(6):2122-2131, Jun 2006

Autores:

Olson JA, Adler-Moore JP, Proffitt RT

Institución/es participante/s en la investigación:

California State Polytechnic University

Título original:

Comparative Efficacies, Toxicities, and Tissue Concentrations of Amphotericin B Lipid Formulations in a Murine Pulmonary Aspergillosis Model

Título en castellano:

Comparación de la Eficacia, la Toxicidad y la Concentración Tisular de las Fórmulas Lípidas de Anfotericina B en un Modelo Murino de Aspergilosis Pulmonar

Introducción

La aspergilosis invasiva (AI) es una enfermedad asociada con importante mortalidad en pacientes con compromiso inmunológico, en el contexto del trasplante alogénico de médula ósea o de quimioterapia. A pesar de la introducción de nuevos antimicóticos, la anfotericina B deoxicolato (ANB-D) sigue siendo la droga de elección para el tratamiento de los casos graves de AI. Sin embargo, la toxicidad -particularmente renal- limita el uso de la ANB-D. Por este motivo se crearon preparados lipídicos, tales como, anfotericina B liposomal (ANB-L) y el complejo lipídico de anfotericina B (CLAB)

Varios estudios preclínicos indicaron que la ANB-L y el CLAB en dosis de 5 a 15 mg/kg se asocian con mayor eficacia clínica en distintos modelos animales de infección micótica invasiva. Asimismo, las investigaciones preclínicas sugirieron que el aumento de la eficacia podría estar relacionado con la mayor concentración del fármaco en los tejidos. Por ejemplo, en un estudio se observó que en ratones tratados con una dosis profiláctica de ANB-L (1, 5, 10 o 20 mg/kg) 7 a 9 días antes de la infección por *Candida albicans* o por *Histoplasma capsulatum* hay una mayor eficacia en relación con la dosis y con la concentración de la droga en riñón y bazo. En un modelo murino de leishmaniasis visceral se encontró que la eficacia de la ANB-L también se asociaba con el nivel del fármaco en tejidos aunque no así con la concentración plasmática de la droga.

En conjunto, los estudios mencionados sugieren una correlación entre la concentración tisular de la anfotericina B y la mayor eficacia en algunos modelos animales. Sin embargo, este incremento de

la concentración en tejidos también podría ser responsable del aumento de la toxicidad. Diversos trabajos en animales y en seres humanos mostraron que la ANB-L es sustancialmente menos tóxica para el riñón en comparación con el CLAB y con la ANB-D. En esta oportunidad, los autores emplean un modelo murino de aspergilosis pulmonar para determinar los efectos de la concentración tisular de los distintos preparados de anfotericina B sobre la eficacia y la nefrotoxicidad.

Materiales y métodos

Se utilizaron ratas hembra DBA/2 de 4 semanas de vida, infectadas con *Aspergillus fumigatus* ATCC 13073. Tres días antes de la infección, los animales fueron inmunosuprimidos con 75 mg/kg de ciclofosfamida; luego, los animales recibieron por vía intranasal entre 6×10^4 a 1.7×10^5 conidias viables en 20 μ l de PBS.

Con la finalidad de determinar la concentración de la droga en los tejidos, las ratas recibieron por vía intravenosa 1, 4, 8 o 12 mg/kg de ANB-L o de CLAB o 1 mg/kg de ANB-D el día 0 y cada 24 horas durante otros 3 días. La concentración de la droga en los pulmones de los animales inmunosuprimidos sin infección se determinó 24 horas después del primer y del cuarto tratamiento. También se determinó la concentración pulmonar en animales con inmunosupresión e infectados con 8.6×10^4 conidias de *Aspergillus fumigatus* y tratados luego por vía intravenosa con 15 mg/kg de ANB-L o CLAB, a las 2 horas de la infección y cada 24 horas durante otros 2 días. Mediante cromatografía líquida de alta resolución se conoció la concentración plasmática y tisular de los distintos preparados de anfotericina B.

Se realizaron tres tipos de experimentos destinados a conocer la eficacia del tratamiento. En el primero, los animales se infectaron con 6×10^4 conidias de *A. fumigatus* y se trataron con 12 mg/kg de ANB-L, CLAB o dextrosa al 5% (D5). La morbilidad se evaluó hasta 9 días después de la infección. En el segundo experimento, los animales recibieron 8×10^4 conidias de *A. fumigatus* y 15 mg/kg de ANB-L o de CLAB o 1 mg/kg de ANB-D o de D5. En el tercer experimento, las ratas fueron infectadas con 1.6×10^5 conidias de *A. fumigatus* y se trataron con 15 o 20 mg/kg de ANB-L o CLAB o con 1 mg/kg de ANB-D o D5. Diez animales de cada grupo de tratamiento fueron sacrificados 24 horas después del tercer día de terapia; se extirparon los pulmones y en ellos se determinaron las UFC/g de tejido. En los animales restantes se evaluó la morbilidad hasta 9 días después de la infección.

En ratas inmunocomprometidas no infectadas e infectadas con *A. fumigatus* se administraron por vía intravenosa 15 o 20 mg/kg de ANB-L o de CLAB para conocer la nefrotoxicidad (concentración plasmática de urea y evaluación histológica de los riñones)

Resultados

En un primer paso se evaluó la concentración de la droga en animales no infectados que recibieron dosis crecientes de los diferentes preparados de anfotericina B. La concentración pulmonar de la droga, 24 horas después de la administración de 1, 4, 8 o 12 mg/kg aumentó en relación directa con la dosis; después del cuarto tratamiento, los niveles de droga en pulmón fueron significativamente más altos en los animales que recibieron CLAB en comparación con los que fueron tratados con ANB-L.

Una vez confirmada la relación entre la dosis y la concentración tisular se evaluó la eficacia de 12 mg/kg de los distintos preparados lipídicos de anfotericina B en un modelo murino de aspergilosis pulmonar. Los animales fueron infectados por vía intranasal con conidias de *A. fumigatus*; desde 2 horas después de la infección, los animales recibieron diariamente durante 4 días consecutivos D5 o 12 mg/kg de ANB-L o CLAB. El índice de supervivencia en los dos grupos con tratamiento activo fue del 57%; por el contrario ningún animal que recibió D5 sobrevivió. Así, se demostró que ambos preparados de anfotericina B se asocian con una eficacia comparable a pesar de que los animales tratados con CLAB tuvieron una mayor concentración pulmonar del fármaco.

La nefrotoxicidad se evaluó mediante la administración de dosis más altas de ANB-L y de CLAB. Los animales inmunosuprimidos y sin infección recibieron 15 o 20 mg/kg de ANB-L o de CLAB por día, durante 3 días. Los controles fueron tratados con 1 mg/kg de ANB-D o de D5. Sólo se observó un

incremento de la concentración plasmática de urea en los animales tratados con CLAB. La morfología de los riñones de los animales que recibieron D5 o ANB-L fue normal; por el contrario, los riñones de los animales tratados con 20 mg/kg de CLAB mostraron nefrosis con regeneración y daño tubular.

En los experimentos destinados a comprobar si la administración de más de 12 mg/kg de anfotericina se acompaña de una mayor eficacia se constató que el 86% de los animales tratados con 15 mg/kg de ANB-L sobrevivió al menos hasta el noveno día. En cambio, el tratamiento con CLAB en dosis de 15 mg/kg y con 1 mg/kg de ANB-D se asoció con una supervivencia de sólo un 29%, significativamente inferior a la asociada con 15 mg/kg de ANB-L ($p= 0.039$ y $p= 0.025$, respectivamente). En otra serie de experimentos, la administración de 1 mg/kg de ANB-D y de 15 o 20 mg/kg de ANB-L tendió a asociarse con una supervivencia mayor (80% al 90%) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Por el contrario, la terapia con 15 o 20 mg/kg de CLAB no se acompañó de un mayor efecto protector.

En términos de nefrotoxicidad, la concentración de urea aumentó sustancialmente en los animales que recibieron CLAB respecto de los animales tratados con D5 o con ANB-L. Histológicamente, los riñones de los ratones que recibieron D5 o ANB-L no mostraron cambios morfológicos mientras que los riñones de los animales en los que se administró CLAB mostraron nefrosis y daño tubular. Con el objetivo de establecer si la mayor toxicidad del CLAB depende de una mayor concentración renal de la droga se analizó la concentración en otros tejidos, en animales infectados y 24 horas después de la tercera dosis de 15 mg/kg de ANB-L o de 15 mg/kg de CLAB. Este último tratamiento se acompañó de un depósito pulmonar y esplénico sustancialmente mayor en comparación con el tratamiento con ANB-L; en cambio, la administración de ANB-L se asoció con mayor concentración de la droga en riñones y en suero. Los dos tratamientos se acompañaron de un depósito hepático similar. Aunque el preparado de CLAB liberó alrededor de 2.5 veces más droga en los pulmones infectados en comparación con la ANB-L, el CLAB fue sustancialmente menos eficaz en términos de supervivencia. Curiosamente, agregan los autores, la concentración de CLAB en los riñones fue sustancialmente inferior a la que se observó en los animales que recibieron ANB-L, un fenómeno que indica que la mayor nefrotoxicidad asociada con el uso de CLAB no obedece a la mayor concentración renal de la droga.

Para determinar la actividad antifúngica del CLAB y de la ANB-L en animales infectados con *A. fumigatus*, se evaluaron las UFC/g de pulmón en los diversos grupos de tratamiento. Tanto la administración de CLAB, de ANB-L y de ANB-D redujo considerablemente la carga micótica, en comparación con los animales del grupo control. El tratamiento con 15 y con 20 mg/kg de CLAB y de ANB-L también se acompañó de mayor reducción de la carga infectiva pulmonar en comparación con el tratamiento con 1 mg/kg de ANB-D. La cantidad de UFC/g de tejido fue sustancialmente más baja en animales que recibieron 20 mg/kg de CLAB en comparación con el grupo que recibió 15 mg/kg o 20 mg/kg de ANB-L.

En animales no infectados, la morfología pulmonar fue normal, independientemente del tratamiento; por el contrario todos los animales infectados presentaron neumonía. En los ratones asignados a 5D se observó congestión vascular marcada, edema perivascular y exudación de fibrina, hemorragia y necrosis, hallazgos compatibles con neumonía aguda necrotizante. Todos los tratamientos redujeron considerablemente la lesión pulmonar en comparación con la administración de 5D. Por su parte, los pulmones de animales infectados y tratados con ANB-L y con CLAB presentaron inflamación piogranulomatosa multifocal, sugestiva de bronconeumonía piogranulomatosa (NPG). En los animales que recibieron 5D se observaron hifas alargadas e invasivas con una mínima respuesta de neutrófilos mientras que los pulmones de los animales que recibieron CLAB o ANB-L mostraron hifas degenerativas con una gran cantidad de neutrófilos.

Discusión

Diversos estudios experimentales sugirieron la necesidad de elevar la dosis de ANB-L o de CLAB a 13 mg/kg para que se produzca protección contra la aspergilosis pulmonar invasiva. En el estudio actual, los autores demuestran que la administración de múltiples dosis de 12 mg/kg de ANB-L o de CLAB se asocia con protección de los animales inmunocomprometidos, infectados con *A.*

fumigatus (57% de supervivencia) Si bien se comprobó que los animales no infectados y tratados con CLAB tuvieron casi 2.5 veces más droga en pulmones en comparación con los animales tratados con ANB-L, la eficacia de los dos fármacos fue comparable, una situación que indica que la supervivencia puede mejorarse con un amplio espectro de nivel de droga en pulmones. Cuando la dosis se elevó a 15 o 20 mg/kg, los animales que recibieron CLAB dejaron de estar protegidos mientras que los tratados con 15 o 20 mg/kg de ANB-L presentaron mayor protección, con un índice de supervivencia del 80% al 90%, en comparación con el 57% observado en los animales tratados con 12 mg/kg. La diferencia en la sobrevida de los animales tratados con CLAB y con ANB-L probablemente no obedeció a la concentración de la droga en los pulmones ya que la reducción en la cantidad de UFC/g fue similar en los dos grupos. En cambio, agregan los autores, es más probable que el efecto esté relacionado con la nefrotoxicidad de las dosis altas; de hecho, tanto en los animales infectados como en los no infectados tratados con CLAB (a diferencia de los que recibieron ANB-L), la concentración de urea se elevó considerablemente. Por su parte, la observación histológica de los riñones de los animales no infectados que recibieron CLAB mostró regeneración con daño tubular mínimo mientras que en los animales infectados hubo necrosis tubular aguda. Coincidentemente, estudios previos sugirieron que la ANB-L es menos tóxica que la ANB-D y que el CLAB a nivel celular; también sería menos tóxica que la ANB-D y que la dispersión coloidal de anfotericina B. La mayor nefrotoxicidad del CLAB en dosis altas no parece relacionada con la concentración más alta de la droga en riñones; los niveles renales de ANB-L fueron más altos que los de CLAB que se concentró particularmente en bazo y pulmón. La concentración hepática fue semejante con los dos preparados. En opinión de los autores, estas diferencias serían atribuibles a las características farmacocinéticas propias de cada uno de los preparados. Con el aumento de la dosis, la ANB-L tiene una farmacocinética no lineal con redistribución en riñón y pulmón. La ANB-L circula en concentración elevada durante más tiempo que el CLAB, con lo cual se permite una mayor penetración tisular. Por el contrario, se ha visto que el CLAB se elimina rápidamente de la circulación esencialmente al ser captado por hígado y bazo; una parte se localiza en pulmones. Con la administración de 15 y de 20 mg/kg de CLAB y de ANB-L, la carga fúngica (UFC/g) en pulmones se redujo sustancialmente en comparación con el placebo. Por lo tanto, es probable que la ausencia de nefrotoxicidad en asociación con la ANB-L en oposición a los cambios renales graves observados en animales que recibieron CLAB sea el factor responsable en la menor mortalidad en animales tratados con ANB-L. Por su parte, el tratamiento con CLAB se acompaña de desequilibrios importantes en el pH como consecuencia de la acidosis respiratoria, ocasionada por la neumonía grave y la acidosis tubular renal, un efecto bien conocido de la nefrotoxicidad por anfotericina B. En conclusión, afirman los autores, los resultados del trabajo actual indican que la ANB-L o el CLAB en dosis de 12 mg/kg se asocian con prolongación sustancial de la supervivencia en ratones con aspergilosis pulmonar aguda. Sin embargo, la menor toxicidad de la ANB-L eleva el índice terapéutico en comparación con el CLAB, un fenómeno que permite utilizar dosis de 15 o de 20 mg/kg con la finalidad de aumentar la eficacia en esta infección de difícil tratamiento.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes preparados de anfotericina B puede ser utilizado en dosis elevadas?

- A. Anfotericina B deoxicolato
- B. Complejo lipídico de anfotericina B
- C. Anfotericina B liposomal
- D. Cualquiera de ellos

[Respuesta Correcta](#)

● ANALIZAN LA IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO ANTIHELMINTICO PARA CONTROL DE LA ANEMIA POR ENFERMEDADES PARASITARIAS

Nueva Delhi, India

La administración rutinaria de fármacos antihelmínticos en regiones con frecuencia elevada de infección intestinal resulta en incremento leve de la concentración plasmática de hemoglobina (1.71 g/l), que se traslada en la reducción del 5% a 10% de la prevalencia de anemia a escala poblacional.

BMJ 334(7603):1095-0, May 2007

Autores:

Gulani A, Nagpal J, Osmond C, Sachdev HPS

Institución/es participante/s en la investigación:

Sitaram Bhartia Institute of Science and Research

Título original:

Effect of Administration of Intestinal Anthelmintic Drugs on Haemoglobin: Systematic Review of Randomised Controlled Trials

Título en castellano:

Efectos de la Administración de Fármacos Antihelmínticos Intestinales sobre la Hemoglobina: Revisión Sistemática de Ensayos Aleatorizados y Controlados

Introducción

La anemia representa un problema de considerable magnitud para la salud pública a nivel mundial, especialmente en las regiones con menos recursos económicos, como el sur de Asia. Las consecuencias de la anemia se traducen en incremento de la mortalidad de las gestantes y los niños con enfermedad grave, trastornos del desarrollo físico y mental de los infantes y reducción de la productividad de los adultos. Una de las causas principales de esta entidad clínica es la deficiencia de hierro, por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el aporte complementario de ese ión en la dieta.

La administración de fármacos antihelmínticos se ha propuesto como estrategia alternativa para reducir la anemia, dado que se ha observado relación inversa entre el antecedente de helmintiasis y las concentraciones plasmáticas de hemoglobina, y que la infección es altamente prevalente en todo el mundo.

Para colaborar con la toma de decisiones por parte de las autoridades sanitarias, los autores de este artículo realizaron una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, publicados hasta la fecha, los cuales hubieran evaluado el efecto de la administración rutinaria de agentes antihelmínticos sobre los niveles de hemoglobina de los pacientes.

Metodología

Se realizaron búsquedas exhaustivas en Medline y en el registro de ensayos clínicos controlados de The Cochrane Library, entre los trabajos publicados desde 1966 hasta julio de 2006, en cualquier idioma. También se revisó la lista de referencias de los artículos y de los libros de texto identificados, y se realizaron búsquedas manuales en las revisiones, los resúmenes de trabajos y los extractos de los congresos pertinentes.

Los ensayos clínicos debían ser aleatorizados, o cuasialeatorizados, y controlados; debían incluir la

indicación de algún fármaco antihelmíntico para el grupo de intervención, y evaluar la concentración plasmática de hemoglobina, como un resultado de interés. Se excluyeron los trabajos cuyos participantes hubieran recibido praziquantel, como tratamiento para la esquistosomiasis, combinado o no con algún antihelmíntico, mientras que aquellos que utilizaron medicación complementaria fueron incluidos, si los grupos de intervención y de control diferían en la prescripción del tratamiento antihelmíntico.

Los revisores evaluaron la calidad metodológica de las publicaciones incluidas y realizaron análisis estadísticos estratificados según la edad de los pacientes, la endemidad de la malaria o la esquistosomiasis, el crecimiento socioeconómico de la región (países en desarrollo o desarrollados), la cantidad de parásitos antes de la intervención, el cumplimiento terapéutico, el número de ciclos de tratamiento realizados, la concentración inicial de hemoglobina y las características antropométricas de los niños.

Resultados

Descripción de los estudios

De los 36 estudios identificados mediante los procedimientos de búsqueda, 14 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión de la revisión. La mayor parte de los ensayos tuvieron lugar en países en desarrollo (5 en el sur de Asia y 9 en Africa), e incluyeron niños en edad escolar o preescolar. Un trabajo incluyó diversos grupos etarios, otro se realizó en mujeres adultas, no embarazadas, y 1 adicional, en gestantes.

Diez de los ensayos emplearon albendazol como agente antihelmíntico, en 3 estudios se indicó mebendazol y en 1, befenio. El hierro se utilizó como medicación complementaria en 7 de los 12 estudios.

Por otra parte, 12 de los trabajos se realizaron en áreas geográficas consideradas endémicas para la malaria, y otros 6, en lugares con elevada frecuencia de esquistosomiasis.

Las pruebas estadísticas no revelaron la presencia de sesgo de publicación.

Análisis de los datos

Se evaluaron los datos acerca de 7 829 pacientes, 4 107 de los cuales fueron tratados con algún fármaco antihelmíntico, y los restantes 3 722 recibieron un placebo.

Al considerar los trabajos agrupados, la diferencia de medias ponderada (DMP) para el cambio en la concentración de hemoglobina (variación entre los valores previos y posteriores a la intervención) fue 1.71 g/l (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.70; 2.73, $p < 0.001$). Los resultados no difirieron cuando se calcularon las desviaciones estándar faltantes, ya que la DMP correspondió a 1.77 g/l. El tamaño del efecto fue levemente mayor al limitar el análisis a los estudios cuya desviación estándar para el cambio en los niveles de hemoglobina estuvo disponible: DMP 2.55 g/l (IC del 95%: 1.52; 3.57, $p < 0.001$).

Debido a que solamente 3 estudios examinaron otras variables relacionadas con la deficiencia de hierro, no fue posible realizar un metaanálisis formal. La administración de agentes antihelmínticos, durante 12 meses, se acompañó de elevación de la concentración plasmática de ferritina y de protoporfirina, en una población de niños en edad escolar y preescolar, residentes en Zanzibar. Otro trabajo, en el cual se incluyeron mujeres embarazadas, notificó descenso del valor promedio de ferritina en todas las participantes, entre el inicio y el tercer trimestre de la gestación; el uso de albendazol no se tradujo en aumento de dichos valores.

Las pruebas de sensibilidad indicaron mayor incremento de la hemoglobina en los ensayos clínicos que incluyeron personas adultas. Los resultados de los análisis univariados sugirieron que la participación de adultos y el aporte complementario de hierro en los estudios constituían factores de predicción de efecto positivo del tratamiento antihelmíntico. Sin embargo, de acuerdo con los análisis multivariados, ninguna de estas variables se identificó como un parámetro de predicción con significación estadística.

Los investigadores calcularon también la reducción esperada en la prevalencia de anemia al indicar farmacoterapia antihelmíntica. Para ello, extrapolaron la DMP a los diferentes valores de referencia

de la concentración plasmática de hemoglobina, empleados para definir la presencia de anemia. Acorde los niveles de hemoglobina recomendados por la OMS como criterio diagnóstico de anemia, correspondientes a 120 g/l para los adultos y a 110 g/l, en el caso de los niños, se estimó que la reducción promedio de la prevalencia de esa entidad clínica oscilaría entre 1.1% y 12.4% para los mayores de edad, y entre 4.4% y 21.0% para los pequeños. La disminución de la prevalencia de anemia fue más notoria cuanto menor el valor de hemoglobina utilizado como límite de normalidad.

Discusión

Los resultados de este trabajo, cuya información fue aportada por ensayos clínicos aleatorizados y controlados, indicaron que el tratamiento con agentes antihelmínticos mejora de manera leve la concentración plasmática de hemoglobina, y la inclusión de sujetos adultos y la utilización de hierro, como intervención simultánea, predicen mayor cambio en los niveles de esa variable. De acuerdo con tales datos, la reducción calculada de la prevalencia de anemia, al indicar agentes antihelmínticos en forma rutinaria, osciló entre 5% y 10%, con mayor diferencia al emplear valores de referencia de la concentración de hemoglobina inferiores.

Trascendencia del estudio

Aunque pocos trabajos controlaron el estado de deficiencia de hierro, los revisores observaron que la administración de antihelmínticos resultó en incremento de los niveles plasmáticos de ferritina y de protoporfirina en los niños, no así en las gestantes. Es posible que los cambios fisiológicos relacionados con el embarazo interfirieran con la expresión de cambios favorables en los parámetros mencionados. Los estudios realizados en la población infantil sugieren que la indicación rutinaria de agentes antiparasitarios puede mejorar la disponibilidad de hierro y, en consecuencia, reducir la anemia, al evitar la pérdida de sangre debida a la infección. Se requieren investigaciones adicionales al respecto, que evalúen indicadores de la homeostasis del hierro.

La prevalencia de helmintiasis no se relacionó con diferencias en los valores del hemograma, pero los autores sugieren que otras variables, como la cantidad de huevos presentes en materia fecal, se correlacionarían mejor con la respuesta a la farmacoterapia. De igual modo, el número de ciclos de tratamiento tampoco constituyó una variable de predicción de aumento de la hemoglobina plasmática, aunque sería necesario incluir información sobre la secuencia temporal de reinfección. De interés para quienes elaboran planes de atención sanitaria, los cálculos realizados por los revisores indicaron que el incremento de la concentración de hemoglobina, aunque leve, se traduciría en descenso de la prevalencia de anemia entre 5% y 10%. Es posible que los resultados sean aún mejores en los adultos, cuando se administra hierro en forma complementaria, y en las regiones con mayor índice de infección parasitaria intestinal. No obstante, no es posible realizar recomendaciones claras respecto de la periodicidad con que debería administrarse tratamiento antihelmíntico.

Otros aspectos relacionados con las consecuencias de la anemia a largo plazo, especialmente en los niños, así como los eventos adversos de la medicación, deben ser considerados por las autoridades sanitarias. El albendazol y el mebendazol, 2 agentes empleados habitualmente, son generalmente bien tolerados.

Finalmente, la escasez de datos disponibles no permitió analizar la relación entre los costos del tratamiento rutinario y su efectividad para reducir la prevalencia de anemia.

Conclusión

La prescripción de fármacos antihelmínticos, de manera habitual, resultó en incremento de la concentración plasmática de hemoglobina de 1.71 g/l, hecho que se tradujo, a escala social, en una reducción entre el 5% y el 10% de la prevalencia de anemia, en poblaciones donde la helmintiasis intestinal es frecuente.

Autoevaluación de Lectura

Además de la administración de hierro en forma complementaria de la dieta, ¿qué otra estrategia se ha propuesto para las regiones donde la anemia es altamente prevalente?

- A. La administración rutinaria de agentes antihelmínticos para disminuir la repercusión de la parasitosis intestinal sobre los parámetros hematológicos.**
- B. La evaluación exhaustiva de las causas de la anemia en cada sujeto.**
- C. Retirar la recomendación de los suplementos de hierro, debido a su falta de eficacia.**
- D. Realizar estudios de prevalencia de la anemia para identificar los individuos más vulnerables.**

Respuesta Correcta

● POSIBILIDAD DE TRANSMISION INTERHUMANA DE HANTAVIRUS

Bariloche, Argentina

En 1996, durante un brote de síndrome pulmonar por hantavirus, se confirmó la transmisión interhumana en el sur de la Argentina, donde el virus Andes es endémico.

Emerging Infectious Diseases 13(1): 104-110, Ene 2007

Autores:

Lázaro ME, Cantoni GE, González Cappa SM

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Clusters of Hantavirus Infection, Southern Argentina

Título en castellano:

Brotos de Infecciones por Hantavirus en el Sur de la Argentina

El virus responsable de la infección por hantavirus pertenece a la familia *Bunyaviridae*, género *Hantavirus* (ARN), que se transmite por roedores. Existen hantavirus del viejo y del nuevo mundo: los primeros se asocian con fiebre hemorrágica con síndrome renal, mientras que los últimos son responsables del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH). Los seres humanos se infectan por la inhalación de excreciones contaminadas de roedores. En 1996 en el sur de la Argentina se comunicó la primera transmisión de hantavirus entre personas, durante un brote de SPH por el virus Andes, documentado por primera vez en 1995 en una investigación de un brote familiar con compromiso respiratorio. Hasta el momento, el virus Andes es el único que infecta seres humanos en esa región y el responsable de la mayoría de los casos de SPH publicados en Chile.

El brote aparecido en la Argentina en 1996 tuvo características particulares. Los casos se registraron en 3 ciudades en un lapso de 11 semanas, y cada caso tuvo contacto con SPH

confirmado. Estas características facilitaron la identificación de la cadena epidemiológica. La similitud de las secuencias virales de nucleótidos apoyaron la hipótesis de una nueva forma de transmisión: de persona a persona. Muchas veces, estos brotes reducidos aparecidos en áreas rurales pequeñas no son investigados por completo. Los autores revisaron la epidemiología de SPH y la formación de grupos con el fin de evaluar otros posibles brotes de transmisión interhumana en el sur de la Argentina.

Materiales y métodos

La región endémica de SPH de la Argentina comprende la Patagonia occidental, que limita con Chile. Las provincias incluidas son Neuquén, Río Negro, Chubut y Santa Cruz. Desde 1995 existe un sistema de vigilancia que registra casos de hantavirus, resultado de investigaciones ambientales y epidemiológicas y de datos clínicos. Este registro se utilizó para identificar grupos de infecciones por hantavirus entre noviembre de 1993 y junio de 2005. Los autores investigaron casos de diagnóstico definitivo de infección por este virus (residencia en la zona por más de 45 días antes del inicio de los síntomas, presencia de información molecular de infección por virus Andes o ambas).

Un paciente con SPH confirmado (caso índice) con más de un contacto con información bioquímica de infección por hantavirus dentro de las 6 semanas del inicio de los síntomas fue denominado grupo. La confirmación diagnóstica se realizó en varios laboratorios de referencia. Las muestras fueron procesadas en búsqueda de inmunoglobulinas M y G mediante la prueba de ELISA. Los investigadores también amplificaron el ARN viral en sangre, tejidos y plasma mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Luego de confirmar el caso de hantavirus se inició la investigación epidemiológica de los lugares visitados por el paciente en las últimas 6 semanas previas al inicio de los síntomas y se colocaron trampas de roedores en los sitios potenciales de exposición. La aparición de un nuevo caso desencadenó otra búsqueda activa de la fuente de infección.

Se consideraron graves los pacientes que requirieron ventilación mecánica, mientras que aquellos que no la precisaron fueron definidos como moderados. Las infecciones sin compromiso pulmonar fueron definidas como leves.

Los autores utilizaron la prueba exacta de Fisher y la de la *t* de Student para comparar variables independientes. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los investigadores detectaron 2 tipos de grupos según el lapso transcurrido entre los casos (inicio de los síntomas): en el tipo A, las infecciones aparecieron en menos de 1 semana y en el tipo B, luego de 2 semanas. Una sola infección tipo A se produjo en agosto de 2002 en 2 estudiantes que realizaron actividades de alto riesgo en la provincia de Río Negro y zona limítrofe con Chile. Se enfermaron el día 21 y 23, respectivamente, del retorno de sus vacaciones. Ambos presentaron formas moderadas de SPH y sobrevivieron.

Las infecciones tipo B fueron 8, en 18 pacientes. Cada grupo tuvo su caso índice seguido de infección de un miembro familiar luego de 19-40 días del caso índice. El grupo B1 apareció en septiembre de 1994 en el Bolsón, Río Negro. Falleció una paciente de 21 años, madre, luego de presentar síndrome similar gripal con distrés respiratorio posterior. La mujer no fue evaluada para SPH. Los estudios retrospectivos de su hija de 7 meses confirmaron infección por hantavirus. El grupo B2 se presentó en la misma zona, El Bolsón, Río Negro, entre marzo y abril de 1995. Un paciente de 38 años, distribuidor de bebidas no alcohólicas, falleció por SPH. Tres miembros de su familia mostraron información serológica de infección por hantavirus con diferente gravedad. Se enfermaron luego de 19, 25 y 27 días del inicio de los síntomas del caso índice. El caso índice había concurrido a una excursión de pesca con su novia e hijo semanas antes de la aparición de los síntomas. El grupo B3 apareció en Loncopué, Neuquén, en noviembre y diciembre de 1997. Un paciente de 41 años, trabajador rural, con exposición laboral a excrementos de roedores, murió con sospecha de SPH durante el traslado al hospital. A los 20 días de su muerte, su esposa de 31 años presentó síntomas compatibles con una forma grave de SPH; fue internada y sobrevivió. El grupo B4 aconteció en Bariloche, Río Negro, en abril y mayo de 2000. Una paciente de 26 años,

jardinera, fallece por SPH. Vivía y trabajaba en zona rural. Seis o 7 semanas antes de su muerte había limpiado casas desocupadas. Su esposo de 63 años, también jardinero, presentó 20 días después una forma grave de SPH y sobrevivió. El grupo B5 se originó en Lago Puelo, Chubut, en mayo de 2006. Una paciente de 36 años fue internada con una forma moderada de SPH (sobrevivió). Luego de 19 días del alta médica, su hija de 3 años –a la que había amamantado– presentó fiebre, mialgias y congestión nasal sin manifestaciones clínicas o radiológicas de compromiso pulmonar (forma leve). El diagnóstico se confirmó por seroconversión. El grupo B6 se produjo en Paraje El Morado, El Huecu, Neuquén, en mayo y junio de 2000. Un paciente de 46 años, campesino, muere por SPH. Semanas previas había realizado una investigación ecológica en áreas desérticas de Neuquén y sur de Chile. Veinte días después, su esposa de 44 años recibe el diagnóstico de una forma moderada de SPH. Estaban separados pero durante la enfermedad la mujer cuidó a su ex marido. El grupo B8 apareció en El Bolsón, Río Negro, entre octubre y noviembre de 2003. Un paciente de 33 años, constructor, falleció por SPH. Semanas previas había limpiado malezas en un terreno baldío para construir una casa pequeña. Cuarenta días después, su esposa de 28 años se enfermó y murió por una forma grave de SPH. No había realizado actividades de riesgo como su marido.

Los grupos B comprometieron a miembros familiares y la mayoría apareció en otoño; los pacientes vivían en zonas rurales o semirurales. La mayoría comprometió a 2 personas, excepto 1 que generó 4. La exposición de los casos índices en los grupos B3, B4, B6 y B7 fue ocupacional, mientras que en los grupos B2 y B5 pudo haber sido ocupacional o recreacional. Los casos secundarios fueron miembros familiares de los casos índices. Los niños tuvieron contacto directo con sus padres (por ejemplo, besos, caricias, abrazos). La vía sexual pudo haber sido otra forma de transmisión en los grupos B2, B3, B4 y B8. La lactancia estuvo presente en los grupos B1 y B5. En ningún grupo puede excluirse la transmisión aérea. Todos los roedores capturados tuvieron serología negativa para hantavirus. El promedio de días desde la aparición de los síntomas del caso índice y los secundarios fue de 23.4 ± 6.8 días. Las muestras obtenidas de contactos familiares asintomáticos de los casos índices fueron negativas para hantavirus. Todos los casos índices presentaron síntomas característicos de SPH. Siete de 10 casos secundarios cumplieron con los criterios de esta enfermedad, mientras que los 3 restantes fueron 2 niños con infección moderada (grupos B2 y B4) y 1 lactante asintomático (grupo B1). Los casos índices tuvieron mayor mortalidad en comparación con los casos secundarios (87.5% vs. 30%; $p = 0.023$). El riesgo de generar casos secundarios se asoció con la gravedad del caso índice.

Discusión

En general, las infecciones por hantavirus se presentan como casos esporádicos debido al reducido número de pacientes infectados luego de la exposición a los mismos riesgos. Los autores agruparon el 39.2% de los casos. Los pacientes pertenecientes al grupo A vivían en lugares diferentes pero se enfermaron de manera casi simultánea luego de 3 semanas de compartir actividades de alto riesgo, lo que sugiere exposición simultánea a roedores. Los sujetos pertenecientes al grupo B tuvieron 1 caso índice, casi siempre fallecido, seguido de la infección de = 1 contacto del paciente.

El período de incubación de la enfermedad por hantavirus se prolonga entre 8 y 45 días pero, en general, varía entre 2 y 3 semanas. Los intervalos del grupo B señalan una probable transmisión persona a persona y, a diferencia del brote de 1996, no se detectó transmisión a partir de los casos secundarios.

En la región sur de la Argentina no pueden excluirse riesgos de exposición a roedores. Aun en zonas urbanas se observa vegetación silvestre mezclada en los poblados y el contacto estrecho con áreas rurales permite la circulación del *Oligoryzomys longicaudatus*. La sospecha de transmisión persona a persona fue subestimada durante el brote de 1996 debido a que los primeros pacientes visitaron o vivían en esos poblados. La sospecha fue mayor a partir de la muerte del primer paciente fuera del área endémica para el virus Andes. El médico receptor falleció por SPH 3 semanas después sin tener otro factor de riesgo de exposición al virus. Por lo tanto, la transmisión persona a persona es evidente ante ciertas circunstancias (por ejemplo, paciente infectado

disemina el virus fuera del área endémica). En estas ocasiones, los estudios moleculares son útiles para demostrar la similitud de casos con secuencias idénticas diagnosticados en zonas geográficas diferentes. A su vez, cuando los casos aparecen en zonas endémicas, la infección se atribuye a otras fuentes, lo que desestima la transmisión interpersonal.

El contacto directo y la transmisión por aerosoles deben considerarse mecanismos de transmisión de persona a persona. El contacto directo siempre estuvo presente entre miembros familiares (grupo B). La saliva puede desempeñar un papel importante en la transmisión durante los estadios iniciales, la transmisión sexual puede explicar el contagio de las parejas y la lactancia no se puede excluir como forma de transmisión en los grupos madre-hijo. Los roedores transmiten la infección a los seres humanos por la vía respiratoria, que también puede ser responsable de la transmisión entre personas. Las secreciones respiratorias pueden ser fuente de infección debido al compromiso pulmonar observado en el SPH.

La transmisión interhumana podría requerir de contacto estrecho y prolongado. Los médicos se exponen a la enfermedad durante los últimos estadios, cuando la infección ha progresado a la fase cardiopulmonar; no obstante, deben tomarse medidas universales de prevención ante todo paciente sospechoso (barbijos, bata, guantes, filtro HEPA y habitaciones individuales).

Los autores sugieren sospechar la transmisión del virus Andes ante la aparición de 2 casos y sus contactos concomitantes con síntomas compatibles en un período aproximado de 3 semanas. Los casos índices fatales tienen mayor riesgo de generar casos secundarios. La vigilancia de los contactos familiares facilita la identificación de casos moderados. Por último, señalan los investigadores, todos los contactos deben buscar atención médica inmediata ante la presencia de síntomas febriles para la realización de pruebas diagnósticas específicas.

Autoevaluación de Lectura

Los estudios de brotes detectan casos índices (primer caso diagnosticado) y secundarios. ¿En cuáles se verifica mayor mortalidad?

- A. En los casos índices.**
- B. En los casos secundarios.**
- C. En los casos índices, la mortalidad es similar a los casos secundarios.**
- D. Los casos índices y secundarios sobreviven.**

Respuesta Correcta

● UTILIZACION DEL STENT EN TRATAMIENTO DE ANEURISMAS ARTERIALES INFECTADOS

Seúl, Corea del Sur

El tratamiento endovascular con stent de los aneurismas infectados es promisorio cuando se controla adecuadamente la infección. El tratamiento endovascular con stent de los aneurismas infectados es prometedor cuando se controla adecuadamente la infección. El tratamiento endovascular con stent de los aneurismas infectados es prometedor cuando se controla adecuadamente la infección.

Journal of Endovascular Therapy 13(3): 338-345, Jun 2006

Autores:

Lee KH, Won JY, Lee DY

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Radiology and Research Institute of Radiological Science

Título original:

Stent-Graft Treatment of Infected Aortic and Arterial Aneurysms

Título en castellano:

Tratamiento Endovascular con Stent en los Aneurismas Arteriales Infectados

Introducción

Los aneurismas infectados se tratan habitualmente con la implantación de un injerto o la derivación quirúrgica, seguido de antibioticoterapia prolongada. A pesar del diagnóstico precoz, la antibioticoterapia adecuada y la técnica quirúrgica utilizada, la morbimortalidad de los pacientes con aneurismas infectados aún es elevada (20% al 40%).

En décadas pasadas, se colocaron *stents* para el tratamiento de los aneurismas torácicos y de la aorta abdominal con buenos resultados; no obstante, sólo esporádicamente se colocaron en aneurismas infectados. El propósito de los autores en este trabajo fue evaluar la viabilidad y eficacia de la colocación de *stents* en los aneurismas infectados.

Pacientes y métodos

Los autores evaluaron retrospectivamente 8 pacientes desde octubre de 1997 hasta junio de 2004 que presentaban riesgo quirúrgico elevado. Los *stents* se colocaron con la aprobación de la junta directiva institucional y el consentimiento informado de los pacientes.

Se eligieron *stents* con un diámetro entre 10% a 15% mayor que el extremo proximal y distal del vaso no lesionado y lo suficientemente largos como para contactar con el tejido sano. Utilizaron distintos tipos, que dependieron de la localización y morfología del aneurisma. En 6 pacientes, la colocación del *stent* fue por vía femoral; 2 casos que presentaban lesión en la arteria femoral fueron abordados a través de la arteria poplítea ipsilateral. Todos los sujetos recibieron un bolo endovenoso de 3 000 a 5 000 unidades de heparina antes del procedimiento. Un *stent* fue colocado por vía quirúrgica; el resto, por vía percutánea. La hemostasia fue por compresión manual.

Ante la mínima sospecha de aneurisma infectado y luego de realizar los cultivos correspondientes se utilizaron antibióticos de amplio espectro. El tratamiento antibiótico por vía endovenosa se mantuvo por 6 semanas seguido de la terapia supresiva por vía oral.

El seguimiento clínico y por tomografía axial computarizada fue realizado al mes del procedimiento, luego cada 3 a 6 meses por 2 años y, por último, anualmente.

Resultados

Seis de los 8 pacientes tuvieron hemocultivos positivos; un sujeto con hemocultivo negativo tuvo cultivo positivo del material de la herida y otro paciente presentó diagnóstico de tuberculosis con absceso del psoas. A pesar de que la tinción de Ziehl-Nielsen y los hemocultivos fueron negativos, se inició tratamiento empírico antituberculoso con mejoría del absceso, lo que sugirió la etiología tuberculosa.

La extracción del *stent* del aneurisma infectado fue eficaz en todos los pacientes, si bien algunos requirieron desbridamiento de la herida infectada, otros presentaron hemoperitoneo por ruptura del aneurisma de la arteria ilíaca común derecha y necesitaron nefrostomía percutánea con catéteres de drenaje. Un paciente tuvo una hemorragia gastroduodenal activa por una fistula aortoduodenal. En el sujeto con diagnóstico de tuberculosis se colocó un catéter de drenaje percutáneo en el músculo ilíaco.

La eficacia clínica fue del 62%; los fallecimientos se produjeron por fistula aortoesofágica y sepsis, hemorragia activa debida a una fistula aortoduodenal y por la persistencia de la infección y ruptura recurrente del aneurisma infectado.

El seguimiento abarcó desde 26 días a 8 años. El aneurisma infectado se resolvió por completo en

todos los sobrevivientes y no presentaron infección del *stent*.

Discusión

Existen resultados favorables y desfavorables en el uso del *stent* como método para reparar los aneurismas infectados. En este estudio, los autores observaron resultados similares a los alcanzados con la cirugía a cielo abierto. El tratamiento antibiótico por vía endovenosa durante la colocación del *stent* fue el principal responsable de los resultados favorables, mientras que el desbridamiento quirúrgico y el drenaje percutáneo eliminaron la fuente de infección en la mitad de los pacientes.

A pesar de la eficacia obtenida, 3 pacientes murieron por complicaciones como fístulas, infección persistente y ruptura recurrente del aneurisma. Si bien la colocación de *stents* es ineficaz en pacientes sépticos con riesgo inminente de ruptura del aneurisma, en éstos no se tuvo otra opción que colocar el *stent*, debido a que los cirujanos se negaron a operarlos.

Según estudios previos, los principales factores coadyuvantes al fracaso en la colocación de *stents* fueron la infección activa y la fístula aortoentérica. Cuanto mayor sea el contacto del *stent* con tejido vascular sano en ambos extremos, mayor será la eficacia terapéutica, señalan los autores.

En coincidencia con lo observado por los investigadores, varios estudios señalan la elevada mortalidad por sepsis y hemorragias que presentan los pacientes con fístulas aortoesofágicas y aortoentéricas. A pesar de los índices de fracaso en el tratamiento endovascular de las segundas, los *stents* pueden servir en forma transitoria hasta estabilizar hemodinámicamente a los pacientes para la cirugía.

La duración del tratamiento por vía endovenosa al realizar terapias endovasculares no está consensuado. También se encuentra en discusión la duración posterior del tratamiento supresivo por vía oral. Algunos médicos lo indican de por vida, mientras que otros lo suspenden ante la falta de prueba clínica, bacteriológica y radiológica de sepsis. El criterio de los autores reside en tratar a los pacientes con antibióticos por vía endovenosa durante por lo menos 6 semanas después del procedimiento. El tratamiento supresivo por vía oral se evalúa caso por caso de acuerdo con los parámetros de infección clínicos y de laboratorio.

Mientras que el método quirúrgico convencional de los aneurismas infectados permite el desbridamiento local y disminuye la fuente probable de infección, el método endovascular puede reducir la morbimortalidad, al evitar la cirugía a cielo abierto, la heparinización completa, la pérdida significativa de sangre y la derivación cardiopulmonar.

La evaluación y el tratamiento de la infección durante la colocación del *stent* y en el seguimiento son absolutamente necesarios para lograr la eficacia en el tratamiento de los aneurismas infectados. Este estudio muestra el índice de eficacia promisorio en la colocación de *stents* en aneurismas infectados. Sin embargo, el tratamiento adecuado de la infección antes de colocar el *stent* es indispensable, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Por cuánto tiempo deberían indicarse antibióticos por vía endovenosa luego de la colocación de un *stent* en un aneurisma infectado?

- A. Cuatro semanas.
- B. Cinco semanas.
- C. Seis semanas.
- D. Ocho semanas.

[Respuesta Correcta](#)

● EL *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AISLADO EN ORINA DE PACIENTES CRONICOS: ¿CONTAMINANTE O CAUSANTE?

Pensilvania, EE.UU.

El *Staphylococcus aureus* se aísla frecuentemente en orina de pacientes con enfermedades crónicas y puede ser causa de bacteriemia.

Clinical Infectious Diseases 42(1): 46-50, Ene 2006

Autores:

Muder RR, Brennen C, Rihs JD

Institución/es participante/s en la investigación:

Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System

Título original:

Isolation of *Staphylococcus aureus* from the Urinary Tract: Association of Isolation with Symptomatic Urinary Tract Infection and Subsequent Staphylococcal Bacteremia

Título en castellano:

Aislamiento de *Staphylococcus aureus* del Tracto Urinario: Asociación entre Aislamiento e Infección Sintomática del Tracto Urinario y Bacteriemia Estafilocócica Subsiguiente

Las infecciones urinarias por *Staphylococcus aureus* son poco habituales en la población general y con frecuencia son secundarias a bacteriemias originadas en focos distantes (como la endocarditis). No obstante, los pacientes con sondas permanentes pueden presentar infecciones ascendentes del tracto urinario por *S. aureus*.

La mayoría de los episodios de bacteriuria por *S. aureus* no se asocian con síntomas del tracto urinario inferior. Los pacientes con catéteres permanentes tienen elevado riesgo de bacteriuria y se desconoce la importancia clínica del aislamiento en la orina de *S. aureus* en este grupo. Además, en los ancianos se dificulta la diferenciación clínica de infecciones urinarias sintomáticas y asintomáticas. Se desconoce el porcentaje de bacteriemias en pacientes con bacteriuria crónica por *S. aureus*.

Los autores realizaron un estudio longitudinal en pacientes que tuvieron bacteriuria por *S. aureus* durante un programa de vigilancia de control de infecciones. Determinaron el significado clínico de estas bacteriurias, la asociación entre bacteriuria y bacteriemia y la evolución a largo plazo de la colonización urinaria por *S. aureus*. Postularon que la infección urinaria por *S. aureus* es una enfermedad clínica verdadera y que la colonización del tracto urinario por este patógeno puede conducir a bacteriemia estafilocócica.

Materiales y métodos

Los pacientes fueron seleccionados a partir del programa de vigilancia rutinaria de control de infecciones realizada por los médicos correspondientes. Los pacientes con urocultivo positivo para *S. aureus* fueron incluidos en el estudio prospectivo y observacional. Las cepas resistentes a meticilina fueron identificadas con las placas de Mueller-Hinton. Los autores también realizaron hisopados de las narinas para ser cultivados en agar manitol. La información inicial incluyó las características demográficas de los pacientes, lugar de diagnóstico (centro de cuidados crónicos, agudos o domicilio), enfermedades subyacentes y colocación de catéteres urinarios. El diagnóstico de infección urinaria sintomática se basó en el aislamiento de 10^5 bacterias/ml en pacientes sin sonda y de 10^4 bacterias/ml en pacientes cateterizados, ausencia de signos de infección extraurinaria y por lo menos 2 de los siguientes síntomas: fiebre mayor de 38.5° C, alteraciones del estado mental, hematuria franca, molestias suprapúbicas, disuria o dolor en flancos. Los autores repitieron los cultivos de los hisopados de las narinas y de la orina cada 2 meses hasta

su negativización o la pérdida del paciente durante el seguimiento. También evaluaron la aparición de bacteriemia durante el seguimiento. Se consideró infección estafilocócica tardía a la aparecida luego de 7 o más días después del cultivo. El tratamiento antiestafilocócico consistió en vancomicina para las cepas resistentes a la meticilina y con vancomicina o beta lactámicos en cepas sensibles la meticilina. Los autores realizaron estudios de genotipificación en la sangre y orina de algunos pacientes.

Los datos estadísticos fueron analizados con la prueba de chi cuadrado de 2 colas o la exacta de Fisher.

Resultados

Se incluyeron 102 pacientes masculinos consecutivos con al menos un cultivo urinario positivo para *S. aureus*. La edad promedio fue 72.8 años. El 75% de los pacientes provino de centros de cuidados crónicos, el 82% estaba con catéteres urinarios y el 7% tuvo antecedentes de maniobras invasivas urinarias. Solamente el 11% de los pacientes no tuvo ningún elemento invasivo. El 86% de los aislamientos fueron *Staphylococcus aureus* meticilinorresistentes (SAMR). Treinta y tres por ciento de los pacientes presentaron síntomas urinarios, mientras que en el 48% el médico diagnosticó infección urinaria mediante el urocultivo. Los síntomas urinarios encontrados fueron hematuria, disuria, dolor suprapúbico o en los flancos. El 79% de los pacientes sintomáticos presentó piuria.

Trece pacientes tuvieron bacteriemia por *S. aureus* relacionada con la positividad del urocultivo. Los hemocultivos fueron positivos antes, durante y luego de obtener el resultado del urocultivo.

Sólo 2 pacientes recibieron tratamiento específico por hasta 14 días luego del inicio de la bacteriemia. Setenta y siete por ciento de los pacientes con bacteriemia habían tenido un catéter urinario al inicio de la bacteriemia. No hubo diferencias significativas entre las bacteriemias por SAMR y *S. aureus* sensible a la meticilina. El 75% de las narinas (de 57 pacientes) estaban colonizadas por *S. aureus* al inicio de la investigación.

Dieciséis pacientes presentaron infección estafilocócica tardía (entre 7 días y 12 meses). Ocho pacientes tuvieron bacteriemia tardía por *S. aureus*. En 5 pacientes el foco principal de bacteriemia fue el tracto urinario. Trece pacientes murieron dentro de los 30 días del urocultivo inicial.

La duración promedio de colonización con *S. aureus* fue de 4.3 meses. Los pacientes con colonización persistente por *S. aureus* fueron más susceptibles a las infecciones sucesivas en comparación con los pacientes no colonizados.

Los autores realizaron estudios de genotipificación en 7 de los 8 pacientes con bacteriemia tardía. En 5 pacientes la cepa urinaria concordaba con la sanguínea. Tres pacientes tuvieron diferentes aislamientos en orina y sangre.

Discusión

Según un estudio multicéntrico de la comunidad realizado en Gran Bretaña, solamente el 0.5% de las muestras urinarias presentaron *S. aureus*. Un estudio similar realizado en Francia publicó que *S. aureus* raramente es causante de bacteriuria (1.3%). Estudios anteriores comunicaron que el aislamiento de *S. aureus* en la orina puede ser secundario a bacteriemia. Por lo tanto, se suele considerar como colonización la obtención de *S. aureus* en la orina de pacientes sin bacteriemia. No obstante, *S. aureus* puede ser un importante patógeno en pacientes que se someten a procedimientos urológicos quirúrgicos. La bacteriuria por SAMR se asocia con pacientes con enfermedades crónicas, que están cateterizados y utilizan antibióticos. En éstos no es fácil diferenciar entre colonización e infección por *S. aureus*.

En la población anciana, *S. aureus* es un patógeno urinario importante. Según los criterios para infección nosocomial del tracto urinario establecidos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los EE.UU., los autores encontraron que pacientes en cuidados crónicos tienen un 4% de bacteriemia secundaria a una infección urinaria.

En este trabajo se utilizaron criterios muy estrictos de infección para poder diferenciar bacteriuria asintomática de infección. A pesar de ello, un tercio de los pacientes con bacteriuria por *S. aureus* tuvo manifestaciones clínicas de infección urinaria primaria y, de éstos, un tercio debutó con

bacteriemia inicial. El 34% de los pacientes con bacteriuria persistente tuvieron infecciones estafilocócicas sucesivas.

Los estudios de genotipificación realizados en 7 pacientes demostraron que 5 tuvieron cepas iniciales idénticas o muy similares. Por lo tanto, el tracto urinario colonizado persistentemente por *S. aureus* puede ser foco de posibles infecciones posteriores en pacientes con cuidados crónicos. El riesgo de infección parece ser mayor que la simple colonización de las narinas por *S. aureus*. La cateterización urinaria es el principal factor de riesgo para la bacteriuria por *S. aureus*. Por lo tanto, se necesita reducir la prevalencia de pacientes cateterizados mediante la aplicación de medidas efectivas de control de infecciones y la limitación de antibióticos en los hospitales que atienden pacientes crónicos.

Está en discusión si la eliminación de la colonización por SAMR en la orina sería beneficiosa para disminuir el riesgo de infecciones sucesivas. No hay trabajos que demuestren una disminución en el riesgo de infección por SAMR mediante el uso de mupirocina nasal ni mediante la utilización sistémica de antibióticos.

Las posibles limitaciones del estudio fueron, primero, la necesidad de la orden médica para diagnosticar bacteriuria estafilocócica –la búsqueda sistemática de *S. aureus* en orina hubiera identificado una población diferente– y, luego, el hecho de que no se realizaron hemocultivos en todos los pacientes, lo cual puede subestimar la importancia de la infección urinaria como fuente de bacteriemia por *S. aureus*.

Los autores concluyen que *S. aureus* y fundamentalmente SAMR es un patógeno urinario importante en los pacientes en cuidados crónicos. Un tercio de los pacientes con bacteriuria por SAMR presentan síntomas urinarios al inicio y, de éstos, un tercio tiene bacteriemia concomitante. La colonización urinaria persistente por *S. aureus* incrementa el riesgo de infecciones eventuales y bacteriemia. El estudio demuestra que tomar la orina como reservorio potencial de infección puede ser una estrategia efectiva de prevención.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué porcentaje de pacientes sin catéter vesical tuvieron aislamiento de *S. aureus* en la orina?

- A. El 80%.
- B. El 60%.
- C. El 30%.
- D. El 10%.

[Respuesta Correcta](#)

● ACTUALIZACION SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA ASOCIADA A VENTILADOR

París, Francia

La administración inmediata y adecuada de antibióticos es fundamental para mejorar la supervivencia de pacientes con neumonía asociada al ventilador. Se describe el enfoque clínico o bacteriológico para tratar a este grupo de individuos.

Clinical Microbiology and Infection 12(Supl. 9):17-22, Dic 2006

Autores:

Fagon JY, Rello J

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Targeted Antibiotic Management of Ventilator-Associated Pneumonia

Título en castellano:

Tratamiento Dirigido de la Neumonía Asociada a Ventilador

Introducción

La neumonía asociada a ventilador (NAV) es causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de los avances terapéuticos, medidas preventivas y de apoyo. Durante 15 años se ha discutido el correcto tratamiento de la NAV. Los objetivos del tratamiento son identificar correctamente pacientes con infección pulmonar, determinar la etiología correspondiente para optimizar el tratamiento antibiótico dirigido, identificar pacientes con infección extrapulmonar y suspender el tratamiento antibiótico en pacientes en los que no se comprueba infección bacteriana.

Colonización versus infección

El principal obstáculo que enfrentan los médicos al diagnosticar NAV es que, a diferencia de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, la presencia de bacterias en el tracto respiratorio inferior de un paciente intubado no indica necesariamente infección. La mayoría de las NAV resultan de la aspiración de patógenos potenciales que colonizan la orofaringe. La intubación facilita la llegada de bacterias gramnegativas al pulmón y la colonización del árbol traqueobronquial y la orofaringe se observa con frecuencia en pacientes bajo ventilación asistida. Sin embargo, la diferencia entre colonización e infección pulmonar no es clara.

Signos y síntomas clínicos

La segunda dificultad para el diagnóstico de NAV es la falta de signos fehacientes de neumonía, ya que la mayoría son poco específicos en pacientes ventilados. La neumonía adquirida en la comunidad se diagnostica por la presencia de fiebre o infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Sin embargo, los pacientes ventilados pueden presentar signos sistémicos de infección o infiltrados pulmonares por otras causas. La fiebre y la leucocitosis son secundarias a cualquier condición que conduzca a la liberación de citoquinas, incluidas aquellas de origen no infeccioso (fiebre por fármacos, infecciones de catéteres, fiebre posquirúrgica, infecciones gastrointestinales, sinusitis o infecciones de la herida quirúrgica). Meduri y colaboradores confirmaron NAV solamente en el 42% de los pacientes estudiados por sospecha clínica de NAV. De manera similar, los infiltrados pulmonares en pacientes con ventilación asistida pueden ser secundarios a edema cardiogénico, pulmonar, atelectasias, contusión torácica, infarto y neumonía. Por último, las secreciones respiratorias purulentas son inevitables en estos pacientes y no indican necesariamente presencia de neumonía.

Pautas para el uso de antibióticos

La tercera dificultad que enfrentan los facultativos a la hora de tratar una NAV es el correcto uso de antibióticos en la unidad de terapia intensiva (UTI). Muchos estudios epidemiológicos señalan la ineficacia del tratamiento antibiótico empírico indiscriminado en pacientes internados en UTI debido a las consecuencias inmediatas y a largo plazo que surgen (aparición de cepas multirresistentes, mayor riesgo de sobreinfecciones, mayor morbilidad, mayor toxicidad farmacológica, aumento de los costos de salud).

La supervivencia del paciente con NAV depende del rápido y correcto inicio de tratamiento antibiótico. Algunos estudios multifactoriales han demostrado aumento de la mortalidad en pacientes con NAV que inician antibióticos en forma tardía e inapropiada.

Desafortunadamente, existen 2 factores que dificultan el correcto tratamiento de NAV. Primero, los gérmenes responsables de NAV suelen ser multirresistentes en pacientes que tuvieron tratamiento antibiótico previo o neumonía luego del séptimo día de intubación. Segundo, en las secreciones respiratorias de estos pacientes con supuesta neumonía desarrollan múltiples microorganismos, especialmente si la técnica no es lo suficientemente específica como para diferenciar entre patógenos infecciosos y colonizantes. Por consiguiente, no existen "antibióticos mágicos" para tratar las complicaciones infecciosas de estos pacientes.

Varios estudios de calidad intentaron evaluar el mejor método diagnóstico en el contexto de NAV y existen 2 algoritmos diagnósticos para pacientes con sospecha de esta enfermedad.

Tratamiento clínico (enfoque clínico)

Una opción es tratar con antibióticos nuevos a todo paciente con sospecha clínica de infección pulmonar aunque la sospecha compromiso de la vía respiratoria baja. Se realizan pruebas microbiológicas cualitativas (tinción de gram) para identificar posibles patógenos y a las 48-72 horas se ajusta el tratamiento antibiótico según los resultados de los cultivos.

Las ventajas de este enfoque clínico de tratamiento residen en la falta de necesidad de técnicas microbiológicas especiales, con mínimo riesgo de no tratar a un paciente que requiere antibioticoterapia. Sin embargo, esta conducta lleva a una sobreestimación en la incidencia de NAV al incluir los gérmenes colonizantes en el tratamiento. Los cultivos cualitativos de aspirados traqueobronquiales contribuyen indiscutiblemente con el diagnóstico sólo cuando son completamente negativos en pacientes sin modificación ni uso previo de antibióticos. En estas circunstancias, el cultivo negativo tiene un valor predictivo negativo alto para el diagnóstico y las posibilidades que el paciente tenga neumonía son casi nulas.

Tratamiento bacteriológico (enfoque bacteriológico)

Debido a que el tratamiento basado en el enfoque clínico es inexacto y lleva a una sobreprescripción de antibióticos, varios investigadores postularon diferentes métodos de diagnóstico bacteriológico especializado (examen directo y cultivo cuantitativo de muestras broncoscópicas mediante lavado bronqueoalveolar y estudio de secreciones bronquiales obtenidas con cepillo protegido) para detectar los verdaderos pacientes con NAV. El cultivo permite la precisa identificación del microorganismo responsable y su patrón de sensibilidad. Las muestras deben ser tomadas antes de iniciar o cambiar los antibióticos.

Un estudio aleatorizado con 413 pacientes con sospecha de NAV detectó una reducción significativa de la mortalidad y sepsis asociada al ventilador en pacientes tratados según el criterio bacteriológico (aislamiento cuantitativo de los microorganismos entre otros) en comparación con aquellos tratados según el criterio clínico. Además, el aislamiento bacteriano obtenido de muestras extraídas por broncoscopia redujo significativamente el uso de antibióticos.

Selección y simplificación del esquema antibiótico

El tratamiento empírico de NAV debe ser iniciado rápidamente. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp y *Staphylococcus aureus* (incluido meticilinorresistente). El tratamiento empírico inicial de la NAV debe cubrir diversos microorganismos debido a la presencia de cepas multirresistentes secundarias al uso previo e indebido de antibióticos.

El espectro de patógenos causantes de NAV varía entre las diferentes UTI. Por lo tanto, el tratamiento empírico inicial debe ajustarse a los informes de prevalencia y resistencia local de los microorganismos y a los factores de riesgo que favorecen la infección del paciente por bacterias multirresistentes (tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses, internación actual > 5 días y tratamiento inmunosupresor).

La elección del tratamiento antibiótico de la NAV debe basarse en aspectos farmacocinéticos del antibiótico (por ejemplo, penetración de la droga en el tejido pulmonar). Durante la sepsis aumenta el volumen de distribución y el flujo renal, por lo que se podrían indicar al paciente dosis subterapéuticas.

El tratamiento empírico inicial debe simplificarse luego de lograr 48 a 72 horas de mejoría clínica y confirmación bacteriológica del germen responsable. La ausencia de fiebre central e hipoxemia son signos fáciles de evaluar e indican buena respuesta clínica del paciente.

Conclusiones

El tratamiento empírico inicial adecuado es fundamental para mejorar la supervivencia del paciente con NAV y debiera efectuarse de acuerdo con los resultados bacteriológicos. Los médicos no sólo deben evitar el uso inapropiado de antibióticos sino también prescindir de su administración en pacientes sin infección pulmonar constatada. Otro paso importante para un buen tratamiento incluye su simplificación del tratamiento una vez confirmado el agente etiológico y conocida su sensibilidad.

Todo paciente con sospecha de NAV debe ser evaluado minuciosamente mediante la obtención de muestras pulmonares confiables para realizar exámenes microbiológicos y cultivos cuantitativos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes gérmenes está frecuentemente involucrado en la neumonía asociada a ventilador?

- A. *Escherichia coli*.
- B. *Streptococcus pneumoniae*.
- C. *Pseudomonas aeruginosa*.
- D. *Acinetobacter spp.*

Respuesta Correcta

DESCRIBEN LA EVOLUCION MOLECULAR DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Londres, Reino Unido

Las evoluciones específicas en diferentes elementos genéticos determinaron diferentes patrones de infección por *Mycobacterium tuberculosis*; de esta manera, el estudio de los marcadores del reloj molecular de esta micobacteria permite identificar sus tasas de variación.

Clinical Microbiology and Infection 13(2):120-128, Feb 2007

Autores:

Arnold C

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Molecular Evolution of *Mycobacterium tuberculosis*

Título en castellano:

Evolución Molecular de *Mycobacterium tuberculosis*

Introducción

A pesar de que la tuberculosis representa una enfermedad curable desde hace más de 50 años, en la actualidad esta infección está presente en aproximadamente un tercio de la población mundial, en particular en los países en vías de desarrollo y entre los pacientes con VIH ó SIDA. El método estándar en el estudio de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es el cultivo. Al respecto, debido a que el cultivo del germen en medio sólido puede demorar varias semanas e incluso meses, se han desarrollado métodos de cultivo en medio líquido, los cuales han reducido el tiempo requerido para la confirmación del diagnóstico a 1 ó 2 semanas. La técnica más rápida en la detección de *M. tuberculosis* es la tinción de las muestras de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes. Sin embargo, la positividad de su resultado requiere la presencia de una carga bacteriana de 10 000 células/mL, y una importante proporción de pacientes que han mostrado resultados negativos frente a este método han presentado posteriormente resultados positivos en el cultivo. En la presente revisión, su autor describe algunas de las estrategias de variación genética empleadas por *M. tuberculosis* y el efecto de éstas sobre el reloj molecular de los marcadores genéticos frecuentemente analizados. Al respecto, el análisis del reloj molecular permite la investigación de la evolución molecular de la especie estudiada durante diferentes períodos de tiempo.

Origen de *Mycobacterium tuberculosis*

El germen *M. tuberculosis* forma parte de un complejo de micobacterias relacionadas y con crecimiento lento, que incluye además a *M. Bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canettii*. En general, la variación genética observada en *M. tuberculosis* es baja, lo cual parece indicar que la población total de éste es producto de una expansión clonal iniciada hace 15 000 a 35 000 años.

Principios Generales de la Evolución Bacteriana

La evolución induce la formación de genomas de menor tamaño, ya que los cromosomas más pequeños pueden replicarse con mayor velocidad. Las especies bacterianas se modifican como respuesta al ambiente en el que se encuentran. Cuando las células de crecimiento encuentran una modificación en el ambiente circundante, ponen en marcha ciertos mecanismos compensatorios, como el aumento de los niveles de transcripción o de mutación. Sin embargo, la persistencia de la ausencia de una fuente exógena de energía determina que la célula aumente en forma inespecifica todas las mutaciones con el objetivo de producir un organismo mutante con capacidad de sobrevivir. La mutación se afecta por la acción de otras variables como los agentes oxidantes y la actividad de las enzimas reparadoras del ADN. Al respecto, la acumulación de lesiones en el ADN de células sometidas a estrés puede determinar la saturación de los sistemas de reparación de éste, lo cual, a su vez, produce un aumento de la tasa de mutaciones.

Estrategias para la Generación de Variación Genética

Con el objeto de identificar las diferentes cepas de *M. tuberculosis* se utiliza el análisis de variación genética o genotipificación. El estudio del reloj molecular permite evaluar la producción de cambios durante diferentes períodos de tiempo. Al respecto, el análisis de un marcador de un reloj molecular rápido determinará si una infección representa una reactivación de una infección antigua, mientras que el estudio de un marcador de un reloj molecular lento permitirá evaluar la evolución durante miles de años. Las estrategias de generación de variación genética pueden ser clasificadas dentro de tres categorías: producción de pequeños cambios en la secuencia de nucleótidos del genoma, reorganización de segmentos de la secuencia genómica y adquisición de secuencias de ADN a partir de otros organismos. La primera se basa en funciones biológicas ya disponibles. Al respecto, las mutaciones silenciosas en el ADN presentan una gran utilidad en el estudio de la evolución, ya que se mantienen durante varias generaciones y permiten la detección de organismos relacionados. La reorganización intragenómica puede producir nuevas combinaciones de capacidades disponibles a través de la fusión de diferentes dominios funcionales. Esta estrategia también puede producir la delección de segmentos de ADN. Por su parte, la adquisición de ADN a partir de otros organismos probablemente representa la estrategia más frecuente a través de la cual se adquiere la habilidad de producir nuevas proteínas. Al respecto, a

pesar de que la transferencia horizontal es frecuente entre las bacterias, se cree que en el caso de *M. tuberculosis* este proceso resulta infrecuente.

Pequeños Cambios Locales en la Secuencia de Nucleótidos en M. Tuberculosis

En los estudios de evolución de *M. tuberculosis* se han analizado polimorfismos en un solo nucleótido (SNP, por su sigla en inglés) de tipo sinónimo, aunque algunos investigadores también han estudiado SNP codificadores o no sinónimos. En un trabajo en el cual se comparaba el total del genoma de las cepas CDC1551 y H37Rv de *M. tuberculosis* se observó que aproximadamente el 85% de las sustituciones presentes en los 1 075 SNP tenían lugar en las regiones codificadoras. Al mismo tiempo se observó que la relación entre las sustituciones en SNP sinónimos y las producidas en SNP no sinónimos fue de 1.6.

Reorganización intragenómica

Los elementos móviles son comunes en los genomas de todas las plantas y animales, así también como en las bacterias. En estas últimas, los elementos móviles son denominados secuencias de inserción, las cuales presentan la capacidad de integrarse dentro del genoma a través de un mecanismo de "cortar y pegar". Al respecto, se han observado diferentes patrones de *M. tuberculosis* sobre la base del número de copias y la localización de la huella del ADN IS6110. Estos patrones pueden ser muy diferentes entre cepas no relacionadas epidemiológicamente, pero los patrones de bandedo de las cepas aisladas de un mismo individuo son relativamente estables durante el transcurso de la enfermedad. La comparación genómica también ha mostrado la presencia de secuencias cortas repetidas denominadas MIRU, por su sigla en inglés. La localización y la cantidad de repeticiones varían en las diferentes cepas de *M. tuberculosis*, y pueden ser analizadas a través de métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés). La espigotipificación representa una técnica de hibridación reversa basada en la PCR que permite detectar la presencia o ausencia de 43 secuencias cortas únicas o de repeticiones directas. Las regiones espaciadoras separan las secuencias únicas a través de secuencias idénticas, lo que permite el uso de la PCR. Los datos son útiles en el estudio de la evolución, ya que las secuencias compuestas por las repeticiones directas y las regiones espaciadoras sólo pueden perderse luego del movimiento del elemento IS6110. Por su parte, sobre la base de la presencia o ausencia de la delección TbD1, las cepas de *M. tuberculosis* pueden ser clasificadas como ancestrales o modernas. La presencia de esta delección también se correlaciona con la observación de dos copias de MIRU 24.

Las líneas de linaje pueden ser creadas a partir de la información evolutiva de los marcadores descriptos. La determinación de la condición de ancestral o moderna de una cepa se realiza sobre la base de la presencia de dos copias de MIRU 24 y de TbD1. A continuación, la espigotipificación permite refinar el mapa genético a través del tiempo.

Entre los 121 aislamientos ancestrales analizados, se observaron 80 perfiles únicos de secuencias repetidas de 40 a 100 bp (unidades repetidas de número variable denominadas VNTR, por su sigla en inglés), mientras que entre los 369 aislamientos representantes de 2 linajes modernos se constataron 180 perfiles únicos de VNTR. En general, los VNTR fueron calculados a partir de una base de datos de 478 aislamientos microbiológicos de tipo ancestral y moderno, con información de 9 estudios. Se cree que la variación en las VNTR tiene lugar tanto a partir de incrementos en la cantidad de repeticiones como a través de la disminución de éstas. La pérdida de repeticiones parece ser más frecuente en las cepas modernas con relación a las cepas ancestrales. Sobre la base del análisis del patrón de VNTR, se ha observado que el locus más variable en las cepas modernas parece ser el MIRU26. Sin embargo, en las cepas ancestrales, las cuales presentan un número bajo de copias de este locus, este último resulta estable.

Conclusiones

El análisis de los marcadores genéticos de *M. tuberculosis* muestra que cada una de las diferentes

cepas presenta un ancestro determinado. Al respecto, el autor del presente trabajo sostiene que el estudio de la desviación genética producida a partir de los ancestros permitirá conocer la evolución a partir de marcadores individuales y el grado de convergencia entre las familias. El mayor conocimiento acerca de los mecanismos moleculares de evolución de *M. tuberculosis* presentará un efecto significativo en el campo de los estudios epidemiológicos, a partir de la identificación molecular de los nuevos brotes.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes mecanismos de variación genética bacteriana tiene lugar en forma infrecuente en el caso del *Mycobacterium tuberculosis*?

- A. Reorganización intragenómica con movilización de elementos.
- B. Adquisición de secuencias de ADN de otros organismos.
- C. Pequeños cambios locales en la secuencia de nucleótidos.
- D. Reorganización intragenómica con delección.

[Respuesta Correcta](#)

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