



Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Infectología

Volumen 8, Número 2, Mayo 2005

Resúmenes SIIC

● ETIOLOGÍA, ORIGEN Y METODOS DE DIAGNOSTICO DEL SARS

China

En esta reseña se analizan el agente etiológico, los orígenes, los métodos diagnósticos y la posibilidad de nueva aparición del síndrome respiratorio agudo severo (SARS).

Lancet Infectious Diseases 4(11):663-671, Nov 2004

Autores:

Poon LL, Guan Y, Nicholls JM y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Microbiology, Department of Pathology, University of Hong Kong, Hong Kong, China

Título original:

[The Aetiology, Origins, and Diagnosis of Severe Acute Respiratory Syndrome]

Título en castellano:

Etiología, Orígenes y Diagnóstico del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS), una nueva enfermedad respiratoria infecciosa caracterizada por fiebre, disnea, tos y neumonía atípica rápidamente progresiva sin leucocitosis, refractaria a la terapia antibiótica convencional, emergió en el sur de China a fines de 2002. En pocos meses, esta patología se diseminó en todo el mundo y afectó a más de 8 000 personas en 29 países provocando 774 muertes. El caso índice de más de la mitad de estas infecciones fue un individuo que arribó a Hong Kong el 21 de febrero de 2003, luego de adquirir la enfermedad en Guangdong en noviembre de 2002, lo cual constituye un ejemplo de la diseminación de una infección mediante los viajes en avión. La epidemia fue controlada gracias a un esfuerzo global coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 5 de julio de 2003. En esta reseña se analiza la etiología, la secuencia genética del coronavirus asociado con el SARS, los orígenes y epidemiología molecular de la enfermedad, los métodos diagnósticos y la posibilidad de resurgimiento de la patología.

Etiología

El 18 de marzo de 2003 la OMS organizó una red de laboratorios para investigar la etiología del SARS. Tres laboratorios pertenecientes a esta red informaron, en forma independiente, el aislamiento de un nuevo coronavirus a partir de los especímenes clínicos de pacientes con SARS. La confirmación independiente de la identidad del virus se realizó mediante el secuenciamiento de los fragmentos del genoma viral por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT [*reverse transcription*]-PCR [*polymerase chain reaction*]). En los tres laboratorios la región que brindó la primera información sobre la secuencia fue la estructura de lectura abierta (ORF) 1 b del gen de la replicasa, posiblemente por su alta conservación en los virus. La detección del virus en los especímenes de los pacientes con SARS, su ausencia en controles sanos u otras personas con neumonía atípica y la reproducción de una enfermedad similar en un modelo en animales, con cumplimiento de los postulados de Koch, implicaron a este coronavirus como el agente causal del SARS.

Secuencia genética del coronavirus asociado con el SARS

La secuencia genómica completa se determinó pocas semanas después de la identificación del virus. El análisis del genoma del coronavirus asociado con el SARS confirmó que era completamente nuevo; no derivó de recombinaciones entre coronavirus animales o humanos previamente conocidos ni se generó artificialmente en el laboratorio como un agente bioterrorista. Los coronavirus son virus con envoltura, con un genoma constituido por una única cadena de ARN, que contienen cinco ORF principales que codifican la replicasa, las proyecciones en forma de clavos, la envoltura, la membrana y las proteínas de la nucleocápside. Estos virus pueden subdividirse en 3 grupos. La caracterización del genoma completo sugiere que el virus está relacionado lejanamente con los coronavirus de los grupos 2 y 3. Estos hallazgos indican que el coronavirus asociado con el SARS constituye un cuarto grupo dentro del género coronavirus o que representa un virus del grupo 2 que tempranamente divergió de los otros del grupo durante la evolución. Sin embargo, a diferencia de los otros virus del grupo 2, el coronavirus asociado al SARS no contiene la proteína hemaglutinina estearasa en la secuencia de codificación. Son necesarias más investigaciones para confirmar la clasificación taxonómica de este nuevo virus.

Orígenes y epidemiología molecular del SARS

La explicación más probable sobre el origen del coronavirus asociado al SARS refiere que se trata de un virus de los animales que adquirió recientemente la capacidad para la transmisión interhumana. Esta hipótesis es avalada por los informes sobre los primeros casos en Guangdong, en los cuales se señaló que había antecedentes de exposición a animales de caza vivos en los mercados proveedores de los restaurantes. Mediante RT-PCR se detectó un virus relacionado genética y antigénicamente con el coronavirus del SARS de los seres humanos, en los hisopados nasales y fecales de las civetas, específicamente la paguma (*Paguma larvata*) y los tanuki (*Nyctereutes procyonoides* [*raccoon dog* en inglés]) provenientes de uno de los mercados de Guangdong. También se encontraron pruebas serológicas de infección en esas especies y en el tejón chino (*Melogale moschata*). La secuencia genética del virus reveló que el coronavirus de los animales tiene una homología mayor del 99% con el coronavirus del SARS de los seres humanos. Sin embargo, cuando se comparó con el virus de los animales, el coronavirus asociado al SARS presentó una delección en el nucleótido 29 en la ORF8. Esta secuencia adicional predice que el virus de los animales expresará una proteína de 122 aminoácidos que no se observa en el coronavirus del SARS de los seres humanos. Un estudio subsecuente reveló otros genotipos con delecciones similares en la misma ORF. Estos resultados indicaron que la expresión de la ORF8 no es esencial para el coronavirus del SARS de los seres humanos. También, señalan los autores, podría especularse que las delecciones en la ORF8 pueden darle una ventaja al virus para su adaptación en los seres humanos.

Los comerciantes de los mercados que manipulan animales vivos tuvieron una alta seroprevalencia tanto para los coronavirus de los animales como para los asociados con el SARS de los seres humanos, aunque no presentaron antecedentes de una enfermedad similar al SARS.

Probablemente, el virus animal precursor del coronavirus del SARS sea ineficiente para infectar a los seres humanos y la exposición repetida conduzca al aborto de la infección o a la estimulación antigénica que produce la respuesta serológica observada en las personas que manipulan animales. Estos hallazgos, junto con los antecedentes de exposición a los animales salvajes vivos de los mercados, informados por los primeros pacientes con SARS, sugieren que estos mercados serían el sitio donde ocurrió la transferencia interespecie que permitió al virus precursor animal adaptarse para la transmisión interhumana. Al parecer, una vez que el virus se introduce en estos mercados de animales vivos con una fauna diversa de pequeños mamíferos, el coronavirus precursor del SARS se establece eficientemente en estas especies. Es posible que el virus se haya amplificado en un ámbito donde las especies de mamíferos son removidas o agregadas al ecosistema de un modo regular. Sin embargo, el reservorio de este virus en la naturaleza no ha sido identificado de modo concluyente. Las civetas o el tanuki son los candidatos propuestos. No obstante, otras especies pueden ser el reservorio del virus en la naturaleza, mientras que la paguma y especies similares sirven como amplificadores de la enfermedad en el ámbito de los mercados de animales vivos. Son necesarios más estudios para identificar al reservorio natural de este virus.

Las investigaciones epidemiológicas moleculares indican que los virus detectados en los seres humanos en las primeras etapas de la epidemia de SARS en Guangdong estuvieron estrechamente relacionados con el coronavirus animal. Algunos de los virus tuvieron la secuencia adicional del nucleótido 29 observada en los virus animales. Los primeros virus aislados presentaron mayor

diversidad genética y mayor predisposición a la mutación en comparación con los virus aislados posteriormente en el curso de la epidemia, lo cual sugiere que el coronavirus del SARS estaba en el proceso de adaptación al huésped y estuvo sujeto a una alta presión de selección durante las primeras fases de la epidemia. Luego, el virus se adaptó mejor a la transmisión entre seres humanos y un linaje se volvió dominante.

Métodos diagnósticos

Las pruebas de RT-PCR se basaron en la secuencia ORF1b del gen de la replicasa del coronavirus del SARS, la primera parte del genoma en que se realizó el secuenciamiento. Las pruebas serológicas se basaron en la inmunofluorescencia indirecta (IIFA [*immunofluorescence assay*]) y en el inmunoensayo enzimático (EIA [*enzymatic immunoassay*]). El aislamiento del virus no resulta muy sensible, es laborioso y toma demasiado tiempo como para tener relevancia clínica. Si bien estas pruebas utilizadas en combinación son útiles para el diagnóstico retrospectivo del SARS, resultan menos satisfactorias para brindar un diagnóstico precoz.

Los métodos de RT-PCR de primera generación presentaron mayor sensibilidad al final de la primera semana de enfermedad, con sólo el 35-65% de positividad en los especímenes en los primeros días de la patología. Sin embargo, estas pruebas contribuyeron a aclarar la patogénesis y el modo de transmisión de la enfermedad. El virus se detectó por RT-PCR y por cultivo no sólo en el tracto respiratorio sino en las heces y orina. La replicación del virus en el tracto gastrointestinal se confirmó por microscopía electrónica de la mucosa intestinal de los especímenes de biopsia de los pacientes con SARS. Estos hallazgos sugirieron que la infección por el coronavirus del SARS se diseminó y no se restringió sólo al tracto respiratorio, y que la vía fecal pudo haber sido una fuente para la transmisión de la infección. Se probó que la vía fue importante en al menos una de las mayores epidemias ocurridas en la comunidad, en Amoy Gardens (Hong Kong), donde más de 300 personas contrajeron la infección en un período de pocos días probablemente a través de las heces contaminadas.

Los métodos de RT-PCR cuantitativos de los aspirados nasofaríngeos, así como las tasas de positividad de las pruebas de RT-PCR de primera generación en diferentes estadios de la enfermedad, demostraron que, a diferencia de otras infecciones virales, la carga viral y las tasas de positividad del coronavirus del SARS en el tracto respiratorio superior aumentan progresivamente hasta alcanzar un pico aproximadamente al décimo día de haberse iniciado la patología. Estas características explican el motivo por el cual las pruebas de RT-PCR tienen baja sensibilidad al comienzo de la enfermedad y, a la vez, indican que la transmisión viral puede ser baja en los primeros días de la patología, hallazgo avalado por las observaciones epidemiológicas. Mientras que el ARN viral puede detectarse por RT-PCR muchas semanas o incluso meses luego del inicio de la enfermedad, el cultivo del virus sólo es posible durante las primeras 3 semanas del comienzo de la enfermedad. Es probable que, aunque la replicación viral continúe después de las primeras 3 semanas, la unión del virus con los anticuerpos haga que deje de ser infeccioso o transmisible. Este hallazgo también concuerda con las observaciones epidemiológicas.

Además de haberse detectado en muestras respiratorias, el ARN viral también fue observado en heces, sangre, líquido cefalorraquídeo y orina. De estas muestras no respiratorias, los especímenes de materia fecal tuvieron el mayor porcentaje de resultados positivos con RT-PCR. Se utilizó la técnica de RT-PCR cuantitativa en tiempo real para mejorar la sensibilidad. Estos métodos tienen la ventaja de emplear sistemas cerrados que reducen la probabilidad de contaminación cruzada dentro del laboratorio. La combinación de esta tecnología con los métodos de extracción automatizados de los especímenes constituye una ventaja en áreas con epidemias de SARS, donde es necesario el análisis de un gran número de muestras. Además, estos ensayos brindan datos sobre la carga cuantitativa viral, que pueden contribuir a dilucidar la patogénesis de la enfermedad y brindar información pronóstica. Al respecto, estas pruebas mostraron que la carga viral fue más alta en los especímenes del tracto respiratorio inferior (lavado broncoalveolar, esputo, aspirados endotraqueales) y en los aspirados nasofaríngeos en comparación con los hisopados de fauces. Las muestras de materia fecal tuvieron cargas virales muy altas hacia el final de la primera semana de la enfermedad y fueron el espécimen de elección durante la segunda semana de la patología. Las altas cargas virales en los aspirados nasofaríngeos mostraron ser un factor predictivo independiente de mortalidad. La elevada carga viral también se asoció con la aparición de diarrea y el requerimiento de cuidados intensivos. Otra forma de incrementar la sensibilidad de detección puede ser mediante el análisis de múltiples muestras seriadas recogidas del mismo paciente. Sin embargo, este método aumenta la carga de trabajo de los laboratorios. Los métodos de RT-PCR anidada en tiempo real mostraron ser útiles para detectar pocos números de copias del coronavirus

del SARS en los estadios tempranos de la enfermedad. No obstante, esta técnica incrementa el riesgo de contaminación cruzada, lo que lleva a resultados falsos positivos. Otra opción para aumentar la sensibilidad es el incremento en la cantidad de ARN para la prueba de RT-PCR. La extracción de muestras de ARN de un volumen mayor de aspirados nasofaríngeos y la aplicación de RT-PCR cuantitativa en tiempo real mejoraron la sensibilidad para la detección del coronavirus del SARS en aproximadamente un 80% en los especímenes recolectados en los 3 primeros días del inicio de la enfermedad, con una especificidad del 100%.

Diversos estudios refirieron que el coronavirus del SARS se detectó en más del 50% de las muestras de plasma y en el 78% de las muestras de suero durante la primera semana de la patología. Un ensayo reciente mostró que el coronavirus del SARS se detectó y puede replicarse en las células mononucleares de la sangre periférica durante las primeras fases de la enfermedad, lo cual puede brindar una alternativa para el diagnóstico precoz.

El diagnóstico serológico constituye actualmente el método de referencia para la confirmación del diagnóstico de SARS. Sin embargo, la seroconversión usualmente se produce en las semanas 2 o 3 de la enfermedad, y algunos pacientes pueden alcanzar la seroconversión recién a los 28 días del comienzo de la patología. Por ende, la serología no constituye una opción para el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Posibilidades de nueva emergencia del SARS

Las posibilidades para la nueva emergencia del SARS comprenden la transmisión continuada no detectada del virus, el escape del virus de los laboratorios que contienen coronavirus del SARS vivos, o la reemergencia del virus a partir de un reservorio animal. Hasta el momento no hay pruebas de que el virus persista en la población humana, aunque debe considerarse la posibilidad de que los pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con SIDA, puedan portar el virus a largo plazo. El escape del virus de los laboratorios se produjo en tres ocasiones, lo que destaca la importancia de la bioseguridad. Los investigadores deben utilizar los métodos apropiados e internacionalmente aceptados para la inactivación de los virus vivos. La reemergencia del virus a partir de un reservorio animal es posible, dado que el virus es detectable en las heces y secreciones respiratorias de mamíferos pequeños dentro de los mercados de animales vivos en el sur de China.

La reaparición del SARS en 4 pacientes en Guangdong en diciembre de 2003 y enero de 2004 y el vínculo epidemiológico con los mercados de animales vivos y los virus aislados en éstos promovió el retiro masivo de civetas y otros mamíferos pequeños de estos mercados en enero de 2004.

Desde ese momento, concluyen los expertos, no se volvieron a detectar más casos de SARS en seres humanos adquirido a partir de los animales.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la explicación más probable sobre el origen del coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS)?

A. Origen animal.

B. Origen en seres humanos.

C. Se generó artificialmente en el laboratorio.

D. Derivó de recombinaciones entre coronavirus previamente conocidos.

Respuesta Correcta

RETROVIRUS ENDOGENOS HUMANOS INTEGRADOS AL GENOMA HUMANO Y SU PAPEL EN LA FISILOGIA Y PATOLOGIA

Sheffield, Reino Unido

Los retrovirus endógenos humanos han perdido la capacidad de sobrevivir en forma independiente en el genoma humano, pero su remoción conduciría a la extinción de la humanidad.

Journal of the Royal Society of Medicine 97(12):560-565, Dic 2004

Autores:

Ryan FP

Institución/es participante/s en la investigación:

Southwest Primary Care Trust, Sheffield, Reino Unido

Título original:

[Human Endogenous Retroviruses in Health and Disease: A Symbiotic Perspective]

Título en castellano:

Retrovirus Endógenos Humanos en Salud y Enfermedad: Una Perspectiva Simbiótica

Introducción

Los retrovirus fueron originalmente descubiertos por Peyton Rous a partir de los efectos del virus del sarcoma aviario en 1910, pero el potencial infeccioso y patógeno de los retrovirus humanos sólo se vislumbró con el descubrimiento de los virus de la leucemia de células T (HTLV-I y HTLV-II); se volvió aún más claro cuando apareció el HIV-1, responsable de la pandemia de sida actualmente en curso.

El genoma de los retrovirus está compuesto por ARN. Para insertarse en el genoma humano, compuesto por ADN, cuentan con una enzima única: la transcriptasa inversa.

Esta copia la plantilla de ARN viral a su ADN complementario, el cual entonces es integrado al cromosoma. Los retrovirus exógenos, como el HIV, se reproducen dentro de los tejidos somáticos de los individuos infectados y se diseminan en la población humana a través del contacto sexual y de hemoderivados contaminados; también la madre los transmite al hijo por vía placentaria, durante el parto y la lactancia.

Los retrovirus endógenos (ERV) han invadido las líneas germinales de cada especie vertebrada. Se replican de acuerdo con las leyes mendelianas, ligados a la reproducción sexual del huésped, y habitan el genoma de todas las generaciones descendentes. Esto tiene importantes repercusiones evolutivas, fisiológicas y patológicas.

El autor refiere que el 8% del genoma humano está constituido por retrovirus endógenos humanos (HERV), fácilmente identificables por la presencia de cualquiera de tres genes patognomónicos: *gag*, *pol* y *env*. Estos genes, que comparten con el HTLV y el HIV, están subdivididos en regiones con diferentes funciones. Se estima que los HERV son el legado de antiguas infecciones de las líneas germinales por retrovirus exógenos. Las pandemias son la brutal manifestación de un mecanismo evolutivo que resulta en modificaciones del juego de genes de la especie. Los seres humanos descienden de los sobrevivientes de este terrible proceso evolutivo. La inmensa mayoría de los HERV han perdido su capacidad de transmisión horizontal, unidos al resto del genoma humano.

Los HERV en la enfermedad

Dada su naturaleza interactiva dentro del genoma, los HERV tienen un obvio potencial para producir trastornos genéticos. Por ejemplo, microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y humano pueden causar infertilidad masculina.

Aproximadamente 20% de los cánceres son atribuibles a virus exógenos. Por ejemplo, los HIV 1 y 2 son causas indirectas de linfomas y sarcoma de Kaposi, y los papilomavirus humanos pueden causar cáncer cervical y de pene. Los HERV también han sido asociados al desarrollo de diversas patologías humanas. Existen elementos ligados con ellos que se repiten masivamente en el

genoma humano; por ejemplo, los elementos Alu, secuencias genéticas específicas que pueden inducir mutaciones que alteran la expresión genética, que son responsables de algunos trastornos individuales y familiares en la línea germinal, como la neurofibromatosis, hemofilia, cáncer de mama, síndrome de Apert, entre otros. Los Alu también pueden generar "recombinaciones ectópicas", que se consideran subyacentes a la diabetes tipo 2 insulinoresistente, enfermedad de Tay-Sachs, hipercolesterolemia familiar y alfa-talasemia. En relación con estas secuencias, también se han comunicado varios tipos de cáncer como el sarcoma de Ewing, el cáncer de mama y la leucemia mieloide aguda. Existen incluso posibles interacciones con retrovirus exógenos como el HIV-1. Otros cánceres asociados con los HERV son el seminoma, teratocarcinoma testicular y coriocarcinoma, cáncer pulmonar de células pequeñas. Se los relaciona además con algunos casos de distrofia muscular y hemofilia; también con enfermedades autoinmunes como los trastornos reumáticos, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple. El autor señala, no obstante, que hasta la fecha no se ha probado ninguna de estas asociaciones como causa definitiva de patología. Debe tenerse en cuenta que los HERV no son virus agudos, sino elementos simbióticos que han estado integrados al genoma humano por millones de años.

Los HERV en la fisiología

Los HERV pueden haber inducido deleciones, duplicaciones y rearrreglos a gran escala en la evolución del genoma humano. Podrían ayudar a proteger al feto; existe evidencia creciente de que contribuyen en gran medida a la estructura y función del sincitio, barrera fisiológica entre la circulación materna y fetal. Inclusive podrían proteger al feto de una infección materna por HIV. Algunos investigadores sostienen que la principal acción de los HERV es hormonal, como iniciadores de la producción de gonadotropina coriónica humana.

Se ha observado que los HERV contribuyen fisiológicamente en otros tejidos humanos.

Se encontraron promotores derivados de HERV en aproximadamente la cuarta parte de todas las regiones promotoras humanas hasta ahora examinadas. Una secuencia de la familia del ERV-L es el promotor dominante del gen responsable de la enzima galactosiltransferasa presente en el colon e intestino delgado humanos.

El HERV-R (también conocido como ERV-3) está ampliamente expresado en muchos tejidos humanos fetales como la corteza suprarrenal, los túbulos renales, la lengua, el corazón, el hígado, el sistema nervioso central, las glándulas sebáceas y la piel. En el embrión en desarrollo, la expresión organoespecífica del HERV-R sugiere su participación en la evolución y diferenciación de los tejidos. Los elementos Alu podrían contribuir fisiológicamente a la expresión genética, actuando como modificadores generales a través de cambios en su propia metilación.

Los HERV parecen ser una parte integral de los seres humanos. El autor sugiere entonces una actitud confiada para la investigación de muchas otras funciones de estos genes y sus derivados en la evolución humana, el desarrollo fetal y la fisiología.

Los HERV como simbiotas

El parasitismo pandémico puede "seleccionar" la población huésped (es decir, el juego de genes de la especie) y evolucionar en conjunto con los sobrevivientes; esta relación deviene entonces en un mutualismo. Esta misma fuerza evolutiva de la simbiosis, conocida como simbiogénesis, dio origen a mitocondrias y cloroplastos que permiten al hombre respirar oxígeno, y a las plantas capturar energía solar. La selección natural no inicia la relación simbiótica pero sin duda tiene influencias sobre su evolución y consecuencias. Esta selección natural, al operar a nivel individual (o de genes aislados) en la simbiogénesis, actúa sobre ambos organismos a los cuales adapta a una estrategia evolutiva estable.

Se postuló que la integración de los HERV en el genoma humano es irreversible. De acuerdo con investigaciones recientes, éstos en realidad pueden ser removidos, quizás a través de deleciones cromosómicas pero más probablemente mediante recombinación homóloga sexual. ¿Por qué, entonces, tantos HERV y sus fragmentos se han conservado? La explicación es probablemente multifactorial, pero el mutualismo podría explicar parte de este enigma. En una relación mutualista, un virus que evoluciona de un modo perjudicial para su huésped podría eventualmente amenazarla, como podría hacerlo el huésped si se modificara en cualquier modo en detrimento de éste. Existen conclusiones en cuanto a que la selección natural actúa a nivel de ambos organismos relacionados en un mutualismo simbiótico: el HERV-W y el genoma humano. La simbiogénesis podría explicar además otras características de los HERV, como la pérdida de su independencia infecciosa a lo largo del tiempo. No se esperaría que la selección natural preservara genes innecesarios contenidos en el genoma de los HERV.

Todos los HERV comienzan su asociación evolutiva con un genoma humano como un parásito. La mayoría, si no todos, han perdido tal potencial como parásitos; unos pocos, refiere el autor, siguen siendo infecciosos aunque de un modo mucho más atenuado. El interrogante en la actualidad es cuántos de los HERV han evolucionado a una relación de mutualismo en el genoma humano. El autor concluye señalando que los HERV han perdido la capacidad de sobrevivir en el genoma humano en forma independiente, aunque su remoción llevaría a la humanidad a la extinción. El 80% de los genes virales no tienen su contrapartida en la base de datos genéticos eucariota. Es entonces comprensible el hecho de que los virus contribuyeran al linaje humano con un grupo crucial de ADN polimerasas. Los genomas desarrollaron diversos mecanismos para controlar la expresión genética; de tal modo podría haberse alcanzado el equilibrio. Por supuesto, muchos HERV podrían no haber evolucionado al mutualismo.

Además, mutualismos de larga evolución pueden resultar perjudiciales. Un ejemplo de ello es la patología y trastornos genéticos asociados con la función alterada de la mitocondria humana. Otro ejemplo es la preeclampsia, que podría estar relacionada con trastornos en el sistema sincitial en el cual los HERV tienen injerencia.

Con el avance de los estudios sobre la función de los HERV y sus productos en fisiología y patología, se podrá esperar un rápido progreso en este nuevo y extraordinario capítulo de las ciencias biológicas y médicas.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué son los HERV?

- A. Virus agudos.**
- B. Simbiosis integrados al genoma humano.**
- C. Elementos intracelulares sin capital genético.**
- D. Ninguna es correcta.**

[Respuesta Correcta](#)

● AUMENTO CONSIDERABLE EN EL USO DE QUINOLONAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA

San Francisco, EE.UU.

La prescripción de fluoroquinolonas en el tratamiento de la neumonía aguda de la comunidad en pacientes ambulatorios ha aumentado sustancialmente durante los últimos años en todos los grupos de edad; sin embargo, es posible que en el futuro esta conducta ponga en peligro la eficacia de estos agentes.

Emerging Infectious Diseases 11(3): 380-383, Mar 2005

Autores:

MacDougall C, Guglielmo BJ, Maselli J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

University of California School of Pharmacy, San Francisco, EE.UU.

Título original:

[Antimicrobial Drug Prescribing for Pneumonia in Ambulatory Care]

Título en castellano:

Prescripción de Drogas Antimicrobianas en Neumonía en Atención Ambulatoria

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las principales causas de muerte por patología infecciosa en los EE.UU. y una indicación de tratamiento antimicrobiano en pacientes internados y ambulatorios. En los últimos años ha aumentado notablemente la prescripción de fluoroquinolonas en el tratamiento de la NAC, por su espectro de acción sobre los patógenos comunes que son causa de la patología, por su tolerabilidad y por su excelente absorción oral. Las fluoroquinolonas “respiratorias” –levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina– son eficaces contra la mayoría de los neumococos resistentes a otros fármacos. Sin embargo, la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a fluoroquinolonas, aunque generalmente baja, parece aumentar lentamente; se han comunicado fracasos terapéuticos en pacientes infectados con microorganismos resistentes a fluoroquinolonas tratados con levofloxacina. Asimismo, la resistencia entre gérmenes gramnegativos parece ser cada vez mayor en el ámbito hospitalario. Es posible que el aumento del uso de estos antibióticos en el tratamiento de infecciones respiratorias en pacientes ambulatorios contribuya a un incremento en el índice de resistencia entre bacterias gramnegativas en la comunidad. Asimismo, las fluoroquinolonas pueden promover la colonización e infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, cuya frecuencia también se ha elevado últimamente.

Los médicos se enfrentan entonces al problema de indicar un antibiótico de espectro más reducido y a la vez maximizar el éxito terapéutico en el paciente individual. Si bien la prescripción de fluoroquinolonas en enfermos con NAC podría limitar la posibilidad de fracaso terapéutico por organismos resistentes, también podría comprometer la eficacia futura de esta clase de drogas. Las indicaciones de sociedades profesionales no brindan gran ayuda en este sentido. La *American Thoracic Society* recomienda reservar el uso de fluoroquinolonas para pacientes ambulatorios con NAC y enfermedad cardiovascular u otros factores intercurrentes y aconseja indicar macrólidos o doxiciclina en sujetos sin estas enfermedades simultáneas. Por su parte, el *Drug Resistant Streptococcus pneumoniae Working Group* recomienda indicar fluoroquinolonas en pacientes en quienes fracasaron otros esquemas o en aquellos con infección documentada por neumococo resistente a fármacos. Las guías anteriores de la *Infectious Diseases Society of America* consideraron a los macrólidos, doxiciclina o fluoroquinolonas como opciones equivalentes para el tratamiento de pacientes ambulatorios, con la sugerencia de que los enfermos de mayor edad y con patologías intercurrentes serían los más indicados para recibir estos antibióticos. Una revisión más reciente clasifica a los pacientes según el antecedente de tratamiento antimicrobiano en los días previos y la presencia de patologías subyacentes: en ausencia de estos factores, los pacientes deberían recibir macrólidos o doxiciclina. Ante la falta de recomendaciones claras y precisas, los

profesionales basan sus decisiones en la experiencia personal, sus conocimientos y, en muchas ocasiones, en los consejos de las empresas farmacéuticas.

En este estudio los autores utilizan una base de datos de visitas oficiales y de servicios farmacéuticos de cuatro amplias organizaciones de Colorado para determinar los patrones de prescripción de drogas antibacterianas, especialmente fluoroquinolonas, en un grupo de pacientes con NAC sin condiciones subyacentes graves.

Métodos

A partir de las bases de datos se obtuvo información sobre fecha de nacimiento, sexo, fecha de la consulta, plan de salud, identificación y especialidad del profesional que estuvo a cargo del paciente, diagnóstico según el ICD-9-CM y drogas prescritas. Se consideraron datos entre marzo de 2000 y marzo de 2003. Sólo se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico primario de NAC que recibieron un antibiótico durante la consulta. Fueron excluidos específicamente individuos con patologías intercurrentes, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes, cáncer de pulmón, insuficiencia renal, fibrilación auricular, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple, dado que la finalidad fue evaluar el patrón de prescripción de fluoroquinolonas en la población sana. Tampoco se incluyeron pacientes que habían recibido antibióticos por infección respiratoria o urinaria en las 4 semanas anteriores a la consulta por neumonía. Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos de edad: 18 a 44 años, 45 a 64 años y 65 años o más. Los agentes antimicrobianos fueron identificados mediante el *National Drug Codes* y asignados a una de las siguientes categorías: tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas, aminopenicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas y otras.

Resultados

La cohorte final de análisis estuvo integrada por 4 538 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. Se registraron cambios notables en el patrón de prescripción entre 2000 y 2002 para todos los pacientes. La utilización de fluoroquinolonas aumentó de un 25% en 2000 a un 39% en 2002, mientras que el uso de macrólidos descendió de 55% en 2000 a 44% en 2002. Las aminopenicilinas (alrededor del 9% de los antibióticos utilizados) fueron empleadas con la misma frecuencia en ambos períodos, pero el uso de cefalosporinas se redujo a casi la mitad (7% a 4%). La indicación de tetraciclinas, sulfonamidas y otros agentes antibacterianos fue mínima. Cabe destacar que la prescripción de fluoroquinolonas en el grupo de pacientes de 18 a 44 años aumentó en más del doble entre 2000 y 2002 (14% a 30%).

La utilización de fluoroquinolonas difirió significativamente según los grupos; el mayor uso se constató en el grupo de pacientes de más edad (40%) en comparación con sujetos de 45 a 64 años (33%) y de 18 a 44 años (22%). En cambio, los macrólidos fueron más indicados en personas de 18 a 44 años (61%) que en sujetos de 44 a 65 años (49%) y de más de 65 años (37%). También se registraron diferencias en la prescripción de aminopenicilinas, cefalosporinas y tetraciclinas entre los grupos de edad. La fluoroquinolona más indicada fue levofloxacina (74%), mientras que entre los macrólidos azitromicina fue el agente utilizado con mayor frecuencia (72%).

Cuando se consideraron sujetos de 45 a 64 años como grupo de referencia, fue más frecuente que los pacientes de mayor edad recibieran fluoroquinolonas, en tanto que se observó lo contrario en los enfermos más jóvenes. No obstante, el incremento en el uso de estos antibióticos fue homogéneo en todos los grupos de edad; pero se detectó una interacción significativa entre el año de prescripción y el plan de salud, lo que parece indicar que las modificaciones en la prescripción de fluoroquinolonas están influidas de algún modo por el plan sanitario.

Discusión

Se registraron cambios importantes en el patrón de administración de antibióticos en pacientes ambulatorios con NAC entre 2000 y 2002. El uso de fluoroquinolonas se incrementó en más de un 50%, a expensas de menor indicación de macrólidos, cuyo uso declinó en un 20% en el mismo período de investigación. La utilización de antibióticos betalactámicos y de doxiciclina fue bajo durante toda la fase de evaluación. Asimismo, se observó que si bien las fluoroquinolonas fueron prescritas con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada que en sujetos jóvenes, el incremento fue semejante en todos los grupos de edad. Un estudio previo había descrito un aumento de 5 veces en la prescripción de fluoroquinolonas en Canadá entre 1988 y 1997; lo mismo ocurrió en una investigación de los EE.UU. entre 1991 y 1999 en la cual el uso de estos antibióticos para el tratamiento de infecciones respiratorias se elevó de menos del 1% a más del

13%. La posibilidad de administración 1 vez por día, el amplio espectro de acción sobre patógenos responsables de NAC y la relativa baja toxicidad son algunos de los factores que seguramente han influido en los cambios observados.

En la presente investigación se registraron diferencias específicas relacionadas con la edad entre los pacientes asignados a fluoroquinolonas. De hecho, los individuos de más edad fueron los tratados con mayor frecuencia con estos agentes, aun después de la exclusión de individuos con patologías subyacentes. La edad en sí misma podría representar un factor de riesgo de infección por *S.*

pneumoniae resistente a drogas, y esto podría influir sobre la conducta de los profesionales, que seleccionarían agentes con menor posibilidad de fracaso terapéutico. Sin embargo, aún no se ha esclarecido la situación apropiada de indicación de fluoroquinolonas en función de las características del enfermo. El patrón de uso actual, concluyen los autores, podría poner en peligro la eficacia futura de estos fármacos, por lo que es necesario establecer pautas precisas al respecto.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué antibiótico debería considerarse en último lugar para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ambulatorios sanos?

A. Macrólidos

B. Aminopenicilinas.

C. Fluoroquinolonas.

D. Doxiciclina.

[Respuesta Correcta](#)

🟡 LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA PODRIAN SER USADOS EN ADULTOS HIV POSITIVOS

Columbus, EE.UU.

En pacientes con infección por HIV, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser eficaces y mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos .

Annals of Pharmacotherapy 39(1): 141-145, Ene 2005

Autores:

Caballero J y Nahata MC

Institución/es participante/s en la investigación:

College of Pharmacy, Ohio State University, Columbus, EE.UU.

Título original:

[Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in the Treatment of Depression in Adults with HIV]

Título en castellano:

Uso Selectivo de los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina en el Tratamiento de la Depresión en Adultos con HIV

Introducción

Se estima que actualmente existen en el mundo 40 millones de personas que padecen infección por HIV o sida. Durante la última década, el tratamiento antirretroviral de gran actividad ha incrementado la expectativa de vida de dichos pacientes. Estos tienen una probabilidad doble de padecer trastornos depresivos mayores.

Aunque no resultaron concluyentes, algunos estudios sugieren que la depresión y el estrés podrían producir una disminución en la función inmune debido a un descenso en la cantidad de células *natural killer* y linfocitos T CD8+. Por su parte, los síntomas depresivos como el letargo, indiferencia e indolencia, podrían interferir con la adhesión al tratamiento farmacológico del HIV. Por todo lo anterior resulta de importancia tratar tales síntomas depresivos en esta población. Entre los antidepresivos, parece que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden ser de elección en los pacientes HIV positivos debido a su eficacia, seguridad y tolerabilidad.

Por ello, los autores realizaron una búsqueda de toda la bibliografía en lengua inglesa sobre el tema, empleando Pre-Medline y Medline (1966-mayo de 2004). Los términos que utilizaron para la búsqueda fueron los nombres genéricos de diversos antidepresivos y antirretrovirales, depresión, virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida; incluso contactaron a algunos fabricantes de ISRS para obtener la información pertinente.

Eficacia

En los diferentes ensayos clínicos el principal método para evaluar la eficacia de los ISRS en adultos HIV seropositivos fue la identificación de los cambios presentados por los pacientes en diversas escalas diagnósticas de depresión. La mayoría de los estudios controlados incluían antidepresivos tricíclicos (ATC) e ISRS. Entre los pacientes que completaron los estudios, el índice medio de eficacia de estos últimos fue de aproximadamente 75%.

Un estudio controlado con placebo informó la mayor eficacia de la fluoxetina –el ISRS más evaluado en los adultos con HIV– en comparación con placebo. Cuando al tratamiento con ISRS se le agregó terapia de grupo, dos estudios mostraron resultados diferentes. Uno, de 47 participantes, demostró que aunque ambos grupos recibían psicoterapia grupal semanalmente, al cabo de 7 semanas la fluoxetina era más eficaz que el placebo. El otro, que incluía 20 pacientes, no evidenció diferencias significativas entre ambos grupos. En este último, ninguno de los pacientes sufría de depresión mayor y las dosis de fluoxetina fueron bajas; por esto, los autores concluyen señalando que algunos pacientes sin depresión severa podrían responder a la psicoterapia aislada. Los pacientes con depresión severa requerirían dosis mayores de fluoxetina. No obstante, los autores hacen la salvedad de que las dosis de fluoxetina de 40 mg/día o mayores se asociarían con un riesgo incrementado de síndrome de la serotonina cuando se coadministra con efavirenz, ritonavir o, en menor medida, saquinavir. Otro estudio, mostró mayores índices de respuesta a imipramina y paroxetina, en comparación con el grupo control.

En varios ensayos abiertos que se realizaron para evaluar la eficacia de la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina, los resultados fueron uniformemente positivos. Un estudio sobre el citalopram mostró resultados menos favorables, aunque esto podría haberse debido a las particulares características de la muestra en estudio.

Seguridad

A pesar de su similar eficacia, se encontraron más efectos adversos asociados con los ATC que con los ISRS. Un estudio halló una mayor incidencia de abandono del tratamiento con imipramina debido a los efectos anticolinérgicos asociados, en comparación con la paroxetina o el placebo. Las causas de abandono del tratamiento incluyen a los efectos adversos, el contexto social y la raza. Los efectos adversos más frecuentes de los ISRS fueron ansiedad, diarrea, insomnio y disfunción sexual. No obstante esto y con la excepción de la fluvoxamina, la mayoría de los pacientes continuó en tratamiento y sus resultados fueron favorables. Por otra parte, y en relación con los pacientes infectados por HIV, los autores señalan que éstos podrían presentar mayores tasas de abandono del tratamiento. Sin embargo, no se cuenta con los suficientes estudios como para hacer esta aseveración.

Las tasas de interrupción debido a efectos adversos parecen ser similares entre los distintos ISRS, aunque tampoco se cuenta con estudios concluyentes. Los autores suponen, entonces, que los pacientes con HIV tendrían una tolerancia similar para la fluoxetina, sertralina, citalopram y paroxetina, y que la mayoría de los efectos adversos serían leves y transitorios.

Varios estudios mostraron además que la función inmune de estos pacientes no se vio afectada por el tratamiento con antidepresivos.

Interacciones farmacológicas potenciales

En los pacientes con infección por HIV son posibles numerosas interacciones farmacológicas potenciales relacionadas con la terapia antidepresiva. La mayoría de ellas se describen en los

prospectos de los antidepresivos y los antirretrovirales; muchos relacionados con la inducción o la inhibición de isoenzimas como la CYP2D6 o 3A4. A pesar de esta gran cantidad de interacciones potenciales, sólo se han informado algunas.

La fluoxetina podría incrementar la concentración plasmática del ritonavir en un 19%, fundamentalmente a través de la CYP2D6. Los autores aseguran que esto no ameritaría un ajuste de la dosis del ritonavir.

Se han comunicado una serie de síndromes serotoninérgicos ocasionados por el tratamiento concurrente de fluoxetina y antirretrovirales (efavirenz, ritonavir). Los síntomas serotoninérgicos consistieron en confusión, agitación, hipertermia, ansiedad, vómitos, diarrea, acatasia y diaforesis, pero se resolvieron con la reducción de la dosis de fluoxetina a 20 mg/día y las de ritonavir y efavirenz a 800 y 600 mg/día, respectivamente.

Los autores remarcan que la mayoría de las interacciones farmacológicas sobre las cuales encontraron referencias en la bibliografía, se asocian con altas dosis de ritonavir que no son actualmente utilizadas con frecuencia. Dado que no se cuenta con información suficiente en cuanto a los efectos producidos por la interacción de bajas dosis de ritonavir y algunos ISRS, se debería ser muy cauto hasta contar con más estudios sobre esta interacción.

Diversos antirretrovirales han sido aprobados por la FDA, como el atazanavir, fosamprenavir, abacavir, tenofovir, emtricitabina y enfuvirtida. Atazanavir y fosamprenavir, ambos inhibidores de la proteasa del HIV, pueden causar potenciales interacciones farmacológicas mediante la inhibición del CYP3A4. Aunque hasta noviembre de 2004 no se ha comunicado ningún caso de interacciones entre el atazanavir o el fosamprenavir y los antidepresivos, tales antirretrovirales deberían ser utilizados con precaución si se administran conjuntamente antidepresivos que se metabolizan mediante CYP3A4 (fluvoxamina, fluoxetina, sertralina). Se requieren estudios ulteriores, así como un monitoreo cercano de antidepresivos y antirretrovirales, para minimizar las potenciales interacciones farmacológicas en este grupo de pacientes. Si hubiera preocupación acerca de eventuales interacciones, deberían considerarse ISRS como el citalopram, la sertralina y posiblemente el escitalopram.

Conclusión

Puesto que actualmente los pacientes con HIV ven extendida su vida, podrían experimentar depresión y necesitar un tratamiento con ISRS. La eficacia y los efectos adversos de todos ellos son similares. Estos agentes no afectarían el recuento de linfocitos CD4+ ni la carga viral. La sertralina, el citalopram y, posiblemente, el escitalopram presentarían menores interacciones con los antirretrovirales, en comparación con otros ISRS.

Las dosis de los antidepresivos deberían ser tituladas lentamente, a lo largo de varias semanas y realizarse un control cercano de los efectos adversos. Antes de implementar un nuevo antidepresivo, debería realizarse un ensayo de por lo menos 6-8 semanas a la máxima dosis tolerada. En el caso de que se requiriera la discontinuación del ISRS, ésta no debería hacerse de un modo abrupto para así poder minimizar los efectos adversos.

Finalmente, los pacientes con HIV deberían ser instruidos acerca de la administración, eficacia y seguridad del tratamiento antidepresivo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo influyó el tratamiento con antidepresivos en el sistema inmune de los pacientes infectados con HIV?

- A. Su función inmune se deterioró.**
- B. Su función inmune no se vio afectada.**
- C. Su función inmune experimentó una leve mejoría.**
- D. Ninguna es correcta.**

[Respuesta Correcta](#)

EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD POR NEUMOCOCO

Atlanta, EE.UU.

La especie *Streptococcus pneumoniae* agrupa 90 serotipos inmunológicamente distintos, algunos de los cuales presentan propiedades epidemiológicas diferenciales.

Lancet Infectious Diseases 5(2):83-93, Feb 2005

Autores:

Hausdorff WP, Feikin DR y Klugman KP

Institución/es participante/s en la investigación:

Respiratory Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.

Título original:

[Epidemiological Differences among Pneumococcal Serotypes]

Título en castellano:

Diferencias Epidemiológicas entre los Serotipos de Neumococos

Introducción

Streptococcus pneumoniae es una causa importante de otitis media aguda, neumonía, bacteriemia y una forma de meningitis particularmente virulenta. La mayor incidencia de enfermedad neumocócica se produce en los primeros años de vida y en personas de edad avanzada. La neumonía por neumococo se considera una de las principales causas de mortalidad infantil en países en vías de desarrollo y de mortalidad en adultos en todo el mundo. La existencia de 90 serotipos inmunológicamente distintos complica notablemente una descripción epidemiológica simple.

Las vacunas antineumococo actuales desencadenan una respuesta inmunológica contra los polisacáridos de la cápsula. La fórmula para adultos está integrada por los polisacáridos de los 23 serotipos más prevalentes, mientras que el preparado destinado a la inmunización en lactantes y niños pequeños –con linfocitos B relativamente inmaduros– contiene polisacáridos y oligosacáridos de 7 a 11 serotipos más comunes unidos químicamente a proteínas transportadoras. La introducción de la vacuna conjugada heptavalente (PCV7, con los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) en el programa de vacunación infantil de los EE.UU. en el 2000 se asoció con una reducción significativa en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños pequeños. El objetivo de este estudio es revisar los conocimientos actuales en relación con las propiedades específicas de serotipo y discutir sus posibles consecuencias en la era de la vacunación.

Estudios de distribución de serotipo

Los 90 serotipos neumocócicos se agrupan en 46 serogrupos según las similitudes inmunológicas. Una revisión de más de 70 estudios concluyó que 10 serogrupos son responsables de la mayor parte de las enfermedades invasivas en pediatría en cada región geográfica; los serogrupos 1, 6, 14, 19 y 23 son los más prevalentes en cada área. Los mismos serogrupos, en combinación con el serotipo 3, también predominan en niños de más edad y en adultos.

Los análisis revelaron una variación sustancial en la proporción de serotipos que causan enfermedad y con protección con PCV7 en diferentes poblaciones. La mayor cobertura se informó en los Estados Unidos, Canadá y Australia, seguidos por Europa, Africa, América latina y Asia. En cambio, la protección conferida en cada región por la PCV11 (PCV7 más otros 4 serotipos) es al menos del 80%.

El serotipo como unidad válida de análisis

Si bien la cápsula del neumococo representa un importante factor de virulencia, otros productos génicos también contribuyen con el potencial patogénico del microorganismo. En este contexto,

dos estudios evaluaron ciertas características genotípicas y serotípicas: ambos identificaron que los serotipos 1, 4 y 7F tienen fuerte capacidad de invasión y, en conjunto, la variabilidad invasiva entre cepas se asoció más con la identidad del serotipo de la cápsula que con un genotipo específico. En general, los datos justifican el empleo del serotipo como unidad de análisis de otras propiedades biológicas del neumococo.

Diferencias de serotipo en el estado de portador en nasofaringe

Ciertos serotipos son los que habitualmente se encuentran en el exudado nasofaríngeo de niños. Incluyen la mayoría de los serotipos representados en la PCV7, con la excepción del serotipo 4 así como los tipos 6A y 19A relacionados con la vacuna y los tipos 3 y 7F de la PCV11. Otros serotipos aislados rutinariamente incluyen miembros de los serogrupos 10, 11, 13, 15, 33 y 35. En cambio, los serotipos 1, 5 y 46 rara vez se detectan en nasofaringe (con excepción de los períodos de epidemias), incluso en poblaciones en las que éstos representan un elevado porcentaje de patógenos causales de enfermedad invasiva.

Diferencias de serotipos en términos de resistencia a antibióticos

Es probable que la selección de cepas resistentes a antibióticos tenga lugar en la nasofaringe. Dado el prolongado estado de portador (a diferencia de la transitoriedad de los episodios de enfermedad invasiva), en la nasofaringe los gérmenes están expuestos a presión antibiótica prolongada y a otras especies comensales que pueden pasar genes de resistencia a antibióticos. Dichos serotipos están representados en la PCV7. Al contrario, algunos serotipos se detectan rutinariamente en nasofaringe pero llamativamente persisten sensibles a los antibióticos. La existencia de algunos clones de serotipos comunes que se asocian con resistencia a múltiples drogas indica que el genotipo, como también el serotipo, tiene un papel en la resistencia a antibióticos.

Diferencias de serotipos en los índices de internación

La incidencia de ENI en niños menores de 6 años es 5 a 10 veces más alta en los Estados Unidos que en Europa occidental. Sin embargo, la frecuencia de ENI causada por los serotipos 1, 5 y 7F parece comparable en las dos regiones. Debido a que los estudios europeos sólo tienden a incluir pacientes internados mientras que los estadounidenses también analizan enfermos ambulatorios, este podría ser un motivo que explique las diferencias encontradas. Asimismo, el umbral considerado para la toma de hemocultivos puede ser un factor de influencia decisiva.

Diferencias de serotipos en síndromes de enfermedad

Aunque todos los serotipos comunes pueden ser causa de cualquier síndrome patológico, algunos se asocian más frecuentemente con ciertas entidades. Por ejemplo, tanto en niños como en adultos, los miembros de los serogrupos 6, 10 y 23 se aíslan más frecuentemente en líquido cefalorraquídeo que en sangre; lo contrario ocurre con los serotipos 1, 4 y 14.

Varios estudios notaron elevada proporción de neumonía grave causada por el serotipo 1 y, a veces, por el serotipo 3. Asimismo, en niños, es posible que la presencia en nasofaringe de los serotipos 1 y 5 se asocie con riesgo de neumonía clínica y radiográficamente más grave.

El panorama en adultos es menos preciso. Si bien el serotipo 3 ha sido involucrado en enfermedad mortal, este fenómeno no se registró en todos los estudios. Al contrario, el serotipo 1 origina enfermedad mortal con muy baja frecuencia. Dos pequeños estudios involucraron los serotipos 1 y 3 en peritonitis neumocócica en adultos. Por último, las cepas no tipificables rara vez ocasionan enfermedad invasiva pero han causado casos esporádicos y brotes de conjuntivitis.

Diferencias de serotipos por edad: niños

En neonatos (menos de 28 días de vida), el 20% al 25% de los casos de ENI obedece al serotipo 1 aisladamente; a los serotipos 1 y 5; a los tipos 1, 3 y 5 o a los tipos 3 y 7F. Estos serotipos se detectaron en menos del 5% de los niños de más de 28 días pero por debajo de los 2 años de edad. Un trabajo halló una elevada frecuencia de serotipo 2 en neonatos con meningitis. Como consecuencia de la preponderancia de los serotipos 1, 3, 5 y 7F en los niños más pequeños, algunos estudios notaron que los serogrupos de la PCV7 sólo incluyen el 40% al 50% de todas las cepas responsables de ENI en niños de menos de 6 meses de vida.

La incidencia de ENI es más alta en niños de 6 a 24 meses, edad en la que los programas de inmunización probablemente son más eficaces. La mayoría de los estudios de Europa y de América latina mostró una cobertura 20% más alta con los serogrupos de la PCV7 en este grupo etario, en

comparación con la protección conferida en niños de 2 a 6 años. En los Estados Unidos, la figura es mixta. La declinación en la protección con PCV7 después de los 2 años a menudo se acompaña de una elevación en el porcentaje de ENI ocasionada por el serotipo 1 y, en menor medida, del serotipo 5.

En pacientes de 2 a 5 años y por encima de dicha edad, especialmente en el ámbito hospitalario, el serotipo 1 puede representar el 15% y el 25% al 50%, respectivamente, de los casos de ENI, especialmente neumonía.

Diferencias en la incidencia de serotipo en función de la edad

La incidencia absoluta de ENI también cambia con la edad. La frecuencia de ENI causada por los serotipos representados en la PCV7, en combinación o individualmente, es mayor en los dos primeros años de vida, luego cae en un 70% o más en los siguientes años, probablemente como consecuencia de la maduración inmunológica.

La incidencia de enfermedad por serotipos 1 y 5 juntos también es más alta en el primer año de vida; luego cae considerablemente en el segundo año. Posteriormente, la incidencia permanece constante o se eleva levemente en los siguientes años. Este fenómeno sugiere que después del primer año de vida sólo se produce maduración inmunológica gradual hacia los serotipos, tal vez como consecuencia de la falta de colonización nasofaríngea prolongada.

Cuando la incidencia absoluta por serotipo se traslada a números de ENI, es obvio que un porcentaje sustancial de casos de enfermedad no tienen lugar en el grupo de 6 a 24 meses, cuando la cobertura por PCV7 es relativamente escasa. El porcentaje considerable de enfermedad en los primeros meses de vida y en niños de más edad podría limitar la eficacia de la inmunización infantil con PCV7 en Europa y los Estados Unidos, ya que el esquema actual incluye tres dosis con inicio en los 2 o 3 meses de vida, separadas por 30 a 60 días y seguidas de un refuerzo al segundo año de edad. No obstante, los estudios inmunológicos y de casos y controles realizados en el Reino Unido y en los Estados Unidos mostraron que la eficacia de la vacuna es sustancial, incluso en niños que reciben una o dos dosis. El programa de vigilancia poscomercialización en los Estados Unidos también sugirió que una considerable proporción de los casos de ENI que tienen lugar en pacientes fuera del espectro de los 6 a 24 meses es evitable por la aparición de inmunidad gregaria. Se requiere vigilancia más prolongada para establecer la duración de la protección.

Diferencias de serotipo por edad: adultos

La proporción de infecciones causadas por los 7 serotipos pediátricos incluidos en la PCV7 es inferior en adultos en todas las regiones geográficas. Aun así, los serotipos de la PCV7 representaron el 59% de los causales de enfermedad invasiva en los Estados Unidos en 1998. La transmisión familiar de neumococo desde niños jóvenes a sus padres susceptibles y abuelos probablemente sea la forma de contagio de estas cepas.

Estudios en varios países indican que los serotipos PCV7 – particularmente los tipos 6B, 14 y 23F – son más prevalentes en adultos de edad avanzada, en comparación con sujetos no ancianos.

Es posible que la mayor frecuencia de estas infecciones en ancianos obedezca, en parte, al contacto con los niños pequeños y al descenso de la inmunidad con los años, fenómeno que los torna de nuevo más vulnerables a aquellos serotipos que infectan a los lactantes. Este hallazgo tiene relevancia en términos del uso de la PCV7 en la población adulta porque se vio que la ENI ocasionada por estos serotipos declinó considerablemente en los ancianos desde la introducción de la vacuna conjugada en la población pediátrica.

Los adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana también tienden a presentar más infecciones por serotipos PCV7, tal como lo pusieron de manifiesto al menos 6 estudios en África y América del Norte. Varios trabajos mostraron que la asociación entre el serotipo pediátrico y la enfermedad invasiva en adultos infectados por HIV no se debe a mayor prevalencia de resistencia antibiótica en esta población. La mayor susceptibilidad a persistir como portador podría intervenir en la mayor transmisión en el contexto de la epidemia entre heterosexuales HIV positivos.

Las mujeres HIV positivas tienen más riesgo que los hombres HIV positivos de presentar enfermedad atribuible a los serotipos PCV7.

Otros pacientes inmunocomprometidos (sin infección por HIV) representan otro grupo de riesgo de enfermedad invasiva por serotipos PCV7 o serotipos relacionados.

Diferencias de serotipo en reemplazo después de la vacunación

Muchos estudios clínicos indican que luego de recibir la vacuna conjugada hay una modificación

rápida y completa de la flora en nasofaringe, desde la colonización con serotipos que predominan en la vacuna a gérmenes que no están representados en ella. Sin embargo, ninguno de los trabajos al respecto mostró que este cambio se asocie con aumento de la prevalencia de enfermedad invasiva por serotipos no incluidos en la vacuna. Un estudio de vigilancia poscomercialización realizado en niños en los Estados Unidos 2 años después de la introducción de la vacunación rutinaria con la PCV7 mostró una reducción notable de la frecuencia de ENI con sólo un leve incremento, insignificante, de enfermedad originada por serotipos que no están en la vacuna. Sin embargo, se requiere vigilancia epidemiológica sostenida para conocer con exactitud la evolución de este fenómeno y las consecuencias en otras poblaciones (sujetos con inmunosupresión).

Según un estudio, en ausencia de inmunización ciertos serotipos ausentes en la vacuna no causan otitis media aguda por la presencia de serotipos de la vacuna en la nasofaringe o en fluidos de oído medio. Sin embargo, cabe recordar que los tipos no incluidos en la vacuna son menos capaces de causar neumonía.

Serotipos responsables de epidemias

Históricamente, el neumococo era la principal causa de epidemias letales de neumonía; los serotipos 1, 2 y 5 eran los patógenos responsables en la mayor parte de los casos. Estas epidemias son raras hoy en día; hubo 25 brotes de ENI en la década del '90 y ninguno de ellos involucró más de 35 personas.

Probablemente el descenso se deba a la mayor disponibilidad de antibióticos y a la mejor situación socioeconómica. A diferencia de lo que se observaba antes de la era de los antibióticos, las epidemias más recientes tienen distribución más amplia de serotipos y muestran un patrón epidemiológico bimodal: afectan a los muy jóvenes y ancianos o a adultos no seniles.

La mayoría de los casos son ocasionados por los serotipos frecuentes en nasofaringe, algunos de los cuales están en la vacuna heptavalente. En cambio, los brotes en los adultos no ancianos se producen en situaciones particulares (sujetos sin hogar, ámbitos militares) y por lo general son originados por el tipo 1, la causa más frecuente de brotes en la era preantibiótica.

Los tipos 5, 12F y 8, al igual que el serotipo 1, rara vez están presentes en niños.

Conclusión

En el trabajo se evaluaron las diferencias epidemiológicas de los serotipos neumocócicos y su prevalencia global en diferentes partes del mundo. Los serotipos incluidos en la PCV7 están entre los más frecuentes en niños de 6 meses a 2 años y comprenden la mayoría de los tipos resistentes a antibióticos. Sin embargo, otros serotipos poseen propiedades biológicas importantes aun cuando la prevalencia de enfermedad no sea tan alta; es por ello que la PCV11 podría brindar protección más amplia incluso en países en los cuales la cobertura asociada con la PCV7 es adecuada.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué serotipos están incluidos en la vacuna heptavalente contra neumococo?

A. 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.

B. 4, 11, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.

C. 4, 6B, 15, 14, 18C, 19F y 23F.

D. 4, 6B, 9V, 14, 17, 19F y 23F.

[Respuesta Correcta](#)