

Resúmenes SIIC

● CARACTERÍSTICAS DE LAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS MULTIRRESISTENTES

Atenas, Grecia

La implementación de metodologías de prevención y de políticas de regulación del tratamiento antibiótico es fundamental para lograr el control de la propagación de las cepas de bacterias productoras de betalactamasas con espectro extendido.

Clinical Microbiology and Infection 11(Supl. 4):1-16, Jul 2005

Autores:

Giamarellou H

Institución/es participante/s en la investigación:

4th Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, University General Hospital "Attikon", Atenas, Grecia

Título original:

[Multidrug Resistance in Gram-Negative Bacteria that Produce Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs)]

Título en castellano:

Resistencia a Múltiples Antibióticos en las Bacterias Gramnegativas que Producen Betalactamasas de Amplio Espectro

Introducción

Las bacterias gramnegativas presentan beta lactamasas expresadas en sus cromosomas. Con el tiempo, han aparecido nuevas beta lactamasas que confirieron a los gramnegativos resistencia a una variedad cada vez mayor de antibióticos derivados de la penicilina. Sólo 2 años después de la aparición de los oximino-beta-lactámicos –dentro de los que se encuentran el cefotaxima, el ceftazidima y la ceftriaxona y los oximino-monobactámicos, como el aztreonam–, diseñados para resistir la acción hidrolítica de las beta lactamasas, se aislaron por primera vez las beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *Klebsiella pneumoniae*.

La presión selectiva del uso y abuso de las oximino-cefalosporinas llevó al aislamiento de una gran cantidad de enzimas de BLEE en todo el mundo, por lo general, del género *Enterobacteriaceae*. En la presente revisión se analizan los tipos, las características moleculares, los métodos de detección, la epidemiología y las estrategias en cuanto al tratamiento antibiótico para prevenir y controlar su desarrollo.

Tipos y características moleculares

Según una clasificación de 1995, las BLEE se definen como beta lactamasas que hidrolizan las oximino-cefalosporinas y que son inhibidas por el ácido clavulánico. La mayoría de las BLEE derivan de las enzimas de resistencia a las penicilinas primitivas (TEM y SHV), caracterizadas por algunas mutaciones puntuales en determinados *loci*. Se ha informado su presencia cada vez con mayor frecuencia en varios géneros de *Enterobacteriaceae* como *Salmonella* spp, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Capnocytophaga ochracea*.

De los tipos principales de beta lactamasas, TEM y HSV, la primera es la que presenta mayor cantidad de subtipos, entre ellos, también BLEE.

A principios de los años noventa, se descubrieron beta lactamasas resistentes a la inhibición por ácido clavulánico y sulbactam. Estas enzimas confirieron resistencia a las combinaciones amoxicilina-clavulánico, ticarcilina-clavulánico y ampicilina- sulbactam, pero se mantuvo la susceptibilidad al tazobactam.

Las llamadas enzimas CTX-M son una familia relativamente nueva de BLEE, que hidrolizan a

cefotaxima y son inhibidas de manera más eficaz por el tazobactam que el sulbactam y el ácido clavulánico. Estas enzimas no están muy relacionadas con las beta lactamasas TEM y SHV. En general, se han detectado en cepas de *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*. Su presencia se informó en distintas regiones como Japón, América del Sur y Europa del Este. Existen 15 beta lactamasas de tipo OXA clásicas que también pertenecen a la familia de las BLEE. Confieren resistencia a la ampicilina y a las cefalosporinas de primera generación, pero la resistencia a las oximino-cefalosporinas es débil. A diferencia de lo que sucede con la mayoría de las BLEE, este grupo se aisló principalmente en cepas de *P. aeruginosa* y confiere alta resistencia a ceftazidima. Hace aproximadamente 10 años se aisló la primera de una serie de nuevas BLEE llamadas PER. La primera se aisló en Turquía (PER-1) y la segunda, PER-2, en la Argentina.

Métodos para la detección de BLAE

Es importante señalar que las BLEE no siempre incrementan la CIM a niveles caracterizados como resistentes. La falta de sensibilidad y especificidad de los métodos tradicionales de dilución o difusión en disco ha llevado al desarrollo de diferentes métodos basados en la observación de que en las pruebas de microbiología clínica el ceftazidima o el cefotaxima en combinación con ácido clavulánico reducen el nivel de resistencia a estas cefalosporinas. Las pruebas utilizadas son las siguientes: la prueba de aproximación de doble disco que utiliza amoxicilina-clavulánico, el *Etest* de BLEE que utiliza ceftazidima solo o ceftazidima con clavulánico, pruebas comercializadas con discos que contienen clavulánico con ceftazidima o cefotaxima, la prueba en 3 dimensiones y la prueba de susceptibilidad automatizada que utiliza ceftazidima o cefotaxima solas o en combinación con ácido clavulánico. Recientemente el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCC

LS) recomendó una pesquisa inicial mediante la prueba de control de crecimiento en un medio que contiene 1 µg/ml de 1 de 5 antibióticos beta lactámicos de amplio espectro. Un resultado positivo permite sospechar la presencia de BLEE. Esta sospecha inicial debe confirmarse con la determinación de la CIM de ceftazidima o cefotaxima en presencia y en ausencia de ácido clavulánico. Para concluir, el método de aproximación del doble disco y la dilución en caldo para calcular la CIM serían los más rentables y sencillos.

Para identificar las BLEE específicas aisladas en cada cepa se han utilizado los siguientes métodos moleculares de detección: sondas de ADN específicas, PCR con *primers* de oligonucleótidos, oligotipificación, PCR seguida de análisis de polimorfismo, reacción en cadena de la ligasa y secuenciación de nucleótidos.

Dado que los pacientes que presentan infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE se encuentran en riesgo de falla terapéutica, es muy importante que los laboratorios de microbiología identifiquen las cepas con CIM aumentada a las oximino cefalosporinas. Toda cepa de *Klebsiella* sp o *E. coli* en la que se confirme la producción de BLEE deben informarse como resistentes a todas las cefalosporinas, las penicilinas y el aztreonam, independientemente de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Epidemiología

El primer informe de la existencia de BLEE fue en Alemania hace casi 20 años, y no tardaron mucho tiempo en expandirse a todo el mundo. En los EE.UU, la tasa de resistencia de *K. pneumoniae* al ceftazidima aumentó de 4% en 1990 a 14% en 1993. Un estudio de prevalencia realizado en Europa en 1994 mostró una alta incidencia de BLEE en cepas de *Klebsiella* spp en países como Bélgica, Francia, Italia, Países Bajos, Portugal y Turquía. En España, Grecia o Alemania la incidencia fue baja y no se encontraron cepas de este tipo en Inglaterra. Un estudio más reciente, realizado en Europa del sur principalmente, mostró una prevalencia media de estas cepas bacterianas del 39%. En cuanto a las cepas de *E. coli* productoras de BLEE, este mismo estudio encontró un 9% de cepas resistentes. El tipo de enzimas más frecuentes, tanto en los

EE.UU. como en Europa, son las del grupo SHV-4 y SHV-5; mientras que los subtipos de TEM más frecuentes en Europa son diferentes a los de EE.UU. Además de estas 2 cepas bacterianas, por lo general se identificó al *E. aerogenes* como productor de BLEE. Recientemente se han detectado brotes de organismos productores de beta lactamasas de acción múltiple y cepas similares resistentes a las combinaciones beta lactámico/inhibidor de las beta lactamasas, a las cefamicinas, a las oximino-cefalosporinas, al aztreonam y hasta a los carbapenems.

Respecto de las características epidemiológicas de los brotes de cepas productoras de BLEE, los factores de riesgo asociados a la adquisición de estas infecciones son múltiples. Entre ellos se encuentran las infecciones nosocomiales, la administración previa de ceftazidima, aztreonam o cualquier otro antibiótico, la asistencia respiratoria, pacientes con catéteres urinarios, arteriales o

venosos centrales y el tiempo de estadía en el hospital o en terapia intensiva. En un estudio realizado, el uso previo de antibióticos fue el único factor de riesgo independiente para la adquisición de infección por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Las infecciones causadas por estas bacterias se asociaron con una mayor estadía en el hospital y más gastos.

Intervenciones para el control, la terapéutica y la prevención de las infecciones causadas por microorganismos gramnegativos productores de BLEE

Las enterobacterias productoras de BLEE son resistentes a todas las cefalosporinas, a las penicilinas de amplio espectro y al aztreonam. En general, la resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol y a los aminoglucósidos se transfiere en el mismo plásmido, por lo que las opciones terapéuticas son limitadas. En un estudio que incluyó más de 200 casos de bacteriemia por *K. pneumoniae* de 7 hospitales de 5 continentes, 15% de los casos con bacterias productoras de BLEE se compararon con un 85% de casos de bacterias no productoras. En el 84% de los casos de cepas productoras BLEE, la bacteriemia se adquirió en forma intrahospitalaria, en comparación con el 43% del otro grupo. En el 31% de los casos se había indicado previamente una cefalosporina de tercera generación, en comparación sólo con el 3% de los casos de infecciones por cepas no productoras de BLEE. La tasa bruta de mortalidad de los pacientes con bacteriemia por cepas productoras de BLEE fue del 46%, en comparación con un 34% del otro grupo.

Entre los pacientes infectados por cepas productoras, el 75% que había recibido tratamiento empírico con un antibiótico no sensible murió, mientras que de los que recibieron tratamiento empírico efectivo falleció el 28%. Otro estudio realizado concluyó que es importante en el aspecto clínico detectar la producción de BLEE en infecciones por cepas de *Klebsiella spp.* o *E. coli* aun cuando la CIM de la cefalosporina se encuentre dentro del rango de sensibilidad ($< 8 \mu\text{g/ml}$), y que se debe informar a estos microorganismos como resistentes al aztreonam y a las cefalosporinas. Muchos de los estudios realizados analizaron el papel de los inhibidores de las beta lactamasas en las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de BLEE. Uno de estos estudios concluyó que en los pacientes internados en terapia intensiva el uso preferencial de inhibidores de las beta lactamasas podría ayudar al control de la aparición y diseminación de estos patógenos, si esta medida se acompaña de un lavado de manos adecuado y del aislamiento del paciente.

Muchos médicos consideran a los carbapenems las drogas de elección para este tipo de infecciones. Sin embargo, algunos autores sugieren que en caso de no ser una situación de brote epidémico o de riesgo de vida es necesario preservar el valor terapéutico de estos antibióticos. Al basarse en los patrones de sensibilidad de cada institución sería preferible la utilización de piperacilina-tazobactam, una fluoroquinolona o un aminoglucósido.

Las características epidemiológicas de los brotes de BLEE indican que el problema podría atribuirse a una diseminación clonal o a presión selectiva de los antibióticos en la diseminación por medio de plásmidos entre distintos clones, o a ambos mecanismos.

Dentro de las razones por las que es importante controlar la propagación de estas cepas productoras de BLEE se encuentran la probabilidad de transmisión de resistencia a múltiples antibióticos en un mismo plásmido, su asociación con brotes nosocomiales con altas tasas de morbilidad y mortalidad, la necesidad de limitar el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro y los brotes epidémicos mediante el control de la resistencia. Según comentan los autores, a medida que se acerca la llamada "era del fin de los antibióticos" es muy importante implementar estrategias para el control del uso de los antimicrobianos y lograr revertir la resistencia. Se han sugerido diferentes métodos, como la remoción selectiva, el control o la restricción y, más recientemente, la rotación de los antibióticos. La utilidad de la metodología de restricción se probó en varios estudios. Uno de éstos concluyó que esta medida podría ser de particular importancia en el control de las cepas de *K. pneumoniae* multirresistentes, al ser la transmisión clonal o policlonal. Aún no existe un conocimiento firme sobre la utilidad de la rotación de los antibióticos, pero sí evidencias de que se asocia con una reducción significativa de la incidencia de infección por microorganismos resistentes, como también de la mortalidad.

Conclusión

Los autores afirman que debido al patrón de multirresistencia que presentan, las enterobacterias productoras de BLEE representan un dilema terapéutico para el médico clínico. Basándose en la experiencia clínica, los carbapenems y la combinación piperacilina-tazobactam serían los antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones graves. En la actualidad, no existen estudios prospectivos controlados que determinen el antibiótico de elección para el tratamiento de estas infecciones. Por el momento, concluyen, se requieren medidas urgentes para lograr controlar el aumento de los microorganismos gramnegativos multirresistentes productores de BLEE. En particular, se requiere el cumplimiento de normas de higiene de manos y de políticas adecuadas

que regulen el uso de los antibióticos y el control del uso indiscriminado de las cefalosporinas de última generación.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo se define a las beta lactamasas de amplio espectro?

- A. Beta lactamasas resistentes al ácido clavulánico.
- B. Beta lactamasas que hidrolizan únicamente a la penicilina.
- C. Beta lactamasas que se diseminan únicamente vía plásmidos.
- D. Beta lactamasas que hidrolizan a las oximino-cefalosporinas y que el ácido clavulánico inhibe.

Respuesta Correcta

● PREVALENCIA Y RIESGO DE CONTRAER TOXOPLASMOSIS DURANTE EL EMBARAZO

Ashford, Reino Unido

Dado que la infección puede provenir de fuentes alimentarias o ambientales, debería ponerse énfasis en la implementación de medidas preventivas, especialmente entre los grupos de mayor riesgo.

Epidemiology and Infection 133(3):475-483, Jun 2005

Autores:

Nash JQ, Chissel S, Jones J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

East Kent Microbiology Service, William Harvey Hospital, Ashford, Reino Unido

Título original:

[Risk Factors for Toxoplasmosis in Pregnant Women in Kent, United Kingdom]

Título en castellano:

Factores de Riesgo para la Toxoplasmosis en las Mujeres Embarazadas de Kent, Reino Unido

Introducción

Aunque en los adultos inmunocompetentes la toxoplasmosis es una infección por lo general autolimitada, eventualmente puede ocasionar una infección congénita. Esta infección es causa de una importante morbimortalidad fetal cuando la infección primaria se produce durante la etapa gestacional; asimismo, los niños asintomáticos en el momento del nacimiento, posteriormente pueden presentar una coriorretinitis y disminución de la agudeza visual. La fuente de infección son los ooquistes excretados en las heces felinas, o los quistes tisulares presentes en la carne de animales infectados que se ingiere sin coccción suficiente. La relevancia de estos dos factores en el Reino Unido (RU) no está clara, y constituye el fundamento de este estudio.

En el RU no se realiza la pesquisa rutinaria de toxoplasmosis durante el embarazo, a diferencia de otros países europeos, donde esta enfermedad es frecuente. No obstante, se aconseja a las embarazadas evitar la exposición ambiental y por alimentos al toxoplasma. Algunos estudios recientes confirmaron la escasa prevalencia de la enfermedad en el RU, y una asociación significativa entre seropositividad para toxoplasmosis y el país de nacimiento o grupo étnico. Los autores señalan que no se cuenta con datos recientes sobre las fuentes alimentarias y ambientales de toxoplasmosis que prevalecen en el RU.

Métodos

Entre octubre de 1999 y noviembre de 2001 se invitó a participar en este ensayo a las mujeres

embarazadas que concurrían a centros de control prenatal en las áreas de Ashford, Folkestone y Dover de East Kent, Reino Unido. Se evaluó la seropositividad para toxoplasmosis de estas mujeres, que además contestaron un cuestionario sobre sus hábitos de exposición por alimentos y ambiental al parásito hasta el momento inmediatamente anterior a saber que estaban embarazadas.

En principio, se realizó una pesquisa de anticuerpos de tipo IgG antitoxoplasma en las muestras de sangre; en los casos positivos, se realizó la pesquisa de anticuerpos de tipo IgM como indicador de infección reciente. Todas las muestras positivas para IgM fueron referidas al *PHLS Toxoplasma Reference Laboratory*, donde en pacientes seleccionadas se realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido amniótico para detectar infección activa. Los resultados de los cuestionarios fueron equiparados con estos valores de laboratorio.

Método estadístico

Se realizó un análisis de las variables individuales, que comparó a las mujeres seropositivas para *Toxoplasma gondii* con las mujeres seronegativas. Este análisis tuvo por objetivo la detección de diferencias significativas entre casos y controles en la exposición a factores de riesgo hipotéticos para contraer la infección por *T. gondii*.

Resultados

Para la realización del estudio se contó con 1 897 mujeres. La media de serología reactiva para toxoplasmosis fue de 9.1%. En 2 de los casos de serología positiva con anticuerpos de tipo IgM antitoxoplasma, el *Toxoplasma Reference Laboratory* estimó un riesgo incrementado de infección congénita. En una de estas mujeres se realizaron análisis en el líquido amniótico, pero los resultados de la PCR para detectar ADN toxoplásmico fueron negativos. La otra mujer con indicios de infección reciente por toxoplasma interrumpió su embarazo por razones independientes de su seropositividad para el toxoplasma.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis estadísticos sobre la frecuencia de actividades de jardinería, el uso de guantes durante la manipulación de la tierra, tiempo de estadía en el domicilio vigente, frecuencia de manipulación de carne sin cocción apropiada y frecuencia de consumo de comidas preparadas para llevar. Ninguno de estos factores mostró riesgo de significación estadística; además, la frecuencia de consumo de alimentos como bifes de lengua, costillas de cordero, hamburguesas y fiambres, tampoco constituyó un factor de riesgo significativo para contraer la infección. La localización y las características del hogar materno, la edad de la mujer en el momento de la concepción y el hecho de alimentar a un perro con carne cruda mostraron una asociación significativa con la toxoplasmosis.

Factores atribuibles a la población

La edad superior a los 35 años, el hogar materno localizado en algún país europeo distinto del RU, o bien en el campo o en una granja, y la alimentación de un perro con carne cruda fueron factores de riesgo de significación estadística.

Edad y seropositividad

La seropositividad mostró un incremento junto con la edad. En distintos análisis estadísticos la asociación existente entre seropositividad y edad superior a los 35 años fue significativa.

Contacto con gatos y perros durante la infancia

De acuerdo con algunos análisis estadísticos, haber tenido perro o gato en el hogar durante la infancia no constituyó un factor de riesgo significativo; no obstante, la seropositividad fue mayor en las mujeres que habían crecido en el campo o en una granja en compañía de gatos. Por el contrario, aquellas que durante su infancia habían vivido con perros tuvieron índices estándar de seropositividad para toxoplasmosis.

Actividades de jardinería

No se hallaron asociaciones entre el tipo de jardín y la toxoplasmosis, ni entre esta última y la frecuencia de estas actividades o la utilización de guantes. Los autores destacan que la prevalencia de toxoplasmosis fue menor entre las que "siempre usaban guantes" para manipular la tierra.

Contacto físico con carne cruda

No se verificaron asociaciones entre toxoplasmosis y la manipulación de carne cruda. Sin embargo,

los autores verificaron una asociación no significativa entre el hábito de fumar mientras se manipula carne cruda y la seropositividad para el toxoplasma.

Alimentación

Se constató que las asociaciones entre seropositividad para toxoplasmosis y consumo de hamburguesas, bifés de lengua, costillas de cordero y fiambres no fueron de carácter significativo.

Preferencia por alimentos frescos o congelados

Quince de los 18 alimentos analizados que se adquirían preferentemente congelados mostraron un riesgo relativo menor de seropositividad para la toxoplasmosis en comparación con los productos frescos. Los tres productos congelados que conllevaron mayor riesgo fueron el bife de lengua, el cerdo asado y el cordero asado. No obstante, no se verificó ninguna significación estadística en estas asociaciones.

Discusión

Los autores hallaron que alimentar a un perro con carne cruda, haber transcurrido la infancia en el campo, en una granja o en un país europeo distinto del RU, y la edad superior a los 35 años resultaron antecedentes que tuvieron una relación estadísticamente significativa con la seropositividad para toxoplasmosis. Además, haber vivido con gatos durante la infancia, en el campo o en una granja, podrían constituir un riesgo de mayor seropositividad para la enfermedad. La prevalencia general de toxoplasmosis verificada en este estudio (9.1%) se corresponde con algunos informes previos sobre el descenso de la seropositividad en el RU desde la década del sesenta. Esto difiere de los índices de Francia, Italia y Grecia, que son mayores del 40%. La inexistencia de un factor de riesgo alimentario significativo probablemente sea el hallazgo más sorprendente de este ensayo. Los resultados varían con respecto a los de estudios similares realizados en otros países europeos, que mostraron una asociación del 30-60% entre infecciones recientes por toxoplasmosis y el consumo de carnes poco cocidas y fiambres. De todos modos, cabe la salvedad de que el consumo de ese tipo de alimentos no es frecuente en el RU. Esto alerta sobre la posibilidad de contraer la infección en caso de adquirir los hábitos alimentarios de otros países, o su afición por algunos alimentos exóticos. Por otra parte, los resultados sugieren que en los países de baja prevalencia de toxoplasmosis, como el RU, la exposición ambiental durante la infancia es el factor más importante de seropositividad.

Importancia de los controles prenatales

Dada la baja prevalencia de seropositividad, este estudio no brinda datos que sugieran la necesidad de realizar la pesquisa de la infección por toxoplasma en las mujeres embarazadas del RU. No obstante, la recomendación de evitar el contacto con tierra contaminada por heces felinas y el consumo de carne cruda o poco cocida, o de vegetales que no fueron lavados apropiadamente, debería continuar vigente. Además, señalan los expertos, debe contarse con los instrumentos para detectar un eventual incremento de la prevalencia de toxoplasmosis originado por modificaciones alimentarias o en la edad de fertilidad.

Conclusiones

La localización del hogar materno en un país europeo distinto del RU, en el campo o en una granja, y el hecho de alimentar a un perro con carne cruda, mostraron una asociación significativa con la seropositividad para toxoplasmosis. El haber tenido gatos durante la infancia también resultó un factor de riesgo incrementado. La mayoría de las mujeres embarazadas del RU son susceptibles de infección por *T. gondii*; por lo tanto, concluyen los autores, los programas educativos sobre fuentes alimentarias y ambientales deberían seguir implementándose en esta población.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo puede definirse la toxoplasmosis?

- A. Como una infección de los adultos inmunosuprimidos.**
- B. Como una infección generalmente autolimitada de los adultos inmunocompetentes.**
- C. Como una infección de los adultos inmunocompetentes que habitualmente evoluciona en forma**

tórpida.

D. Como una infección exclusivamente pediátrica.

Respuesta Correcta

● MECANISMOS BACTERIANOS INVOLUCRADOS EN LA ENFERMEDAD POR *ESCHERICHIA COLI*

Londres, Reino Unido

Resumen de los aspectos más importantes relacionados con la etiopatogenia de las infecciones por *Escherichia coli* enteropatógena y enterohemorrágica, con especial énfasis en los mecanismos que utilizan estos gérmenes mientras permanecen en ubicación extracelular.

Infection and Immunity 73(5):2573-2585, May 2005

Autores:

Garmendia J, Frankel G y Crepin VF

Institución/es participante/s en la investigación:

Centre for Molecular Microbiology and Infection, Department of Biological Sciences, Imperial College London, Londres, Reino Unido

Título original:

[Enteropathogenic and Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Infections: Translocation, Translocation, Translocation]

Título en castellano:

Infecciones por *Escherichia coli* Enteropatógena y Enterohemorrágica: Translocación, Translocación, Translocación

Escherichia coli es la bacteria gramnegativa anaeróbica facultativa más abundante de la microflora intestinal. Las cepas comensales y patógenas comparten una estructura genómica central conservada en las bacterias patógenas y en este centro existen islas y pequeños agrupamientos de material genético asociados con incremento de la virulencia. Estos nuevos genes aportan al germen una mayor capacidad de adaptación y la posibilidad de dirigirse hacia otros blancos titulares, con lo cual se generan nuevos nichos ecológicos y se facilita la diseminación eficaz a otros huéspedes. Un ejemplo de adquisición de elevada capacidad de adaptación, por transferencia génica horizontal, lo representan los patógenos intestinales extracelulares que evolucionaron para utilizar un sistema de formación de lesiones que involucra el *amarre* y el *borrado* (A/E [*attaching and effacing*]) como mecanismo principal de infección y daño tisular. Entre las bacterias patógenas cabe mencionar *E. coli* enteropatógena (EPEC) y enterohemorrágica (EHEC), ambas causa de gastroenteritis en los seres humanos. En general, EPEC –el primer tipo de *E. coli* asociado con enfermedad en seres humanos– origina diarrea infantil en países en vías de desarrollo; mientras que EHEC es un patógeno zoonótico emergente que ocasiona un amplio espectro de patologías, desde diarrea leve a enfermedades graves como colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico, una de las principales causas de insuficiencia renal aguda en niños en países desarrollados. Además, acompaña la producción de potentes toxinas Shiga; en general, EHEC del serogrupo O157 se asocia con enfermedades graves en los seres humanos. Los mecanismos por los cuales EPEC y EHEC se adhieren estrechamente a las células epiteliales han sido muy estudiados para comprender la patogenia de dichas enfermedades. Luego de la adhesión a las células del intestino, las bacterias comprometen las funciones del citoesqueleto y originan las lesiones características A/E: destrucción de las microvellosidades y adhesión estrecha de las bacterias a la membrana plasmática de las células huésped. La capacidad de ocasionar lesiones A/E depende del *locus of enterocyte effacement* (LEE) *pathogenicity island* (PAI) . La regulación del gen LEE es compleja, depende de factores ambientales y de diversos elementos de regulación. Además, el gen codifica los componentes estructurales del sistema de secreción tipo III (TTSS [*type III secretion system*]), habitualmente presente en bacterias patógenas gramnegativas. La parte central del LEE también codifica la intimina de la membrana externa y el receptor de intimina (Tir [*transmembrane intimin receptor*]).

Sistema filamentoso TTSS

La vía dependiente del TTSS se encuentra involucrada en la virulencia de muchas bacterias patógenas gramnegativas que infectan a los seres humanos, los animales, los insectos y las plantas. Los gérmenes la utilizan para translocar directamente los factores de virulencia desde la bacteria a la célula blanco en un único paso. El aparato TTSS es una organela que integran varios componentes, codificados aproximadamente por 20 genes, muchos de los cuales están muy conservados. El proceso de ensamblaje es secuencial. El cuerpo basal del TTSS está compuesto por la secretina EscC, las proteínas de la membrana interna – EscR, EscS, EscT, EscU y EscV– y la lipoproteína EscJ del espacio periplásmico que conecta las estructuras de la membrana interna y de la membrana externa bacterianas. EscF constituye la estructura en aguja, mientras que las subunidades de EspA se polimerizan para formar el filamento EspA. EspB y EspD forman el poro de translocación en la membrana de la célula huésped que conecta ambas células a través de los filamentos EspA.

EscJ es una estructura altamente conservada dentro del aparato TTSS de diversos gérmenes gramnegativos. Su función es esencial para la secreción de los componentes más distales del aparato de secreción a través de la membrana externa; las mutantes deficientes en *escJ* no pueden ensamblar de manera adecuada la maquinaria TTSS. Los filamentos maduros EspA son factores importantes de adhesión y establecen una conexión transitoria entre la bacteria y la célula del huésped que permite la translocación de las proteínas efectoras.

Luego de este proceso, los filamentos y el complejo en aguja (NC [*needle complex*]) se eliminan de la superficie celular.

Chaperones tipo III

Los chaperones son esenciales para que se produzca la secreción y translocación de muchas proteínas. Los chaperones tipo III demuestran poca homología de secuencia, pero algunas similitudes estructurales. Se los clasifica en 4 clases según la secuencia y las propiedades funcionales. Hasta la fecha, se describieron 5 chaperones tipo III en EPEC y EHEC. Sus funciones incluyen, entre otras, intervenir en la translocación de la proteína efectora Tir y en la estabilización y biogénesis del filamento EspA.

Evolución de la translocación de proteínas efectoras

El rasgo patognomónico de las infecciones por EPEC y EHEC es la inducción de lesiones A/E, caracterizadas por la pérdida local de las microvellosidades y la adhesión estrecha de las bacterias a la membrana de las células del huésped.

Mientras permanecen en el espacio extracelular, EPEC y EHEC comprometen la funcionalidad de los microtúbulos del citoesqueleto, los filamentos intermedios y las redes de filamentos de actina de las células del huésped. Además, alteran la función de barrera intestinal con descenso de la resistencia transepitelial, originan la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial, inhiben el pasaje del ciclo celular de G₂/M e inducen apoptosis celular. Las consecuencias fisiológicas de la infección incluyen, entre otras, la producción de interleuquina 8 por células inflamatorias –en general, neutrófilos– en el sitio de infección y diarrea.

Intimina: la molécula de adhesión de la membrana externa de EPEC y EHEC

La intimina se exporta por la vía secretoria general hacia el periplasma y se inserta en la membrana externa por un mecanismo de autotransporte. La proteína posee 2 sitios funcionales: la región N-terminal –altamente conservada en diferentes cepas de EPEC y EHEC– entra en la membrana bacteriana externa e interviene en la dimerización, y la región C-terminal –variable– define los diversos tipos de intimina. Esta última se extiende desde la bacteria e interactúa con receptores en la membrana de la célula huésped. A su vez, la región C-terminal posee 3 dominios globulares: 2 zonas símil inmunoglobulina y 1 dominio parecido a la lectina tipo C.

Efectores codificados por LEE

Map (proteína asociada con mitocondrias). Interfiere con la capacidad celular de mantener el potencial de membrana de esta organela, por lo que se produce edema y daño mitocondrial; además, interviene en los primeros pasos de la infección por EPEC y EHEC y es crucial en la alteración de la función de barrera intestinal y de las uniones firmes. Sin embargo, algunos estudios en modelos murinos mostraron que la *Map* no es fundamental para la colonización y la aparición de enfermedad.

EspF.

Es una proteína efectora rica en prolina, induce anomalías en la función de barrera intestinal y

aumenta la permeabilidad de la mucosa. Actúa en forma independiente de la Map pero ambas requieren la presencia de intimina en la superficie. EspF también participa en la alteración de la membrana mitocondrial e induce la liberación de citocromo c en el citosol y la fragmentación de las caspasas 3 y 9, fenómenos que sugieren que la proteína desempeña un papel importante en la muerte celular por apoptosis. También tiene una función esencial en la remodelación del borde en cepillo de las células intestinales. Aunque se consideraba que no intervenía de manera sustancial en la colonización, un estudio reciente reveló que las cepas mutantes son avirulentas.

EspG, EspH, SepZ y EspB

EspG desencadena la formación de fibras de estrés de actina y la destrucción de las redes de microtúbulos por debajo de las bacterias adheridas, interactúa con tubulinas y estimula la desestabilización de los microtúbulos. EspH modula la estructura del citoesqueleto de actina con alteración de la formación de pedestales. Tiene poca acción *in vivo*, dado que se observó que las cepas mutantes en esta proteína sólo presentan una leve atenuación de la virulencia. Por el momento, la translocación de Sepz no se relacionó con un fenotipo o una función específicos. EspB, además de su participación en la translocación, ejerce actividad efectora. La proteína citosólica se localiza en la región de agregados bacterianos; las células transfectadas con EspB tienen morfología anormal con menor número de fibras de estrés. Además, compromete el citoesqueleto de la célula huésped.

Tir (transmembrane intimin receptor)

El Tir de EPEC, luego que lo liberan las células huésped, se fosforila en 2 residuos de serina por quinasas del huésped, con lo cual se modifica la masa molecular. Se sugirió que el agregado de 2 grupos de fosfato desencadena cambios conformacionales en la estructura Tir, que le permiten su inserción en la membrana plasmática. El Tir de EPEC también se fosforila en el residuo de tirosina 474; esta modificación es crucial en la inducción de la polimerización de actina luego de la infección de células epiteliales. Sin embargo, algunos trabajos más nuevos revelaron una vía de polimerización de actina independiente de la fosforilación de tirosina en 474.

Los autores comentan que Tir y Map –que comparten el chaperón CesMT– realizan acciones antagónicas en la regulación de la formación de filopodia y pedestales, mientras que son sinérgicas en términos de estimulación de invasión; por lo tanto, la función de ambos efectores debe estar coordinada durante la infección.

Efectores portados por profagos

Cada vez se reconoce más la existencia de proteínas efectoras adicionales (no codificadas por LEE) portadas por profagos o por otros PAI que también se translocan en la célula huésped. Sin embargo, hasta la fecha sólo se caracterizaron 4 de ellas: 1) Cif (*cycle inhibiting factor*), portada por el profago lambda y presente en un grupo de cepas EPEC. Es necesaria para la inducción de efectos citopáticos irreversibles que incluyen reclutamiento progresivo de placas focales de adhesión, ensamblaje de fibras de estrés e inhibición de pasaje del ciclo celular. 2) EspI, portada por el profago CP-933P. No es necesaria para la formación de lesiones A/E pero existe una asociación significativa entre su presencia y el aislamiento de cepas EHEC de pacientes con infección sintomática. 3) EspJ, localizada en el profago CP-933U, tampoco es necesaria para la formación de lesiones A/E. Sin embargo, mutaciones en esta proteína influyen en la dinámica de depuración del patógeno del tracto intestinal del huésped, tal como se observó en modelos animales. 4) La última proteína caracterizada es la TccP/EspFu, rica en prolina y portada por el profago CP-933U.

Integración de la función de las proteínas efectoras

Alteración del equilibrio normal entre huésped y cepas comensales.

Varios factores contribuyen con la diarrea acuosa y persistente característica de la infección por EPEC y EHEC, entre ellos, la pérdida de las microvellosidades intestinales y la mala absorción. EPEC activa varias vías que contribuyen con estas anormalidades. Entre ellas, cabe mencionar 1) redistribución y activación de ezrina, en general localizada en las microvellosidades de las células intestinales, participa en la unión de la membrana al citoesqueleto. Durante la infección, la ezrina se redistribuye y se acumula debajo de las bacterias adheridas y se activa por fosforilación en residuos de treonina y tirosina, con lo cual compromete las uniones intercelulares ajustadas. 2) Redistribución de las proteínas de unión intercelular. 3) Fosforilación de la cadena liviana de la miosina, fenómeno que se asocia con contracción del anillo de las proteínas del citoesqueleto que se encuentra por debajo de las uniones firmes intercelulares. Y 4) EPEC induce la fosforilación de la proteinquinasa C, asociada con cadherinas, con lo cual se produce una disociación del complejo

cadherina/beta-catenina, que constituye las uniones firmes. Los factores bacterianos involucrados en estos efectos incluyen EspF, proteínas de la membrana externa, TccP/EspFu y Map.

Además de comprometer la función de barrera intestinal, EPEC y EHEC inducen cambios en el transporte de electrolitos de la célula del huésped que contribuyen con la aparición de diarrea secretoria. En células infectadas por EPEC se observa un descenso en el potencial de reposo de la membrana, cambios en el transporte de cloro dependiente de bicarbonato y estimulación de la secreción de cloro. Estos fenómenos dependen de un aparato TTSS funcional.

Por su parte, EPEC induce la fosforilación de tirosina de la fosfolipasa C, la cual – una vez activada– interactúa y fragmenta al fosfatidil inositol 4,5 bifosfato en inositol 1,4,5 trifosfato y diacilglicerol, segundos mensajeros involucrados en la activación de la proteinquinasa C que desencadena secreción de iones y fluidos.

Anormalidades en el citoesqueleto de la célula huésped

En los primeros momentos de la infección por EPEC (alrededor de 5 minutos luego de la infección) se forman extensiones similares a filopodia en el lugar de adhesión bacteriana.

Estas estructuras se extienden, retraen y movilizan de un lado hacia otro durante unos 20 minutos; luego se repliegan en la célula huésped y desaparecen. En el proceso participa la Map y la proteína del huésped ligadora de GTP, Cdc42.

Algunas investigaciones recientes mostraron cambios muy importantes en la arquitectura de la red de filamentos intermedios en las células intestinales infectadas por EPEC y EHEC. EspF y EspG2 son responsables de la destrucción de los microtúbulos. Uno de los hallazgos más importantes, luego de la infección por estos gérmenes, consiste en la alteración masiva de los microfilamentos de actina, con lo cual se forman las lesiones A/E y se produce la unión estrecha de las bacterias a la membrana de las células intestinales; además, las microvellosidades desaparecen en forma localizada. La célula intestinal por debajo de la bacteria se eleva en forma de pedestal. Las estructuras de este tipo, inducidas por EPEC o EHEC, se forman con actina polimerizada, filamentos intermedios y otras proteínas que normalmente integran el citoesqueleto, entre ellas, proteínas de adhesión focal. Tir es el único efector tipo III esencial en la formación de lesiones A/E por EPEC e interactúa a través de su dominio N- terminal con varias proteínas de adhesión (alfa-actinina, talina, vinculina). En general, estas proteínas unen la actina del citoesqueleto con la membrana. La región C-terminal de Tir de EPEC es crucial en la formación de pedestales.

Entre las proteínas del huésped reclutadas en el sitio del daño, cabe mencionar CD44 y calpactina, tropomiosina y ezrina, activadas en forma independiente de la fosforilación de tirosina de Tir.

Hallazgos concluyentes

El descubrimiento de TccP/EspFu permitió comprender el misterio de la inducción de polimerización de actina por EHEC, sin que exista fosforilación de tirosina. Por su parte, el uso de sistemas celulares particulares reveló la existencia de un mecanismo en el cual no interviene la fosforilación de tirosina en el residuo 474 de Tir en la polimerización de actina, en células infectadas por EPEC. Aun así, existen numerosos aspectos que la investigación venidera deberá responder, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes mecanismos es esencial en la etiopatogenia de las infecciones por *E. coli* enteropatógena y enterohemorrágica?

- A. La desaparición de la microvellosidades intestinales.**
- B. El desarreglo [la alteración] del citoesqueleto en las células huésped.**
- C. Las alteraciones en el transporte de iones.**
- D. Todos ellos.**

Respuesta Correcta

● LA SIFILIS EXISTIA EN AMERICA ANTES DE LA LLEGADA DE COLON

Rootstown, EE.UU.

La evidencia ósea documenta la existencia de sífilis en República Dominicana donde desembarcó Cristóbal Colón, con posterior diseminación de la enfermedad en Europa.

Clinical Infectious Diseases 40(10): 1454-1463, May 2005

Autores:

Rothschild BM

Institución/es participante/s en la investigación:

The Arthritis Center of Northeast Ohio, Youngstown and Northeastern Ohio Universities College of Medicine, Rootstown; Carnegie Museum of Natural History, Pittsburgh; University of Kansas Museum of Natural History, Lawrence; EE.UU.

Título original:

[History of Syphilis]

Título en castellano:

Historia de la Sífilis

Introducción

Existen 3 hipótesis respecto del origen de la sífilis: su probable origen en el Nuevo Mundo, la mutación de otras treponemosis ya presentes en Europa y el transporte desde el Viejo al Nuevo Mundo. Las preguntas clave giran en torno a si la enfermedad estaba presente en la Europa precolombina (antes de 1492) y, en caso de que la presencia de treponemosis precolombina fuera confirmada, cabe preguntarse si era sífilis.

Reconocimiento de la enfermedad

La enfermedad treponémica deja cicatrices óseas, en forma de reacción perióstica, remodelamiento de la tibia (tibia en sable) y, en ocasiones, destrucción ósea, referida como "goma". El examen microscópico del hueso permite distinguir la reacción perióstica del daño óseo *post mórtem*. Esta reacción es un proceso que ocurre en forma externa al margen cortical. Mediante el calentamiento óseo a 30° C, puede determinarse el tiempo para la disipación del calor, dado que el hueso normal, interno a la membrana perióstica (expuesto por daño *post mórtem*), tiene un índice de disipación del calor diferente del hueso con un periostio intacto. La alteración histopatológica debida a la reacción perióstica produce un patrón diferente.

Debido a que el hueso tiene un repertorio de respuestas limitado ante diversas enfermedades o lesiones, las alteraciones en un solo hueso -salvo que sean patognomónicas- en general no permiten realizar un diagnóstico específico. El examen del esqueleto de un solo individuo se halla comprometido por el fenómeno del valor marginal. Si 1 de 20 individuos afectados presenta una variante de una enfermedad -espondiloartropatía- que simula otra enfermedad -artritis reumatoidea-, la elección al azar de un valor marginal podría conducir al error diagnóstico. Sin embargo, el estudio de poblaciones revela un espectro de manifestaciones para cada enfermedad que es muy característico, y el valor marginal se vuelve parte del espectro y puede reconocerse como tal. La evaluación de poblaciones afectadas agrega una característica de valoración adicional: la frecuencia poblacional.

Pocas enfermedades producen reacción perióstica, las que incluyen treponemosis, osteoartropatía hipertrófica (OH) e insuficiencia renal. Estos trastornos generan una reacción perióstica que suele afectar todo el hueso, aunque puede limitarse a una región y no ser focal. Las personas con treponemosis presentan engrosamiento cortical de la porción anterior de la tibia.

Enfermedad treponémica en Europa

Existe poca evidencia de reacción perióstica previo al siglo XII d. C. en Europa. Toda la evidencia representa casos aislados para los cuales los diagnósticos alternativos son más probables. Los intentos de atribuir trastornos a la sífilis en individuos aislados podrían identificar valores marginales de una enfermedad diferente.

En los casos correspondientes al siglo XIII d. C. en Inglaterra e Irlanda, se halló una frecuencia de 20% a 40% de reacción perióstica poliostótica en la población.

La frecuencia y el carácter de esta reacción en un monasterio inglés y otros sitios resultaron más extensos de lo que se halla en la sífilis, pero son clásicas de otra enfermedad treponémica: el pian. Cristóbal Colón provenía de Europa continental, donde no existe evidencia de ningún caso de treponematosi s previo a 1492. Las treponematosi s se originaron en Africa en forma de pian, que pasó a través de Asia hasta América del Norte, lo que resultó en una mutación, con la forma de bejel, en el camino. El bejel también pasó por Asia hasta América del Norte. Sin embargo, fue en esta última región que existió otra mutación que dio lugar a la sífilis.

Origen de la enfermedad treponémica

La presencia de reacción perióstica en 2 *Homo erectus* de Kenya mostró una enfermedad que epidemiológicamente sólo podría representar el pian.

Se considera que el bejel representó una mutación temprana del pian a su paso por el noreste de Africa. Por otro lado, Europa continental se encontró libre de enfermedad treponémica hasta que la sífilis colombina la contaminó. Aun las Islas Británicas permanecieron libres de enfermedad treponémica hasta el siglo XIII d.

C., cuando apareció el pian, quizá relacionado con el inicio del comercio de esclavos desde el oeste de Africa afectado con pian.

La designación de sífilis se originó de un antiguo mito sobre un pastor llamado Syphilis. En 1530, Girolamo Fracastoro utiliza por primera vez la terminología de "*morbis gallicus*" para la lúes. Debido a la erupción (*pox*), y para distinguir la enfermedad de la viruela (*small pox*), surgió el término *great pox*. La clarificación sobre el origen de la sífilis ha sido complicada, debido a la vaguedad de los registros históricos escritos, al igual que los análisis de laboratorio, que tampoco resultaron de utilidad. Las técnicas metabólicas, histológicas, microbiológicas, inmunológicas y aun las técnicas sofisticadas de ADN no han podido distinguir entre pian, bejel (sífilis no venérea) y sífilis. La falta de respuesta respecto del análisis de ADN se relaciona con el genoma elegido para dicho análisis. Aunque este análisis sí ha permitido la confirmación confiable del diagnóstico de treponematosi s, la distinción entre las enfermedades treponémicas aún es difícil. Dado que el genoma del *Treponema pallidum* ha sido secuenciado, la disponibilidad de la secuencia genómica de *Treponema pertenue* debería resolver el interrogante.

La sífilis genera una cicatriz ósea y altera la apariencia de los huesos de una manera muy específica. Las peculiares marcas radiales y craneales y la tibia "en sable" serían específicas de las treponematosi s, pero no permiten distinguir entre los tipos de treponematosi s. Sin embargo, la apariencia ósea de la sífilis se reconoce como un fenómeno poblacional.

La evidencia precolombina de enfermedad treponémica abunda en los cementerios en el Nuevo y Viejo Mundo, con diagnósticos individuales de reacción perióstica. Sin embargo, el análisis poblacional permite distinguir entre las treponematosi s. El compromiso óseo ocurre en 2% a 13% de los individuos con sífilis, determinado por radiología o por el estudio del esqueleto. Las otras treponematosi s –pian y bejel– cuentan una frecuencia poblacional de compromiso óseo de 20% a 40%, lo que facilita la distinción de estas enfermedades de la sífilis.

La hiperostosis cortical infantil (enfermedad de Caffey), la acropaquia tiroidea y la OH presentan reacciones periósticas no focales, pero este fenómeno tiene baja frecuencia poblacional y patrones muy característicos de reacción perióstica. La enfermedad de Caffey afecta los maxilares y las clavículas, zonas no comprometidas por la enfermedad treponémica; la acropaquia tiroidea daña el esqueleto distal (manos y pies) y la OH es un trastorno poliostótico predominantemente intratorácico.

Distinción entre las treponematosi s

La colección de esqueletos Hamman-Todd (Museo Cleveland de Historia Natural, Ohio) permitió caracterizar las manifestaciones óseas de la sífilis. Debido a que el bejel ha sido documentado como la única enfermedad treponémica entre los beduinos mediterráneos del este, el examen de los cementerios de 1800 a 1849 d. C. de dicha área permitió definir el carácter de esta enfermedad. En forma similar, el pian se documentó como la única enfermedad treponémica presente en la región antes de 1668.

Criterios óseos

El estudio de estas poblaciones reveló algunas características compartidas y otras que diferenciaron las treponematosi s. El tipo de reacción perióstica, los "gomos" y las marcas craneales no permiten diferenciar las treponematosi s.

Los criterios característicos de la sífilis abarcan la frecuencia de compromiso óseo en la población y el grado de remodelación de la lesión característica de la tibia "en sable". Dos a 13% de los adultos con sífilis presentan reacción perióstica en comparación con 20% a 40% con pian o bejel. Menos

del 5% de los niños con sífilis manifiestan compromiso óseo, en comparación con 10% a 20% en niños con pian o bejel. Aunque la tibia "en sable" ocurre en todas las formas de enfermedad treponémica, sólo en la sífilis puede ocurrir la remodelación suficiente para esconder todos los signos superficiales de reacción perióstica.

Dos es el número medio de grupos óseos que afecta la sífilis, y las manos y los pies rara vez se ven afectados. Esto contrasta con el compromiso poliostótico del pian, con compromiso frecuente de manos y pies.

Origen de la sífilis

Las características óseas de la sífilis se encuentran ausentes en especímenes de Europa precolombina, África y Asia. Respecto de América del Norte y del Sur, estas características han sido identificadas en América del Norte 8 000 años atrás en diferentes sitios (Florida, Nueva York, Ohio y Alaska).

El primer osetipo de sífilis fue identificado entre 2 000 y 1 800 años atrás. El *Mogollan ridge* constituiría la línea divisoria respecto tanto de la primera aparición de la sífilis como del cambio climático, que sería responsable del evento.

Su cicatriz ósea parece haber ocurrido 1 500 años atrás en Nuevo México, 1 000 años atrás en Wisconsin, 800 años atrás en Ecuador, 700 años atrás en Florida y 600 años atrás en Michigan y Virginia Oeste.

Parece claro que la sífilis se encontraba en el Nuevo Mundo al momento de la llegada de Colón. En especial, es pertinente la documentación sobre la sífilis en el área en la que desembarcó el navegante: República Dominicana. La reacción perióstica característica de la sífilis ha sido reconocida en 6% a 14% de los esqueletos de El Soco (800 d. C.), Juan Dolio (1400 d. C.), La Caleta (1200 a 1300 d. C.) y Atajadizo (1200 a 1300 d. C.). El número promedio de grupos óseos afectados era de 1.7 a 2.6. Con frecuencia, la remodelación de la tibia "en sable" era tan marcada como para borrar todas las indicaciones superficiales de reacción perióstica. Según el autor, la evidencia ósea documenta la presencia de sífilis en República Dominicana, donde desembarcó Colón. La tripulación de Colón tuvo la oportunidad y los medios para contraer y diseminar la enfermedad venérea que ahora llamamos sífilis.

Autoevaluación de Lectura

Con relación a las treponematosi, seleccione la opción correcta:

- A. El pian no compromete manos y pies.**
- B. El tipo de reacción perióstica permite diferenciar las treponematosi.**
- C. Las treponematosi se originaron en Europa.**
- D. La sífilis se encontraba presente en el Nuevo Mundo al momento de la llegada de Colón.**

Respuesta Correcta

ASOCIACION ENTRE INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C Y MARCADORES DE AFECTACION DEL SISTEMA NERVIOSO

Toronto, Canadá

Las anomalías cognitivas dependerían más de factores comórbidos que de la acción directa del virus de la hepatitis C sobre el sistema nervioso.

Hepatology 41(4):801-808, Abr 2005

Autores:

McAndrews M, Farcnik K, Carlen P y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Divisions of Psychology, Psychiatry, Medicine y Radiation Physics, University Health Network, Toronto, Canadá

Título original:

[Prevalence and Significance of Neurocognitive Dysfunction in Hepatitis C in the Absence of Correlated Risk Factors]

Título en castellano:

Prevalencia y Significado Clínico de la Disfunción Neurocognitiva en la Hepatitis C en Ausencia de Factores de Riesgo Relacionados

Introducción

Las personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se quejan de dificultades en la concentración, cansancio, depresión y falta de memoria, aun en ausencia de patología hepática clínicamente significativa.

La reciente detección de secuencias virales en tejido cerebral *post mortem* da crédito a la hipótesis de que la infección directa del sistema nervioso central podría ser la causa de los cambios neurocognitivos y metabólicos observados en estos pacientes.

Dada la escasez de estudios realizados hasta la fecha, el pequeño número de pacientes incluidos en los trabajos y la falta de control sobre las variables de confusión, el primer objetivo de los autores fue el empleo de criterios estrictos de búsqueda con el fin de excluir a aquellos individuos con factores de riesgo conocidos de deterioro cognitivo. Para ello emplearon dos medidas diferentes de la integridad del sistema nervioso central –las neuropsicológicas y la espectroscopia por resonancia magnética protónica (ERMP)– para probar la hipótesis de que existe un patrón distintivo de anomalías neurocognitivas y metabólicas asociadas con el VHC que no están relacionadas en forma directa con la gravedad de la hepatopatía o con factores psicosociales comórbidos.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 37 pacientes con infección por VHC y 46 controles formados por familiares o seleccionados de la comunidad. Entre los participantes se identificaron factores de riesgo de deterioro cognitivo a través de un interrogatorio minucioso. Se excluyeron aquellos casos con antecedentes de abuso de drogas inyectables o de dependencia a las drogas en los últimos 7 años; depresión grave u otro trastorno psiquiátrico en los 2 años previos; uso de fármacos antidepresivos u otros compuestos capaces de afectar la función cognitiva; coinfecciones por HIV o virus de la hepatitis B; cirrosis diagnosticada por biopsia en los últimos 18 meses; crioglobulinemia mayor del 1%; antecedente de traumatismo de cráneo con pérdida del conocimiento durante más de 30 minutos; accidente cerebrovascular; demencia; convulsiones; hipotiroidismo; diabetes; deficiencia de vitamina B₁₂; sífilis; trastornos del aprendizaje; coeficiente intelectual menor de 70; u otras patologías activas sin tratamiento.

Las pruebas neuropsicológicas y las imágenes por ERMP se realizaron en 31 y 33 pacientes, y en 42 y 34 controles, respectivamente. Las primeras consistieron en diversas pruebas sensibles para la detección de disfunción cerebral y que se emplean para la pesquisa de deterioros cognitivos. Para las imágenes por ERMP se utilizó una técnica de vóxeles simples para evaluar los metabolitos en tres regiones cerebrales: ganglios basales, sustancia blanca (en el centro semioval) y en la sustancia blanca mediofrontal.

Los datos obtenidos se analizaron en el programa SPSS 10.1. Se emplearon pruebas t para la valoración de los efectos de grupo y ANCOVA, en caso necesario, para las covariables.

Resultados

La distribución de los puntajes de fibrosis fue variable: en 1 paciente la fibrosis se catalogó como estadio 0 según la escala Metavir, 8 tenían fibrosis de estadio 1, 17 de estadio 2, y 11 de estadio 3.

En la cohorte de pacientes infectados, el 29% presentó síntomas de depresión que pudieron categorizarse como clínicamente significativos, en comparación con el 2% de los controles. Los puntajes de la subescala que evaluó la gravedad del cansancio (subescala 1 del *Fatigue Assessment Inventory*) se encontraron significativamente más elevados en el grupo de pacientes ($p < 0.001$). Se valoró el efecto potencial de estas variables sobre las mediciones neuropsicológicas, y las únicas asociaciones significativas fueron entre el puntaje de la escala que valoró el rendimiento o eficiencia del aprendizaje –*California Verbal Learning Test, 2nd Edition* (CVLT-II)– y la educación (p *Weschler Abbreviated Scale of Intelligence*).

Con respecto a los datos del estudio por ERMP, la edad se asoció con la creatina presente en la sustancia blanca ($p < 0.01$) y con mioinositol ($p < 0.01$).

La única medida neuropsicológica para la cual existió un efecto significativo de grupo fue el puntaje total de aprendizaje del CVLT-II ($p < 0.05$). En el grupo de pacientes con infección por VHC se observó menor aprendizaje en comparación con los controles, aun al retirar el efecto de la educación. Ninguna otra diferencia alcanzó significación estadística.

Mediante el análisis de las imágenes, en el grupo de pacientes infectados se observó un incremento en los valores de colina ($p < 0.05$) y una disminución en los de N-acetil aspartato ($p < 0.01$). No se observaron diferencias en los valores de los marcadores en los pacientes con fibrosis de estadio 3 en comparación con los de estadio 0 a 2. Tampoco se hallaron diferencias entre las variables de la ERMP y el puntaje del CVLT-II.

Discusión

La prevalencia y el significado funcional limitados de las anomalías neurocognitivas halladas en una muestra seleccionada con criterios rigurosos sugieren que la sensación de "confusión cerebral" descrita en asociación con la infección por VHC podría ser más una función de factores comórbidos que del impacto directo del virus sobre el sistema nervioso central. Mientras que los datos hallados avalan la existencia de una asociación entre la hepatitis C e indicadores de compromiso del sistema nervioso central en esta cohorte de pacientes, el significado clínico de estos efectos es limitado. Específicamente, se halló una diferencia significativa entre los pacientes y los controles en las mediciones del rendimiento del aprendizaje. No se encontraron deterioros en otras pruebas que evaluaron atención, velocidad de procesamiento, solución de problemas, atención y aprendizaje no verbal.

Posteriormente a la aceptación de la publicación de este trabajo, un grupo de investigadores informó la disminución de N-acetil aspartato en la sustancia gris cortical y el deterioro de la función cognitiva en una cohorte de pacientes infectados por VHC.

Autoevaluación de Lectura

¿En cuál de las siguientes pruebas se hallaron diferencias significativas entre pacientes infectados con VHC en relación con personas sin infección?

- A. Velocidad de procesamiento.
- B. Atención.
- C. Eficiencia del aprendizaje.
- D. Solución de problemas.

Respuesta Correcta

● LA INTERACCION ENTRE ACIDO VALPROICO Y MEROPENEM PUEDE TENER EFECTOS ADVERSOS GRAVES

Elche, España

La potencial interacción entre el ácido valproico y el meropenem puede asociarse con serios efectos adversos debido a la disminución de la concentración sérica de ácido valproico.

Annals of Pharmacotherapy 39(3):533-537, Mar 2005

Autores:

Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Intensive Care Unit, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España

Título original:

[Acute Seizures Due to a Probable Interaction Between Valproic Acid and Meropenem]

Título en castellano:

Convulsiones Agudas Ocasionadas por la Probable Interacción entre Acido Valproico y Meropenem

Introducción

El ácido valproico, de amplio espectro de actividad anticonvulsiva, se prescribe con frecuencia para el tratamiento de varios tipos de epilepsia. Debido a su capacidad para inhibir diversas enzimas hepáticas y a la aptitud de otros agentes para inducir su metabolismo hepático, el ácido valproico tiene un alto potencial de interacción farmacocinética con otros fármacos. Los autores describen el caso de una paciente que presentó una interacción probablemente farmacocinética entre meropenem y ácido valproico, que resultó en convulsiones epilépticas.

Comunicación del caso

Una mujer de 21 años, sin antecedentes clínicos ni quirúrgicos significativos, ni antecedentes alérgicos, se presentó en la sala de emergencias con un cuadro agudo de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. No se hallaba recibiendo medicación. Las convulsiones remitieron ante la administración de diazepam intravenoso y se comenzó un plan de fenitoína también intravenosa. Se le diagnosticó estado epiléptico y fue admitida en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se realizó a la paciente un examen de laboratorio: recuento de glóbulos rojos y blancos, análisis bioquímico del plasma, serología para hepatitis B y C y para HIV, análisis de orina y de líquido cefalorraquídeo. Estos últimos fueron negativos para infección por virus herpes simple y para toda noxa de origen metabólico, tóxico e inflamatorio. La punción lumbar y la tomografía axial computarizada también resultaron normales.

Los movimientos oculares y la reactividad pupilar de la paciente no presentaban anomalías. Los movimientos físicos eran coordinados y las extremidades sensibles al estímulo doloroso; pero la mujer no podía responder en forma verbal. Las concentraciones séricas de fenitoína fueron mantenidas en niveles terapéuticos (10-20 µg/ml).

Al 2º día la mujer presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas que cedieron con clonazepam. Se introdujo entonces un tratamiento de ácido valproico en infusión intravenosa continua por 24 horas. Posteriormente, la paciente requirió intubación para protección de su vía aérea. Se indujo un coma barbitúrico con una dosis inicial y posterior infusión continua de tiopental. El tercer día se comenzó a disminuir la dosis de fenitoína y tiopental hasta la interrupción en 48 horas, con simultáneo incremento de las dosis de ácido valproico. No se detectaba actividad convulsiva en el electroencefalograma. El 5º día la paciente presentó fiebre y leucocitosis. Se administró acetaminofeno y amoxicilina/ácido clavulánico como tratamiento profiláctico. Los cultivos sanguíneos, urinarios y de secreciones bronquiales resultaron negativos.

El día 13 presentó fiebre; se implementó entonces un tratamiento con meropenem intravenoso. Dos días después, la paciente estaba afebril pero había presentado numerosos episodios mioclónicos faciales y en sus extremidades; la concentración sérica de ácido valproico era de 42 µg/l. Se incrementaron las dosis de este último y el día 17, a pesar de tal aumento, la mujer presentó otro episodio convulsivo; las concentraciones de ácido valproico cayeron a 7 µg/l. El día 19, dados los resultados de los cultivos y las interacciones entre el antibiótico y el ácido valproico, se discontinuó el tratamiento con meropenem. Se instauró terapia con ceftazidima y

ciprofloxacina. Las concentraciones de ácido valproico se incrementaron y no volvió a presentarse ningún episodio convulsivo. El vigésimo cuarto día la paciente estaba afebril y, como no había experimentado ninguna crisis mioclónica en las últimas 48 horas, se le dio el alta de la UCI. Las concentraciones de ácido valproico estaban dentro del rango terapéutico. Al día 30 se encontraba asintomática y recibió el alta hospitalaria con un régimen de ácido valproico por vía oral. Durante el seguimiento ulterior de 6 meses la paciente no experimentó ningún otro episodio convulsivo.

Discusión

El estado epiléptico es una de las emergencias neurológicas más graves; su control terapéutico se vuelve difícil en tanto se prolonga su duración. Las posibilidades de daño neurológico permanente también aumentan.

El ácido valproico es ampliamente utilizado para el tratamiento de los pacientes epilépticos con convulsiones tónico-clónicas parciales o generalizadas. Si se administra simultáneamente con ciertas drogas, el ácido valproico tiene la capacidad de reducirles la velocidad de metabolismo mediante la vía CYP2C9. La administración conjunta de ácido valproico y cualquier otro fármaco metabolizable por el sistema isoenzimático del citocromo P450 hepático, puede llevar a interacciones medicamentosas clínicamente relevantes, las que pueden ocasionar control insuficiente de las convulsiones o toxicidad imprevista.

El meropenem se utiliza para el tratamiento de infecciones intraabdominales y meningitis en pacientes críticamente enfermos. En comparación con el imipenem, tiene una baja afinidad por los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Por lo tanto, su potencial de provocar convulsiones es bajo, por lo que es una opción terapéutica excelente para el tratamiento de las infecciones del SNC.

Recientemente se han comunicado interacciones entre ácido valproico y carbapenem, en las cuales las concentraciones séricas de ácido valproico se vieron disminuidas en los pacientes epilépticos. Estas interacciones se han descrito tanto en pacientes adultos como pediátricos y, una vez discontinuado el carbapenem, las concentraciones de ácido valproico volvieron al rango terapéutico. Tales interacciones podrían haber sido la causa de la recurrencia convulsiva observada en estos pacientes.

Diversos estudios han analizado estas interacciones, que no se limitarían a los mecanismos de inducción enzimática. Uno de los estudios sugiere que el carbapenem podría inhibir la absorción intestinal de ácido valproico, con la consecuente disminución de su concentración plasmática luego de la administración oral. En realidad, se necesitan estudios ulteriores para dilucidar la verdadera naturaleza de las interacciones entre el carbapenem y el ácido valproico.

Estas potenciales interacciones tienen repercusiones clínicas y económicas. Los pacientes con convulsiones descontroladas experimentan una mayor morbimortalidad que aquellos con crisis controladas. En el caso comunicado por los autores, la permanencia de la paciente en la UCI por 8 días representó un costo de 6 848 euros/8 355 dólares.

Conclusiones

El caso comunicado brinda una fuerte evidencia de interacciones entre el ácido valproico y el meropenem. Dado que ambos fármacos son de prescripción frecuente, esta interacción podría producirse y no ser reconocida. Los médicos deberían tenerla en cuenta, pues podría asociarse con serios efectos adversos consecuencia de la reducción de la concentración sérica de ácido valproico. Esto podría traducirse incluso en un incremento de los costos en salud. Por lo tanto, los autores recomiendan firmemente el monitoreo de las concentraciones de ácido valproico en los pacientes que lo reciben junto con antibióticos del tipo del carbapenem.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el potencial de interacción del ácido valproico con otros fármacos?

- A. Alto.**
- B. Mediano.**
- C. Bajo.**
- D. Nulo.**

Respuesta Correcta

REVISIÓN SOBRE EL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA

Ciudad del Cabo, Sudáfrica

La enfermedad por reconstitución inmunológica en pacientes infectados por HIV es una consecuencia adversa de la restauración de la respuesta inmune específica frente a diversos patógenos durante los primeros meses del tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

Lancet Infectious Diseases 5(6):361-373, Jun 2005

Autores:

Lawn SD, Bekker L-G y Miller RF

Institución/es participante/s en la investigación:

Desmond Tutu HIV Centre, Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine, University of Cape Town, Cape Town, República de Sudáfrica; Clinical Research Unit, Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Centre for Sexual Health and HIV Research, Department of Primary Care and Population Sciences, Royal Free and University College Medical School, University College London, Londres, Reino Unido

Título original:

[Immune Reconstitution Disease Associated with Mycobacterial Infections in HIV-infected Individuals Receiving Antiretrovirals]

Título en castellano:

Enfermedad por Reconstitución Inmunológica Asociada con Infecciones Micobacterianas en Personas Infectadas por HIV que Reciben Antirretrovirales

Introducción

Las infecciones oportunistas por micobacterias son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en las personas con HIV/SIDA en el mundo entero. Desde la instauración de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a mediados de la década de 1990, se observó una disminución notable en la mortalidad y morbilidad asociadas con la infección por el HIV. La profilaxis de muchas de las infecciones oportunistas que afectan a estos pacientes puede interrumpirse gracias a la reconstitución inmune asociada con la TARGA. Sus mayores beneficios provienen de la restauración gradual de la respuesta inmune frente a patógenos específicos. Sin embargo, durante los meses iniciales de este tratamiento, fenómenos clínicos adversos –por los cuales las infecciones previamente subclínicas se "desenmascaran" o se producen manifestaciones clínicas de las infecciones oportunistas preexistentes– complican la reconstitución inmunológica. Se cree que estos fenómenos son resultado de la recuperación de la respuesta inflamatoria del huésped y recibieron nombres diversos, entre ellos, síndrome de reconstitución inmune, fenómeno de restauración inmunológica o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. En esta revisión, los autores optaron por el término "enfermedad por reconstitución inmunológica" (ERI).

La ERI no es un fenómeno nuevo ni exclusivo de los pacientes que reciben TARGA. De hecho, puede existir en pacientes que presentaron una inmunodeficiencia grave y que restauran su función inmunológica en forma rápida.

En los pacientes con infección por HIV que reciben TARGA, la ERI ha sido asociada con diversas infecciones oportunistas como las producidas por citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C, toxoplasmosis, *Pneumocystis carinii* y *Cryptococcus neoformans*; sin embargo, las micobacterias son las más frecuentes y provocan aproximadamente el 40% de los casos informados hasta el año 2002.

Reacciones paradójicas al tratamiento antimicobacteriano

Es importante mencionar que se pueden observar reacciones paradójicas en el 2% al 23% de las personas seronegativas para el retrovirus que reciben tratamiento antituberculoso. Por lo general, en estos casos existe deterioro clínico o radiológico de lesiones previas o la aparición de nuevas lesiones en aquellos pacientes que presentan respuesta inicial al tratamiento. Las manifestaciones de las reacciones paradójicas pueden ser sutiles, como fiebre y adenomegalias; o graves, como insuficiencia respiratoria o deterioro neurológico.

Se cree que estas reacciones se deben a la intensificación de las respuestas inmunes mediadas por células y que podrían asociarse con la conversión de la anergia cutánea del derivado proteico purificado (PPD [*purified protein derivative*]) a una respuesta positiva luego del tratamiento antituberculoso.

Diagnóstico y definición de la ERI

Resulta dificultoso establecer una definición precisa de la ERI asociada a la TARGA en los pacientes infectados por HIV: podría definirse como la presentación o el deterioro clínico asociado con las infecciones oportunistas como resultado directo del aumento de las respuestas inmune en estos pacientes en respuesta a la TARGA. Sin embargo, en la práctica clínica resulta complicado demostrar o refutar una relación causal entre el comienzo de la TARGA y la aparición de estos fenómenos clínicos.

La asociación temporal entre el comienzo de la TARGA (o el cambio de un régimen terapéutico fallido) y la aparición de un evento clínico inusual, en general, aporta una pista firme para el diagnóstico de ERI. Deben excluirse aquellas explicaciones alternativas de deterioro clínico como la falta de adherencia o tolerancia al régimen antiviral, la resistencia a las drogas o el desarrollo de una nueva infección oportunista. Desde el punto de vista clínico, una prueba útil es la evaluación de la hipersensibilidad cutánea tardía en respuesta a la PPD. Las respuestas intensas pueden avalar el diagnóstico de ERI, aunque en los ensayos clínicos no se evaluó el papel de estas pruebas. La aparición de ERI se asocia con un incremento previo en el recuento de linfocitos T CD4+ en la mayoría de los pacientes; este aumento puede aportar también sustento para el diagnóstico de ERI. Sin embargo, un aumento en los linfocitos *per se* no es una evidencia directa de la mejoría del sistema inmune frente al patógeno en cuestión. Además, la ausencia de aumento en los recuentos no indica la falta de restauración de las respuestas de los linfocitos T, dado que algunos casos de ERI ocurren dentro de las 2 primeras semanas de inicio de la TARGA, antes de que se pueda detectar recuperación en los niveles de linfocitos T CD4+. En consecuencia, aunque el incremento en los recuentos de estas células se observa con frecuencia, no constituye un elemento de diagnóstico, específico o esencial.

Mecanismos de la ERI

La mayoría de los casos informados de ERI asociados con micobacterias se presentan dentro de los 3 primeros meses de comenzar la TARGA, cuando ocurre la redistribución de los linfocitos de memoria CD45Ro. La recirculación de esta población linfocitaria, antes retenida en el tejido linfoide, puede aportar la oportunidad para que las células específicas dirigidas contra los patógenos ganen acceso a los sitios de infección y se comprometan en la respuesta inflamatoria del huésped contra el antígeno extraño. Algunos casos de ERI aparecen durante las 2 primeras semanas de tratamiento antirretroviral, lo que refleja la rápida mejoría en la función inmune secundaria a la caída en la carga viral.

Durante la TARGA se reestablece la capacidad del huésped para formar granulomas. Se han descrito reacciones granulomatosas intensas, con caseificación o sin ella, en la ERI asociada con las micobacterias del complejo *avium* (MAC). Además, los informes sobre la presencia de hipercalcemia y de elevación de los niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol durante esta fase reflejan la restauración de la capacidad de los tejidos del huésped para formar granulomas funcionantes. De esta forma, la TARGA revierte el impacto del HIV sobre la respuesta granulomatosa a las micobacterias; sin embargo, la rapidez con que ocurre este proceso y, quizá, la falta de mecanismos inmunológicos compensadores provoquen el descontrol de las respuestas que se asocian con el daño tisular que caracteriza a la ERI. Existen algunos datos especulativos que sugieren que algunos pacientes podrían tener una predisposición determinada genéticamente para el desarrollo de ERI.

ERI y MAC

De manera característica, la MAC provoca enfermedad en pacientes con SIDA y con avanzado deterioro inmunológico. Por lo general, el microorganismo puede cultivarse de la sangre o de la médula ósea, dado que es infrecuente el compromiso focalizado de un órgano. Se describió por primera vez en pacientes que recibían monoterapia con zidovudina. Desde el advenimiento de la TARGA, los autores pudieron identificar 25 publicaciones sobre la asociación entre ERI y MAC que incluyeron 64 casos. En la mayoría, la infección apareció sin historia previa de enfermedad por esta micobacteria y las manifestaciones aparecieron en un tiempo promedio de 4 semanas luego de comenzada la TARGA. Estos casos tuvieron un recuento de linfocitos T CD4+ con un nadir de 25 células/ μ l antes del comienzo del tratamiento y una carga viral promedio de 300 000 copias de ARN/ml. En el momento del diagnóstico de la ERI, el recuento linfocitario ascendía hasta un promedio de 140 células μ /l y la carga viral se había reducido por debajo del límite inferior de detección en más de la mitad de los pacientes. En consecuencia, la ERI asociada con MAC aparece, en general, en individuos con inmunosupresión profunda que presentan una respuesta excelente a la TARGA.

La presentación clínica más frecuente fue la fiebre y las linfadenopatías o linfadenitis (69%). El compromiso se estableció como la segunda manifestación más frecuente (12%), con aparición de síntomas asociados con cambios en el parénquima pulmonar o con lesiones endobronquiales discretas que provocaron obstrucción parcial o completa de la vía aérea. Otras manifestaciones clínicas informadas incluyen artritis séptica, absceso del psoas, osteomielitis vertebral, nódulos subcutáneos, hepatoesplenomegalia, iritis y reacción leucemoide en sangre periférica. Todos los pacientes recibieron tratamiento antimicobacteriano específico y las lesiones respondieron bien al mismo, como se esperaba en el contexto de un organismo de baja virulencia y con una respuesta inflamatoria intensa.

ERI y *Mycobacterium tuberculosis*

Se pudieron identificar 27 publicaciones que informaron 86 casos de ERI asociada a esta micobacteria. A diferencia de la asociada con MAC, la gran mayoría de los casos tenían un diagnóstico previo de tuberculosis, es decir, antes de comenzar la TARGA. En la mayoría, dicho régimen antiviral se había iniciado durante los 2 primeros meses de tratamiento antituberculoso. Los pacientes presentaban un recuento de linfocitos CD4+ con un nadir de 51 células/ μ l antes del comienzo del tratamiento y una carga viral promedio de 370 000 copias de ARN/ml. En el momento del diagnóstico de la ERI, el recuento linfocitario ascendía hasta un promedio de 205 células μ /l y la carga viral disminuía por debajo del límite inferior de detección en más de la mitad de los pacientes. La duración promedio del tratamiento antifímico, antes del inicio de la ERI, fue de 8 semanas; la de la TARGA, sólo 4 semanas.

Las manifestaciones clínicas de la ERI asociada con esta micobacteria informadas de manera más frecuente fueron fiebre, linfadenopatías y agravamiento de los síntomas respiratorios. Al igual que en el caso de la MAC, las linfadenopatías resultaron las más frecuentes (71%) y de localización periférica (cervical, inguinal, axilar o supraclavicular). La segunda manifestación más común fue la aparición o el deterioro de la patología del parénquima pulmonar (28%). A diferencia del MAC, no se comunicó la presencia de lesiones endobronquiales, pero sí de ascitis y de derrame pleural. Al igual que en el caso del MAC, no se notificó sobre fallecimientos, a pesar de describirse manifestaciones que pusieron en riesgo la vida de los pacientes.

Tratamiento y prevención de la ERI

A partir de la revisión realizada, resulta claro que la gran mayoría de los casos de ERI aparecen en pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 100 células/ μ l, una carga viral mayor de 100 000 copias/ml y con una respuesta rápida al tratamiento antirretroviral combinado. El factor de riesgo principal para la ERI asociada con tuberculosis es el comienzo de la TARGA dentro de los 2 primeros meses de régimen antifímico, cuando una cantidad sustancial de carga antigénica de las micobacterias aún puede estar presente. Este intervalo de tiempo provoca la sincronización de las reacciones paradójicas asociadas con el tratamiento antituberculoso y con la ERI vinculada a la TARGA y, de esta manera, maximiza el riesgo de deterioro clínico. La frecuencia elevada de estas reacciones provocó la recomendación, por parte de algunos investigadores, de retrasar el inicio de la TARGA al menos 2 meses luego del comienzo del tratamiento antituberculoso. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos sugirieron que, si bien dicho retraso puede efectuarse en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ mayores de 100 células/ μ l, los que presentan cifras por debajo de este valor tienen un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad por infecciones oportunistas, por lo que sería conveniente tratarlos en forma más precoz. Según los autores, las investigaciones futuras deberán incluir estudios basados en países con altas tasas de coinfección por HIV y tuberculosis. Además, se destaca la necesidad de la detección de infección por micobacterias en aquellos pacientes a quienes se planea el inicio de la TARGA.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la enfermedad por reconstitución inmunológica?

- A. La infección oportunista asociada en forma más frecuente es la toxoplasmosis cerebral.**
- B. La enfermedad por reconstitución inmunológica es exclusiva de los pacientes HIV positivos que reciben antirretrovirales.**

C. La gran mayoría de los casos aparecen en pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ menor de 100 células/ μ l al inicio de la TARGA.

D. El aumento precedente en el recuento de linfocitos CD4 es esencial para el diagnóstico.

Respuesta Correcta

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