



Volumen 8, Número 6, Marzo 2006

Resúmenes SIIC

● CURSO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN LA INFANCIA

Nápoles, Italia

La hepatitis C crónica adquirida en la infancia es una enfermedad leve, con lenta progresión a la fibrosis.

Clinical Infectious Diseases 41(10): 1431-1437, Nov 2005

Autores:

Iorio R y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pediatrics, University of Naples "Federico II"

Título original:

Chronic Hepatitis C in Childhood: An 18-Year Experience

Título en castellano:

Hepatitis C Crónica en la Infancia: 18 años de Experiencia

Introducción

Según diversos estudios realizados, la hepatitis C en los niños parece ser una enfermedad más leve y con un curso natural más favorable en comparación con la observada en los adultos. Los resultados a largo plazo de la hepatitis C crónica (HCC) no fueron completamente estudiados en niños tratados con interferón (IFN) o sin éste. El objetivo de este ensayo fue evaluar retrospectivamente los resultados a largo plazo de la infección por el virus de hepatitis C (VHC) en una amplia serie de niños con HCC atendidos en forma consecutiva en un único centro, así como comparar estos resultados entre los pacientes tratados y no tratados.

Pacientes, materiales y métodos

Se incorporaron al estudio todos los niños y adolescentes entre 2 y 18 años con anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) por más de 6 meses atendidos en una unidad de hepatología durante 1986 y 2004, sin enfermedades sistémicas concomitantes u otras causas de enfermedad hepática crónica. En cada visita de seguimiento y en todos los pacientes se evaluaron los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud a través del examen clínico y una entrevista apropiada. El crecimiento se determinó periódicamente con las tablas de percentilos estándar de peso y estatura. Al comienzo del estudio se confeccionó la historia clínica de cada uno de los participantes en donde se recabaron los factores de riesgo para la infección por el VHC, la edad al momento de la infección, los signos clínicos de enfermedad hepática, los resultados de las pruebas de función hepática, el recuento de glóbulos blancos, los niveles séricos de ARN del VHC, el genotipo del VHC, el nivel de alfa-fetoproteína, los niveles séricos de inmunoglobulinas, la presencia de autoanticuerpos no específicos de órgano como anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y microsómicos tipo 1 antihepáticos/renales (LKM1), la presencia de crioglobulinas y de hormonas tiroideas. Todos los pacientes se controlaron periódicamente cada 3 a 6 meses mediante examen físico, pruebas de

función hepática, pruebas virológicas y determinación de los niveles de alfa-fetoproteína. A intervalos de 6 a 12 meses se determinaron los marcadores de autoinmunidad y los perfiles hormonales de los pacientes tratados. Cada 12 meses se realizaron ecografías del hígado, tracto biliar, esplénica y de la vena porta. Se efectuaron biopsias hepáticas. El examen histológico fue analizado por el mismo patólogo, quien desconocía los datos clínicos y bioquímicos. A las muestras de biopsia se les adjudicó un puntaje respecto de la actividad inflamatoria hepática (grados 0-18) y los cambios fibróticos (grados 0-6) de acuerdo con la metodología de Ishak y colaboradores. También se recolectaron los datos acerca de los antecedentes de tratamiento con IFN. La respuesta al tratamiento se definió como la ausencia de ARN del VHC en muestras obtenidas al momento de la finalización de la terapia. Se definió recaída como la reaparición de niveles de ARN del VHC después del logro de la respuesta virológica, y respuesta virológica sostenida a la ausencia de niveles detectables de ARN del VHC al final del tratamiento y 6 meses después, hasta el final del período de seguimiento posterior. Los pacientes en los cuales los niveles de ARN del VHC nunca se tornaron indetectables se clasificaron como "no respondedores". En los niños no tratados, se determinaron los niveles séricos de aminotransferasas y de ARN del VHC a lo largo del período de seguimiento.

En cuanto a la metodología estadística, todos los datos se expresaron como medianas y rangos. La comparación de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de *chi* cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiera. La comparación de las variables continuas se efectuó por medio de las pruebas de la U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se estudiaron 125 niños consecutivos con anticuerpos anti-VHC y diagnóstico de HCC (mediana de la edad al momento de la última observación: 14.5 años [7.2 a 23 años]) sin enfermedades sistémicas concomitantes. Todos los pacientes fueron asintomáticos y ninguno mostró un crecimiento anormal. El curso de la infección crónica por el VHC se evaluó retrospectivamente por una mediana de tiempo de 9 años (3.4 a 20.9 años). Sobre la base de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) durante el primer año de positividad del anti-VHC, los participantes se dividieron en dos grupos: aquellos con hipertransaminasemia (100 pacientes, todos los cuales mostraron niveles detectables de ARN del VHC) y aquellos con valores normales de ALT (25 pacientes, 16 que presentaron viremia y 9 que no). De los 100 niños con hipertransaminasemia, 50 recibieron IFN durante el período de observación. Al comienzo del estudio, tanto los pacientes tratados como los no tratados con hipertransaminasemia y aquellos no tratados con valores normales de ALT fueron similares en cuanto a edad, sexo, características clínicas, duración de la infección por el VHC y distribución de los genotipos del virus, pero se encontraron diferencias significativas en cuanto a la vía de infección y la presencia de viremia. Todos los participantes fueron asintomáticos durante el período de observación, con la excepción de los efectos adversos secundarios al IFN en el grupo de tratamiento. Ningún paciente mostró signos de descompensación hepática. Todos los niños presentaron niveles normales de albúmina, razón internacional normalizada (RIN), alfa-fetoproteína y hormonas tiroideas.

En cuanto a los pacientes tratados, 28 niños recibieron IFN recombinante alfa-2b (5 MU/m² 3 veces por semana por 12 meses); 9, IFN recombinante alfa-2a (5 MU/m² 3 veces por semana, con duración de 6 meses en presencia de un genotipo distinto del 1b y de 12 meses en presencia de un genotipo 1b) y los 13 restantes IFN alfa-linfoblastoide (3 MU/m² 3 veces por semana por 12 meses). La mediana del tiempo de observación fue de 8.9 años (4.9 a 14.4 años). Ocho pacientes (5 con infección por el genotipo 1 del VHC y 3 con infección por un genotipo distinto del 1) que no tuvieron una respuesta favorable al IFN recibieron un segundo ciclo de IFN a una mediana de edad de 11 años (6.7 a 15.2 años). Sólo un niño (con infección por el genotipo 2a-2b del VHC) logró una respuesta virológica sostenida. La mediana del tiempo de seguimiento después del segundo ciclo de tratamiento con IFN fue de 6.1 años (4.4 a 9.6 años). Se observó una respuesta virológica sostenida en 11 (64.7%) de 17 participantes con infección por genotipos del virus distintos del 1 y en 8 (24.2%) de 33 niños con infección por el genotipo 1 del VHC ($p < 0.05$). Entre los pacientes tratados con IFN alfa-linfoblastoide, las tasas de respuesta sostenida no difirieron significativamente según el genotipo. No se encontraron diferencias sustanciales entre los pacientes

con respuesta virológica sostenida y aquellos con falta de respuesta en los siguientes parámetros: edad, sexo, vía de infección, niveles séricos de ALT o de ARN del VHC y presencia de lesiones histológicas en el hígado.

Respecto de los pacientes sin tratamiento con hipertransaminasemia inicial, 50 niños fueron controlados por una mediana de tiempo de 9.2 años (3.4-14.9 años). Los valores de transaminasas se normalizaron y los niveles de ARN del VHC se volvieron indetectables en 6 niños después de una mediana de tiempo de 2.4 años (1 a 5 años) y de 3.6 años (2 a 5 años), respectivamente. Estos pacientes continuaron con niveles normales de transaminasas y ausencia de viremia en el período subsiguiente de observación (mediana: 4.2 años, 3.1 a 7 años). Los valores de transaminasas se normalizaron (sin negativización de la viremia) en 10 niños (20%) después de una mediana de tiempo de observación de 2.8 años (1 a 4 años) y se mantuvieron normales durante el período de seguimiento (mediana: 4.7 años, 3.2 a 9.9 años). Los restantes 34 pacientes (68%, 21 con infección por el genotipo 1 del VHC), mostraron niveles persistentemente elevados de ALT y niveles detectables de ARN del virus durante todo el período de observación (mediana: 5.9 años, 4.2 a 13.7 años).

En cuanto a los pacientes sin tratamiento con niveles iniciales normales de ALT, 25 niños se controlaron por una mediana de tiempo de 7.9 años (4.3 a 14.2 años). Entre los 16 participantes con viremia inicial, 12 (75%) mantuvieron sus niveles a lo largo del período de seguimiento y 3 (18.8%) mostraron valores de ALT levemente aumentados o fluctuantes; sólo un niño (6.2%) presentó viremia indetectable. Los 9 pacientes con niveles normales de transaminasas y ausencia de viremia mantuvieron su estado bioquímico y virológico durante todo el período de observación. Respecto del estado bioquímico y virológico en los niños con tratamiento o sin él, todos mantuvieron la positividad del anti-VHC durante todo el período de observación. Al final del período de seguimiento, las tasas de negativización de la viremia y de normalización de los niveles de ALT fueron significativamente más altas en los niños tratados (38%) en comparación con aquellos sin tratamiento (12%; $p < 0.05$).

En cuanto a los signos bioquímicos y clínicos de autoinmunidad, ninguno de los niños con autoanticuerpos cumplieron con los criterios de hepatitis autoinmune. Se obtuvo una respuesta virológica sostenida en 3 de 4 pacientes con positividad para LKM1 tratados con IFN. Una niña presentó fenómeno de Raynaud grave a los 5 meses de terapia con IFN. Ningún otro participante presentó manifestaciones extrahepáticas de HCC.

Un total de 64 pacientes (mediana de edad: 8.2 años [2 a 14 años] y una duración mediana de la infección por el VHC de 6.9 años [2 a 14 años]) fueron sometidos a biopsia hepática; 47 de los 50 niños tratados < 6 meses antes de comenzar la terapia y 17 de los 75 que no recibieron tratamiento. Al momento de la realización de la biopsia hepática, todos los pacientes presentaron viremia e hipertransaminasemia, con la excepción de una niña con niveles normales de transaminasas. La mediana del grado de hepatitis fue 4.4 (1-8) y la mediana del estadio de fibrosis resultó 1.6 (0-4). No se registraron casos de cirrosis. La edad de los participantes al momento de realización de la biopsia y la duración de la infección por el VHC no se correlacionaron con el puntaje de fibrosis. El análisis histológico también demostró esteatosis leve a moderada en 16 niños (25%), sólo 2 de estos pacientes presentaron infección por el genotipo 3 del VHC, el cual se asocia comúnmente con esteatosis en los adultos. La biopsia se realizó 5.5 años después de la evaluación histológica inicial (2 a 11.2 años) en 21 de los 50 niños tratados. En 6 pacientes con respuesta virológica sostenida, el grado de hepatitis mejoró y el estadio de fibrosis disminuyó en todos, excepto en uno (83%). De los 15 participantes sin respuesta al tratamiento, el grado de hepatitis mejoró en 4 (26.7%), el grado de fibrosis lo hizo en 6 (40%), no se modificó en 5 (33.3%) y empeoró en 4 (26.7%); sólo 1 de los 21 niños con infección por el genotipo 1b del VHC que no respondió al tratamiento presentó cirrosis (4.7%).

Conclusión

Este estudio retrospectivo de 18 años de una amplia serie de niños consecutivos con HCC evaluados en un único centro de atención confirma que, en la mayoría de los casos, los pacientes fueron asintomáticos, tuvieron un crecimiento normal y no mostraron signos clínicos de enfermedad hepática crónica; el 80% presentó hipertransaminasemia y el 20% mostró niveles normales de transaminasas. La prevalencia de niveles normales de transaminasas fue similar a lo

informado en adultos. A diferencia de estos últimos, las manifestaciones extrahepáticas de la HCC fueron poco frecuentes. A pesar del curso benigno de la infección por el VHC en la mayoría de los casos, la eliminación espontánea de la viremia raramente se observa. En los niños con viremia persistente e hipertransaminasemia, la terapia con IFN puede ser efectiva en presencia de genotipos diferentes del 1; mientras que son de esperar bajas tasas de respuesta en aquellos con infección por este genotipo.

En conclusión, la HCC adquirida en la infancia es una enfermedad leve, con lenta progresión a la fibrosis. El impacto real de la terapia a largo plazo aún deberá ser establecido.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo fueron las tasas de negativización de la viremia y de normalización de los niveles de alanina aminotransferasa en los pacientes tratados con interferón en relación con aquellos que no recibieron tratamiento al final del período de seguimiento?

A. Similares.

B. Mayores, no significativas.

C. Mayores, significativas.

D. Menores, no significativas.

Respuesta Correcta

● LA INFECCION POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA

New Haven, EE.UU.

En la actualidad el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina es causa importante de infecciones intrahospitalarias y representa un importante problema clínico y de salud pública debido a las reducidas opciones de tratamiento, a la inminente resistencia a la vancomicina y al elevado número de fracasos terapéuticos.

Lancet Infectious Diseases 5(10):653-663, Oct 2005

Autores:

Boyce J y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Infectious Diseases Section, Hospital of Saint Raphael

Título original:

Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Título en castellano:

Staphylococcus aureus Resistente a la Meticilina

Introducción

La meticilina se emplea desde 1959 para tratar infecciones provocadas por *Staphylococcus aureus*.

En 1961 se informaron en el Reino Unido casos de cepas de *S. aureus* que habían adquirido resistencia a la meticilina (*S. aureus* resistente a la meticilina, SAMR). Cepas similares fueron aisladas en otros países europeos, Japón, Australia y los EE.UU.

En la actualidad, SAMR es una causa importante de infecciones intrahospitalarias (IIH) y constituye un tema de preocupación en salud pública. En este foro, varios investigadores presentan los distintos enfoques en sus respectivos países para lograr la mejor comprensión de la complejidad del problema y examinan los pasos a seguir para intentar controlar la propagación de SAMR.

John M Boyce Infectious Diseases Section, Hospital Saint Raphael, New Haven **E.UU.**

La prevalencia de SAMR ha aumentado progresivamente desde los '80. En 2002 era el causante del 60% de las infecciones nosocomiales por *S. aureus* en unidades de terapia intensiva (UTI). Las cepas de SAMR provocan del 30% a 62% de las infecciones nosocomiales bacteriémicas y entre el 42% y 60% de las infecciones del lecho quirúrgico por *S. aureus*.

La transmisión IIH de cepas con concentración inhibitoria mínima (CIM) intermedia a vancomicina (CIM de 8 a 16 mg/ml) o cepas VISA se ha documentado en forma poco frecuente.

Se detectaron al menos 3 casos con cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina con CIM > 32 mg/ml.

Las cepas de SAMR aún clasificadas como susceptibles a vancomicina (CIM 1 a 4 mg/ml) han provocado un número creciente de IIH que responden poco al antibiótico, lo que parece asociarse con ciertas características de las cepas. Los pacientes infectados con ellas responden a la vancomicina con menor frecuencia que aquellos con infecciones provocadas por cepas con CIM < 0.5 mg/ml.

Aunque la vancomicina constituye la droga de elección para las IIH graves por SAMR, los médicos estadounidenses podrían necesitar considerar otros agentes (linezolid, daptomicina o tigeciclina) en ciertas situaciones clínicas que consideren las características de la cepa y el sitio afectado.

Desde fines de 1990 se ha observado una rápida emergencia de cepas de SAMR en infecciones extrahospitalarias (IEH), más comunes en niños, poblaciones nativas, presos, militares,

homosexuales, usuarios de drogas intravenosas, deportistas de competición. En áreas geográficas donde las IEH por SAMR son relativamente comunes, se ha hecho frecuente el empleo de tratamiento empírico con clindamicina, cotrimoxazol, doxiciclina, minociclina o linezolid. En caso de indicación empírica de clindamicina se recomienda estudiar la resistencia mediante la prueba D.

A diferencia del norte de Europa, en los EE.UU no se han adoptado medidas estándar para controlar la transmisión de SAMR. Las medidas recomendadas incluyen uso de cultivos de pesquisa para detectar pacientes colonizados, ubicación de los pacientes en habitaciones separadas, uso de guantes, batas e higiene de manos. Aún no existe consenso acerca de cuáles son las medidas más apropiadas para reducir la transmisión de SAMR en la comunidad y para prevenir la diseminación de estas cepas dentro del ámbito hospitalario.

Barry Cookson Laboratory of Healthcare Associated Infection, Health Protection Agency, Londres **Reino Unido**

En la actualidad, aproximadamente el 45% de las bacteriemias por *S. aureus* se deben a SAMR. SAMR es un patógeno oportunista que coloniza más pacientes de los que infecta; preferentemente ha colonizado e infectado a ancianos quienes, al ser internados en UTI y luego derivados a otros sectores del hospital, diseminan la infección. También hay diseminación de SAMR en salas de ortopedia y hogares de cuidado, así como en las poblaciones pediátricas.

Las medidas de control de infección por SAMR incluyen tamizaje, higiene de manos, cuidado de heridas y de catéteres urinarios e intravasculares y normas de aislamiento apropiadas. El cumplimiento de estas medidas disminuye a medida que aumenta el volumen de trabajo. En el Reino Unido el número insuficiente de personal especializado agrava el problema.

Keryn Christiansen Department of Microbiology and Infectious Diseases, School of Biomedical Sciences, Curtin University, Perth **Australia**

SAMR fue aislado por primera vez en 1968 en Sydney y se diseminó rápidamente por hospitales-

escuela en los 10 años posteriores. A fines de los años '80, la prevalencia era del 10% a 25% en los hospitales del este de Australia. En 2003, la prevalencia de SAMR multirresistente era del 35% en Sydney, 22% en Melbourne, 16% en Brisbane, 14% en Adelaida y 3% en Perth.

Las medidas de tamizaje y control de infecciones iniciadas a principios de los '80 luego de la epidemia en un hospital, han prevenido la instauración de SAMR epidémico en los hospitales del oeste de Australia donde, sin embargo, existe la tasa más alta de SAMR extrahospitalario (EH). Cuando se identifica a los pacientes colonizados o infectados con SAMR EH se emplean medidas precautorias extremas, por lo que no se han observado brotes hospitalarios por esta bacteria.

En los hospitales del oeste de Australia se evalúa a los pacientes de áreas de alto riesgo en forma rutinaria al ingreso y en el momento del alta. En personal colonizado y pacientes con reinternaciones frecuentes se emplea hexaclorofeno tópico o triclosán junto con mupirocina nasal.

En caso de portación oral o de falla del esquema tópico se emplea tratamiento sistémico con 2 agentes. *Satoshi Hori Department of Infection Control Science, Juntendo University, Tokio*

Japón Japón tiene una de las mayores prevalencias en el mundo. En 2001, un 70% de las cepas de *S. aureus* aisladas en sangre eran SAMR. En la actualidad no existen en este país bases de datos generales en hospitales que incluyan resultados médicos y de laboratorio previos. En ausencia de pesquisa para SAMR al ingreso al hospital, es difícil saber si un paciente ya ha sido colonizado o infectado por SAMR en el pasado.

La ignorancia sobre el SAMR es un gran problema en Japón. Los riesgos y las medidas de seguridad en relación con SAMR generalmente no se conocen bien. La portación de la bacteria es vista como un estigma para los pacientes y los medios generan escándalos y culpan a los hospitales y médicos cuando se informa SAMR. Por ello, la mayoría de los hospitales rechazan a los pacientes SAMR+ para evitar mayores problemas y los médicos dudan en identificar la portación en pacientes que son transferidos a otro hospital.

Un modo alternativo de ingreso de SAMR en los hospitales es desde la comunidad. Un estudio informó que 4.3% de los niños sanos de entre 3 y 5 años eran portadores de SAMR en sus narinas. Esta prevalencia de SAMR EH en niños es elevada y requiere medidas de prevención.

Jaana Vuopio-Varkila Hospital Bacteria Laboratory, Department of Bacterial and Inflammatory Diseases, National Public Health Institute, Helsinki

Finlandia Este es un país con baja incidencia de SAMR, aunque en años recientes se ha observado un incremento del número de casos, de 120 en 1997 a 1 460 en 2004 (de 2.3 a 28.04 casos por 100 000).

Luego de la detección de cada nuevo caso identificado de SAMR se toman medidas estrictas de prevención, sin importar si se trata de portación asintomática o infección. A consecuencia de 3 grandes epidemias de SAMR en el sur de Finlandia, en 1995 se adoptaron normas de consenso para la prevención, que fueron actualizadas en 2004. Los puntos principales incluyen desinfección de manos, identificación de pacientes en riesgo de SAMR (portadores o contactos de casos conocidos), rápida identificación microbiológica de SAMR, aislamiento de contacto de casos y tratamiento de las infecciones por SAMR. Los pacientes derivados a un hospital en Finlandia desde un hospital fuera de este país son estudiados para detectar colonización por SAMR. Un "alerta" sobre SAMR se agrega a los registros electrónicos del paciente en muchas instituciones. Estas acciones han probado ser efectivas para controlar varios brotes hospitalarios de SAMR en los '90. En los últimos 2 años, la situación de SAMR ha cambiado en Finlandia. En 1997-1999, un quinto de los casos eran EH y afectaban a jóvenes. En 2004, más del 50% de los casos fueron hallados en individuos mayores 75 años. En 2002, más de la mitad de los casos de SAMR fueron informados en centros de atención prolongada.

Sesin Kocagöz y Yasemin Özatop Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Microbiology and Infectious Diseases, Estambul; Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Sivas

Turquía SAMR emergió en Turquía en los '80 como un importante patógeno nosocomial y continúa siéndolo aun hoy. Además de la resistencia a la meticilina, estas cepas son también resistentes a antimicrobianos utilizados de rutina, por lo que causan dificultades en el tratamiento.

Los factores que contribuyen a la resistencia de este organismo son el mal uso y sobreempleo de

antimicrobianos.

En un estudio de 1993 se halló una resistencia de entre 7% y 55% en diferentes centros hospitalarios, con predominio de *mecA* como mecanismo de resistencia.

Los datos de los últimos 5 años provenientes de centros individuales muestran un porcentaje de cepas de SAMR de 65.5%.

Christina Vanderbroucke-Grauls Department of Medical Microbiology, Academic Medical Center and Department of Medical Microbiology and Infection Control, University Medical Center, Amsterdam

Países Bajos

La incidencia de SAMR en Holanda es una de las más bajas de Europa. SAMR apareció a mitad de los años '80: 3 hospitales presentaron brotes que fueron detenidos por estrictas medidas de control de infecciones que incluyeron aislamiento de pacientes, t amizaje de pacientes y personal hospitalario y cierre de salas. Esto determinó la formulación de normas nacionales para SAMR: aislamiento de los pacientes con portación o infección por SAMR en habitaciones individuales y estudio de portación de SAMR en c ontactos de pacientes y tratamiento con mupirocina nasal.

Stephan Harbath y Didier Pittet Infection control Program, Department of Internal Medicine, University of Geneva Hospitals, Suiza <

B> SAMR es asunto de todos

Las infecciones por SAMR representan un importante problema clínico y de salud pública, debido a lo reducido de las opciones de tratamiento, la inminente resistencia a la vancomicina y el elevado número de fracasos terapéuticos.

Sin embargo, aún existe incertidumbre respecto del mejor abordaje para prevenir y controlar esta epidemia mundial.

Los países como Finlandia, Dinamarca y los Países Bajos han logrado controlar los brotes de SAMR mediante cultivos de vigilancia en pacientes y personal, refuerzo de medidas precautorias de contacto y uso sensato de antibióticos de amplio espectro. Desafortunadamente, estos países en la actualidad se enfrentan a la paradójica situación de que la transmisión de SAMR EH pueda poner en peligro sus estrategias para controlar la infección nosocomial.

Dinamarca ha tenido un incremento sustancial de SAMR desde 2003, debido a la diseminación epidémica de cepas de SAMR EH genéticamente distintas.

Muchos países de medianos ingresos (Turquía, Argentina) y algunos de elevados ingresos (Italia, Grecia, Reino Unido, EE.UU.) que no pudieron instaurar medidas rigurosas, ahora presentan SAMR hiperendémico y están obligados a concentrar los recursos disponibles para prevenir infecciones en poblaciones de alto riesgo (sujetos dializados, trasplantados o pacientes gravemente enfermos). Unos pocos países con SAMR endémico, como Australia, Francia y Bélgica, han logrado estabilizar o aun reducir su prevalencia en áreas geográficas reducidas.

Varios países asiáticos, como China, Corea del Sur y Japón, han ignorado este problema por largo tiempo, con las consiguientes tasas de incidencia elevadas debido al uso indiscriminado de antibióticos.

La diferencia en las tasas de SAMR entre los países puede deberse a variaciones en cuanto a las medidas de control y aislamiento, higiene de manos, prescripción de antibióticos y distribución de recursos. El control de SAMR sólo puede ser exitoso si se instauran medidas y políticas estrictas en estadios tempranos de la diseminación del germen.

La higiene adecuada de las manos reduce la transmisión de SAMR. Sin embargo, esta práctica es difícil de respetar debido a barreras psicológicas, prácticas y de organización.

Las autoridades sanitarias deberían invertir esfuerzos y dinero para lograr el control de las infecciones por SAMR, que conciernen a todo el mundo.

Autoevaluación de Lectura

Las medidas de control de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

incluyen:

- A. Higiene de manos.
- B. Aislamiento de contacto.
- C. Uso adecuado de antibióticos.
- D. Tamizaje de pacientes y personal.

Respuesta Correcta

● LA INTERRUPCION DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA NO REDUCE LA RESISTENCIA AL HIV

Milán, Italia

La interrupción de inhibidores de proteasa en el esquema de tratamiento de los pacientes con infección por HIV no reduce, en la mayoría de los casos, la resistencia establecida del HIV a esta clase de drogas.

Aids Research and Human Retroviruses 21(6):545-554, Jun 2005

Autores:

Gianotti N

Institución/es participante/s en la investigación:

Clinica di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele

Título original:

Redistribution of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Variants Resistant to Protease Inhibitors after a Protease Inhibitor-Sparing Regimen

Título en castellano:

Redistribución de las Variantes del Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 Resistentes a Inhibidores de Proteasa después de un Esquema sin Inhibidores de Proteasa

Introducción

En pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que presentan falla virológica, la interrupción del tratamiento puede permitir que las cuasiespecies de virus natural superen a las variantes resistentes, aun en caso de exposición a drogas antirretrovirales (ARV) y múltiples fracasos terapéuticos. La reanudación del tratamiento puede conducir a respuesta virológica sostenida. Sin embargo, el cambio hacia una población predominante de virus natural en plasma se ha asociado con un pronunciado aumento de la carga viral plasmática y fuerte reducción del recuento de células T CD4⁺, lo que expone a los pacientes a mayor riesgo de padecer enfermedades oportunistas.

Se ha propuesto una estrategia de interrupción parcial del tratamiento –retiro de los inhibidores de proteasa (IP)– en pacientes que presentan toxicidad por drogas, para mantener la supresión parcial de la replicación viral y su beneficio inmunológico, evitar la replicación de cepas salvajes de HIV, retrasar la evolución viral y reducir la toxicidad por drogas; pero esta estrategia parece tener escaso efecto sobre la resistencia a IP. Los autores realizaron un estudio prospectivo para evaluar la redistribución de mutaciones relacionadas con resistencia a IP (mutaciones IP) luego de un esquema sin IP en pacientes previamente tratados con estas drogas.

Materiales y métodos

Al inicio se efectuó una prueba genotípica de resistencia a 25 pacientes tratados previamente con IP y a 3 pacientes con fracaso terapéutico con IP (ARN HIV > 1 000 copias/ml). Los participantes

iniciaron terapia ARV con exclusión de IP y fueron seguidos por 24 semanas luego de la reanudación del tratamiento con IP. Muchos de los pacientes cambiaron uno o más de los inhibidores de la transcriptasa reversa (ITR) al momento de interrupción de la terapia con IP. Se determinó el recuento de linfocitos T CD4⁺ y los niveles de ARN HIV al comienzo y a intervalos de 12 semanas. La genotipificación se repitió al comienzo del estudio en los pacientes que iniciaron tratamiento con exclusión de IP, luego de la interrupción del tratamiento y al final del estudio. En caso de falla virológica o inmunológica (reducción de las células T CD4⁺) se reanudó el tratamiento que incluía IP.

El final del estudio fue definido como la fecha de reanudación de la terapia con IP o la semana 48. Los genotipos registrados al inicio del estudio fueron comparados con los registrados al final de éste, para describir la redistribución de mutaciones asociadas con resistencia a IP.

La secuencia del gen *pol* del

HIV-1 fue analizada con empleo de ARN purificado de muestras de sangre, que fue retrotranscrito y amplificado con cebadores para el gen completo de la proteasa de HIV y los 233 codones de la secuencia de la RT. La genotipificación se realizó mediante transcripción de ARN HIV a ADN complementario (ADNc) y posterior amplificación.

Resultados

Entre marzo de 2001 y julio de 2002 ingresaron al estudio 25 pacientes; el 88% de ellos recibía ritonavir; el 60%, lopinavir; el 40%, amprenavir; el 20%, indinavir; el 8%, saquinavir; y el 4%, nelfinavir. En 3 pacientes que presentaron toxicidad por drogas (Nº: 23, 24 y 25), el inicio del esquema sin IP fue diferido luego de la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes modificó uno o más ITR de sus esquemas terapéuticos al momento de interrupción del IP.

La mediana del recuento basal de linfocitos T CD4⁺ fue de 198 células/ μ l, y la mediana de ARN HIV fue de 82 000 copias/ml. Los pacientes habían recibido un promedio de 4.5 IP. La mediana del total de mutaciones IP fue de 8 y el de mutaciones mayores fue de 2 (D30N, M46I/L, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V y L90M). El esquema terapéutico con exclusión de IP consistió en 3 drogas promedio, con enfuvirtida (32% de los pacientes) o sin ella. La mediana de duración del esquema de tratamiento con exclusión de IP fue de 53 semanas.

Al final del estudio, la mediana de recuento de linfocitos T CD4⁺ fue de 150 células/ μ l; y la mediana de ARN HIV, de 61 000 copias/ μ l. La mediana de mutaciones totales y mayores asociadas con resistencia a IP fue de 6.5 y 2, respectivamente. La mediana de modificación en el número de mutaciones IP fue -1.

Todos los pacientes presentaban infección por el subtipo B de HIV. En 16 de 25 pacientes se observó un incremento del número de mutaciones para la transcriptasa reversa (TR) durante el tratamiento con exclusión de IP; en sólo 6 casos se trató de una selección verdadera de nuevas mutaciones, y en los restantes 10 pacientes fue una reelección de mutaciones originalmente seleccionadas por tratamientos previos.

El número de mutaciones IP se redujo en el 52% de los pacientes, no se modificó en el 36% y aumentó en el 12%. El número de mutaciones IP perdidas fue de 1 en el 54% de los pacientes, 2 en el 8%, 3 en el 8%, 4 en el 8%, 6 en el 15% y 10 en el 8%. Ninguna mutación desapareció con mayor frecuencia que otra. No hubo relación entre la reducción del número de mutaciones IP al final del estudio y la carga viral inicial, el recuento de células T CD4⁺, el número de mutaciones IP, el número de IP utilizados previamente, la presencia de la mutación M184V de la TR al inicio o la duración del esquema terapéutico con exclusión de IP. Esta reducción del número de mutaciones IP no se relacionó con mayor pérdida de células T CD4⁺ o mayor incremento de la carga viral. Ninguna de las 9 variantes del codón 36 y de las 3 variantes del codón 53 revirtió al alelo normal en esta posición. El número de mutaciones IP aumentó luego del esquema terapéutico sin IP en 3 pacientes. En el paciente Nº 21, las sustituciones no detectadas al discontinuar el tratamiento con IP fueron K20I, K20M y L90M; no se dispuso de los resultados de pruebas de resistencia previas para este paciente.

Durante el tratamiento sin IP, el paciente Nº 8 presentó 2 mutaciones (A71V y V77I) no detectadas al inicio del estudio o en pruebas anteriores. En el paciente Nº 2 las mutaciones seleccionadas aparentemente durante el tratamiento que excluía a IP (K20I, M46I y I54V) habían sido identificadas durante un estudio genotípico previo.

Tres pacientes iniciaron el esquema sin IP tras la interrupción del tratamiento. Todos los pacientes mostraron al inicio una reducción del número de mutaciones IP (-8, -3 y -10): la genotipificación mostró sólo la mutación V77I en el primer caso (N° 23), sólo la mutación M46I y I84V en el segundo (N° 24) y ninguna mutación IP en el tercero (N° 25). No se observó modificación en las mutaciones IP en el primer paciente luego de 48 semanas de tratamiento con didanosina más lamivudina más tenofovir; después del esquema sin IP el nivel de ARN HIV del paciente fue de 19 000 copias/ml (reducción de 1.28 log₁₀ copias/ml). En el segundo sujeto, ambas sustituciones desaparecieron y se identificó la nueva mutación L33I al final del esquema sin IP (tenofovir + abacavir + didanosina), momento en el cual el nivel de ARN HIV del paciente era de 12 000 copias/ml (reducción de 0.54 log₁₀ copias/ml); la mutación L33I no había sido detectada en estudios previos de resistencia; por lo tanto, fue adquirida durante el tratamiento con el esquema sin IP. El tercer paciente presentaba un gen natural para proteasa tanto al principio como al final del tratamiento que excluía a IP (lamivudina + tenofovir + didanosina); el nivel de ARN HIV de este paciente fue de 9 400 copias/ml (reducción de 0.47 log₁₀ copias/ml). Luego del esquema terapéutico sin IP, 24 pacientes reanudaron terapia con un IP y 1 abandonó el tratamiento. Veinticuatro semanas después de la reanudación de la terapia con IP, la mediana del recuento de linfocitos T CD4⁺ fue de 120 células/μl y la de ARN HIV resultó de 26 500 copias/ml. La mediana de cambio en la carga viral 24 semanas después de la reanudación de la terapia con IP fue -0.35 log₁₀ copias/ml. No se observó relación entre la modificación del número de mutaciones asociadas con resistencia a IP desde el inicio y el cambio de la carga viral luego de la reanudación de la terapia con IP. Sin embargo, 4 pacientes alcanzaron niveles de ARN HIV < 80 copias/ml 24 semanas luego de la reanudación de la terapia con IP: los 3 pacientes que interrumpieron el tratamiento antes del esquema sin IP y el paciente que perdió 10 mutaciones asociadas con resistencia a IP luego del esquema sin IP (N° 11). Los esquemas con IP que recibieron estos pacientes fueron lopinavir/ritonavir; lopinavir/ritonavir + tenofovir, lamivudina y didanosina; atazanavir + saquinavir, didanosina, estavudina y tenofovir; y aprenavir con una dosis de refuerzo de ritonavir + tenofovir, lamivudina y estavudina. En la semana 48 luego de la reanudación de IP, 2 de estos sujetos (N° 11 y 25) todavía presentaban una carga viral no detectable. En contraste, en la semana 48 el paciente N° 23 presentaba 122 copias/ml y el paciente N° 24, 26 000 copias/ml de ARN HIV. En la semana 12, los pacientes N° 11, 23 y 25 alcanzaron una carga viral indetectable, y el paciente N° 24, en la semana 24.

Discusión

El tratamiento con IP requiere la ingestión de varias píldoras y produce efectos colaterales –entre ellos, lipodistrofia y alteraciones metabólicas– que pueden reducir la adhesión al tratamiento. Esta situación y el fracaso terapéutico asociado por resistencia a esta clase de drogas constituyen razones para interrumpir el tratamiento con IP. En la mayoría de los pacientes que interrumpen el tratamiento por falla virológica se ha informado un cambio hacia una población viral salvaje en plasma, por lo que se podría pensar que la interrupción de una sola droga podría revertir la resistencia previa a la misma. Sin embargo, los resultados de este estudio muestran que la interrupción de IP no conduce a una reducción significativa del número de mutaciones asociadas con resistencia a IP o a beneficio viroinmunológico. La reducción en la carga viral observada en la cohorte durante el período de interrupción parece deberse al cambio de tratamiento en ese momento. Se observó una reelección de mutaciones frente a la TR originariamente seleccionadas por esquemas previos o una selección de nuevas mutaciones contra la TR durante el esquema sin IP.

El hecho de que algunos pacientes alcanzaran < 80 copias/ml de ARN HIV 24 semanas tras la reanudación de IP sugiere que esta estrategia terapéutica merece mayor investigación. Los resultados de este estudio muestran que la interrupción de IP mientras se continúa el tratamiento antirretroviral no permite la emergencia de cepas salvajes como cuasiespecies predominantes en plasma y no permite que variantes sin mutaciones IP superen a las variantes resistentes a IP. La continua presión selectiva de los IRT parece mantener la replicación de variantes con mutaciones IP seleccionadas por tratamientos previos. En la mayoría de los casos, la interrupción de IP no reduce la resistencia establecida a fármacos para el tratamiento del HIV a esta clase de drogas. En pacientes tratados previamente con IP en los que se interrumpe la administración de estas

drogas, el número de mutaciones IP puede disminuir, permanecer estable o incluso aumentar. Los ITR, concluyen los expertos, al imponer una presión selectiva para las cuasiespecies virales con mutaciones en el gen de la TR, podrían mantener las mutaciones en el gen de la proteasa aun en ausencia de IP.

Autoevaluación de Lectura

Indique cuáles de las siguientes drogas son inhibidores de proteasa:

- A. Ritonavir.
- B. Lopinavir.
- C. Indinavir.
- D. Amprenavir.

[Respuesta Correcta](#)

● LOS ANTIRRETROVIRALES PUEDEN AFECTAR LA INTERPRETACION DE LA PERDIDA DE PESO

Porto, Portugal

Los pacientes infectados por el HIV que pierden 10% o más del peso corporal -según el sexo y el tipo de tratamiento- pueden presentar depleción simultánea de la masa libre de grasa. Por lo tanto, la composición corporal sería un mejor indicador de la influencia de la infección y del tratamiento.

Clinical Nutrition 24(6): 971-978, Dic 2005

Autores:

Maia B

Institución/es participante/s en la investigación:

Faculty of Nutrition and Food Sciences, University of Porto

Título original:

Antiretroviral Therapy Affects the Composition of Weight Loss in HIV Infection: Implications for Clinical Nutrition

Título en castellano:

La Terapia Antirretroviral Afecta la Composición de la Pérdida de Peso en Pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Consecuencias en Nutrición Clínica

Introducción

La deficiencia de proteínas y energía es frecuente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El estado se asocia con pérdida variable de grasa y de masa libre de grasa (FFM [*fat-free mass*]). Varios estudios anteriores relacionaron la pérdida de peso en pacientes HIV+ con evolución desfavorable, por ejemplo con mayor riesgo de muerte y con menor calidad de vida, fundamentalmente en términos de funcionalidad física. En la etiopatogenia de este

tipo de desnutrición intervienen diversos factores y complicaciones específicas de la enfermedad que ocasionan alteraciones en la ingesta de calorías, en la absorción de nutrientes y en el gasto de energía. El resultado final es un equilibrio energético negativo. Diversos estudios en pacientes con sida sin tratamiento mostraron mayor pérdida de masa celular que de peso, mientras que trabajos más recientes revelaron una pérdida casi pareja de tejido graso y magro en hombres y una menor depleción de masa celular corporal, en comparación con los estudios anteriores. A diferencia de lo que sucede en los hombres, en las mujeres se produce una pérdida relativamente mayor de grasa que de tejido magro.

Desde que se introdujo la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la prevalencia de desnutrición se redujo considerablemente; sin embargo, en los sujetos tratados pueden aparecer alteraciones en la distribución de las grasas con depleción del tejido adiposo subcutáneo (lipoatrofia) y acumulación de grasa en vísceras, región dorsal y cervical y otras áreas. Debido a que la lipoatrofia puede asociarse con pérdida de peso en ausencia de disminución de la FFM, su interpretación clínica puede ser confusa. Diversos trabajos asociaron la lipoatrofia con el uso de antirretrovirales como los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (ITRN) y los inhibidores de proteasa (IP). Sin embargo, los ITRN se han utilizado desde casi 10 años antes de que se introdujeran los IP y la TARGA, y la lipoatrofia se observó clínicamente sólo después de que se comenzó a emplear esta terapia. Sin embargo, es posible que algunos de los trastornos en la composición corporal en la era anterior a la TARGA obedecieran al tratamiento con ITRN.

El propósito de la presente investigación consiste en analizar el efecto de la terapia antirretroviral sobre la relación entre la pérdida de peso y la depleción de la FFM, para lo cual se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes asistidos en un único centro desde 1984. Específicamente, se identificó la presencia o ausencia de 10% o más de pérdida de peso corporal y el tipo de tratamiento antirretroviral- monoterapia con ITRN, terapia con 2 ITRN y TARGA. Los resultados en pacientes con 10% o más de pérdida de peso se compararon con los de sujetos HIV+ sin este hallazgo y con los de un grupo control sano.

Métodos

El análisis retrospectivo y transversal de composición corporal se realizó en la *Body Composition Unit* del *St Luke's-Roosevelt Hospital Center*. Se incluyeron pacientes infectados y adultos sanos de ambos sexos, de diversas edades y de variados orígenes raciales. Los pacientes infectados habían participado en investigaciones de estado nutricional entre 1984 y 2001. Se revisó la información concerniente a peso corporal actual, peso corporal habitual y terapia antiviral actual. La cohorte de análisis estuvo integrada por 151 hombres y 45 mujeres infectados con 10% o más de pérdida del peso corporal. El grupo control lo formaron 29 hombres HIV+ que no habían recibido tratamiento y sin pérdida de peso y 109 adultos sanos (72 hombres y 37 mujeres).

El grupo de pacientes con infección se clasificó en 4 categorías según el tratamiento: sin terapia, monoterapia con ITRN, tratamiento con 2 ITRN y TARGA. En todos los participantes se calculó el índice de masa corporal (IMC en kg/m^2); el contenido de grasa corporal total y la pérdida de peso se determinaron por absorciometría de rayos X con energía dual (DXA). En los pacientes evaluados antes de que se dispusiera de DXA, la composición corporal se estimó a partir de mediciones antropométricas. El porcentaje de grasa corporal se calculó con las ecuaciones de Durnin y Womersley, que consideran el pliegue cutáneo subcapsular y el suprailíaco en tríceps y en bíceps. La FFM se calculó a partir de la masa grasa corporal y el peso corporal; para el presente estudio, señalan los autores, la FFM abarcó la masa magra y el hueso. Los resultados de masa grasa y de FFM se presentan en valores absolutos y en relación con la estatura (índice de masa grasa [FMI, *fast mass index*] kg/m^2) e índice de FFM (FFMI, *fat-free mass index*, kg/m^2).

Resultados

La edad promedio y la estatura fueron semejantes en todos los grupos, mientras que el peso, el IMC y la composición corporal difirieron considerablemente de un grupo a otro. Los hombres sanos del grupo control tuvieron mayor peso y presentaron un IMC promedio mayor que los sujetos HIV+ con peso estable. A pesar de la pérdida de peso del 10% o más, el IMC promedio fue más alto en los hombres infectados y en las mujeres que recibían TARGA que en los otros grupos con infección

y pérdida de peso, aunque más bajo que en los pacientes infectados con peso estable y que en los controles sanos.

La masa grasa en valores absolutos y corregidos por estatura fue inferior en todos los pacientes con infección por HIV respecto de los controles. La FFM y el FFMI fueron significativamente más bajos en los hombres y las mujeres HIV+ que no habían recibido o tratamiento antiviral y en los varones infectados tratados con monoterapia con ITRN, respecto de los controles. Por el contrario, el contenido de FFM fue semejante en los hombres infectados que recibían 2 ITRN, en hombres y mujeres con TARGA y en controles.

Con la finalidad de comprender mejor el tipo de pérdida de peso corporal en pacientes HIV+, que reducen en más del 10% su peso, se compararon distintos grupos de pacientes y se determinó la contribución de la grasa y de la FFM en la diferencia del peso.

Así se comprobó que los varones infectados que no habían recibido tratamiento y que habían perdido el 10% o más del peso pesaban aproximadamente 18 kg menos que los controles sanos ($p < 0.0001$), y que la diferencia estaba integrada por 47% de grasa y 53% de FFM. En sujetos tratados con monoterapia con ITRN los resultados fueron muy semejantes. Por el contrario, los sujetos que recibían 2 ITRN pesaban 15 kg menos que los controles sanos ($p < 0.0001$), una diferencia formada por 75% de grasa y sólo un 25% de FFM. Los pacientes en TARGA con 10% o más de pérdida de peso pesaban 14 kg menos que los individuos sanos ($p < 0.0001$); la diferencia estaba compuesta por 82% de grasa y 18% de FFM. En pacientes HIV+ con peso estable, el peso fue aproximadamente 7 kg menos respecto de los controles, conformado por 71% de grasa y 29% de FFM. La diferencia en el peso entre los pacientes sin tratamiento, los que habían perdido 10% o más del peso y los que mostraban peso estable fue de 11 kg ($p = 0.0003$): 31% de grasa y 69% de FFM. Las proporciones relativas de la terapia con 2 ITRN y de la TARGA fueron de 78% de grasa y 22% de FFM y de 94% de grasa y de 6% de FFM, respectivamente. Los resultados en mujeres fueron muy parecidos a los que se observaron en hombres en relación con la terapia antirretroviral y en términos de diferencias relativas de grasa y FFM, en comparación con los controles. Las mujeres que no recibieron tratamiento presentaron un peso promedio de aproximadamente 22 kg menos que los controles, con una diferencia compuesta por 80% de grasa y 20% de FFM. En cambio, las pacientes con terapia con TARGA fueron en promedio 15 kg más delgadas que los controles ($p < 0.0001$) con una diferencia integrada por 98% de grasa y 2% de FFM. Al igual que lo observado en hombres, las mujeres que no habían recibido tratamiento antiviral presentaron mayor depleción de FFM respecto de las tratadas con TARGA, al ser comparadas con controles. Por lo tanto, añaden los autores, el tipo de terapia influye considerablemente sobre la interpretación de la pérdida del 10% o más de peso; tanto la biterapia con ITRN como la TARGA afectan las pérdidas relativas de FFM y de grasa respecto de los pacientes sin tratamiento y de aquellos que sólo reciben monoterapia con ITRN.

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación manifiestan que el número de fármacos antivirales afecta considerablemente la composición de la pérdida de peso del 10% o más, un parámetro clínico que por lo general se emplea para determinar desnutrición o emaciación. Diversos estudios previos sugirieron que tanto los IP como los ITRN tienen efectos sobre la composición corporal, con una interacción positiva. Si bien algunas investigaciones anteriores mostraron que la lipoatrofia puede presentarse en pacientes tratados con 2 ITRN, el presente trabajo es el primero en brindar estimaciones cuantitativas de grasa y de FFM en relación con la pérdida de peso. Además del fármaco, la duración del tratamiento y el período de estudio son otros puntos importantes a tener en cuenta. De hecho, la mayoría de los pacientes con monoterapia con ITRN fue estudiada entre 1989 y 1993, mientras que casi todos los sujetos tratados con terapia con 2 ITRN fueron evaluados entre 1994 y 1995, y los individuos que recibieron TARGA, estudiados a partir de 1996.

Las observaciones de la presente investigación resultan importantes desde el punto de vista clínico, dado que muestran que los hombres y las mujeres que pierden 10% o más del peso corporal presentan depleción asociada de FFM cuando no reciben terapia antirretroviral o cuando son tratados con un único ITRN (en el caso de los hombres). En cambio, los pacientes con tratamiento con 2 ITRN (varones) o con TARGA no siempre presentan déficit de FFM. Por lo tanto, el peso no parece ser una medición confiable de FFM y de sus modificaciones en relación con la infección por

HIV.

La desnutrición es una situación patológica compleja con un componente estático y uno dinámico. El criterio de considerar una pérdida de peso del 10% o más como variable de desnutrición proteica y de energía no tiene bases sólidas y, de hecho, algunos estudios mostraron que el descenso del peso de 5% también puede asociarse con efectos adversos. Los estudios en conjunto sugieren una mayor complejidad en las alteraciones de la composición corporal: además de la lipotrofia –en la cual la depleción de tejido adiposo aparece en ausencia de disminución de FFM–, en la sarcopenia hay depleción de músculo esquelético en ausencia de cambios en el peso. De nuevo, es probable que las modificaciones en el peso no sean suficientemente sensibles ni específicas para detectar cambios clínicamente relevantes en la masa magra. Las observaciones de este estudio parecen indicar que las mediciones de composición corporal, más que de peso corporal, serían más apropiadas para valorar el estado nutricional y predecir evolución desfavorable en relación con la infección o con la terapia. Además, las mediciones seriadas serían de mayor utilidad. En conclusión, afirman los expertos, la terapia antiviral influye sobre la pérdida relativa de grasa y de FFM en los pacientes con infección por HIV que pierden el 10% o más del peso corporal. Sin embargo, las observaciones en conjunto sugieren que esta pérdida no estaría asociada con la depleción de FFM en los pacientes tratados con TARGA.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué parámetro permite valorar mejor los cambios inducidos por la terapia antirretroviral?

- A. El descenso del peso del 10% o más.
- B. La composición corporal.
- C. La depleción de la masa magra.
- D. Todos son igualmente útiles.

Respuesta Correcta

● LAS FLUOROQUINOLONAS SON EL PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO PARA DIARREA POR C. DIFFICILE

Quebec, Canadá

El tratamiento con fluoroquinolonas, independientemente de otros factores de riesgo, fue el principal determinante en la epidemia de diarrea asociada con *Clostridium difficile* en Quebec, Canadá, entre 2003 y 2004.

Clinical Infectious Diseases 41(9): 1254-1260, Nov 2005

Autores:

Pépin J y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Microbiology and Infectious Diseases, University of Sherbrooke

Título original:

Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study During an Epidemic in Quebec

Título en castellano:

Las Fluoroquinolonas Surgen como el Factor Predominante de Riesgo de Diarrea Asociada con *Clostridium Difficile*: Estudio de Cohorte Durante una Epidemia en Quebec

Introducción

Desde finales de 2002, muchos hospitales de Quebec han enfrentado una epidemia de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD). Durante enero de 2005, 30 instituciones refirieron una incidencia de más de 15 casos por 10 000 pacientes, una cifra 5 veces superior a la histórica. Simultáneamente se registró un incremento en la cantidad de pacientes con complicaciones o que fallecían en el transcurso de los primeros 30 días después del diagnóstico. El clon predominante en Quebec es idéntico a una cepa de *C. difficile* con nuevos factores de virulencia que se encontraron en los EE.UU. y es probable que estos factores estén relacionados con enfermedad y diarrea más graves, fenómenos que en definitiva posibilitan la transmisión intrahospitalaria de la bacteria. Además, la edad avanzada y la presencia de múltiples enfermedades en los sujetos internados en hospitales de Quebec son otros factores que tal vez contribuyeron con la rápida diseminación de este problema. Asimismo, la cepa no responde óptimamente al tratamiento con metronidazol y, por lo tanto, las recurrencias son frecuentes. En su institución, señalan los autores, el porcentaje de pacientes tratados con fluoroquinolonas en los 2 meses previos a la aparición de DACD aumentó desde aproximadamente un 10% entre 1991 y 1996 a un 55% en 2003. Se sugirió que el mayor empleo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) también podría incrementar el riesgo de DACD; además, en Canadá, el tratamiento con estos fármacos se elevó considerablemente en los últimos años: se estima que casi la mitad de los pacientes internados recibe IBP en algún momento durante su permanencia en el hospital. Con la finalidad de determinar con mayor precisión la influencia de estos factores sobre la incidencia de DACD, los expertos efectuaron esta investigación retrospectiva en pacientes internados en el < I>Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Quebec, una institución de 683 camas, durante el pico de infección por *C. difficile*.

Métodos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes internados entre enero de 2003 y junio de 2004; se excluyeron aquellos casos en los cuales la internación estuvo motivada por DACD. Cuando hubo dos internaciones separadas por más de 60 días se consideraron originadas por eventos diferentes en virtud del tiempo de incubación de DACD, de aproximadamente 60 días. El objetivo consistió en asumir a las internaciones múltiples durante intervalos cortos como una única exposición, mientras que aquellas separadas por tiempos mayores que el de incubación se analizaron como exposiciones distintas. Se tuvieron en cuenta los datos sociodemográficos, clínicos, farmacéuticos y bioquímicos. Asimismo, se registró el tratamiento con antibióticos y otras drogas. La presencia de enfermedades se determinó mediante el índice Charlson de enfermedades crónicas.

Se consideró que el paciente presentó DACD cuando tuvo diarrea en el transcurso de la internación o durante los 60 días que siguieron al alta, cuando se encontró toxina de *C. difficile* en materia fecal mediante ensayo de citotoxicidad o cuando la colonoscopia reveló signos típicos de colitis pseudomembranosa. La probabilidad de presentar DACD se determinó con curvas Kaplan-Meier. Se calcularon índices de probabilidad (*hazard ratio* [HR]) crudos y ajustados con modelos de regresión Cox.

Resultados

Se obtuvieron datos de 7 421 episodios de atención en 5 619 individuos. Casi las dos terceras partes de los pacientes tenían 65 años o más y sólo una quinta parte no presentaba enfermedades asociadas. Las enfermedades intercurrentes más comunes fueron enfermedad coronaria, pulmonar crónica, enfermedad vascular periférica, diabetes y cáncer. El 46.2%, 42.2% y 41.1% de los pacientes había sido tratado con antibióticos, IBP y laxantes, respectivamente. Las fluoroquinolonas y cefalosporinas fueron los antibacterianos prescritos con más frecuencia.

Se registraron 293 casos de DACD; el 50.5% de ellos en sujetos de 80 años o más y el 63.5% en pacientes que habían recibido fluoroquinolonas. El 21.8% de los casos con DACD falleció en el transcurso de los 30 días que siguieron al diagnóstico. La edad avanzada, un puntaje elevado en la escala Charlson y la internación prolongada fueron factores fuertemente asociados con la aparición de DACD. Los antibióticos relacionados con más frecuencia con la enfermedad fueron las fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. En menor medida, los IBP, los laxantes, los corticoides, los antihistamínicos H₂ y los antiinflamatorios no esteroideos también se asociaron con DACD. En cambio, los antiácidos y los fármacos que inhiben la motilidad digestiva no estuvieron relacionados con la aparición de DACD. Sin embargo, la influencia de muchos de los factores se superpuso. Los determinantes independientes de DACD fueron la edad, la duración de la internación, un episodio previo de esta enfermedad y el tratamiento con fluoroquinolonas, cefalosporinas, macrólidos, clindamicina o beta lactámicos/inhibidores de lactamasa por vía intravenosa. El HR ajustado fue muy similar para cefalosporinas de primera, segunda o tercera generación. El índice Charlson perdió significado estadístico después del control según la edad y la duración de la internación. Asimismo, en el modelo de variables múltiples, el empleo de IBP, laxantes, antihistamínicos H₂, la alimentación por sonda, los estudios endoscópicos previos y la internación anterior en salas de cuidados intensivos dejaron de ser factores relacionados con la aparición de DACD. No se registró interacción entre la edad, el puntaje Charlson y la duración de la permanencia en el hospital.

La utilización más prolongada de quinolonas, cefalosporinas de primera generación, cefuroxima, clindamicina y macrólidos tendió a asociarse con mayor riesgo de DACD. Por el contrario, para cefoxitina el riesgo fue paradójicamente más alto en aquellos pacientes que recibieron una única dosis como profilaxis quirúrgica.

El riesgo en pacientes tratados con quinolonas tendió a ser más bajo en los 368 sujetos que recibieron levofloxacina (HR ajustado de 2.52) en comparación con los 1 153 que recibieron ciprofloxacina (HR ajustado de 3.74) o en los 127 tratados con ambas drogas (HR ajustado de 4.55). El HR ajustado en los pocos individuos que recibieron fluoroquinolonas respiratorias nuevas pareció mayor en asociación con el empleo de gatifloxacina (HR ajustado de 6.10), en comparación con moxifloxacina (HR ajustado de 2.04). Los pacientes que recibieron ciprofloxacina y metronidazol simultáneamente presentaron un riesgo más bajo (HR ajustado de 2.21) en comparación con los que no recibieron terapia combinada (HR de 3.71).

Asimismo, el riesgo fue mayor en relación con la terapia con ticarcilina/ácido clavulánico respecto de piperacilina/tazobactam (HR ajustado de 2.62 y de 1.83, respectivamente); cefoxitina se asoció con un riesgo de 3.32 mientras que cefuroxima y las cefalosporinas orales de segunda generación se acompañaron de un HR ajustado de 1.65; el riesgo asociado con claritromicina fue mayor respecto de azitromicina y eritromicina (HR ajustado de 2.51, 1.43 y 1.71, respectivamente).

Discusión

Se han identificado varios factores de riesgo de DACD en pacientes que reciben tratamiento con antibióticos; sin embargo, muchos de estos factores interactúan unos con otros y en la mayoría de los estudios al respecto no se ha efectuado el control correspondiente. Por su parte, las investigaciones de casos y controles están sujetas a sesgo por la selección de estos últimos. En cambio, el estudio realizado en esta oportunidad incluyó casi 300 episodios y, por lo tanto, tuvo poder estadístico suficiente para efectuar las correcciones necesarias. De esta forma, se comprobó que muchos de los determinantes identificados en trabajos previos no estuvieron relacionados con la aparición de DACD luego del ajuste según otros factores. Asimismo, se constató que el empleo de IBP no predijo mayor riesgo de esta enfermedad. Por este motivo es razonable considerar que la reducción en el uso de IBP y de laxantes, aunque podría ser una medida adecuada por otros motivos, no influirá sustancialmente en la frecuencia de DACD.

Se confirmó que las fluoroquinolonas son los fármacos que más predisponen a DACD, lo cual representa un cambio sustancial en la epidemiología de la DACD intrahospitalaria, habitualmente asociada con cefalosporinas y clindamicina. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes recibió estos antibióticos con un riesgo atribuible estimado del 35.9%. Otros antibacterianos, tales como cefalosporinas de cualquier generación, macrólidos, clindamicina y beta lactámicos/inhibidores de beta lactamasa, se asociaron independientemente con DACD con HR ajustados inferiores (aunque

similares entre sí) e integraron una categoría de probabilidad intermedia con un riesgo atribuible de un 10.7% para las cefalosporinas de segunda generación y de menos de 1.5% para clindamicina. Las medidas tradicionales de control antiinfeccioso tienen escasa eficacia para reducir la transmisión de *C. difficile* porque las esporas pueden sobrevivir durante meses en el ámbito hospitalario. Por lo tanto, acortar el período de internación podría ser una estrategia útil; sin embargo, en el presente estudio no se observó que la duración más prolongada de la internación aumentara linealmente el riesgo de DACD. Tal vez, una medida más eficaz sería el empleo más selectivo de los antibióticos: limitar el uso de quinolonas, sustituir la utilización de antibióticos de riesgo intermedio con aminoglucósidos siempre que sea posible y administrar trimetoprima/sulfametoxazol en pacientes con infección del tracto urinario por patógenos susceptibles. En sujetos con neumonía extrahospitalaria que deben ser internados, el riesgo de DACD en asociación con ceftriaxona más azitromicina es semejante al que se observa con levofloxacina (HR ajustados de 2.57 y de 2.52, respectivamente); una alternativa para reducir el riesgo es obtener muestras para estudio microbiológico y no indicar tratamiento empírico. Por primera vez el estudio demuestra que, para algunos antibióticos, el riesgo de DACD está determinado por la duración de su administración. Por ello debe considerarse la posibilidad de cursos más cortos, por ejemplo en pacientes con neumonía o con infecciones intraabdominales.

Aunque, en cierta medida, los resultados son aplicables a la institución en la que se efectuó la investigación es muy probable que en otros ámbitos la situación epidemiológica sea muy parecida. En conclusión, señalan los autores, las fluoroquinolonas fueron el factor más importante de riesgo de DACD durante la epidemia que ocurrió en Quebec entre 2003 y 2004 atribuible a una cepa de *C. difficile* con excesiva virulencia.

El control de la enfermedad requiere menos empleo de estos antibióticos y su reemplazo por fármacos asociados con riesgo más bajo; asimismo, la terapia debería durar lo menos posible. Debido a que las fluoroquinolonas son los antibióticos que más se prescriben en la actualidad en los EE.UU., las guías futuras deberán tener en cuenta el riesgo de inducción de DACD.

● COMPARACION DE DOS COMBINACIONES DE ANTIBIOTICOS EN LA NEUTROPENIA FEBRIL

Atenas, Grecia. Marousi, Grecia

La combinación de un beta lactámico más ciprofloxacina podría considerarse una alternativa para pacientes con neutropenia febril internados que no recibieron quinolonas profilácticamente con anterioridad, y en ámbitos en los que la resistencia a estos fármacos no es un fenómeno frecuente.

Mayo Clinic Proceedings 80(9): 1146-1156, Sep 2005

Autores:

Bliziotis I, Michalopoulos A, Kasiakou S y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Ciprofloxacin vs. an Aminoglycoside in Combination with a Beta-Lactam for the Treatment of Febrile Neutropenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Título en castellano:

Ciprofloxacina Respecto de un Aminoglucósido en Combinación con un Beta Lactámico en el Tratamiento de la Neutropenia Febril: Metaanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados

La neutropenia es un efecto adverso grave de la quimioterapia porque predispone a la aparición de infecciones. La fiebre suele ser el primer y único síntoma sugestivo de infección y, por lo tanto, muy frecuentemente es necesario iniciar tratamiento o empírico con antibióticos. De hecho se ha observado que este abordaje reduce de manera considerable la morbilidad y mortalidad de los pacientes. En general se utiliza un esquema que incluye un antibiótico beta lactámico y un aminoglucósido que brinda una cobertura rápida y un amplio poder bactericida. Sin embargo, en las últimas dos décadas, en pacientes con neutropenia febril se ha comenzado a utilizar ciprofloxacina, en forma aislada o en combinación con otros antibióticos. Este fármaco es eficaz contra patógenos grampositivos y gramnegativos, tiene menor riesgo de nefrotoxicidad y un buen perfil farmacocinético. Además, no son necesarias las evaluaciones de la droga en sangre y algunos estudios mostraron cierto efecto sinérgico cuando se lo utiliza en combinación con un beta lactámico. Esta observación motivó el interrogante de si, en estos pacientes, la combinación de un beta lactámico más ciprofloxacina (BL/C) sería superior a un beta lactámico más un aminoglucósido (BL/A). La mayoría de los estudios al respecto incluyó muestras pequeñas; por tal motivo, en esta oportunidad, los autores realizan un metaanálisis de trabajos clínicos controlados y aleatorizados (TCA) con la finalidad de contestar este interrogante.

Métodos

Se identificaron los estudios correspondientes a partir de bases de datos convencionales, hasta 2004. Sólo se incluyeron TCA que compararon las combinaciones mencionadas de fármacos en pacientes con neutropenia febril y que evaluaron la eficacia, mortalidad y toxicidad de ambos esquemas. Los estudios debían incluir pacientes internados –no ambulatorios– y considerados de bajo riesgo (con una neutropenia esperada de menos de 10 días, sin trasplante de médula ósea, sin síntomas graves de enfermedad subyacente, sin diarrea grave y con un puntaje inferior a 3 en la escala de Zubrod). Se excluyeron estudios que atendieron a parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos y aquellos en los que el tratamiento incluyó otros antibióticos.

Se tuvo en cuenta el año de publicación, el ámbito clínico, la población y el número de pacientes, los fármacos y la dosis, la mortalidad, la evolución clínica y la toxicidad. Los puntos principales de evaluación abarcaron el índice global de curación si n necesidad de modificaciones en el régimen inicial, la mortalidad de cualquier etiología y la interrupción del estudio por efectos adversos. Secundariamente se consideró la curación clínica en el subgrupo de pacientes con infecciones clínicas o microbio lógicamente documentadas sin modificación del esquema original de terapia, la toxicidad global relacionada con los agentes en cuestión y la nefrotoxicidad.

Resultados

Entre 23 TCA identificados, 8 reunieron los criterios de inclusión. La calidad metodológica de un estudio fue alta (> 3 puntos), mientras que la de los 7 restantes fue baja (< 2 puntos). En conjunto, la calidad fue escasa (1.38 puntos en promedio en una escala de 0 a 5). Todos los pacientes evaluados tenían un recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ como consecuencia del tratamiento con citostáticos por neoplasias hematológicas, tumores sólidos o trasplante de médula ósea. La duración de la neutropenia difirió entre los estudios pero no se observó desequilibrio entre los grupos en relación con este parámetro, en cada trabajo en particular. No obstante, los datos no pudieron ser analizados en conjunto.

Los aminoglucósidos indicados fueron amikacina (3 estudios), gentamicina (2 estudios), netilmicina (2 estudios) y tobramicina (1 estudio), siempre administrados por vía intravenosa y con evaluación de la función renal.

En un trabajo se permitió el agregado de aciclovir y anfotericina B al esquema inicial sin que los autores lo consideraran una modificación; no obstante, el trabajo fue eliminado del análisis de curación clínica. Otro estudio también fue excluido de esta evaluación, por lo que en el modelo final se incluyeron 6 investigaciones. La utilización de combinaciones con ciprofloxacina se asoció con curación clínica comparable a la observada con combinaciones con aminoglucósidos (*odds ratio* [OR] de 1.32; $p = 0.05$). En cambio, ciprofloxacina se acompañó de mejor curación clínica respecto de aminoglucósidos en el análisis de sensibilidad de 4 estudios realizados en pacientes con riesgo moderado a alto (OR de 1.38; $p = 0.04$). Por su parte, un análisis de sensibilidad de 3 trabajos que incluyeron el mismo beta lactámico en ambos grupos de tratamiento mostró mejor curación

clínica en relación con el empleo de esquemas combinados con ciprofloxacina (OR de 1.47; $p = 0.02$).

Ocho trabajos refirieron la mortalidad global durante el período de investigación pero 2 de ellos no brindaron información específica, por lo que se excluyeron del análisis. La combinación de BL/C se acompañó de una mortalidad de cualquier etiología semejante a la registrada en pacientes tratados con la combinación de BL/A (OR de 0.85; $p = 0.49$). Un análisis de subgrupo de 3 estudios que incluyeron el mismo beta lactámico en ambos grupos de tratamiento también reveló una mortalidad global similar en ambos grupos (OR de 0.88; $p = 0.64$).

Cinco estudios refirieron el índice de abandono por efectos adversos pero los mismos no se detallaron con precisión en 3 de ellos. La interrupción por efectos tóxicos fue similar con ambas combinaciones de fármacos (OR de 0.87; $p = 0.51$).

Las variables secundarias se presentaron en 5 trabajos. Una investigación sólo hizo mención a las septicemias y, por lo tanto, se excluyó del análisis. El estudio de las 4 investigaciones restantes y el análisis de sensibilidad de 3 trabajos en pacientes de riesgo alto a moderado tendieron a favorecer a los esquemas con ciprofloxacina en comparación con aquellos con aminoglucósidos (OR de 1.56, $p = 0.03$ para los 4 estudios y OR de 1.62, $p = 0.05$ en el subgrupo de 3 estudios con pacientes de más riesgo). Por último, se observó menor nefrotoxicidad en los sujetos que recibieron BL/C respecto de los tratados con BL/A (OR de 0.30, $p < 0.001$).

Discusión

Los resultados de este metaanálisis indican que en pacientes internados con neutropenia febril, la combinación de BL/C es superior a BL/A en ciertas variables de evolución, por ejemplo en términos de nefrotoxicidad y al evaluar pacientes con riesgo algo más alto.

Algunas de las limitaciones del estudio incluyen el escaso número de TCA disponible para el análisis, la discrepancia en las definiciones de evolución de un trabajo a otro –un hecho que obligó a crear otros criterios de valoración– y la manera de referir la mortalidad (por episodio analizado y no por número de pacientes); este último aspecto, añaden los expertos, genera dificultades en el momento de la interpretación estadística. Además, la comparación entre ciprofloxacina y aminoglucósidos fue variable y no se utilizó el mismo beta lactámico en todos los ensayos. La dosis de la quinolona no fue homogénea (desde 400 mg hasta 1 200 mg por día). Por último, señalan los autores, cabe mencionar que 5 de los 8 TCA incluidos se realizaron hace más de 10 años, período en el cual los gérmenes gramnegativos eran más susceptibles que en la actualidad a las quinolonas. De hecho, el mayor empleo de estos antibióticos en la última década se asoció con un incremento sustancial de la resistencia intrahospitalaria en tre bacterias gramnegativas; es por ello que las últimas recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America* y del *Infectious Diseases Working Party* de la *German Society of Hematology and Oncology* recomiendan que en el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril se considere el patrón de resistencia local. Los resultados del presente análisis deben interpretarse en este contexto.

Los efectos beneficiosos observados en este trabajo no deberían aplicarse a pacientes neutropénicos que recibieron terapia preventiva anterior con quinolonas. La posibilidad de aparición de resistencia y los costos son 2 aspectos fundamentales en el momento de elegir entre un esquema de BL/A o BL/C. Aunque todavía no hay información al respecto, el costo de la última combinación es sustancialmente inferior cuando los fármacos se administran por vía oral en pacientes neutropénicos de bajo riesgo. Por lo tanto, la combinación de BL/C podría considerarse una alternativa de terapia para pacientes internados con neutropenia febril que no recibieron quinolonas profilácticamente con anterioridad y en ámbitos en los cuales la resistencia a estos fármacos no es un fenómeno habitual. Los resultados del presente metaanálisis muestran que esta combinación es tan eficaz como el tratamiento con BL/A; sin embargo, concluyen los autores, se asocia con menos toxicidad nefrológica.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué pacientes con neutropenia febril podría ser particularmente útil la combinación

de ciprofloxacina más un beta lactámico?

- A. En pacientes internados.
- B. En sujetos que no recibieron quinolonas profilácticamente.
- C. En ámbitos en los cuales la frecuencia de resistencia a quinolonas es baja.
- D. En todas estas circunstancias.

Respuesta Correcta

● TRANSFERENCIA DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN PLANTAS GENÉTICAMENTE MODIFICADAS

Londres, Reino Unido

Existe un debate respecto de la seguridad de incorporar marcadores de resistencia a antibióticos dentro de las plantas. En el ámbito científico muchos han concluido que la presencia de estos marcadores no expone a los seres humanos o animales a un incremento del riesgo sanitario, aunque con algunas excepciones.

Lancet Infectious Diseases 5(10):637-646, Oct 2005

Autores:

Gay P

Institución/es participante/s en la investigación:

University College London

Título original:

Antibiotic Resistance Markers in Genetically Modified Plants: A Risk to Human Health?

Título en castellano:

Marcadores de Resistencia a Antibióticos en Plantas Modificadas Genéticamente: ¿Un Riesgo para la Salud Humana?

Introducción

La modificación genética de las plantas incluye la transferencia de uno o más genes seleccionados a células receptoras a través de varios procesos, en los cuales mayoritariamente se emplea *Agrobacterium tumefaciens*. Los genes a transferir se cotransforman con un marcador que permite recuperar un fenotipo deseado y el más utilizado es el gen *nptII*, que codifica para una neomicina fosfotransferasa, enzima que inactiva a este aminoglucósido, la kanamicina y la paromomicina. Las células cotransformadas con el *nptII* y el gen de interés pueden ser seleccionadas de un medio de cultivo enriquecido con kanamicina, con lo que se facilita la identificación de plantas genéticamente modificadas (GM).

Existe un debate respecto de la seguridad que implica el incorporar marcadores de resistencia a antibióticos dentro de las plantas. En el ámbito científico muchos investigadores han concluido que la presencia de estos marcadores no expone a los seres humanos o animales a un incremento del riesgo sanitario, aunque con algunas excepciones. Sin embargo, el público permanece escéptico, condición alimentada por la prensa sensacionalista que explota titulares escabrosos en relación al peligro que entrañan los alimentos tipo "Frankenstein".

En este artículo, los autores analizaron las pruebas científicas acerca de la seguridad de los marcadores de resistencia a antibióticos, haciendo hincapié en el estudio del gen *nptII*.

Transferencia de genes marcadores de resistencia a antibióticos en el medio ambiente natural

Para que un marcador de resistencia sea transferido dentro de un nuevo hospedero bacteriano se

deben cumplir las siguientes condiciones: primero, durante la lisis de las células de las plantas, su ADN no debe ser degradado totalmente, debe haber contacto físico entre los fragmentos de ADN con la bacteria receptora. Posteriormente, el ADN debe ser captado por la bacteria e integrarse dentro de su genoma. Por último, los genes deben expresarse.

Algunos residuos de plantas (raíces, troncos, hojas y granos de polen) permanecen en el suelo luego de la cosecha, y este material con frecuencia se abandona hasta que se degrada. Sin embargo, aunque las plantas se degraden en forma mecánica o química, en el medio ambiente pueden persistir fragmentos intactos de ADN. Puede suceder que estos fragmentos sean lo suficientemente grandes para ser incluidos en el marco de lectura abierta de un marcador de resistencia y sean incorporados dentro de las bacterias.

El caso del forraje fermentado en silos

En este caso, las plantas cosechadas antes de que maduren, son cortadas y almacenadas en condiciones anaeróbicas. Este material sigue un proceso de fermentación láctica que resulta en una caída rápida del pH por debajo de 5, con lo que se previene el crecimiento de otras bacterias y se preserva el forraje durante toda una estación. Un estudio mostró que el ADN del maíz ensilado se degrada en forma significativa, probablemente debido al bajo pH.

En otro estudio en el que se empleó *Escherichia coli* como célula receptora se demostró que la capacidad de transformación del ADN del plásmido desapareció 2 minutos después de la incubación con el fluido del forraje fermentado.

El destino del ADN en el tracto gastrointestinal de los vertebrados

Se ha aceptado dogmáticamente que el ADN proveniente de las comidas se degrada en contacto con el ácido del estómago y las ADNasas pancreáticas. Un estudio mostró que el ADN de bacteriófagos y plásmidos introducidos en ratones mediante sondas orogástricas en altas concentraciones no se degradaban totalmente en el tracto gastrointestinal, en el cual se encontraron fragmentos lo suficientemente grandes para incluir un marco de lectura abierta de algún gen de resistencia a antibióticos.

Por otra parte, en estudios llevados a cabo en rumiantes, los autores llegaron a la conclusión de que la captación de fragmentos de ADN transgénicos –por parte de las bacterias de estos animales– es casi nula o limitada debido a la degradación rápida del ADN al producirse la lisis celular de las plantas. Otro estudio realizado en bovinos mostró que el ADN libre es rápidamente degradado a pH neutro.

Transformación bacteriana en medios naturales

La mayoría de las especies bacterianas no se desarrollan hasta obtener un estado de competencia en los medios naturales, aunque sí pueden ser transformadas mediante técnicas de laboratorio que permiten al ADN extracelular penetrar las membranas celulares. Sin embargo, no se puede descartar que, bajo condiciones de intercambio genético más favorables, puedan aparecer procesos de transformación como el descrito para *Escherichia coli*.

Captación del ADN

La captación se define como la transición del ADN unido a la bacteria a un estado resistente a las ADNasas. Por ejemplo, en algunos géneros como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria spp*, la captación del ADN incluye el reconocimiento de secuencias específicas de nucleótidos, de manera tal que se previene la captación de otros materiales genéticos. En muchos otros casos (*Bacillus subtilis* y *Streptococcus pneumoniae*) se puede captar el ADN de cualquier origen. Los procesos de competencia se establecen entre todos los fragmentos de ADN disponibles y los marcadores de resistencia a antibióticos “desorientados”, lo cual representa solamente una millonésima parte del genoma de la planta, por lo que estos marcadores constituyen una muy pequeña fracción del ADN total disponible para la transformación.

Estabilización y expresión de los nuevos genes

El siguiente paso crucial en el proceso de transformación es la incorporación del fragmento de la planta en el cromosoma celular o dentro de un plásmido transmisible.

En un ensayo, se diseñaron plásmidos y constructos genómicos que contenían un gen *nptII*

parcialmente suprimido y se insertaron en una cepa transformable de *Acinetobacter* sp. La cepa original no pudo ser transformada en resistente a la kanamicina. Sin embargo, la cepa modificada genéticamente (incluida la delección parcial) pudo incorporar el marcador de resistencia *nptII* del ADN de papas y remolachas en condiciones experimentales. De todos modos, la gran mayoría de los estudios realizados no han podido detectar la transferencia de resistencia en plantaciones de soja en las que habían madurado remolachas o tabaco transgénicos.

Reservorios de resistencia

Selección

Los antibióticos eliminan tanto los organismos patógenos como los comensales que son susceptibles. Al remover estos últimos se crea un espacio apto para la invasión de bacterias resistentes, condición particularmente delicada en los medios hospitalarios. Por lo tanto, los antibióticos promueven un efecto doble para intensificar la resistencia, ya que facilitan su emergencia y proveen el nicho ecológico para las cepas resistentes.

Por otra parte, la prolongación de los tratamientos antibióticos puede alterar significativamente la flora normal del hospedero, lo que permite el sobrecrecimiento de organismos que son naturalmente resistentes (como se observa en la práctica diaria con el desarrollo de aftas orales durante el tratamiento antibiótico). Los tratamientos prolongados de bajas dosis también pueden resultar en la selección de resistencia como ha sido el caso de los beta lactámicos y *Streptococcus pneumoniae*.

El medio selectivo creado permite la expansión de organismos como los enterococos resistentes a vancomicina que pueden haber pasado a la población humana a través de la cadena alimenticia. Este efecto puede continuar luego de haberse suspendido la utilización del antibiótico.

Mutación

La mutación constituye uno de los procesos más importantes para el desarrollo de genes que codifican beta lactamasas de amplio espectro. Esta situación es diferente para la mayoría de los otros genes de resistencia a antibióticos, especialmente el *nptII*, y muchos autores no han podido obtener cambios clínicamente significativos en la resistencia al introducir una mutación simple en este gen.

Transmisión de genes de resistencia

La portación de determinantes de resistencia a múltiples drogas constituye la regla, más que la excepción. Estos genes suelen agruparse en una variedad de elementos transmisibles conocidos como transposones, plásmidos e integrones. En el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, la resistencia aparece a través de mutaciones puntiformes en los genes cromosómicos y una vez que esta resistencia emerge para un antibiótico, el riesgo de aumentarla subsecuentemente se hace significativamente mayor.

Transferencia horizontal de genes

Las bacterias son capaces de transmitir genes a otras especies microbianas presentes en el mismo nicho y hasta el momento no se han diseñado métodos que permitan detectar este tipo de transferencia en los medios naturales. Es notable que la mayor parte de las publicaciones científicas dedicadas a la resistencia a antibióticos no hayan hecho mención a la transformación aleatoria con segmentos lineales de ADN como un factor de contribución crítico de la resistencia adquirida *de novo*. Se ha probado que la conjugación entre tipos compatibles de bacterias es la causa principal de diseminación de resistencia en la mayoría de los medios naturales. La mayor parte de los genes de resistencia de la neomicina y kanamicina provienen de plásmidos y, por lo tanto, pueden ser transferidos fácilmente mediante procesos de conjugación.

Diseminación clonal y vertical de genes

Una vez que los genes de resistencia se han transferido horizontalmente a determinadas especies e integrado de manera exitosa en una unidad de replicación competente (cromosoma o plásmido), las bacterias resistentes se multiplican tanto como lo permite el ecosistema.

Migración y contaminación

Las bacterias resistentes se transportan entre nichos a través de varias rutas. Así, la aparición de una nueva cepa resistente puede provocar una epidemia, como sucede con la diseminación internacional de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples drogas.

Discusión

Las plantas modificadas genéticamente tienen un enorme potencial para mejorar la salud humana, aunque todavía se desconoce a qué costo. El resultado de la introducción de marcadores de resistencia antibiótica a estas plantas depende del flujo genético entre los reservorios de resistencia que conectan los campos de cultivo y las bacterias potencialmente resistentes y transferibles a los seres humanos. Está claro que los fragmentos de ADN lo suficientemente largos como para codificar un mecanismo de resistencia pueden sobrevivir en el suelo o en el sistema gastrointestinal de los animales.

Todavía no hay pruebas concretas de la existencia de procesos de recombinación en este medio, aunque no se excluye tal posibilidad.

Solamente aquellos organismos que se hallan sometidos a la presión de ser selectivos durante la recombinación son los que tienen las mayores posibilidades de sobrevivir, multiplicarse y superar esta barrera. Por otra parte, la transmisión de los elementos genéticos que codifican mecanismos de resistencia se ve facilitada por la elevada tasa de prescripción de antibióticos.

Los marcadores de resistencia a antibióticos, concluyen los autores, no representan un riesgo significativo para la salud humana.

Autoevaluación de Lectura

La conjugación bacteriana es un proceso por el que se transfiere material genético mediante:

- A. Plásmidos y cromosomas.**
- B. Bacteriófagos**
- C. Plásmidos y bacteriófagos.**
- D. Cromosomas y bacteriófagos.**

Respuesta Correcta

RIESGO DE HEPATITIS C EN ADICTOS RECIENTES A DROGAS ENDOVENOSAS

Londres, Reino Unido

La transmisión del virus de hepatitis C es alta entre los usuarios de drogas endovenosas de Glasgow y Londres a pesar de los programas de reducción para los adictos .

Journal of Viral Hepatitis 12(6):655-662, Nov 2005

Autores:
Judd A

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Primary Care and Social Medicine, Centre for Research on Drugs and Health Behaviour, Imperial College London

Título original:

Prevalence of, and Risk Factors for, Hepatitis C Virus Infection among Recent Initiates to Injecting in London and Glasgow: Cross Sectional Analysis

Título en castellano:

Prevalencia y Factores de Riesgo de Infección por el Virus de la Hepatitis C en Usuarios Recientes de Drogas Endovenosas en Londres y Glasgow: Análisis Transversal

El uso de drogas ilícitas endovenosas es la principal forma de transmisión del virus de la hepatitis C (VHC) y representa la mayoría de los casos de nuevas infecciones en los países desarrollados. Londres y Glasgow son los centros de utilización de drogas endovenosas, el 1% y el 1.4% de sus respectivas poblaciones tienen entre 15 y 44 años y 15 y 54 años. Encuestas realizadas en Glasgow demostraron que la prevalencia de infección por el VHC fue alta (70% a 90%) a comienzos de la década del '90 y disminuyó a aproximadamente 60% a 70% a fines de la década del '90. Las encuestas efectuadas en Inglaterra y Gales sugirieron que la prevalencia de hepatitis C entre usuarios de drogas intravenosas (UDIV) fue de aproximadamente el 55% en el período 2000-2001 en Londres y del 35% en el resto de Inglaterra y Gales. Tanto en Londres como en Glasgow se implementaron programas de reducción del daño, principalmente centrados en el intercambio de agujas y jeringas y mantenimiento con metadona. Estas medidas contribuyeron a mantener baja la prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y a reducir la incidencia de infección por VHC entre los UDIV en estas ciudades en la década del '90.

Los objetivos de los autores de este estudio fueron comparar la prevalencia de anticuerpos contra el VHC entre UDIV recientes (comienzo de la práctica de inyección de drogas desde la implementación de los programas de reducción del daño) en Londres y Glasgow e identificar los factores de riesgo que pudiesen explicar las diferencias en la prevalencia entre estas ciudades. En particular, se analizó si las diferencias en la prevalencia de infección por el VHC en las dos ciudades pueden explicarse por factores sociodemográficos, características de la utilización de drogas ilícitas, conductas de riesgo en la inyección, otras vías potenciales para la transmisión del VHC y factores ambientales.

Entre abril de 2001 y mayo de 2002, los UDIV que hubiesen comenzado a inyectarse desde enero de 1996 y continuasen con esta práctica en las 4 semanas previas, se reclutaron en Londres y Glasgow mediante un diseño transversal similar al utilizado en estudios previos. Los individuos fueron abordados en agencias para el tratamiento de la adicción (sólo en Glasgow), sitios para el intercambio de jeringas y en las calles, por personal entrenado. Los participantes fueron entrevistados cara a cara en forma anónima con cuestionarios estructurados y proveyeron muestras de saliva. Las muestras de saliva se examinaron para la detección de anticuerpos contra el VHC (anti-VHC).

En cuanto a la metodología estadística, se utilizaron las pruebas de chi cuadrado de Pearson para analizar las diferencias en las características de la muestra entre ambas ciudades. Las asociaciones entre la prevalencia de anti-VHC y 18 covariables se evaluaron en forma univariada y por el modelo de regresión logística múltiple. Las variables se clasificaron en 5 subgrupos: factores sociodemográficos, uso e inyección de drogas, conductas de riesgo de la inyección, otras vías potenciales de transmisión del VHC y factores ambientales. Se calcularon los *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC).

Participaron en el estudio, 354 UDIV de Londres y 366 de Glasgow. La prevalencia global de anti-VHC fue del 35% (122/354) en Londres y del 57% (207/366) en Glasgow ($p < 0.001$). Las personas tanto de Londres como de Glasgow tuvieron características demográficas y patrones de inyección de drogas similares: 68% y 72%, respectivamente, eran varones; 37% y 36% tenían menos de 25 años; 77% y 74% refirieron haberse inyectado diariamente en los 6 meses previos; 84% y 86% se inyectaron principalmente una sola droga. Se encontraron diferencias significativas con algunos patrones de inyección: menos participantes se inyectaron por cuatro años o más en Londres en comparación con Glasgow (31% versus 41%, $p = 0.005$) y, aunque más UDIV en Londres utilizaron crack con o sin inyección en los últimos 12 meses (69% versus 32%), un mayor

porcentaje de UDIV en Glasgow (25%) se inyectaron crack o cocaína, en comparación con los adictos de Londres (9%, $p < 0.001$). Los UDIV de Londres tuvieron menor probabilidad de inyectarse con agujas o jeringas utilizadas previamente en las últimas 4 semanas (28% versus 35%, $p = 0.04$), compartir jeringas con un portador positivo para VHC (8% versus 15%, $p = 0.01$) o tener un tatuaje (37% versus 45%, $p = 0.03$) que los UDIV de Glasgow.

En cuanto a los factores ambientales, el 24% de los UDIV de Londres informaron haber estado en prisión desde que se inyectaron por primera vez, en comparación con el 56% de los adictos de Glasgow ($p < 0.001$), y el 39% de los UDIV tuvieron una prueba para hepatitis C comparados con el 39% de los adictos de Glasgow ($p = 0.003$). Además, el 73% de los drogadictos de Londres alguna vez concurren a sitios para el intercambio de jeringas en comparación con el 97% de los participantes de Glasgow ($p < 0.001$), aunque un mayor porcentaje de los UDIV de Londres informaron haber recibido agujas y jeringas estériles por intercambio secundario con amigos, familiares y otros usuarios de drogas (59% versus 34%, $p < 0.001$). Sólo 2/5 de los UDIV de Londres alguna vez recibieron tratamiento por su adicción en comparación con el 82% de los participantes de Glasgow ($p < 0.001$). Hubo una tendencia hacia un mayor aumento de la prevalencia de anti-VHC con el incremento de la edad en Glasgow, pero no para Londres. En ambas ciudades, la prevalencia fue más elevada entre los adictos que se inyectaron diariamente por períodos prolongados, y principalmente para los que se inyectaban dos o más drogas, y fue más baja en las personas que informaron el uso (tanto por vía inyectable como no inyectable) de crack o cocaína. La prevalencia también fue más elevada en los UDIV que se inyectaban con las mismas agujas y jeringas por 4 o más veces, que compartían el equipo para las inyecciones con alguien con antecedentes de hepatitis C, que tuvieron un pinchazo accidental, que estuvieron alguna vez en prisión, que alguna vez asistieron a un sitio para el intercambio de jeringas o alguna vez se realizaron pruebas para la detección del VHC.

La positividad del anti-VHC se asoció con la duración del hábito de inyección de drogas (los participantes que se inyectaron por 2-3 y 4 años o más tuvieron 1.3 y 2.5 veces mayor riesgo de portar el VHC, respectivamente, con respecto a aquellos que se inyectaron por menos de 2 años ($p < 0.001$); las inyecciones diarias (los UDIV que se inyectaban diariamente tuvieron aproximadamente dos veces más riesgo de tener positividad para el anti-VHC que aquellos que no se inyectaban diariamente ($p = 0.001$) y la inyección de dos drogas o más (dos veces el riesgo de ser positivos para el anti-VHC en comparación con los que se inyectaban una droga ($p = 0.004$). El haber tenido alguna vez un pinchazo accidental o el haber estado en prisión también se asoció con mayor riesgo de positividad para anti-VHC (OR 1.6, $p = 0.040$ y OR 2.3, $p < 0.001$, respectivamente). El uso de crack con o sin inyección tuvo un efecto protector para la positividad del anti-VHC comparado con la no utilización de crack o cocaína ($p < 0.001$), aunque no hubo diferencias entre los que se inyectaron solamente crack/cocaína.

Los participantes reclutados en las agencias para el tratamiento de la adicción en Glasgow tuvieron menos de la mitad del riesgo de tener positividad para el anti-VHC comparados con los participantes seleccionados en los sitios para el intercambio de jeringas en ambas ciudades ($p = 0.044$). El OR en el análisis univariado de tener anti-VHC positivo en los UDIV de Glasgow, en comparación con los de Londres disminuyó, pero permaneció significativo luego del ajuste por duración del hábito de inyección, frecuencia de inyecciones en los últimos 6 meses, número de drogas inyectadas principalmente, uso de crack o cocaína, pinchazo accidental, antecedentes de estadía en prisión, lugar de reclutamiento y ciudad del estudio (OR no ajustado 2.5, IC 1.8-3.4; OR ajustado 1.8, IC 1.2-2.7, $p = 0.004$).

Comentan los autores que su estudio demuestra que la transmisión del VHC es alta entre los UDIV de Glasgow y Londres a pesar de la disponibilidad de sitios para el intercambio de jeringas y el mantenimiento con metadona. Uno de 3 UDIV recientes en Londres y 1 de 2 en Glasgow se infectaron con el VHC, todos los cuales comenzaron a inyectarse después de 1996. Este análisis identificó diversos factores que pueden ayudar a explicar la elevada prevalencia de infección por el VHC en Glasgow. Un mayor porcentaje de personas provenientes de Glasgow se inyectaron por 4 años o más y habían estado en prisión, y un menor porcentaje utilizaba crack por vía inyectable o no inyectable en comparación con los UDIV de Londres. Estos tres factores se asociaron significativamente con mayor positividad del anti-VHC en el modelo ajustado. Sin embargo, luego del ajuste por factores sociodemográficos, uso de drogas, conductas de riesgo y variables ambientales,

los UDIV de Glasgow retuvieron un riesgo mayor de infección por el VHC. A pesar de que un alto porcentaje de drogadictos concurren a sitios para el intercambio de jeringas, las conductas de riesgo en cuanto a la inyección permanecieron elevadas (28% de los UDIV en Londres y 35% en Glasgow informaron haberse inyectado con agujas y jeringas previamente usadas en las últimas 4 semanas, y 2/3, en toda su vida). Las conductas de riesgo en cuanto a la inyección en los UDIV en general se incrementó en años recientes. La elevada prevalencia de infección por el VHC en ambas ciudades indica que es necesario el establecimiento de acciones adecuadas para reducir la transmisión futura. Las intervenciones deberían centrarse en alentar el cese del hábito de inyección de drogas y la prevención del inicio de la adicción a las drogas endovenosas, así como maximizar la distribución de agujas y jeringas estériles y minimizar las conductas de riesgo en cuanto al modo de inyección.

Autoevaluación de Lectura

En usuarios recientes de drogas endovenosas de Glasgow y Reino Unido, ¿qué factores se asociaron significativamente con mayor riesgo de tener infección por el virus de hepatitis C?

- A. Inyección con agujas y jeringas utilizadas previamente, compartir agujas y jeringas, inyecciones diarias.**
- B. La duración prolongada del hábito, inyecciones diarias, compartir agujas y jeringas.**
- C. Inyección diaria, inyección de 2 drogas o más, la duración prolongada del hábito.**
- D. Duración prolongada del hábito, inyecciones diarias, inyección de 2 drogas o más.**

[Respuesta Correcta](#)

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



[Bienvenidos a siicsalud](#)
[Acerca de SIIC Estructura de SIIC](#)

[Sociedad Iberoamericana de Información Científica \(SIIC\)](#)
Av. Belgrano 430, (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina
atencionallector@siicsalud.com; Tel: +54 11 4342 4901; Fax: +54 11 4331 3305.
Casilla de Correo 2568, (C1000WAZ) Correo Central, Buenos Aires.
Copyright siicsalud© 1997- 2006, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)