

Resúmenes SIIC

MÉTODOS DIAGNOSTICOS PARA LA OSTEOMIELITIS EN EL PIE DIABETICO

Aydin, Turquía

El examen microbiológico del tejido óseo tiene tanta utilidad como otros procedimientos para el diagnóstico de osteomielitis en los pacientes con diabetes, pero es menos costoso y es el único método que puede guiar la elección del tratamiento antibiótico.

Diabetic Medicine 23(6): 649-653, Jun 2006

Autores:

Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adnan Menderes University Medical Faculty

Título original:

The Diagnosis of Osteomyelitis of the Foot in Diabetes: Microbiological Examination vs. Magnetic Resonance Imaging and Labelled Leucocyte Scanning

Título en castellano:

Diagnóstico de Osteomielitis del Pie en la Diabetes: Examen Microbiológico versus Resonancia Magnética y Gammagrafía con Glóbulos Blancos Marcados

Introducción

Las infecciones del pie y sus secuelas son unas de las complicaciones más graves y más frecuentes de la diabetes. Los pacientes diabéticos con infecciones del pie pueden presentar osteomielitis y terminar en una amputación. Diversos estudios demostraron que las infecciones del pie constituyen la causa más común de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en las personas con diabetes. La neuropatía, la enfermedad vascular y las alteraciones en la inmunidad predisponen a las infecciones del pie en este tipo de pacientes. No hay un consenso establecido para el diagnóstico de osteomielitis del pie en la diabetes.

El diagnóstico de osteomielitis en estos pacientes es dificultoso. Los problemas principales comprenden la diferenciación de las infecciones de partes blandas de las infecciones óseas y los trastornos óseos infecciosos de los no infecciosos. Cuando las personas diabéticas presentan una infección del pie es difícil distinguir entre osteopatía crónica, infección superficial de partes blandas y osteomielitis. Para el diagnóstico de osteomielitis, el primer enfoque es el examen clínico. No todos los individuos con diabetes e infecciones del pie tienen fiebre y es difícil diferenciar si los signos de inflamación son debidos a celulitis u osteomielitis. El tamaño y profundidad de la úlcera cutánea y el aumento de la tasa de eritrosedimentación (ERS) demostraron ser factores predictivos osteomielitis, aunque la ERS no es específica de la osteomielitis.

Con respecto a los estudios de diagnóstico por imágenes, las alteraciones compatibles con osteomielitis no son visibles en las radiografías simples hasta 10-20 días después de la infección. El diagnóstico precoz de la osteomielitis es crucial. Por ello, la mayoría de los investigadores recomiendan la gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases junto con la gammagrafía con glóbulos blancos marcados y la resonancia magnética nuclear (RMN). La biopsia ósea constituye el método de referencia para el diagnóstico de osteomielitis, con el examen histopatológico y microbiológico.

El objetivo de este estudio fue determinar el valor de la gammagrafía con glóbulos blancos marcados, la RMN y los procedimientos microbiológicos para el diagnóstico de osteomielitis del pie en los pacientes diabéticos.

Métodos

Participaron en el estudio 31 pacientes diabéticos con lesiones en el pie. Los individuos presentaban lesiones clínicas del pie de grado 3 o más según la clasificación de Wagner. Se determinó el tamaño (2 cm² o más) y la profundidad (2 cm o más) de la úlcera, los niveles de proteína C-reactiva (PCR), de ERS y el recuento de leucocitos. Como primera etapa de la investigación se realizó RMN (en 28 pacientes) y gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases seguida por gammagrafía con glóbulos blancos marcados con Tc^{99m}, 24 horas después (26 pacientes).

Los procedimientos diagnósticos invasivos constituyeron la segunda fase de la investigación. El examen histopatológico de los especímenes óseos, obtenidos por procedimientos quirúrgicos durante el desbridamiento o la amputación, se efectuó independientemente de la presencia de osteomielitis según los resultados de la RMN y de la gammagrafía. Además, se realizó el análisis microbiológico de todos los especímenes óseos. La combinación de gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases más gammagrafía con glóbulos blancos marcados se consideró positiva para osteomielitis si se encontró una acumulación anormal de leucocitos en una zona concordante con el área de captación en la gammagrafía ósea. En cambio, los métodos se consideraron negativos para el diagnóstico de osteomielitis cuando hubo acumulación anómala de leucocitos en una zona no concordante con el área de captación en la gammagrafía ósea (infección de partes blandas) o cuando no se observó acúmulo de leucocitos.

El diagnóstico microbiológico de osteomielitis se basó en la presencia de bacterias en los cultivos de tejido óseo. La sensibilidad antibiótica de los patógenos se determinó mediante la prueba de difusión en disco. El diagnóstico histopatológico de osteomielitis se basó en la presencia de osteonecrosis e infiltración con leucocitos o células inflamatorias tales como linfocitos o células plasmáticas.

En cuanto a la metodología estadística, las tasas de sensibilidad y especificidad de los análisis microbiológicos se determinaron en 31 pacientes, de la RMN en 28 y de la gammagrafía en 26. Los resultados positivos de los métodos de diagnóstico por imágenes o de los cultivos se clasificaron como verdaderos positivos (VP) o como falsos positivos (FP) para osteomielitis si los resultados de la biopsia fueron positivos o negativos, respectivamente; mientras que los resultados negativos de los métodos de diagnóstico por imágenes o de los cultivos se clasificaron como verdaderos negativos (VN) o falsos negativos (FN) si los resultados de la biopsia fueron negativos o positivos, respectivamente. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

Resultados

Participaron del estudio 23 hombres (74%) y 8 mujeres (26%), con una edad de 62 ± 8.8 años (40-77 años), una duración de la diabetes de 16.8 ± 8.9 años (1-35 años), una duración de la infección del pie de 3.6 ± 3.1 meses (0.5-12 meses), ERS de 87 ± 25 mm/h (37-120 mm/h), PCR de 7.17 ± 5.66 mg/dl (1-25.3 mg/dl), creatinina sérica de 121 ± 91.9 μmol/l (62-115 μmol/l) y un recuento de leucocitos de 11 022 ± 5 131/mm³ (5 020-31 880/mm³). De acuerdo con la clasificación de Wagner, 11 personas (36%) presentaron lesiones en el pie de grado 3, 15 (48%) de grado 4 y 55 (16%) de grado 5. Uno de los pacientes falleció debido a *shock* séptico durante el período de seguimiento.

El microorganismo aislado con más frecuencia de los cultivos de tejido óseo fue *Pseudomonas aeruginosa* (33%), seguido por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) (24%) y *Acinetobacter* spp. (12%). Entre los patógenos anaerobios sólo se aisló *Peptostreptococcus* spp (3%). En total, de los cultivos óseos se aislaron 47 microorganismos y se identificaron 1.06 patógenos por caso de osteomielitis en el 15% de los participantes.

En 24 pacientes se completó la realización de los siguientes estudios: gammagrafía con glóbulos blancos marcados, RMN y biopsia de tejido óseo. El análisis microbiológico presentó una sensibilidad del 92%, especificidad del 60%, VPP del 92% y VPN del 60%. La gammagrafía con glóbulos blancos marcados tuvo una sensibilidad del 91%, especificidad del 67%, VPP del 95% y VPN del 50%. Por último, la RMN mostró una sensibilidad del 78%, especificidad del 60%, VPP del 90% y VPN del 37.5%.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que en este estudio, el diagnóstico definitivo de osteomielitis se basó en el examen histopatológico de los especímenes óseos en todos los pacientes. Los resultados obtenidos demostraron que las sensibilidades y especificidades de la gammagrafía con glóbulos blancos marcados (sensibilidad 91% y especificidad 67%), de la RMN (sensibilidad 78% y especificidad 60%) y del análisis microbiológico (sensibilidad 92% y especificidad 60%) fueron similares. Las tasas de especificidad y sensibilidad de la gammagrafía con glóbulos blancos marcados fueron similares a las de un metaanálisis; mientras que las correspondientes a la RMN fueron menores. La principal limitación técnica de la RMN es la resolución relativamente mala de la corteza, que puede causar algunos resultados falsos negativos en los casos de infección cortical aislada.

En los estadios tempranos de la osteomielitis del pie en los pacientes diabéticos los principales agentes causales son *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp.; mientras que *P. aeruginosa* es un patógeno raro. Según los investigadores el predominio de *P. aeruginosa* en este ensayo probablemente se deba a la internación prolongada y a la infección podal de larga data de los participantes. La tasa relativamente baja de bacterias anaerobias fue llamativa, aunque probablemente se debió a la alta frecuencia de desbridamiento quirúrgico lo que evitó el crecimiento de estos patógenos. Por el contrario, el 15% de los participantes tuvo infecciones polimicrobianas (1.06 patógenos por cada caso de osteomielitis).

En general, el examen microbiológico es una herramienta útil para el diagnóstico de osteomielitis en el pie diabético. Sin embargo, el análisis microbiológico por sí solo no permite diferenciar entre infección de partes blandas y osteomielitis. Debido a que la biopsia a cielo abierto es una técnica invasiva, es crucial la selección adecuada de los pacientes para este procedimiento quirúrgico. La presentación clínica y la ERS pueden guiar la selección de los enfermos. Si se presume osteomielitis por los criterios clínicos, debe obtenerse tejido óseo mediante biopsia a cielo abierto y efectuar el examen microbiológico.

En este estudio, el examen microbiológico de los especímenes de tejido óseo fue efectivo y menos costoso que la RMN y la gammagrafía para el diagnóstico de osteomielitis, pero no constituye un proceso diagnóstico definitivo. El examen histopatológico del tejido óseo es el método de referencia para el diagnóstico de osteomielitis. La ventaja del examen microbiológico es que es el único método que puede orientar la elección de la terapia antibiótica.

En conclusión, el examen microbiológico del tejido óseo tiene tanta utilidad como la gammagrafía con glóbulos blancos marcados y la RMN para el diagnóstico de osteomielitis en los pacientes con diabetes, pero es menos costoso y es el único método que puede guiar la elección del tratamiento antibiótico.

Autoevaluación de Lectura

En pacientes diabéticos con lesiones de grado 3 o más en el pie según la clasificación de Wagner, ¿cuál parece ser el mejor método para el diagnóstico de osteomielitis, además del diagnóstico histopatológico?

- A. La gammagrafía con glóbulos blancos marcados.
- B. La resonancia magnética nuclear.
- C. El examen microbiológico del tejido óseo.
- D. La gammagrafía con glóbulos blancos marcados más la resonancia magnética nuclear.

Respuesta Correcta

● EL RASTREO PRENATAL O NEONATAL DE LA TOXOPLASMOSIS EN TERMINOS DE COSTO Y EFICACIA

En el Reino Unido, la baja incidencia de toxoplasmosis congénita sintomática y la falta de tratamientos verdaderamente eficaces y seguros no avalan el rastreo rutinario prenatal o neonatal de la infección.

Archives of Disease in Childhood 91(6): 495-498, Jun 2006

Autores:

Gilbert R, Tan HK, Cliffe S

Institución/es participante/s en la investigación:

Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, Institute of Child Health

Título original:

Symptomatic Toxoplasma Infection due to Congenital and Postnatally Acquired Infection

Título en castellano:

Toxoplasmosis Sintomática Debida a Infección Congénita o Posnatal

Introducción

La infección por *Toxoplasma gondii* se adquiere por la ingesta de carnes poco cocidas o por aguas contaminadas. Cuando la primoinfección sucede durante la gestación, el parásito puede pasar al feto y ser causa de muerte u originar complicaciones graves en un porcentaje considerable de niños. La retinocoroiditis (RC) es la enfermedad más común asociada con la toxoplasmosis congénita, puede aparecer a cualquier edad pero se estima que, hacia los 12 años, el 35% de los niños que adquirieron la infección durante la vida intrauterina presenta RC. No obstante, muchas lesiones son asintomáticas y sólo se evidencian mediante un examen oftalmoscópico.

Para establecer los beneficios del rastreo rutinario debe conocerse con precisión la prevalencia de la infección congénita sintomática. En algunos países de Europa, la existencia de la infección se estudia obligadamente en el período prenatal; en el Reino Unido, en cambio, no se adopta esta conducta en forma sistemática y los sistemas de política sanitaria aún requieren más información en términos de frecuencia de infección y de gravedad de la enfermedad para establecer recomendaciones específicas al respecto. Como consecuencia, los autores efectuaron un estudio nacional de vigilancia para determinar la incidencia de toxoplasmosis sintomática en niños con sospecha de infección congénita.

Métodos

Se solicitó a profesionales pediatras, oftalmólogos y neurólogos y a laboratorios de referencia de toxoplasmosis a derivar cualquier niño de menos de 16 años o cualquier recién nacido sin vida con sospecha de infección por *Toxoplasma gondii* durante un período de 2 años, a partir de 2002. Se incluyeron pacientes con retinitis sin causa aparente, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, microcefalia o microftalmia, niños con hepatoesplenomegalia y linfadenopatías inexplicadas y cualquier paciente de menos de 2 años con inmunoglobulinas (Ig) G, IgM o IgA específicas contra toxoplasma (después de esta edad, señalan los autores, la presencia de anticuerpos sugiere más una infección adquirida). El Departamento de Salud de Inglaterra y Gales ofreció el número de abortos terapéuticos efectuados por toxoplasmosis en el período en cuestión. Los pacientes se clasificaron según presentaran o no toxoplasmosis congénita probable (más del 50% de posibilidades de acuerdo con hallazgos serológicos y clínicos) o definitiva o RC según los criterios establecidos por Lebech y colaboradores, con algunas modificaciones. Se excluyeron los individuos con compromiso inmunológico.

La incidencia acumulada de infección sintomática por *Toxoplasma gondii* se calculó a partir de los niños nacidos en Inglaterra y Gales entre 1987 y 2004 con toxoplasmosis congénita probable o definitiva, toxoplasmosis ocular o abortos terapéuticos que pudieran atribuirse a la infección.

Resultados

Durante los 24 meses de estudio se notificaron 181 casos sospechosos; 122 completaron y devolvieron los cuestionarios solicitados, correspondientes a 105 niños. Sólo 62 casos reunieron los criterios de definición establecidos: 38 se consideraron infecciones congénitas probables o definidas, RC o ambas. Los restantes 24 fueron casos posibles o poco probables de toxoplasmosis. La mayoría de los niños presentaba hallazgos oftalmológicos (31 de 38) pero la mitad (16 de 31) se consideró casos de toxoplasmosis adquirida luego del nacimiento. En conjunto, sólo el 58% (22

de 38) se clasificó como infección congénita (entre ellos, 7 pacientes sin manifestaciones oftálmicas); todos los casos se presentaron durante la infancia. El total de pacientes con infección posnatal presentó RC después de los 4 años y el 88% tuvo esta complicación a los 10 años o más. El 41% de los niños con toxoplasmosis congénita falleció en el útero o mostró alteraciones neurológicas y 2 pacientes presentaron compromiso visual bilateral. Sólo la mitad de los niños en los cuales se había efectuado el diagnóstico de infección congénita había recibido tratamiento antiparasitario. La incidencia acumulada para Inglaterra y Gales fue de 3.4 por 100 000 nacidos vivos; el 32% de los nacidos vivos tuvo alteraciones intracraneales o retraso madurativo y el 45% presentó RC sin otras anomalías. Se consideró que otro 42% de los niños se infectó después del nacimiento; todos tuvieron RC.

Discusión

Las consecuencias que pueden atribuirse a infección congénita sintomática por *Toxoplasma gondii* fueron bajas. La mayor parte de los pacientes tuvo manifestaciones oculares y menos de la mitad presentó complicaciones neurológicas graves o falleció en el útero. La mitad de las manifestaciones oftalmológicas que se observaron en niños se atribuyeron a infección luego del nacimiento. En opinión de los autores, los resultados tienen consecuencias importantes en términos de política sanitaria. La baja frecuencia de enfermedad asociada con complicaciones neurológicas o visuales, el costo elevado y la falta de indicios firmes que avalen la eficacia del tratamiento en la madre para evitar la transmisión al niño o sobre las manifestaciones clínicas durante la infancia no parecen justificar el rastreo rutinario. Además, la pesquisa se asocia con la posibilidad de tratamiento antiparasitario durante la gestación y en la primera infancia, no exento de complicaciones sustanciales. Asimismo, el diagnóstico incorrecto puede motivar la interrupción prematura de la gestación, la terapia innecesaria y un elevado nivel de ansiedad hasta muchos años después del nacimiento. Es decir, concluyen los expertos, el "rastreo rutinario de infección por *T. gondii* durante la gestación parece ocasionar más daño que beneficio". Entonces, el objetivo sanitario principal debería centralizarse en la prevención primaria de la infección durante la niñez.

Autoevaluación de Lectura

En función de la incidencia de toxoplasmosis congénita sintomática y de la frecuencia de manifestaciones graves asociadas, ¿cuál sería la conducta más apropiada en términos de salud pública en el Reino Unido?

- A. Rastreo rutinario en todas las mujeres embarazadas.
- B. Rastreo rutinario a todos los recién nacidos.
- C. El rastreo rutinario no parece ser una estrategia favorable en términos de costo y eficacia.
- D. Depende de la edad de la madre en el momento de la gestación.

Respuesta Correcta

● IMPORTANCIA DEL CUMPLIMIENTO DE UN PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN NEONATAL POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B

Clayton, Australia

Evaluación del cumplimiento de un programa de prevención intraparto, sobre la base de los factores de riesgo, para el estreptococo del grupo B.

ANZJOG 46(3):199-201, Jun 2006

Autores:

McIlwaine K, Kneebone K, Barkehall-Thomas A, Wallace EM

Institución/es participante/s en la investigación:

Maternal-Fetal Medicine Unit, Southern Health

Título original:

Compliance with a Risk Factor-Based Intrapartum Prophylaxis Program for Neonatal Group B Streptococcal Disease

Título en castellano:

Cumplimiento de un Programa de Profilaxis Intraparto Basado en los Factores de Riesgo para Infección Neonatal por Estreptococos del Grupo B

Introducción

El 15% al 20% de las mujeres australianas presentan colonización vaginal por el estreptococo del grupo B (EGB). Sin embargo, la administración de antibióticos intraparto a las madres que presentan factores de riesgo disminuye la infección neonatal temprana por el EGB (INTEGB). Las pacientes con riesgo de transmitir la infección suelen ser identificadas mediante pesquisa bacteriológica o mediante factores de riesgo clínicos (antecedente de un hijo afectado por INTEGB, bacteriuria positiva para EGB en el embarazo, parto pretérmino, rotura prematura de membranas más de 18 horas antes del parto y fiebre materna intraparto por encima de 38°C).

Si bien los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC) recomiendan utilizar la pesquisa bacteriológica universal como única estrategia de prevención, los obstetras australianos se han cuestionado la necesidad de abandonar el abordaje centrado en los factores de riesgo, dado que esta estrategia puede exponer a un menor número de pacientes a la administración de antibióticos endovenosos, en comparación con la pesquisa universal.

Sin embargo, el éxito de cualquiera de las dos estrategias, depende del cumplimiento.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el cumplimiento de un programa establecido de profilaxis para EGB, sobre la base de los factores de riesgo, para determinar si aún constituye un abordaje razonable para la prevención de la INTEGB.

Métodos

Se realizó una auditoría del manejo intraparto de todas las pacientes de la institución, en relación con la administración de antibióticos para prevenir la INTEGB en quienes presentaban factores de riesgo de EGB, desde agosto de 2001 hasta enero de 2002. Tres factores de riesgo fueron seleccionados: hipertermia intraparto > 38° C, rotura prolongada de membranas > 18 horas, y parto pretérmino < 37 semanas.

Sólo se consideraron apropiados los esquemas antibióticos que cumplieran con las guías de procedimientos de los CDC. Se consideró inadecuado el tratamiento con una única dosis de penicilina intravenosa cuando hubo tiempo suficiente para su administración cada 4 horas.

Resultados

En total, 1 243 mujeres tuvieron su parto entre agosto de 2001 y enero de 2002. De ellas, se identificaron 287 mujeres con al menos un factor de riesgo (23%, IC 95%: 21%-25%). En total, 193 de estas 287 pacientes (67%; IC 95%: 62%-73%) recibieron algún antibiótico en el trabajo de parto y 160 (56%; IC 95%: 50-61%) recibieron la profilaxis adecuada para EGB. Por lo tanto, de las 1 243 mujeres, el 15% recibió algún antibiótico y el 13% recibió la profilaxis adecuada. Del resto de las pacientes que recibieron antibióticos, 22 fueron tratadas con un esquema que no coincidía con las recomendaciones de los CDC, pero que habría sido efectivo.

Por lo general, estos regímenes incluyeron antibióticos de un espectro más amplio que el requerido. Once pacientes recibieron un tratamiento inadecuado. La tasa de administración del antibiótico varió según el factor de riesgo, ya que 97 de 179 mujeres en trabajo de parto pretérmino (54%; IC 95%: 47%-61%); 117 de 131 con rotura prematura de membranas (RPM) (89%; IC 95%: 84%-95%), y 35 de 39 con hipertermia intraparto (90%; IC 95%: 80-99%) recibieron algún antibiótico.

De las 94 mujeres que no recibieron antibióticos, 83 (88%) tuvieron parto pretérmino; 5 de ellas presentaron rotura de membranas prolongada y 1 de las 5 tuvo hipertermia intraparto; 8 de las 94 pacientes tuvieron una rotura de membranas prolongada al término y 3 de ellas experimentaron hipertermia intraparto. Se observó que en 26 de los 94 casos no había razones que justificaran la

falta de tratamiento. Al considerar las 68 pacientes que no recibieron antibióticos sobre la base de la clínica, la tasa global corregida de administración de cualquier antibiótico fue de 193/219 (88%; IC 95%: 84%-92%) y la de un régimen antibiótico recomendado por los CDC fue de 160/219 (73%; IC 95%: 67%-79%).

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran un adecuado cumplimiento de un programa de profilaxis del EGB, sobre la base de los factores de riesgo. Debido a esto, los autores consideran razonable continuar utilizándolo, tal como lo recomiendan en Nueva Zelanda, en lugar de reemplazarlo por la pesquisa bacteriológica.

Sostienen además que el éxito de cualquier programa destinado a la prevención de la INTEGB depende, en gran medida, de su cumplimiento, independientemente de cuál sea el método utilizado para detectar a las pacientes cuyos fetos se encuentran en riesgo.

Si bien algunos estudios sugieren que los programas diseñados sobre la base de los factores de riesgo pueden ser más susceptibles al incumplimiento, en comparación con la pesquisa bacteriológica, los resultados del presente estudio, demuestran que los errores en el cumplimiento no son inherentes a un programa de este tipo. Por cierto, la tasa de cumplimiento observada fue similar a la obtenida con la pesquisa bacteriológica universal en EE.UU. (88% vs. 89%, respectivamente), aunque el porcentaje de mujeres que recibieron los antibióticos recomendados por los CDC, fue más bajo (73%).

El cumplimiento del esquema antibiótico fue mayor en las pacientes que presentaron rotura prematura de membranas e hipertermia intraparto (ambos, 90%). En el grupo de pacientes que tuvieron un parto pretérmino, la administración de antibióticos, fue sólo del 54%.

Los autores recomiendan educar al personal de salud para mejorar las tasas de administración de la profilaxis antibiótica, e incluir un formulario que contenga una lista para verificar los factores de riesgo de EGB en las historias clínicas, con el fin de optimizar la identificación de las pacientes susceptibles.

Por último, sugieren que el abordaje sobre la base de los factores de riesgo se asocia a niveles aceptables de cumplimiento y que podría ser más costo-efectivo realizar las modificaciones necesarias para mejorarlo que implementar una estrategia de pesquisa bacteriológica universal.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes opciones acerca de la estrategia de identificación de factores de riesgo para la profilaxis del estreptococo del grupo B es correcta?

- A. Es menos efectivo que la pesquisa bacteriológica universal.**
- B. Se asocia a niveles aceptables de cumplimiento.**
- C. Los Centros para el Control de Enfermedades de EE.UU. lo recomiendan como única estrategia de prevención.**
- D. Puede exponer a un mayor número de pacientes a la administración de antibióticos endovenosos, en comparación con la pesquisa universal.**

[Respuesta Correcta](#)

● LA GASTROSTOMIA REDUCE LA INCIDENCIA DE INFECCIONES RESPIRATORIAS EN NIÑOS CON PARALISIS CEREBRAL

Oxford, Reino Unido

La realización de gastrostomía, ya sea endoscópica percutánea o por cirugía abierta, reduce la

incidencia de infecciones respiratorias en niños con trastornos neurológicos que no pueden proteger su vía aérea durante la deglución.

Archives of Disease in Childhood 91(6): 478-482, Jun 2006

Autores:

Sullivan PB, Morrice JS, Vernon-Roberts A

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Paediatrics, University of Oxford

Título original:

Does Gastrostomy Tube Feeding in Children with Cerebral Palsy Increase the Risk of Respiratory Morbidity?

Título en castellano:

¿Aumenta el Riesgo de Morbilidad Respiratoria en Niños con Parálisis Cerebral por Efecto de la Alimentación a través de Gastrostomía?

Introducción

Los niños con enfermedades neurológicas tienen elevado riesgo de padecer trastornos del crecimiento y deficiencias nutricionales. La alimentación por gastrostomía (GTT) ha permitido aumentar el peso corporal, reducir el tiempo de alimentación y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. A pesar de ello, suele ser difícil para los profesionales a cargo decidir si los beneficios de esta conducta superan a los riesgos potenciales. Los niños con parálisis cerebral (PC) tienen menor expectativa de vida, y se ha mencionado a la alimentación por sonda como factor de riesgo que incrementa la mortalidad. En un estudio se encontró que en esta población tan minusválida, la causa principal de muerte fue la aparición de enfermedades respiratorias, en especial las infecciones pero, además, muchos de los niños con PC presentan disfunciones orales y faríngeas que producen la aspiración de secreciones y alimentos, por lo cual se observa hipoxemia durante la alimentación. Por el contrario, la conservación del mecanismo deglutorio preserva de las complicaciones respiratorias.

Se ha informado que la alimentación por GTT reduce la supervivencia en niños con discapacidades. En un estudio sobre 4 921 pacientes se estimó que el riesgo relativo de mortalidad es de 2.1, que disminuyó cuando había traqueostoma instalado y en los casos más graves en comparación con los que no lo eran tanto. Este hecho fue aparentemente paradójico, por la tendencia a sobrealimentar a estos pacientes que podría haber dado lugar a una mayor tasa de infecciones pulmonares debidas a broncoaspiración. Los autores manifiestan que su experiencia no concuerda con estas observaciones. Al revisar en forma retrospectiva una serie propia de 81 pacientes con PC a quienes les realizaron GTT, encontraron que en los 12 meses siguientes se redujeron las infecciones torácicas bacterianas de 45.7% a 30.9%. Por ese motivo se propusieron realizar un estudio prospectivo, para comprobar si la GTT para alimentación se asocia o no con aumento de la morbilidad en niños con deterioro neurológico grave.

Metodología

Se trató de un estudio longitudinal, prospectivo, no controlado, multicéntrico y de cohortes llevado a cabo entre diciembre de 1999 y diciembre de 2002, destinado a investigar los resultados de la alimentación por GTT en niños con discapacidades graves. La razón de la falta de grupo control fue una decisión deliberada de los autores, porque haberlo conformado les hubiera significado enfrentar un conflicto ético por privar de un gesto terapéutico a algunos pacientes cuando lo consideraban verdaderamente necesario.

Los niños presentaban PC y problemas nutricionales secundarios a disfunciones motoras bucales, y se les había indicado GTT. Los criterios para llevarla a cabo abarcaron: 1. disfunción motora grave de la boca que comprometiera el estado nutricional, estimado por el peso, el espesor del pliegue cutáneo en la región tricípital y ambos en relación con la edad; 2. signos clínicos de desnutrición; por ejemplo, sugerida por alteraciones cutáneas; 3. dependencia prolongada de la sonda nasogástrica (más de 3 semanas); 4. tiempo de alimentación mayor de 3 horas por día. Los criterios de exclusión comprendieron: 1. enfermedad metabólica, genética o neurodegenerativa y 2. tratamiento actual con corticoides u hormona de crecimiento.

En el preoperatorio se realizó un estudio contrastado de videodeglución para determinar el grado de protección de la vía aérea y la seguridad al deglutir, y determinación del pH del esófago inferior para identificar la existencia de reflujo. Los pacientes que carecían de reflujo fueron sometidos a GTT percutáneas; de lo contrario, en el momento de la GTT se practicó funduplicatura

laparoscópica.

Los niños fueron evaluados de la siguiente manera: visita 1, previa a la GTT; visita 2, a los 6 meses; visita 3, a los 12 meses. En la primera visita se confeccionó la historia clínica detallada con el diagnóstico neurológico preciso, tipo y grado de incapacidad motora, presencia y magnitud de los trastornos de la alimentación, antecedentes de infecciones respiratorias y tratamientos antibióticos recibidos en los 6 meses precedentes. En las visitas 2 y 3 se interrogó sobre las posibles complicaciones derivadas de la GTT, la presencia de reflujo y los antecedentes de infecciones respiratorias que hubieran requerido antibióticos u hospitalizaciones.

Resultados

Participaron en el estudio 57 pacientes con una media de edad de 4 años y 4 meses. La razón principal para indicar GTT fue el mal estado nutricional. Cuarenta y tres de los 57 niños presentaban cuadriplejía espástica asociada con parálisis cerebral; otros diagnósticos incluyeron PC mixta, hemiplejía, ataxia, trastornos extrapiramidales y discapacidad neurológica grave no tipificada. Sólo 12% podía sentarse por sus propios medios, 5% podía caminar sin ayuda y 53 de los 57 pacientes no podía utilizar sus manos para alimentarse. A 53 niños se les practicaron GTT percutáneas endoscópicas y a 4, GTT a cielo abierto. Además, a 18 se les realizó la funduplicatura laparoscópica debido a la presencia de reflujo gastroesofágico. Cuatro de los 57 niños fallecieron durante el estudio, 1 de ellos antes de la GTT. La sospecha de broncoaspiración se confirmó en 16 casos mediante el estudio dinámico contrastado bajo fluoroscopia.

Luego del procedimiento se produjo una disminución abrupta de las hospitalizaciones debidas a infecciones torácicas y una reducción no significativa en la cantidad de antibióticos consumidos. En este aspecto, no influyó haber realizado funduplicatura porque los resultados fueron iguales en los pacientes en quienes no fue necesario llevar a cabo esta intervención.

Discusión

Hay antecedentes en la literatura referidos al aumento de mortalidad por broncoaspiración en niños con trastornos neurológicos que se alimentan a través de sondas. Dado el aumento de la frecuencia con que se indica la sonda, los autores consideran que el tema debe ser tratado como de importancia práctica. Además, señalan que el presente estudio es el primero que enfoca esta complicación sobre la morbilidad respiratoria antes y luego de la de la GTT. No hallaron pruebas de que ésta hubiera aumentado en los 12 meses que siguieron al procedimiento sino que, por el contrario, se observó una reducción significativa de la cantidad de antibióticos empleados para tratar infecciones respiratorias.

Destacan la dedicación especial del estudio a señalar la relación entre la seguridad en la deglución y el papel de la aspiración anterógrada (AA) en la morbilidad respiratoria de niños con PC. La disfunción motora oral es una complicación habitual en niños con compromiso neurológico grave, tanto es así que más del 90% de los casos con PC la presentan. La AA se encuentra en 38% de los niños con PC en cualquier etapa del proceso deglutorio; precisamente por esa razón, como la GTT evita la ingestión por boca, también reduce las posibilidades de infecciones debidas a broncoaspiración.

El reflujo gastroesofágico también es frecuente en niños con PC y, en algunos pacientes, la GTT puede exacerbarla. Un tercio de los participantes de esta serie requirió un procedimiento antirreflujo practicado al mismo tiempo en que se realizó la GTT. Esta proporción refleja el nivel de discapacidad y los trastornos motores de la población con PC que debieron tratar los autores. Sin embargo, destacan que no se observó diferencia significativa en el número de infecciones entre quienes fueron sometidos a procedimientos antirreflujo y los que no los requirieron. Esta situación los motiva a inferir que la enfermedad respiratoria a la que estos niños son vulnerables es más probablemente la consecuencia de una AA que del reflujo gastroesofágico.

Conclusiones

La GTT de alimentación demostró ser una intervención efectiva para la nutrición de niños con trastornos neurológicos, pero puede exacerbar el reflujo. A pesar de las afirmaciones previas, no se reconoció incremento de la morbilidad respiratoria en los 12 meses consecutivos a la realización del procedimiento. Debido a que los pacientes ingieren menor cantidad de alimentos por boca, concluyen los autores, se reducen las infecciones pulmonares en quienes degluten de modo inseguro y no pueden proteger su vía aérea durante la alimentación.

Autoevaluación de Lectura

¿A qué obedecen las infecciones respiratorias frecuentes en los niños con trastornos neurológicos del tipo de la parálisis cerebral?

A. Disfunción deglutoria y broncoaspiración de saliva y alimentos.

B. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

C. Trastornos de la inmunidad e infección de las secreciones retenidas por falta de fuerza muscular para toser.

D. En casos de traqueostomía, producción de fístula traqueoesofágica por manguito-balón de alta presión en la cánula.

[Respuesta Correcta](#)

● LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA NO REDUCEN EL RIESGO DE NEUMONIA EXTRAHOSPITALIA

Utrecht, Países Bajos

A diferencia de lo hallado previamente en sujetos asiáticos, en esta población esencialmente blanca no se constató reducción del riesgo de neumonía en relación con el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

European Respiratory Journal 27(6): 1217-1222, Jun 2006

Autores:

van de Garde EMW, Souverein PC, van den Bosch JMM

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS)

Título original:

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use and Pneumonia Risk in a General Population

Título en castellano:

Uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y Riesgo de Neumonía en una Población General

Introducción

La "neumonía extrahospitalaria (NEH) es una de las principales causas de mortalidad en sujetos de edad avanzada" y se considera que las causas más importantes son la aspiración de flora orofaríngea en los pulmones y las alteraciones inmunológicas. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) ejerce funciones diversas sobre el sistema inflamatorio e inmunológico. Además de fragmentar la angiotensina I en angiotensina II, la ECA metaboliza la sustancia P y la bradiquinina, de allí que cuando la actividad de la enzima se bloquea con el tratamiento con inhibidores (IECA) puede aumentar el reflejo tusígeno y evitarse la aspiración. De hecho, algunas investigaciones recientes refirieron que el tratamiento con IECA se asocia con menor riesgo de NEH, en especial en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, estos estudios se realizaron en sujetos de origen asiático y con antecedente de accidente cerebrovascular y todavía se desconoce si el beneficio es aplicable a otras poblaciones, objetivo del presente estudio.

Métodos

Se obtuvo información a partir del sistema de combinación PHARMO, que brinda datos farmacéuticos y sobre internación de más de 2 000 000 de residentes de la comunidad de más de 40 áreas de los Países Bajos, desde 1985 en adelante. Las drogas se clasifican según el *Anatomical*

Therapeutic Chemical, mientras que los diagnósticos en el momento del alta los brinda el PRISMANT (previamente conocido como *Dutch Centre for Healthcare Information*), un instituto que recoge información nacional en la región desde 1960, en formato estandarizado. Los registros permiten conocer los diagnósticos principal y secundario, los tratamientos clínicos y quirúrgicos, el tipo y la frecuencia de interconsultas con especialistas y las fechas de ingreso y alta. Todos los diagnósticos se codifican según la *International Classification of Diseases* (ICD-9).

El estudio abarcó un período de 6 años, desde 1995 hasta 2000. Los casos incluyeron pacientes de más de 18 años con diagnóstico principal en el momento del alta de NEH, neumonía por neumococo, neumonía bacteriana, bronconeumonía o neumonía sin especificación del microorganismo causal; también se seleccionaron sujetos con diagnóstico secundario de neumonía bacteriana. Para cada caso se consideraron 4 controles similares en edad y sexo, incluidos en la base PHARMO, sin antecedente de internación por NEH. Para todos los participantes se identificó la terapia con IECA o con antagonistas de la angiotensina II; se determinó el tiempo de exposición a los fármacos y se estableció el tratamiento actual o pasado (antecedente de utilización de estas drogas en el transcurso del año previo a la fecha índice).

Entre los factores de confusión se consideró el tratamiento con drogas cardiovasculares (glucósidos cardiotónicos y diuréticos) como indicadores de insuficiencia cardíaca, la morbilidad respiratoria (mediante el uso de corticoides para inhalación, beta agonistas o drogas anticolinérgicas), la presencia de diabetes y el tratamiento simultáneo con corticoides sistémicos o inhibidores de la acidez gástrica.

Resultados

Fueron identificados 1 108 pacientes con diagnóstico principal de NEH; se incluyeron 3 817 controles. La media de edad de todos los participantes fue de 67 años; aproximadamente el 55% era de sexo masculino. El 15.2% de los casos en comparación con el 9.7% de los controles utilizaba IECA (*odds ratio* [OR] de 1.65). El porcentaje de individuos tratados con antagonistas de la angiotensina II fue muy reducido (2.1%), de manera tal que no se efectuaron análisis posteriores.

Después de considerar la presencia de enfermedades respiratorias, diabetes, tratamiento con corticoides sistémicos y con supresores de la acidez gástrica, el OR descendió a 1.12. Al tomar en cuenta diferentes enfermedades asociadas no se observó una asociación significativa en pacientes con diabetes (OR ajustado de 1.02), enfermedades respiratorias (OR ajustado de 0.97), insuficiencia cardíaca (OR ajustado de 0.69) o en sujetos en las 2 últimas situaciones (OR ajustado de 1.06).

El modelo de equilibrio, que consideró también el tratamiento con glucósidos cardíacos, diuréticos, bloqueantes de los canales de calcio, corticoides sistémicos, anticolinérgicos por vía inhalatoria, beta agonistas, corticoides tópicos, supresores de la secreción gástrica, antitumorales y vacunación antigripal fue confiable, dado que los OR de las variables se encontraron entre 0.9 y 1.10. Ninguno de los parámetros alcanzó significado estadístico de 0.05 en ninguna categoría; el empleo de IECA nunca se asoció con el riesgo de neumonía (OR ajustado de 1.09).

Discusión

A diferencia de lo comunicado en trabajos previos, en el presente estudio el tratamiento con IECA no se acompañó de disminución del riesgo de NEH en una población esencialmente integrada por sujetos de raza blanca. En opinión de los autores, el mayor uso de fármacos entre casos respecto de controles podría atribuirse a la morbilidad cardiovascular como factor de riesgo y a la indicación de internación cuando estos pacientes presentan NEH. Muchos participantes recibían IECA en combinación con un diurético y un glucósido cardíaco, un fenómeno que sugiere la presencia de insuficiencia cardíaca. Por su parte, el mayor empleo de drogas respiratorias confirma que las enfermedades pulmonares crónicas representan factores de riesgo de NEH. Posiblemente el escaso uso de beta bloqueantes se asocie con que durante el período de estudio estos fármacos estaban contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

A diferencia de trabajos anteriores, en la presente investigación fueron incluidos pacientes con NEH internados y un menor porcentaje de sujetos con demencia. De hecho, en el trabajo de Okaishi y colaboradores, casi el 80% de los participantes presentaba demencia, y el estudio de Ohkubo sólo comprendió individuos con antecedente de accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Entonces, es posible que el tratamiento con IECA se acompañe de un efecto protector en determinadas subpoblaciones de pacientes. Además, en los trabajos mencionados se incluyeron

fundamentalmente personas de origen asiático. Las diferencias en los resultados podrían explicarse en parte por la mayor prevalencia del alelo I y del genotipo II en sujetos de Asia. Los autores recuerdan que el polimorfismo de inserción/delección de la ECA ocasiona el 47% del total de la variabilidad en la concentración sérica de la enzima y los niveles más bajos se detectan en sujetos con el genotipo II.

Uno de los mecanismos por los cuales los IECA ejercerían un efecto protector es mediante la inducción del reflejo de la tos, al bloquearse el metabolismo de la bradiquinina y de la sustancia P, péptidos inflamatorios que sensibilizan los nervios sensitivos de la vía aérea y aumentan el reflejo tusígeno. Las ventajas principales del presente estudio se asocian con la amplia muestra evaluada y la consideración de 2 modelos estadísticos, mediante los que no se encontró relación entre el empleo de IECA y el riesgo de NEH. Los trabajos futuros deberán considerar más aspectos que conciernen al genotipo y al perfil de expresión de marcadores inflamatorios, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué asociación existe entre el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el riesgo de neumonía extrahospitalaria en sujetos caucásicos?

- A. Importante reducción del riesgo.**
- B. Aumento sustancial del riesgo.**
- C. No se observa un efecto beneficioso.**
- D. Depende de la edad de los pacientes tratados.**

Respuesta Correcta

● DETECTAN CEPAS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS

Kitakyushu, Japón

Los mecanismos de resistencia de 44 de 46 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas y cefamicinas detectados en Japón se debieron a la producción de betalactamasas de espectro extendido o betalactamasas del tipo AmpC codificadas por plásmidos o metalobetalactamasas del tipo IMP-1.

International Journal of Antimicrobial Agents 27(6): 491-499, Jun 2006

Autores:

Muratani T, Kobayashi T, Matsumoto T

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

Título original:

Emergence and Prevalence of β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Resistant to Cephems in Japan

Título en castellano:

Emergencia y Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* Productora de Betalactamasas Resistente a Cefalosporinas en Japón

Introducción

La *Klebsiella pneumoniae* presenta sensibilidad intrínseca a las cefalosporinas de espectro extendido y a las cefamicinas, dado que no contiene la beta lactamasa cromosómica del tipo AmpC. Sin embargo, la emergencia de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) mediadas por plásmidos produjo especies con resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro. La mayoría

de las BLEE son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de espectro extendido, pero no las cefamicinas. Las cefamicinas son hidrolizadas por las beta lactamasas del tipo AmpC y las metalobetalactamasas. Estas últimas, codificadas por plásmidos como IMP-1, son capaces de hidrolizar las cefalosporinas y las cefamicinas. En Japón, se informó la aparición de enterobacterias productoras de BLEE, de beta lactamasas del tipo AmpC codificadas por plásmidos y metalobetalactamasas en 1995, 1993 y 1994, respectivamente. Estos patógenos mostraron resistencia tanto a cefalosporinas como cefamicinas. Los objetivos de este estudio consistieron en determinar la prevalencia y los genotipos de las beta lactamasas en los aislamientos clínicos de *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas y cefamicinas en Japón.

Materiales y métodos

Se seleccionaron 46 cepas de *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) > 8 µg/ml para cefpodoxima y cefmetazol, obtenidas de diferentes pacientes provenientes de 8 hospitales de Northern Kyushu Island, Japón, entre los años 2000 y 2002. La cepa de *Escherichia coli* ML4905, resistente a rifampicina, se utilizó como receptor para los experimentos de conjugación. Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana para *K. pneumoniae* y *E. coli* se realizaron por el método de dilución en agar seriado. Se utilizó reacción en cadena de polimerasa (PCR [*polymerase chain reaction*]) para la detección de los genes de beta lactamasas de clase A, B y C y también se determinaron las secuencias de ADN de los genes estructurales de cada beta lactamasa y se empleó la técnica de enfoque isoeléctrico para su detección. Para la prueba de inducción de beta lactamasas se empleó el método modificado de antagonismo en disco. Se realizó la caracterización molecular de los 46 aislamientos con el análisis de fragmentos de restricción del ADN cromosómico con electroforesis en gel de campo pulsátil (PFGE [*pulse-field gel electrophoresis*]) con la endonucleasa XbaI. Se realizó la conjugación bacteriana con la cepa *E. coli* ML4905 resistente a rifampicina para la transferencia de genes de beta lactamasas.

Resultados

De los 46 aislamientos, 2 fueron productores de beta lactamasa CMY-2 y 41, DHA-1 (estos últimos provinieron de 5 hospitales). Cuarenta de las 41 cepas productoras de beta lactamasas DHA-1 generaron simultáneamente BLEE SHV-12 y el aislamiento restante, SHV-27. Además, una de las cepas productoras de DHA-1 y SHV-12 también originó la metalobetalactamasa del tipo IMP-1, producida también por otro aislamiento.

Las CIM de ceftazidima para todas las cepas, excepto Rkp850, fueron = 16 µg/ml; el agregado de ácido clavulánico la redujo contra algunos aislamientos. Por su parte, la CIM de ceftiproma contra Rkp1717 fue muy alta. Las CIM de ceftazidima contra Rkp2038 y Rkp 1357 se redujeron más de 8 y 256 veces, respectivamente, con el inhibidor de metalobetalactamasas, MPA. El análisis por PFGE demostró que 28 de 29 aislamientos provenientes del hospital H mostraron patrones iguales o similares (tipo H), mientras que los 10 aislamientos provenientes del hospital Y más el único aislamiento del hospital A exhibieron el mismo patrón (tipo Y). Las otras cepas mostraron un patrón único por PFGE. De acuerdo con la PCR y el análisis de secuenciación del ADN, 28 cepas con patrón por PFGE tipo H, las 10 cepas con patrón por PFGE tipo Y más la cepa Rkp1676 con patrón único contuvieron beta lactamasas DHA-1, SHV-12 y TEM-1. El secuenciamiento de ADN de *bla*_{DHA-1} fue idéntico a la secuencia informada *bla*_{DHA-1}. Si bien las CIM de ceftazidima en combinación con ácido clavulánico, comparadas con ceftazidima sola, contra las 28 cepas con patrón por PFGE tipo H y Rkp2013 no se redujeron, a pesar de la producción de BLEE tipo SHV-12, las CIM de ceftazidima más tazobactam disminuyeron en más de 16 veces. La inducción de beta lactamasas se demostró por la prueba de antagonismo en disco. Se detectó *ampR*, corriente arriba de *bla*_{DHA-1}, para los 29 aislamientos con beta lactamasas inducibles y para Rkp625. La secuencia de aminoácidos de *ampR* difirió sólo en un aminoácido de la secuencia informada y contuvo Glu en lugar de Gli en la posición 90. Respecto de la cepa Rkp625, la prueba de inducción de beta lactamasas no pudo evaluarse debido a la ausencia de una zona inhibitoria con cefotaxima y moxalactam. Por ende, la beta lactamasa DHA-1 de Rkp625 es producida en forma constitucional. Sin embargo, las secuencias de ADN de *bla*_{DHA-1}, su gen promotor y *ampR* fueron 100% idénticas a las de las cepas con patrón por PFGE tipo H. Por el contrario, la CIM de las cefalosporinas contra las 9 cepas con patrón por PFGE tipo Y, con la excepción de Rkp2013 y Rkp2038, se redujo por el agregado de ácido clavulánico y no se detectaron beta lactamasas inducibles en estos 9 aislamientos. Si bien las secuencias de ADN de *bla*_{DHA-1} y su gen promotor fueron 100% idénticas a las cepas con patrón por PFGE tipo H, *ampR* no se amplificó por PCR. Las cepas Rkp1357 (patrón único por PFGE) y Rkp2038 (patrón por PFGE tipo Y) con CIM elevadas para ceftazidima que se

redujeron por el agregado de MPA, tuvieron *bla*_{IMP-1}. Además, la cepa Rkp2038 también portó *bla*_{DHA-1}, *ampR*, *bla*_{SHV-12} y *bla*_{TEM-1}, de modo similar a otras cepas con patrón por PFGE tipo Y. Se detectó CMY-2 para Rkp537 y Rkp859; de modo que la beta lactamasa se produjo en forma constitutiva. Las CIM de todas las cefalosporinas, excepto cefpiroma, contra Rkp524 fueron altas. Se estima que Rkp524 fue productor de beta lactamasa de clase C debido a que la cepa tuvo un elevado punto isoeléctrico (pI > 9) y la CIM de ceftazidima en combinación con ácido clavulánico, tazobactam y MPA comparado con ceftazidima sola permaneció sin cambios. No se detectaron por PCR CYM-2 y DHA-1, así como MIR-1/ACT-1 y ACC-1. Tampoco se detectaron BLEE para Rkp850, que tuvo TEM-1 y SHV-1. Las pruebas de conjugación demostraron que 9 de 12 cepas con patrón por PFGE tipo H resultaron en transconjugados productores de beta lactamasas que se seleccionaron en placas con 4 µg/ml de cefpodoxima o cefmetazol y 200 µ/ml de rifampicina. Se obtuvieron 3 transconjugados diferentes de Rkp2004, que es una cepa con patrón por PFGE tipo H. Uno tuvo *bla*_{DHA-1} sola, otro *bla*_{DHA-1} y *bla*_{SHV-12} y el tercero *bla*_{DHA-1}, *bla*_{SHV-12} y *bla*_{TEM-1}. Las CIM de cefmetazol contra estos transconjugados fueron 32 a 64 veces más altas que para la cepa de *E. coli* ML4905. La prueba de inducción de beta lactamasas para los transconjugados que recibieron sólo beta lactamasa DHA-1 de la cepa Rkp2004 fue positiva, pero no resultó así para los otros transconjugados que recibieron beta lactamasas DHA-1 y SHV-12 o TEM-1. Si bien los transconjugados de las cepas con patrón por PFGE tipo Y o de Rkp1676 tuvieron *bla*_{DHA-1}, las CIM de cefmetazol y cefoxitina contra estos transconjugados fueron similares a las de la cepa de *E. coli* ML4905. En la cepa Rkp1033 no se realizaron los experimentos de conjugación debido a la resistencia intrínseca a rifampicina. Los genes *bla*_{IMP-1} de Rkp2038 y Rkp1357 pudieron transferirse por separado. El gen *bla*_{CMY-2} de Rkp537 y Rkp859 también fue transferible. No se detectaron transconjugados a partir de Rkp850, Rkp625 o Rkp524.

Discusión y conclusión

Según los autores, en este estudio se aislaron 2 cepas productoras de beta lactamasas CMY-2 de diferentes hospitales y se encontró que estos clones difirieron entre sí por el análisis por PFGE. Cuarenta y una cepas productoras de beta lactamasas DHA-1 se aislaron de 5 instituciones. Según los investigadores, este es el primer informe del aislamiento de *K. pneumoniae* productora de DHA-1 en Japón. Respecto del hospital H, 28 pacientes presentaron infección por *K. pneumoniae* productora de beta lactamasas DHA-1 y SHV-12; aislamientos que tuvieron el mismo o similares patrones por PFGE. En el centro médico Y, 10 pacientes presentaron infección por *K. pneumoniae* productora de beta lactamasas DHA-1 y SHV-12, aislamientos con el mismo patrón por PFGE. Por ende, en estos 2 centros se detectaron infecciones nosocomiales debidas a cepas de *K. pneumoniae* productoras de beta lactamasas DHA-1 y SHV-12. Además, este ensayo fue el primero que informó en Japón la presencia de otras beta lactamasas del tipo AmpC codificadas por plásmidos. Los resultados sugieren que la cepa Rkp2038 del hospital Y adquirió un plásmido con un gen IMP-1. Previamente se comunicó que DHA-1 es una beta lactamasa inducible en la *K. pneumoniae*. En este estudio, 31 de los 41 aislamientos con DHA-1 (28 con patrón por PFGE tipo H, Rkp2013, Rkp2038 y Rkp625) tuvieron *ampR* corriente arriba del gen de la beta lactamasa DHA-1 y *ampR* no se detectó por PCR en los restantes 10 aislamientos (9 con patrón por PFGE denominado tipo Y más Rkp1676). La CIM de ceftazidima contra las cepas productoras de beta lactamasa DHA-1 sin *ampR* se redujo en combinación con ácido clavulánico pero no disminuyó en el caso de aislamientos productores de DHA-1 con *ampR*. La actividad inducible de ácido clavulánico contra la beta lactamasa DHA-1 contrarrestó el efecto inhibitorio del ácido clavulánico contra la beta lactamasa SHV-12. El tazobactam, que no tiene una actividad inducible contra AmpC y presentó actividad inhibitoria contra las beta lactamasas SHV-12 y DHA-1, redujo la CIM de ceftazidima contra todas las cepas productoras de beta lactamasas DHA-1 y SHV-12. En conclusión, los mecanismos de resistencia de 44 de 46 aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas y cefamicinas se debieron a la producción de BLEE o de beta lactamasas del tipo AmpC codificadas por plásmidos o metalobetalactamasas del tipo IMP-1. El mecanismo de los otros 2 aislamientos no fue identificado. Las beta lactamasas de clase A, B y C con actividad de amplio espectro proveyeron los mecanismos de resistencia a las cefalosporinas y cefamicinas en los aislamientos de *K. pneumoniae*. Estos resultados demuestran que es necesario minimizar la prevalencia de estas cepas resistentes debido a que se produciría un problema grave si estos microorganismos productores de beta lactamasas de amplio espectro aumentan en la práctica clínica.

Autoevaluación de Lectura

Entre los aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas y cefamicinas provenientes de hospitales de Japón, ¿qué tipo de beta lactamasa fue producido con mayor frecuencia?

- A. CMY-2.
- B. SHV-27.
- C. DHA-1.
- D. IMP-1.

[Respuesta Correcta](#)

DETERMINAN EL INDICE DE RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI FRENTE A DIVERSOS ANTIBIOTICOS

Winnipeg, Canadá

Los índices de resistencia son mayores entre cepas de *E. coli* provenientes de pacientes de los EE.UU. en comparación con las muestras de Canadá. Sin embargo, existe variabilidad geográfica considerable.

International Journal of Antimicrobial Agents 27(6): 468-475, Jun 2006

Autores:

Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Manitoba

Título original:

Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* Outpatient Urinary Isolates: Final Results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA)

Título en castellano:

Resistencia frente a Antibióticos de Cepas de *Escherichia coli* de Pacientes Ambulatorios con Infección Urinaria: Resultados Finales del North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA)

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU), cistitis y pielonefritis, son algunos de los motivos de consulta más frecuentes. Se considera que *E. coli* es el patógeno más importante como agente etiológico de estas afecciones. La combinación de trimetoprima/sulfametoxazol (T/S) representa el tratamiento de elección para las ITU en mujeres adultas sanas cuando la resistencia de *E. coli* se encuentra por debajo del 10% a 20%. Sin embargo, en la mayoría de las regiones de los EE.UU., actualmente la resistencia supera este porcentaje, una situación que parece indicar que en el futuro cercano la terapia de primera línea incluirá otros antibacterianos, por ejemplo, nitrofurantoina o fluoroquinolonas. No obstante, el conocimiento de las características epidemiológicas en un determinado momento y en una región específica es fundamental para la elección empírica del tratamiento óptimo. El objetivo del estudio *North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance* (NAUTICA) consistió en determinar la susceptibilidad a antibióticos de cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con ITU en diversas regiones de los EE.UU. y Canadá.

Materiales y métodos

La investigación NAUTICA fue un trabajo de vigilancia en el que participaron 40 centros (30 de los EE.UU. y 10 de Canadá) entre 2003 y 2004. No se conoció si las cepas de *E. coli* provenían de

pacientes con infección urinaria sintomática o asintomática. Las muestras se transportaron al laboratorio coordinador en Winnipeg, Canadá, en donde se efectuó la tipificación y el estudio de susceptibilidad a antibióticos. Se dispuso de información demográfica esencial para cada muestra y se utilizaron los medios de cultivo correspondientes para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) de ampicilina, T/S, nitrofurantoina, ciprofloxacina y levofloxacina con los estándares del Comité Nacional para Laboratorio Clínico. Se consideró resistencia cuando se observó crecimiento bacteriano en presencia de concentraciones iguales o mayores a los 32 µg/ml, 4 µg/ml, 128 µg/ml, 4 µg/ml y 8 µg/ml, respectivamente.

Resultados

Los pacientes fueron clasificados según la edad en 4 grupos: igual o inferior a 14 años, de 15 a 50 años, de 51 a 64 años y de 65 años o más. El 79.4% de la cohorte fue de sexo femenino; la media de edad fue de 48.1 años. El 75.5% de las cepas analizadas (n = 1 142) perteneció a pacientes oriundos de los EE.UU.

El índice global de resistencia fue del 37.7% frente a ampicilina, del 21.3% frente a T/S, del 1.1% para nitrofurantoina y del 5.5% y 5.1% para ciprofloxacina y levofloxacina, respectivamente. En todos los casos, los índices de resistencia fueron mayores para las cepas provenientes de pacientes de los EE.UU., en comparación con sujetos de Canadá: ampicilina, 39.3% y 33%; T/S, 22.6% y 17.7%; ciprofloxacina, 6.8% y 1.1%; levofloxacina, 6.4% y 0.7% y nitrofurantoina, 1.4% y 0% ($p < 0.05$). La resistencia frente a fluoroquinolonas fue mayor en participantes de edad avanzada (65 años o más) y en los centros de los EE.UU.; en cambio, no se constató relación entre estos parámetros para ampicilina, T/S o nitrofurantoina.

La mayoría de las cepas de *E. coli* resistentes a ampicilina presentaron una CIM muy alta, de 128 µg/ml o superior; lo mismo sucedió en el caso de cepas resistentes a T/S que, en su mayoría, tuvieron CIM de 64 µg/ml o más. Respecto de la resistencia a las fluoroquinolonas, la CIM fue de 16 µg/ml o mayor, mientras que para la nitrofurantoina (aunque los casos fueron pocos) la mayoría mostró CIM de 128 a 256 µg/ml.

Las cepas de *E. coli* resistentes a ampicilina fueron, con mayor frecuencia, resistentes a T/S, a las fluoroquinolonas y a nitrofurantoina. Un patrón bastante semejante se observó con las cepas resistentes a T/S. Por su parte, el 80.6% de las cepas resistentes a ciprofloxacina también fue resistente a ampicilina y el 66.1% también lo fue frente a T/S. Aunque se observaron pocas cepas con resistencia a nitrofurantoina, éstas fueron resistentes a T/S el 75% de las veces, resistentes a ampicilina el 100% del tiempo y el 50% también a fluoroquinolonas. Las cepas con resistencia a múltiples antibióticos (resistentes a 2 o más drogas) con mayor frecuencia fueron resistentes a fluoroquinolonas y a nitrofurantoina (en comparación con las cepas salvajes). La comparación de los distintos fenotipos de *E. coli* obtenidos de pacientes de los EE.UU. y de Canadá reveló que *E. coli* del primer país presentó reactividad cruzada con mayor probabilidad frente a fluoroquinolonas y nitrofurantoina.

En términos de variabilidad geográfica se comprobó que la resistencia para ampicilina varió entre un 31% en South Atlantic hasta 54.4% en las regiones montañosas. Asimismo, la resistencia a T/S se encontró entre un 15.4% en West North Central y 42.4% en West South Central. La resistencia a fluoroquinolonas también fue sustancialmente variable: de 2.9% y 1.9% para ciprofloxacina y levofloxacina en las regiones montañosas hasta 20.3% para ambos fármacos en West South Central. La resistencia a nitrofurantoina fue del 0% en South Atlantic a 5.1% en West South Central.

En los centros de Canadá también se constató variabilidad sustancial en los índices de resistencia para cada antibiótico. La resistencia frente a ampicilina se encontró entre 22% en Québec y 51.5% en Manitoba; la resistencia para T/S fue de 6.4% en New Brunswick a 48.5% en Manitoba, mientras que la falta de sensibilidad frente a ciprofloxacina y levofloxacina varió entre 0% en Alberta, Manitoba y Nova Scotia, entre otros estados, hasta un 3.4% y un 3.1%, respectivamente, en British Columbia. En todas las provincias de Canadá, la resistencia frente a nitrofurantoina fue del 0%.

Discusión

El estudio NAUTICA es una investigación de vigilancia en marcha en los EE.UU. para determinar el índice de resistencia de patógenos causales de ITU en pacientes ambulatorios. Si bien brinda información sobre niños de 14 años o menos y de mujeres posmenopáusicas de 51 a 64 años, la mayoría de las cepas se obtuvo de mujeres sanas premenopáusicas (38.5% de los casos) y de mujeres de 65 años o más (24.5% de las muestras).

En conjunto, se detectó un índice de resistencia del 37.7% frente a ampicilina y de 21.3% frente a T/S, en coincidencia con resultados de estudios anteriores que sugirieron que la resistencia se encontraba en aumento en los EE.UU. En cambio, el índice de resistencia frente a nitrofurantoina fue del 1.1%, una cifra baja a pesar del amplio uso del fármaco. Sin embargo, señalan los autores, debe recordarse que en comparación con las fluoroquinolonas, la nitrofurantoina se asocia con menor índice de curación y con mayor incidencia de efectos adversos en pacientes con cistitis aguda. Los índices de resistencia encontrados para ciprofloxacina y levofloxacina (5.5% y 5.1%, respectivamente) también coinciden con los de trabajos previos y sugieren que estos fármacos deben utilizarse cuidadosamente para que los valores no se eleven más aún. Las cepas que se analizaron en este trabajo se obtuvieron esencialmente de pacientes con infecciones en recidiva o con ITU recurrente; con menor frecuencia provinieron de sujetos con ITU aguda no complicada. Habitualmente, el médico general trata a estos últimos e indica tratamiento empírico y no solicita muestra para cultivo, acorde con las recomendaciones vigentes que establecen que, en mujeres jóvenes sanas y premenopáusicas con cistitis aguda, no es necesario realizar cultivo de orina. Por su parte, muchos de los pacientes ambulatorios que efectúan cultivo presentan infección urinaria complicada, un fenómeno avalado por el elevado porcentaje de hombres y de pacientes de 65 años o más. Por ende, añaden los expertos, los datos obtenidos en esta investigación no son completamente aplicables a las pacientes jóvenes con ITU, habitualmente asistidas en consultorio sino más bien a sujetos de más edad, quienes con mayor probabilidad presentan infección grave. Una de las limitaciones principales de los grandes estudios multicéntricos de vigilancia es que se dispone de poca información demográfica de los sujetos; por ejemplo, en este trabajo, no se conoció con precisión si las muestras eran de pacientes con ITU sintomática superior o inferior o de sujetos con bacteriuria asintomática. Una observación interesante señala las diferencias en los índices de resistencia entre Canadá y los EE.UU: la frecuencia de resistencia para ampicilina, T/S, nitrofurantoina y fluoroquinolonas fue inferior en el primer país. Además, como se indicó en trabajos previos, la edad, el sexo y la localización geográfica influyeron en el índice de resistencia de las cepas de *E. coli* para los antibióticos evaluados. En esta oportunidad, la resistencia a fluoroquinolonas fue mayor en los pacientes de edad avanzada. Aunque se requieren estudios con mayor número de cepas para cada región, es importante que el profesional esté al tanto de las diferencias en los índices de resistencia antes de indicar tratamiento empírico, porque cuando se trata una ITU causada por un germen resistente, la probabilidad de fracaso terapéutico es más alta.

En conclusión, la mayor incidencia de cepas de *E. coli* resistentes a ampicilina y T/S merece reconsiderar los tratamientos de primera y segunda línea en ITU. Los hallazgos también indican que el uso de fluoroquinolonas debe ser prudente para que el problema de resistencia no sea mayor. Aunque el índice de resistencia a nitrofurantoina aún es bajo, esta opción no es la más recomendable en pacientes con cistitis aguda.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el antibiótico con mayor índice de resistencia para *E. coli* en los EE.UU. y Canadá?

- A. Ampicilina.
- B. Nitrofurantoina.
- C. Ciprofloxacina.
- D. Trimetoprima/sulfametoxazol.

[Respuesta Correcta](#)