



La Gaceta
de Infectología y
Microbiología Clínica
Latinoamericana

lagacetainfomicro@yahoo.com.ar

Casellas, José María	Director
Farinati, Alicia	Vice Directora
Tomé, Gabriella	Secretaria de Redacción
Ramón Pardo, Pilar	Coordinadora OPS
Sosa, Aníbal	Asesor Independiente
Schmunis, Gabriel	Asesor Independiente

COMITÉ EDITOR

Amábile Cuevas, Carlos	México	López, Eduardo	Argentina
Arbo, Antonio	Paraguay	Lovesio, Carlos	Argentina
Baez, Eugenio	Paraguay	Medina, Julio	Uruguay
Basualdo, Wilma	Paraguay	Mejía, Carlos	Guatemala
Bavestrello, Luis	Chile	Morejón, Moisés	Cuba
Benetucci, Jorge	Argentina	Pasterán, Fernando	Argentina
Carballal, Guadalupe	Argentina	Prado, Valeria	Chile
Cimerman, Sergio	Brasil	Rodriguez Noriega, Eduardo	México
Clara, Liliana	Argentina	Rossi, Flavia	Brasil
Correa, Humberto	Uruguay	Saéz Llorens, Xavier	Panamá
Fay, Oscar	Argentina	Sánchez, Jacqueline	Rep. Dominicana
Feris Iglesias, Jesús	Rep. Dominicana	Savio, Eduardo	Uruguay
Galiana, Antonio	Uruguay	Trigoso, Christian	Bolivia
Guzmán, Manuel	Venezuela	Vasconcellos, Hélio	Brasil
Istúriz, Raúl	Venezuela	Vesga, Omar	Colombia
Levy Hara, Gabriel	Argentina	Villegas, María Virginia	Colombia
Lopardo, Gustavo	Argentina	Zurita, Jeannete	Ecuador
Lopardo, Horacio	Argentina		

Fotografía de la portada: "Mañanas microbiológicas"
Autor: Gabriela Tomé.

TEMARIO**EDITORIAL**

Control de infecciones bacterianas durante el embarazo: ¿mito o realidad? _____ Pág. 1
Alicia Farinati

ACTUALIZACIONES

Meningitis bacteriana en pediatría. _____ Pág. 4
Kathia Luciani, Magda I. Rojas Bonilla y Xavier Sáez-Llorens

Género *Helicobacter*: un grupo bacteriano en expansión, con características zoonóticas. _____ Pág. 11
Heriberto Fernández

Actualización en prostatitis bacterianas. _____ Pág. 21
José María Casellas, Gabriel Levy Hara

TRABAJOS ORIGINALES

Resistencia transferible a quinolonas en enterobacterias productoras de BLEE en un hospital pediátrico del Uruguay. _____ Pág. 29
Virginia García-Fulgueiras, Inés Bado, María Inés Mota, Luciana Robino, Nicolás F. Cordeiro, Adriana Varela, Gabriela Algorta, Gabriel Gutkind, Juan A. Ayala y Rafael Vignoli

Evaluación de una estrategia para el diagnóstico precoz de tuberculosis multiresistente en la Provincia de Santa Fe, Argentina. _____ Pág. 38
Gilli María I.; Fajardo Sandra C.; Ballerini Viviana A.; Pellegrini C; Imaz S; Salvadores Bernardo, Laboratorios municipales y provinciales integrantes de la red de TBC del nodo Rosario.

Complicaciones obstétricas y transmisión vertical en el embarazo de la mujer VIH positiva en el Hospital Roosevelt, Guatemala, durante el año 2010. _____ Pág. 43
Claudia Pérez, Ana Gabriela Rodas, María Eugenia Luarte, Guillermo Villatoro, Carlos Mejía

CASO CLINICO

Neumonía necrotizante por CA-MRSA en posoperatorio de cesárea. _____ Pág. 51
Ramos Agñel, Sánchez Pablo, Ugolini Antonella, Managó Martín, Lovesio Luciano, Capitaine Funes Carlos, Lovesio Carlos, Borda Noem, Misto Claudia, Casabonne Cecilia, Rodolfo Notario, José María Casellas

REVISTA DE REVISTAS _____ Pág. 55

PROXIMOS CONGRESOS _____ Pág. 59

EDITORIAL

Control de infecciones bacterianas durante el embarazo: ¿mito o realidad?

Alicia Farinati

Profesora Titular y Emérita de la Cátedra de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

<mailto:farinati@fibertel.com.ar>



Summary

“Bacterial infections control during pregnancy: ¿myth or reality?”

A functional health system is a necessary part of efforts to achieve congenital and perinatal infections reduction in developing countries but there are little efforts to control bacterial congenital infections except the syphilis and HIV. Other bacterial ITS, endogenous common tract genital infections like bacterial vaginosis, *Streptococcus agalactiae* colonization, and other infectious problems that affect pregnancy with repercussion to fetal behavior (Listeriosis, *Coxiella burnetti*, *Chlamydophila abortus*) are not taken into account. Despite the guides and recommendations about control of pregnant women the situation has little changes. Considering this epidemiological scenario, it is important to educate the population, and to conduct an epidemiological study in all areas to diminish congenital infections with high impacts in public health.

Keywords: bacterial infections, pregnancy, congenital bacterial infections.

Palabras claves: infecciones bacterianas, embarazo, infecciones bacterianas congénitas.

Cuando una mujer embarazada adquiere una infección, el feto puede infectarse por vía ascendente o transplacentaria. Ya sabemos que, de acuerdo al período de la gestación, estas infecciones pueden provocar: abortos, malformaciones congénitas, infecciones asintomáticas y sintomáticas.

En general, las infecciones primarias durante el embarazo son sustancialmente más perjudiciales que las reinfecciones o reactivaciones de infección. Asimismo, las infecciones contraídas a una edad gestacional menor tienden a conducir a infecciones más graves.

Los agentes etiológicos son múltiples y las consecuencias variables pero siempre, es importante destacarlo, constituyen un problema tanto a nivel anímico personal como lo es el de la madre y la familia del afectado, como a nivel social y

económico que compromete a todo el sistema de salud.

Muchas veces las infecciones congénitas y perinatales quedan en el marco de una definición y frente a las cuales se ensayan técnicas de diagnóstico y terapias con resultados no siempre satisfactorios. En Latinoamérica se han emprendido campañas para tratar de controlarlas y la mayor parte de las mismas están enfocadas a la transmisión materno fetal del VIH/SIDA y a la sífilis congénita.

Las autoridades de salud pública, expertos en infecciones de transmisión sexual y profesionales de salud familiar, se comprometieron en el 2009 a eliminar la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis congénita en América Latina y el Caribe para el año 2015.

Este compromiso es parte de la iniciativa regional para dicha eliminación y fue presentada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y sus socios, en el contexto del V Foro Latinoamericano y del Caribe en VIH/SIDA en Infecciones de Transmisión Sexual (ITS).

Algunos países de la Región han realizado progresos significativos mientras que en otros persisten brechas importantes. En promedio, solamente el 46% de las mujeres embarazadas en la región es tamizada para el VIH y de las que resultan positivas el 54% recibe medicación antirretroviral para evitar la transmisión a sus hijos. En cuanto a la sífilis, no se dispone muchas veces de datos confiables, pero la mayoría de los países de la región reportan tasas de prevalencia de sífilis materna inferiores al 5%, aunque algunas poblaciones notifican tasas de hasta el 14%.

Sin embargo, a pesar de la edición de Guías de Diagnóstico y Tratamiento, el problema continúa y en algunas regiones hasta se han incrementado las ITS particularmente en lo que se refiere a la sífilis. No nos olvidemos que todas estas infecciones están ligadas a la conducta humana. Esto, unido al carácter asintomático que pueden presentar, las hace de difícil manejo y control. Otras ITS bacterianas importantes durante la gestación son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Ambas son capaces de provocar oftalmía severa en el neonato y la segunda también cuadros respiratorios tempranos y tardíos. Se la ha asociado también con abortos si se adquiere en los primeros meses del embarazo.

Las otras infecciones bacterianas congénitas son lamentablemente tenidas muy poco en cuenta. El mejor ejemplo lo constituye *Streptococcus agalactiae*. Existen normas y guías para su manejo en la mujer embarazada que se actualizan periódicamente de acuerdo con las evidencias registradas. Sin embargo, pocos son los países que las cumplen o las siguen adecuadamente. A veces se arguye que las normas parten del CDC de EEUU y que en dicho país hay mayor prevalencia. Esta costumbre de eludir un cumplimiento por argumentos no comprobados, es casi una norma en nuestra sociedad. Cuando se investiga y se efectúan estudios controlados de prevalencia se cae en la cuenta que las cifras son similares a las que registran otros países. En la Argentina hubo necesidad de dictar una ley para que el cumplimiento tuviera lugar!!!! Creemos que esto no debería ser necesario y que la responsabilidad médica y la salud de los recién nacidos se antepusiera a cualquier otro factor, entre ellos al

económico. Hoy podemos decir que la sepsis neonatal debido a dicha bacteria ha disminuido en forma global según datos recogidos en diferentes Congresos.

Las infecciones maternas que podrían afectar al feto pueden diagnosticarse cuando los recursos están disponibles. Dado que en muchas circunstancias, las infecciones son asintomáticas, su diagnóstico depende de métodos de tamizaje eficaces y muchas veces falta saber el valor del costo-beneficio si se implementara en forma sistemática durante el embarazo.

Hay otras infecciones bacterianas que puede adquirir la madre y que ponen en riesgo la salud fetal y/o del recién nacido como la listeriosis, que se puede transmitir a través de los alimentos y causar enfermedades graves y se suele asociar a causas predisponentes. A pesar de la ubicuidad de *Listeria monocytogenes* la tasa de enfermedad es baja. En EEUU se hacen campañas en inglés y en castellano para advertir a las embarazadas sobre el riesgo de adquirir la bacteria a través de los alimentos, particularmente los lácteos.

Hay bacterias menos conocidas y responsables de zoonosis que pueden afectar al feto cuando la madre se infecta: *Chlamydophila abortus* que causa aborto enzoótico en ovejas. Coloniza la placenta de los animales y se adquiere al manipular la misma o el cuero de animales muertos. Se han descrito consecuencias severas en las mujeres embarazadas a tal punto que en zonas rurales de Inglaterra y de Escocia se advierte sobre este problema con campañas periódicas.

La fiebre Q es otra infección que puede ser adquirida mediante aerosoles a partir de la placenta y/o líquido amniótico, orina y carcasas de animales infectados. Está causada por *Coxiella burnetii*, que también es una bacteria intracelular obligada y puede ser devastadora.

El contacto con ovejas que abortan o corderos mortinatos ponen en riesgo a la mujer embarazada. ¿Qué ocurre en nuestro medio donde existen poblaciones muy grandes de ovejas? Creemos que faltan datos. Es posible que existan y pasen desapercibidas ya que los síntomas están ausentes o pueden ser similares a los de una influenza o simplemente un cuadro de resfriado severo.

No corresponde decir NO tenemos esas enfermedades si no se las investiga. La mujer embarazada es particularmente susceptible a las mismas y el riesgo de perjudicar al feto, su viabilidad y su integridad son muy grandes.

Recordemos que el feto puede ser afectado no solo mediante la transmisión directa del agente, sino

también indirectamente por las consecuencias de infección materna, tales como nacimiento de pretérmino o retraso del crecimiento intrauterino (IUGR). Esto es lo que ocurre con la vaginosis bacteriana. Es una infección endógena del tracto genital inferior fácilmente detectable, que afecta a un gran número de mujeres en edad reproductiva. Cuando afecta a la mujer gestante en el primer trimestre puede originar abortos y luego en un embarazo más avanzado, rotura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino y nacimiento de niños de bajo peso con el riesgo que ello implica para la salud del feto o del recién nacido.

Es necesario, además de la edición de Guías, educar a la población con campañas bien dirigidas y atractivas que sean capaces de convencer. Los obstetras deben orientar adecuadamente a las pacientes antes de su embarazo sugiriendo el control periódico, prevención de las infecciones prevenibles con vacunas y efectuar los estudios necesarios para la detección de las infecciones que puedan afectar al bienestar fetal.

ASAIGO-ITS promueve el desarrollo de consultorios de atención prenatal y control de infecciones desde

hace varios años. De a poco se va tomando conciencia de este problema aunque se tropieza muchas veces con problemas burocráticos.

Me gustó, y transcribo lo que a través de ProMED se difundió recientemente a raíz de numerosas infecciones derivadas de mordeduras de ratas en la India:

Existen ocurrencias que debieran ser inadmisibles bien entrado el Siglo 21. Por un lado, una enorme potencia económica en el mundo, capaz de construir armamento atómico y con un elevado desarrollo tecnológico; y por otro lado, con facilidades de salud que de tales solo llevan el nombre. Cabe preguntarse entonces, ¿Cuáles son las prioridades de quienes dicen representar la ciudadanía y gobiernan un país? ¿Acaso el bien máspreciado de una sociedad no es su gente? ¿Entonces, por qué no ofrecerles servicios de salud dignos?

¿Qué esperamos?

Bibliografía sugerida

General

- Jamieson DJ, Theiler RN, y Rasmussen SA Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006 Nov;12(11):1638-43
- Galban E y Benzaken AS. DST – J bras Doenças Sex Transm 2007; 19: 166-172
- Hussein J, Mavalankar DV, Sharma S y D'Ambruso L. A review of health system infection control measures in developing countries: what can be learned to reduce maternal mortality. *Global Health* 2011; 7:14
- Gutiérrez LJ. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:7-20

Listeriosis

- Noriega LMR et al. *Rev. chil. infectol.* [online]. 2008; 25: 342-349.
- Gillespie IA, Mook P, Little CL, Grant KA, McLauchlin J. *H Euro Surveill.* 2010; 15:7-16. [Medline].

Vaginosis bacteriana

- Allsworth JE y Peipert JF. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:113.e1-6.
- Hillier SL y cols. *New Eng J Med* 1995, 333:1737-1742
- Hendler I, Andrews WW, Carey CJ, Klebanoff MA. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:488.e1-5.

Chlamydia trachomatis y *Neisseria gonorrhoeae*

- Farinati AE. *FASGO XXI*, Educación a distancia, módulo 2 – 2008-2009 www.fasgo.org.ar/index

Chlamydia abortus

- Entrican G, Buxton D, Longbottom D. *The Royal Society of Medicine* 2001; 94: 273-277.

Coxiella burnetti

- Roca B. *An. Med. Interna* 2007; 24: 558-560
<http://dx.doi.org/10.4321/>

Streptococcus agalactiae

- Andreu y cols. *Enferm. Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:174-179
- Morbidity and Mortality Weekly Report 2010 / 59 / RR-10
www.cdc.gov/mmwr

ACTUALIZACIONES

Meningitis bacteriana en pediatría

Kathia Luciani¹, Magda Ivonne Rojas Bonilla¹ y Xavier Sáez-Llorens²

1. Infectóloga Pediatra, Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera, CSS de Panamá

2. Profesor de Pediatría y Jefe de Infectología Pediátrica, Hospital del Niño de Panamá

<mailto:xsaezll@cwpanama.net>



Summary:

Bacterial meningitis in pediatrics

The epidemiology of bacterial meningitis (BM) has changed in the last 2 decades owing to the ability of conjugated vaccines first vs. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and later on against *Streptococcus pneumoniae*. However at present few Latin American countries have included pneumococci vaccines particularly conjugated ones in their national fixtures. Nowadays group B streptococci and coliforms are predominant at the neonatal period while in children older than 3 months 2/3 cases are due to meningococci and pneumococci. In most cases BM is a consequence of nasopharynx colonization and is complicated by compounds of the bacterial cell wall free in the subarachnoid space which are responsible of an important inflammatory response. It is not simple to distinguish among BM and aseptic meningitis. Classic tests (gram, bacterial antigens, PCR, WBC count as levels of glucose or proteins) and not always discriminating. A score called "*Meningites*" showed high susceptibility and sensitivity and is based on: gram stain; seizures; purpura; toxic signs as irritability or lethargy; proteins in CSF > 50 mg/dl; procalcitonin > 0.5 ng/ml. **Antimicrobial Treatment:** Antimicrobials (ATM) should be bactericidal. MIC and possible MBC's should be known. Concentrations of ATM in CSF should be of 10 times the MIC for the etiological agent. Level of inflammation, protein binding and lipophilia of ATM should be considered. Penicillin resistance is growing in LA. In neonatal meningitis ampicillin-gentamicin is preferred while in children ceftriaxone or meropenem are preferred. Both for *Listeria monocytogenes* and *Streptococcus agalactiae* ampicillin-gentamicin could be used. Emphasis in improving vaccination is very important.

Keywords: bacterial meningitis, epidemiology, diagnoses treatment

Palabras clave: meningitis bacteriana, epidemiología, diagnóstico-tratamiento

Introducción

La meningitis bacteriana es una inflamación de las meninges en respuesta a bacterias o productos bacterianos. La presentación clínica, evolución y pronóstico dependen de factores propios del huésped, del agente etiológico, del inicio oportuno de terapia antimicrobiana y de las medidas de soporte. Continúa siendo una enfermedad importante de distribución mundial y es una causa mayor y sustancial de mortalidad y morbilidad en países en desarrollo, con una mortalidad tan alta como 30-50%.^{1,2}

La Epidemiología cambiante de la meningitis bacteriana

La epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado en las últimas 2 décadas gracias a la distribución mundial de vacunas conjugadas; primero contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (1987) y luego contra *Streptococcus pneumoniae* (2000).

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) era, hace 2 décadas, responsable del 60-70% de todos los casos de meningitis. Gracias a la introducción de la vacuna conjugada contra Hib, la incidencia de meningitis bacteriana ha disminuido significativamente. De acuerdo a datos del CDC la incidencia de meningitis por Hib descendió en un 95% desde 1987 hasta 1993 en menores de 5 años y en un 97% para el año 1997.

El primer país de la región en introducir la vacuna fue Uruguay en 1996 seguido de Chile. Para el año 2004, el 90% de los recién nacidos de América Latina nacieron en países que incluían la vacuna en sus programas nacionales de inmunización.³

Con la introducción de la vacuna contra neumococo en los calendarios de vacunación, la incidencia global de infecciones invasivas por neumococos y meningitis bacteriana ha disminuido en todas las edades, incluyendo niños no inmunizados y adultos, gracias a la inmunidad de rebaño. En Estados Unidos, la introducción de la vacuna heptavalente neumocócica conjugada ha reducido en más de un 69% el número de casos de enfermedad invasora en menores de dos años. Hasta la fecha, pocos países de América Latina han introducido la vacuna contra neumococos en sus esquemas nacionales de inmunización.

En los países que desafortunadamente no han introducido las vacunas conjugadas a sus esquemas, la carga de enfermedad sigue siendo elevada. Un estudio realizado en Gaborone, Botswana, durante el período del 1 de Enero 2000 al 31 de Mayo 2008, demostró que aunque

Streptococcus pneumoniae era el microorganismo bacteriano más común de forma global, *Haemophilus influenzae* fue el organismo más frecuente en los menores de 5 años de edad, con un 55% de frecuencia.¹

En la actualidad, los estreptococos del Grupo B y las bacterias gram-negativas coliformes son los gérmenes que predominan en el período neonatal, mientras que en el lactante mayor de tres meses, los neumococos y meningococos (ambos causando más de 2/3 de los casos) son los más frecuentes. La incidencia de meningitis por meningococos y por neumococos en niños menores de 5 años de edad, oscila entre 4-5 casos por 100,000 y 2-3 casos por 100,000, respectivamente.

Patogénesis

El desarrollo de la enfermedad, en la gran mayoría de los casos, empieza por la colonización de la nasofaringe. Los meningococos, neumococos y Hib colonizan las mucosas de 5-40% de niños pequeños en algún momento. Posterior a la colonización, estos patógenos bacterianos invaden y penetran al torrente sanguíneo, donde se replican, atraviesan la barrera hematoencefálica y alcanzan el espacio subaracnoideo donde, debido a la insuficiente actividad opsonic-fagocítica, se multiplican rápidamente y liberan componentes pro-inflamatorios de la pared o membrana celular (lipopolisacárido, ácido lipoteicoico, peptidoglicano, toxinas bacterianas). Subsecuentemente, se produce una importante respuesta inflamatoria mediada por citocinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, interferón- γ , proteína inflamatoria de los macrófagos, factor de crecimiento transformante- β y factor de necrosis tumoral α) que conlleva a alteraciones hemodinámicas e isquémicas en el cerebro, lo que en última instancia puede provocar la muerte o secuelas neurológicas severas.

La infección bacteriana de los espacios leptomeníngeos también se puede producir por un foco a distancia a través del torrente sanguíneo o por la invasión directa de un foco contiguo, como en el caso de la otitis media aguda, infección de los senos paranasales o mastoides, fracturas de los senos paranasales, traumatismo craneal, así como en sujetos con fístulas dermoides y mielomeningocele. La meningitis bacteriana puede también ser consecuencia de procedimientos neuroquirúrgicos o de anestesia espinal.

Decisiones clínicas para evaluar meningitis en niños

Distincuir entre meningitis bacteriana y aséptica en el Cuarto de Urgencias puede ayudar a limitar el uso innecesario de antimicrobianos y las admisiones al hospital.

Debido al riesgo de consecuencias severas, cuando hay un atraso en la administración de antimicrobianos en los casos de meningitis bacteriana, cualquier herramienta diagnóstica debe lograr una sensibilidad cercana al 100%⁴

El diagnóstico de meningitis bacteriana se basa en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), obtenido por punción lumbar.⁵ El cultivo del LCR es positivo en un 70-85% de los pacientes que no han recibido antimicrobianos parenterales previamente.

La tinción de Gram permite una rápida y exacta identificación del agente etiológico en un 60-90% de los pacientes con meningitis adquirida en la comunidad con una especificidad > 97%. La posibilidad de tener un resultado positivo en la tinción de Gram depende del agente causal de la meningitis: *Streptococcus pneumoniae* 90%, *Haemophilus influenzae* 85%, *Neisseria meningitidis* 75%, bacterias coliformes 50% y *Listeria monocytogenes* 35%.⁵

Ningún criterio clínico utilizado de forma aislada ofrece óptima sensibilidad y especificidad para distinguir entre meningitis bacteriana o aséptica. Ningún criterio de laboratorio aislado (tinción de Gram, test de antígenos bacterianos, proteína C-reactiva, conteo de glóbulos blancos, conteo de neutrófilos o niveles de proteínas o glucosa en LCR) ofrece tampoco 100% de certeza en la discriminación. Por tanto, una combinación de criterios clínicos y laboratoriales, brinda la mejor aproximación al diagnóstico etiológico.⁴

Se han propuesto, sin embargo, algunos parámetros que permiten identificar a pacientes con muy bajo riesgo de padecer meningitis bacteriana al momento de su atención inicial, de forma tal que se pueda seleccionar al paciente con pleocitosis en LCR que pueda ser manejado con seguridad de forma ambulatoria.²

El "score" de meningitis bacteriana (BMS) fue modificado añadiendo a los parámetros clínicos, parámetros de laboratorio para mejorar la sensibilidad. Esta modificación recomendaba el uso de antimicrobianos y la hospitalización en niños con meningitis y presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios: convulsiones, apariencia "tóxica" (irritabilidad, letargia, llenado capilar prolongado), púrpura, tinción positiva en el Gram, procalcitonina de más de 0.5 ng/ml o proteínas mayores a 50 mg/dl en LCR. Esta modificación se le llamó "Meningites"

y obtuvo una sensibilidad del 100% en los sets de derivación y validación interna (95 CI 78-100 y 65-100, respectivamente) y una especificidad de 62% y 51% respectivamente⁴. (Tabla 1). Estos sistemas de puntuación y de evaluación de riesgo necesitan más validación para así utilizarlos ampliamente en los Cuartos de Urgencia.

Presentación clínica de la meningitis bacteriana

La presentación clínica depende en gran parte de la edad del paciente y del tiempo de evolución de la enfermedad. En el neonato, los síntomas son indiferenciables de la sepsis: hipoactividad, irritabilidad, sensorio fluctuante, rechazo del alimento, apnea recurrente, crisis de cianosis, alteraciones en la piel, ictericia y distensión abdominal. El 45% de los pacientes va a presentar convulsiones y el 50% fiebre. El abombamiento de la fontanela es un hallazgo tardío y generalmente denota presencia de hidrocefalia.

En el lactante, los síntomas más frecuentes son fiebre alta, irritabilidad con llanto inconsolable, rechazo de la vía oral, vómitos, diarrea, sensorio fluctuante, falta de contacto visual y, en casos más avanzados, obnubilación y coma. El 25% de los pacientes presenta historia de convulsiones antes de admitirse al hospital y otro 25% las desarrolla posteriormente. Los signos meníngeos en esta población son más difíciles de valorar.⁶

Los niños mayores presentan fiebre, vómitos que pueden ser en proyectil, fotofobia, alteración del comportamiento, confusión, cefalea, desorientación, convulsiones y generalmente signos meníngeos. Ciertos hallazgos clínicos orientan a etiologías específicas como, por ejemplo, petequias o púrpuras en infección meningocócica. No obstante, la infección por Hib o neumococo también raramente pueden presentarlas.⁶

Factores pronóstico y secuelas en niños con meningitis bacteriana

El status en la Escala de Coma de Glasgow (ECG) es el elemento más importante para indicar la gravedad en los pacientes con meningitis y la probabilidad de morir o desarrollar secuelas neurológicas o auditivas.⁷

En un estudio retrospectivo, realizado en Francia, 89 niños fueron diagnosticados con meningitis bacteriana (pacientes entre 1 mes y 15 años) entre 1990-1999 y se identificaron como factores de buen pronóstico: ausencia de convulsiones, ausencia de distrés respiratorio, ECG > 12, plaquetas > 150,000,

leucocitos > 5,000, neutrófilos > 1,500 y no necesidad de ventilación mecánica⁸.

El bajo peso severo al nacer aumentó la mortalidad por meningitis bacteriana aproximadamente en 6 veces. Este resultado es similar al aumento de 5.22 veces en la mortalidad en pacientes de bajo peso severo que se describe en el sarampión. El bajo peso moderado aumenta las tasas de fatalidad 2.55 veces e inclusive el bajo peso leve dobla el riesgo de mortalidad por meningitis bacteriana (OR 1.98), como en neumonía (OR 2.01) y malaria (OR 2.12).²

De las causas post-natales identificables de pérdida de la audición severa en los niños, la meningitis continúa siendo la causa más común y su ocurrencia es en el 6-20% de los pacientes afectados. La bacteria y/o el exudado inflamatorio entra a la cóclea desde el espacio subaracnoideo a través del acueducto coclear, sigue su recorrido a través del hueso petroso desde la superficie de la fosa posterior y acaba lateralmente en la escala timpánica cercano a la membrana redonda. Esta diseminación a la cóclea ocurre rápidamente dentro de pocas horas de hacer el diagnóstico de meningitis y a *Streptococcus pneumoniae* se le ha atribuido el mayor daño de este sistema.⁹

La función vestibular y el balance también se ve comprometida en niños con daños profundos de pérdidas auditivas sensori-neurales secundarias a meningitis bacteriana.¹⁰

Tratamiento antimicrobiano

El éxito en el tratamiento de la meningitis bacteriana depende del inicio temprano del régimen antimicrobiano empírico apropiado, así como del uso oportuno y eficaz de las medidas de soporte.¹¹

La elección empírica inicial de los antimicrobianos debe considerar la edad y los factores de riesgo del paciente, antecedentes de vacunación y la epidemiología local.

Deben seleccionarse antimicrobianos bactericidas que alcancen concentraciones en el líquido cefalorraquídeo un mínimo de 10 veces la concentración inhibitoria mínima para el agente etiológico aislado. La capacidad que tienen los antimicrobianos de penetrar la barrera hematoencefálica depende de sus propiedades lipofílicas, así como del peso molecular, unión a proteínas plasmáticas y grado de inflamación de las meninges. Los agentes lipofílicos tienen mayor capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica comparados con agentes hidrofílicos que tienen escasa penetración en LCR en ausencia de inflamación de las meninges.¹¹⁻¹³

La emergencia de cepas resistentes y la introducción de vacunas conjugadas en los esquemas ampliados de inmunización han modificado la epidemiología de la enfermedad y modificado los esquemas tradicionales de tratamiento empírico previamente utilizados. Se reporta un incremento de cepas de neumococo resistentes a penicilina en diversas regiones del mundo, con 20-45% de resistencia a penicilina a nivel mundial, dos tercios de éstas con resistencia intermedia (CIM 0.1 – 1µg/ml) y el tercio restante, altamente resistentes a penicilina (CIM > 1µg/ml). De acuerdo a datos del Sistema de Redes de Vigilancia de Agentes Bacterianos responsables de Neumonía y Meningitis (SIREVA II) del año 2008, los países con mayores tasas de resistencia del neumococo a la penicilina en la región fueron Cuba (65.2%), República Dominicana (54.5%), Nicaragua (33.3%), Perú (33.3%), Colombia (31.4%) y Brasil (30.3%). México, Ecuador y Perú presentaron las tasas más elevadas de resistencia a ceftriaxona con 24.3%, 27.3% y 8.3% respectivamente, los demás países de la región presentaron tasas de resistencia menores al 2%.

Datos de SIREVA II muestran que en el período 2000-2005 en Latinoamérica, el 65.7% de las cepas aisladas de meningococos fueron sensibles a penicilina, 34.1% presentaban sensibilidad intermedia y 0.2% fueron resistentes.¹⁴ No obstante, resulta importante recalcar que la disminución de susceptibilidad de los meningococos a la penicilina no significa falla en la respuesta clínica. Por tanto, la penicilina sigue siendo el tratamiento de elección.

El tratamiento empírico se establece de acuerdo a la edad y agente etiológico más probable. En la meningitis neonatal, el manejo empírico incluye el uso de ampicilina asociada a gentamicina, dejando como régimen de segunda línea a cefotaxima, la que podría emplearse de entrada si hay sospecha de infección por bacterias coliformes. Ceftriaxona no está recomendada en neonatos por el mayor riesgo de ictericia y por el efecto inhibitorio profundo sobre el crecimiento de la flora intestinal neonatal.

En la meningitis por *L. monocytogenes* y por *S.agalactiae* se recomienda el uso de ampicilina más aminoglicósido, éste último por al menos 48 – 72 horas.¹¹ En la meningitis por bacilos gram negativos se recomienda el manejo conjunto con un aminoglicósido más cefotaxima o meropenem.

La duración del tratamiento se establece de acuerdo la etiología y a la respuesta clínica. Para el tratamiento de meningitis por *S.agalactiae* se recomiendan 10-14 días de terapia antimicrobiana, para enterobacterias un mínimo de 21 días y para

enterococos 14 a 21 días. Se recomienda realizar un segundo análisis de LCR al término del tratamiento de meningitis por *S.agalactiae* y de bacterias gram-negativas para confirmar erradicación del germen y evaluar la necesidad de prolongar la terapia.

En lactantes de 1 a 3 meses de edad, se indica ampicilina asociada a una cefalosporina de III generación. La adición de vancomicina se sugiere en regiones con prevalencia elevada de neumococo resistente a penicilinas y cefalosporinas. Para cepas de neumococo resistente a cefalosporinas se recomienda continuar la cefalosporina, adicionar vancomicina y considerar agregar rifampicina. En mayores de 3 meses, debe indicarse manejo con una cefalosporina de III generación en monoterapia con o sin vancomicina. Algunos expertos recomiendan el inicio de terapia combinada y modificarla de acuerdo a las pruebas de sensibilidad. El tratamiento inicial de la meningitis por meningococo es penicilina o una cefalosporina de III generación. La duración de la terapia es de 4 a 7 días para *N. meningitidis*, 7 a 10 días para *H. influenzae* y 10 a 14 para *S.pneumoniae*.

El uso de esteroides como adyuvante en el tratamiento de la meningitis se asocia a una reducción en las concentraciones de citocinas en LCR, menores secuelas audiológicas y neurológicas, en particular en niños afectados por *H.influenzae* tipo b y cuando la dexametasona se administra antes de la primera dosis del antibiótico parenteral. El uso de terapia adyuvante con esteroides continúa siendo tema controvertido en la meningitis por *S.pneumoniae*. No obstante, la administración temprana del esteroide parece inclinar la balanza hacia su uso rutinario, aunque en adultos con meningitis neumocócica, el uso de esteroides disminuye el riesgo de mortalidad.¹⁵

El uso de dexametasona en pacientes con meningitis por neumococos altamente resistentes a penicilina o resistentes a cefalosporinas de III generación es también motivo de debate pues se considera que el uso concomitante de la dexametasona podría reducir la penetración de la vancomicina en el LCR, al disminuir la inflamación de las meninges. Datos clínicos indican, sin embargo, que los niveles de antimicrobianos que se

alcanzan son bactericidas aún en sujetos con meningitis por neumococos resistentes a cefalosporinas y uso concomitante de esteroides.¹⁶

El uso de esteroides en menores de 6 semanas de vida no está recomendado por falta de estudios en este grupo etáreo. La dosis preferida de dexametasona es de 0.4mg/kg cada 12 horas por 2 días, la cual debe administrarse 10 a 20 minutos antes o de forma concomitante con la primera dosis de antibiótico.^{5, 17}

Prevención

El gran avance en materia preventiva lo constituye la introducción de vacunas conjugadas. Aparte de las vacunas conjugadas contra Hib y contra neumococo (7, 10 y 13 serotipos), existen vacunas cuadrivalentes contra meningococos (A,C,Y y W135) para sujetos de riesgo y de forma rutinaria para adolescentes.¹⁸En Europa, Canadá y Brasil se administra la vacuna conjugada contra el serogrupo C a todos los niños a partir de los dos a tres meses de edad. En la actualidad, se realizan estudios de vacunas contra meningococo B, basadas en vesículas de membrana externa y varias proteínas antigénicas.¹⁹

Los contactos cercanos (intradomiciliarios, escolares, personal de salud) de los sujetos con meningitis por *N.meningitidis* deben recibir quimioprofilaxis con rifampicina (2 días) o ciprofloxacina, azitromicina o ceftriaxona intramuscular en dosis única.

La profilaxis con rifampicina debe indicarse en los contactos intradomiciliarios de pacientes con meningitis por Hib cuando al menos uno de los contactos es menor de 4 años de edad y el mismo no ha sido inmunizado de forma completa.

Conclusiones

La meningitis bacteriana es una patología con elevada morbimortalidad que requiere del inicio eficaz y apropiado de terapia antimicrobiana, dexametasona y medidas de soporte. El advenimiento de vacunas conjugadas ha permitido disminuir la carga de enfermedad, aunque se requieren esfuerzos internacionales a fin de que las mismas sean accesibles a países con recursos económicos limitados.

Tabla 1. Descripción del “Bacterial Meningitis Score” (BMS) y el “Meningitest”

	BMS (a)	MENINGITEST (a)
<u>FACTORES</u>	LCR: Tinción de Gram positiva Convulsiones Conteo de neutrófilos en sangre > 10,000 Conteo de neutrófilos en LCR > 1000 Proteínas en LCR > 80 mg/dl	LCR: Tinción de Gram positiva Convulsiones Presencia de Púrpura Apariencia Tóxica (b) Proteínas en LCR > 50 mg/dl Procalcitonina > 0.5 ng/ml
SENSIBILIDAD (c) (95% CI)	99% (99-100)	100% (96-100)
ESPECIFICIDAD (c) (95% CI)	36% (30-42) a 73% (67-80)	37% (28- 47) a 51% (37-64)
PACIENTES EVALUADOS	n = 5300	n = 365

BMS Bacterial Meningitis Score; CI Intervalo de Confianza; LCR Líquido Cefalo Raquídeo

(a) Criterios de exclusión: antecedente de historia neuroquirúrgica, inmunosupresión, Conteo de glóbulos rojos en LCR de > 10,000; pacientes tratados previamente con antibióticos por más de 48 hrs; shock séptico; presencia de púrpura para el BMS

(b) Apariencia tóxica: irritabilidad, letargia, o llenado capilar lento

(c) La sensibilidad de los factores están determinados por la presencia de al menos 1 criterio, y la especificidad por la ausencia de alguno de los mismos

Adaptado de : Amarilyo G, Alper A, Ben-Tov A, Grisaru-Soen G. Diagnostic accuracy of clinical symptoms and signs in children with meningitis. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(3):196-9.

Bibliografía

1. Mullan PC, Steenhoff AP, Draper H, Wedin T, Bafana M, Anabwani G, et al. Etiology of meningitis among patients admitted to a tertiary referral hospital in Botswana. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):620-2.
2. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccines: distinguishing the child with bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(2):112-7; quiz 8-20.
3. De Quadros CA. A Century of Vaccines and Immunization in the Americas 2004 [cited 2011 August 28]; Available from: www.paho.org/English/DD/PUB/deQuadros_SP596.pdf
4. Dubos F, Martinot A, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Clinical decision rules for evaluating meningitis in children. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(3):288-93.
5. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(9):1267-84.
6. Amarilyo G, Alper A, Ben-Tov A, Grisaru-Soen G. Diagnostic accuracy of clinical symptoms and signs in children with meningitis. *Pediatr Emerg Care.* 2011; 27(3):196-9.
7. Roine I, Weisstaub G, Peltola H. Influence of malnutrition on the course of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(2):122-5.
8. D'Agostin IM-KPB, F et al. Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis. *APHP. Rev Med Liege* 2006; 61:581-85.
9. Nichani J, Green K, Hans P, Bruce I, Henderson L, Ramsden R. Cochlear implantation after bacterial meningitis in children: outcomes in ossified and nonossified cochleas. *Otol Neurotol.* 2011; 32(5):784-9.
10. Cushing SL, Papsin BC, Rutka JA, James AL, Blaser SL, Gordon KA. Vestibular end-organ and balance deficits after meningitis and cochlear implantation in children correlate poorly with functional outcome. *Otol Neurotol.* 2009; 30(4):488-95.
11. Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003; 361(9375):2139-48.
12. Sinner SW, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2004; 18(3):581-602, ix.
13. Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, McCoig CC, Trujillo M, Wubbel L, et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(4):876-81.
14. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MC, Castaneda E, de Lemos AP, Di Fabio JL. [Characterization of invasive isolates of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *N. meningitidis* in Latin America and the Caribbean: SIREVA II, 2000-2005]. *Rev Panam Salud Publica.* 2008; 24(1):1-15.
15. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; 347(20):1549-56.
16. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(9):1988-92.
17. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(1):32-42.
18. Center of Disease Control and Prevention Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR.* 2011;60(3):72-7.
19. Principi N, Esposito S. Universal protein vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B, *Streptococcus pneumoniae* and influenza. *Hum Vaccin.* 2011; 7(9).

Género *Helicobacter*: un grupo bacteriano en expansión, con características zoonóticas

Heriberto Fernández

Instituto de Microbiología Clínica, Universidad Austral de Chile. Casilla 567.
Valdivia, Chile.

<mailto:hfernand@uach.cl>

Summary:

“Genus *Helicobacter*: a bacterial group in expansion with zoonotic characteristics”

In the last years, the genus *Helicobacter* has suffered a great expansion in the number of recognized species (37) as well as in the spectrum of animal hosts from where they have been isolated.

Some species can be found in association either with the gastric mucosa or with the intestinal epithelium. Some of them have been considered as zoonotic agents.

It is possible that in the future, new species could be added to the genus and probably many of the currently species found only in certain animals, could be isolated from humans and other animal species.

Keywords: 1. *Helicobacter*; 2. Zoonosis; 3. Gastritis; 4. Epidemiology; 5. Taxonomy

Palabras claves: 1. *Helicobacter*; 2. Zoonosis; 3. Gastritis; 4. Epidemiología 5. Taxonomía

Introducción

El aislamiento y descripción de *Helicobacter pylori* en los primeros años de la década de los 80¹, hizo que recobrara importancia la bacteriología gástrica y su relación con procesos patológicos, confirmándose la teoría infecciosa para la etiología de la úlcera gástrica formulada hace más de 100 años por Lebert y Cohn². Por otra parte, el aislamiento de otras especies de *Helicobacter* a partir de mucosa gástrica de mamíferos³ permitió confirmar también, las observaciones y descripciones de bacterias morfológicamente semejantes, localizadas a nivel del epitelio gástrico de animales que fueron realizadas a fines del siglo pasado⁴.

La asociación demostrada entre la presencia de *H. pylori* y el desarrollo de gastritis y úlcera péptica en el ser humano, como así mismo el aislamiento de bacterias de características similares a partir de animales, permitieron postular un nuevo enfoque de la etiopatogenia de estos cuadros. Sin embargo, inicialmente este enfoque fue motivo de controversia y escepticismo ya que el hecho de aceptar el rol de una bacteria, hasta entonces desconocida, en la patogénesis de estas entidades clínicas representaba modificar no sólo una concepción tradicional de su fisiopatología⁵, sino que también el conocimiento acumulado en relación a la ecología y

distribución de la microbiota del tracto gastrointestinal⁶.

Considerando el alto interés que ha concitado este grupo bacteriano entre clínicos, bacteriólogos, patólogos, veterinarios y epidemiólogos, como también la expansión experimentada por este género en los últimos años, tanto por el número de especies descritas -muchas de ellas con carácter de zoonóticas por su capacidad de infectar simultáneamente al ser humano y a animales- como también por el espectro de huéspedes donde han sido encontradas, hemos creído conveniente presentar una breve revisión sobre el tema, en especial de las especies de *Helicobacter* con rasgos zoonóticos descritas en la literatura.

Posición taxonómica

Filogenéticamente y conjuntamente con el género *Wolinella*, el género *Helicobacter* (del griego: *helix*, helicoidal; *bacter*, bacteria), pertenece al Reino Bacteria, Phylum Proteobacteria, Clase Epsilon Proteobacteria, Orden Campylobacterales, Familia Helicobacteraceae. Las especies del género *Helicobacter* corresponden a bacilos Gram negativos curvos o helicoidales de 0,3 - 1µm de diámetro y 1,5 - 5µm de longitud que, en cultivos viejos, pueden transformarse en cuerpos esféricos o cocoides. Son móviles por flagelación polar monótrica o lofótrica. En la mayoría de las especies,

los flagelos están revestidos por una delgada envoltura y algunas especies presentan un bulbo terminal en estos apéndices. Son microaerófilos, no utilizan los hidratos de carbono y la temperatura óptima de crecimiento es de 37°C para la mayoría de las especies descritas. Inicialmente, por su semejanza morfológica, las especies de este género fueron incluidas en el género *Campylobacter*. Sin embargo estudios de taxonomía molecular mediante secuenciación del ARN ribosómico y de hibridación ADN-rARN, además de estudios ultraestructurales, de composición de ácidos grasos, de sus menaquinonas respiratorias y de sus capacidades enzimáticas, demostraron que estas bacterias presentaban una posición filogenética diferente a las especies de *Campylobacter*, permitiendo la creación del género *Helicobacter* en 1989^{3,7,8,9}. Posteriormente, se han ido incorporando a este taxón otras especies y, actualmente, este género bacteriano está constituido por 38 especies, las cuales se indican en la Tabla 1, con su respectiva fuente de aislamiento inicial. De acuerdo a lo descrito por Skirrow¹⁰ en relación a su hábitat o lugar inicial de colonización, las especies de *Helicobacter* pueden ser separadas en dos grandes grupos, aquellas que colonizan la mucosa gástrica (*Helicobacter* gástricos) y aquellas cuyo hábitat preferencial lo constituye la mucosa intestinal y/o las vías biliares (*Helicobacter* enterohepáticos).

De las 37 especies descritas hasta ahora, sólo tres han sido aisladas exclusivamente del hombre (*H. fennelliae*, *H. westmeadii* y *H. winghamensis*), 21 únicamente de diversas especies animales y 13 presentan potencial para infectar tanto al hombre como a animales.

Especies de *Helicobacter* con carácter zoonótico que colonizan la mucosa gástrica (*Helicobacter* gástricos)

***Helicobacter pylori*.** En 1982, Marshall y Warren, dos investigadores australianos, aislaron por primera vez de la mucosa gástrica del ser humano, un bacilo Gram negativo curvo-espinalado, el cual fue denominado originalmente "GCLO" (gastric *Campylobacter* like organism). Posteriormente recibió los nombres de *Campylobacter pyloridis*, *C. pyloricus* y *C. pylori*. En 1989 recibe el nombre definitivo de *Helicobacter pylori*¹¹. Desde los primeros aislamientos se correlacionó la presencia de estas bacterias en la mucosa gástrica con la producción de gastritis y úlceras gástricas y duodenales. Su asociación con estas patologías fue motivo de controversia e intensas pesquisas clínicas, epidemiológicas y microbiológicas existiendo, actualmente, abundante información que

proporciona evidencias suficientes y que no dejan duda, en relación a la capacidad patogénica de *H. pylori*^{10,12,13,14,15}.

Aunque muchos de los aspectos epidemiológicos de la infección han sido claramente establecidos, la bacteria sólo había sido aislada del ser humano sospechándose, sin embargo, la existencia de reservorios animales^{16,17,18}. Recientemente se ha demostrado que en condiciones naturales, *H. pylori* puede ser aislado de primates, del cerdo y del gato^{19,20,21,22,23,24,25}. Estos hallazgos, como también la identificación de la bacteria en saliva y deposiciones de seres humanos²⁶, en agua²⁷, en vegetales²⁸ y en moscas²⁹, han permitido postular que, además de la transmisión iatrogénica³⁰, puede haber transmisión oral-oral y fecal-oral. Además, se ha postulado que los animales identificados como eventuales reservorios podrían jugar un papel importante en la diseminación zoonótica y ambiental de *H. pylori*²⁵.

***Helicobacter felis*.** Esta especie fue aislada inicialmente en 1988 del epitelio gástrico de gatos³¹ y presenta fibras periplásmicas como característica morfológica ultraestructural distintiva³². Su presencia en gatos, perros y guepardos ha sido confirmada en varios estudios^{33,34,35}, demostrándose que la bacteria no es excretada por las deposiciones y su transmisión podría ocurrir por la vía oral-oral^{36,37}.

A través del secuenciamiento del rARN 16S se ha demostrado que, desde el punto de vista taxonómico y filogenético, *H. felis* es una especie muy próxima a *H. pylori*³⁸. Al igual que ésta, ha sido encontrada en la mucosa gástrica de pacientes con gastritis^{31,32,33}, acompañada de seroconversión, con una respuesta inmunológica más enérgica para *H. felis* que para *H. pylori*. Estas observaciones sugieren que *H. felis* puede ser un agente de diseminación zoonótica como fuera postulado por Otto y col.³³. Un estudio más reciente ha demostrado que las tasas de infección por *H. felis* son altas en la población africana (25,6%) observándose "clusters" de cepas dentro de grupos de familias, sugiriendo la transmisión intrafamiliar de esta bacteria. Una alta tasa de coinfección de *H. felis* con *H. pylori* también fue observada en este mismo estudio³⁹. Por otra parte, *H. felis* fue encontrado en el 14,6% de 123 muestras de biopsias gástricas humanas, confirmando informes de estudios anteriores y enfatizando el papel de los gatos como una fuente importante de infección humana por esta bacteria⁴⁰.

***Helicobacter heilmannii*.** La búsqueda sistemática de *H. pylori* en biopsias gástricas ha permitido poner en evidencia la presencia de *Gastrospirillum hominis*, una bacteria espiralada, cuyas características genotípicas han permitido demostrar

que pertenece al género *Helicobacter* y estar filogenéticamente muy próxima a *H. felis*, por lo cual ha sido denominada *H. heilmannii*^{40,41,42}. Este microorganismo no es cultivable *in vitro* pero, puede ser mantenido *in vivo* por inoculación intragástrica en ratón de mucus o epitelio gástrico contaminados⁴³. Ha sido aislado del perro, del gato, del guepardo y de primates^{23,32,33,35,44,45} y su transmisión, a semejanza de *H. felis*, parece ser por vía oral-oral, ya que el ratón infectado experimentalmente con *H. heilmannii* no es capaz de transmitir la infección. Por otro lado, la infección no ha podido ser reproducida en ratón inoculado con fecas de gato naturalmente infectadas³⁶ pero sí por inoculación intragástrica de mucus o trozos de biopsias contaminados⁴³. La infección por *H. heilmannii* en el hombre, a pesar de su baja frecuencia (0,1-1%), parece ser cosmopolita, asociándose a gastritis crónica activa, cuyas lesiones remiten con la eliminación concomitante de la bacteria por efecto de una terapia antimicrobiana efectiva^{46,47,48}. Aunque esta bacteria también ha sido observada en individuos sanos⁴⁷, su transmisión zoonótica ha sido propuesta fundamentalmente por la alta frecuencia de la infección observada en animales domésticos y la estrecha relación epidemiológica existente entre éstos y los pacientes enfermos^{46,47,48}. En un estudio realizado en Alemania, el 70,3% de los pacientes relataron haber estado en contacto con animales⁴⁸. En Argentina fue encontrado en el 2,3% (5/215) biopsias gástricas examinadas⁴⁹. van den Bulck y col encontraron que 15 cepas de *H. felis* eran altamente susceptibles a los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, como ampicilina, claritromicina, tetraciclina y metronidazol⁵⁰.

H. bizzozeronii. Esta bacteria, descrita en 1996, fue aislada de biopsias gástricas obtenidas del antro y del cuerpo del estómago de perros y puede ser encontrada en el mucus, las glándulas gástricas y dentro de las células parietales⁵¹. Jalava y col⁵², Baele y col⁵³ y Van den Bulck y col⁴⁰ aportan evidencias de que *H. bizzozeronii* puede ser encontrado infectando la mucosa gástrica humana ya sea como agente único o en infección mixta, teniendo como fuente de origen al perro. En un número reducido de cepas, van den Bulck y col⁵⁰ demostraron que *H. bizzozeronii* presenta buena susceptibilidad a los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, aunque puede adquirir resistencia a metronidazol.

Helicobacter salomonis. Durante un estudio de la prevalencia y la distribución de especies *Helicobacter* en epitelio gástrico de perros, Jalava y col, aislaron bacterias semejantes que fueron

denominadas inicialmente como "*Helicobacter* grupo 2", las que diferían de *H. felis* y *H. bizzozeronii* en la morfología y en las características de la motilidad. Los estudios fenotípicos y los datos filogenéticos demostraron que "*Helicobacter* grupo 2" correspondía a una especie nueva, la que fue denominada *H. salomonis* la cual, a su vez, presenta estrecha relación con otros *Helicobacter* gástricos de origen canino⁵⁴.

Al igual que *H. bizzozeronii*, *H. salomonis* puede ser aislado de mucosa gástrica humana^{40,53} y también presenta muy buena susceptibilidad a los antimicrobianos utilizados en la terapia anti *H. pylori*⁵⁰.

Helicobacter suis. Inicialmente fue considerada una bacteria no cultivable, observada en la mucosa gástrica de cerdos que presentaban úlcera y considerada como *Gastrospillum suis*⁵⁵. Posteriormente, estudios de secuenciación de rARN permitieron establecer que esta especie está muy cercana a *H. heilmannii* sugiriéndose modificar su nomenclatura a *H. heilmannii* tipo 1⁵⁶, existiendo la posibilidad que estas cepas, siendo muy similares entre sí, pudiesen corresponder a dos taxones muy próximos⁴¹. Sin embargo, en 1999, de Groote y col⁵⁷ logran cultivar estas bacterias *in vitro* y propusieron su reconocimiento como especie nueva, con el nombre de *H. suis*, la cual está muy relacionada filogenéticamente con *H. felis*, *H. bizzozeronii* y *H. salomonis*. Junto con estas especies, es considerada una bacteria zoonótica que puede asociarse al epitelio gástrico en seres humanos^{40,53}.

Especies de *Helicobacter* con carácter zoonótico que colonizan la mucosa intestinal y/o vías biliares (*Helicobacter* enterohepáticos)

Helicobacter canis. Esta especie, aislada inicialmente de perros, parece reconocer el intestino de estos animales como su hábitat natural sin asociarse significativamente a diarrea canina. Por sus características fenotípicas y genotípicas fue incluida en el género *Helicobacter* con la denominación de *H. canis*⁵⁸. En el ser humano fue aislada en concomitancia con rotavirus de un niño con diarrea por Burnens y col, quienes han postulado que el perro puede ser una fuente de contaminación para el hombre⁵⁹. También han sido aislados de gatos con diarrea y con hepatitis periportal, además de las heces de gatos asintomáticos⁶⁰.

Helicobacter cinaedi. Esta bacteria, denominada inicialmente *Campylobacter cinaedi*, fue aislada en 1984⁶¹ siendo transferida, posteriormente, al género *Helicobacter*⁷. Puede producir enteritis, proctocolitis, bacteremia e infección asintomática en

homosexuales y pacientes con SIDA^{62,63,64,65}. También ha sido aislada de sangre y deposiciones de niños y mujeres inmunocompetentes y de sangre, líquido céfalo raquídeo en un recién nacido y de artritis séptica^{66,67,68}. Su reservorio natural es el hámster⁶⁹, el que podría constituir una fuente de contaminación para el hombre como quedó indirectamente demostrado en el caso de la infección neonatal⁶⁷ en que la madre estuvo en contacto con este tipo de animal durante los primeros seis meses de embarazo. También ha sido aislado de materia fecal de perros y gatos⁷⁰.

Helicobacter pullorum. Esta bacteria, que se caracteriza por presentar flagelos desnudos, carentes de la vaina proteica observada en los flagelos de otras especies del género, reconoce como su hábitat normal el intestino de aves, habiendo sido aislada del contenido cecal de pollos sanos, de gallinas con lesiones hepáticas del tipo de aquellas observadas en la vibriosis hepática. También ha sido aislada de casos de gastroenteritis en niños y en adultos inmunocompetentes y en un paciente con SIDA^{71,72,73}. Además se le ha encontrado en el sistema hepatobiliar⁷⁴ e incluso se le ha asociado con enfermedad de Crohn y también se le ha aislado de heces en personas sin diarrea⁷³. La presencia del gen *cdtB* fue demostrada en cepas de origen aviar y de origen humano. Sin embargo, solamente una cepa de origen humano demostró tener una actividad biológica semejante a “cytolethal distending toxin” (CDT) *in vitro*⁷⁵.

La vía de transmisión de *H. pullorum* no ha sido determinada pero, Stanley y col⁷¹ aportan evidencias de una posible diseminación zoonótica y es posible que tenga una mayor distribución ambiental ya que Robino y col demostraron su presencia en diferentes aves de granja y en aves silvestres⁷⁶.

Helicobacter rappini. Esta especie, que por la determinación de homología y secuenciamiento del rARN hoy es considerada como miembro del género *Helicobacter* y filogenéticamente muy cercana a *H. muridarum*^{7,38,77}, ha sido aislada de aborto en ovinos y del intestino del ratón en el cual parece formar parte de la microbiota intestinal^{78,79}. También ha sido aislada de gastroenteritis crónica, de diarrea y de la vesícula biliar en seres humanos y de materia fecal de perro^{80,81,82}, postulándose que los ratones podrían ser fuente de contaminación para el hombre y otras especies animales⁷⁹.

Helicobacter fennelliae. Por sus características morfológicas, esta bacteria fue denominada originalmente *Campylobacter fennelliae* y ha sido aislada de proctitis, proctocolitis y bacteremia en pacientes homosexuales, bisexuales

y con SIDA^{7,61,63,76}. Hasta ahora ha sido aislada del hombre y su reservorio no humano es desconocido, aunque existen evidencias que pueda ser aislado de materia fecal de perros⁵⁹ y posiblemente de monos⁷⁶.

Helicobacter bilis. Esta especie fue aislada del intestino, de la bilis y del hígado de ratas, en las cuales puede producir hepatitis⁸³. Además, ha sido encontrada en heces de ratas, ratones y otros animales de laboratorio⁸⁴ y es posible que pueda ser transmitida también a las aves, en las que podría producir lesiones similares a las observadas en ratas⁷¹. Por comparación de secuencias 16S rRNA muestra una alta relación filogenética con *H. pylori* (93,4%) y *H. hepaticus* (97,4%) y se le asocia con procesos malignos del sistema biliar^{85, 86,87}.

Helicobacter hepaticus. Este microorganismo es reconocido como agente de hepatitis crónica y neoplasia hepatocelular en ratas de laboratorio, en las cuales parece formar parte de la microbiota intestinal. Evidencias experimentales permiten suponer que las lesiones hepáticas podrían estar asociadas a la producción de una citotoxina^{88,89}. Recientemente, Hamada y col⁹⁰, demostraron la asociación de *H. hepaticus* con colelitiasis y colecistitis en seres humanos, acompañadas de la presencia de IgG específica en la bilis de estos pacientes.

Helicobacter canadensis. Fue descrito en el año 2000, siendo aislado de heces de pacientes con diarrea y presentando similitudes fenotípicas con *H. pullorum* y su diferenciación sólo fue posible utilizando métodos moleculares⁹¹. Además de su aislamiento en casos de diarrea humana, también ha sido encontrado en hemocultivos de pacientes con bacteremia⁹². En el año 2003 fue aislada en dos especies de gansos silvestres del género *Bantra*⁹³ y más recientemente, de otras aves silvestres y de aves domésticas⁷⁶.

Helicobacter westmeadii. Esta especie de *Helicobacter*, anaerobia y de crecimiento lento, fue aislada en 1996 en Australia, desde hemocultivos de dos pacientes con SIDA que presentaban fiebre. Se piensa que esta bacteria, cuyo único huésped parece ser el hombre, puede estar presente en algunas personas y sólo se manifiestan en presencia de un cuadro de inmunosupresión, probablemente por translocación desde el mucus del intestino grueso⁹⁴.

Helicobacter winghamensis. El año 2001, Melito y col describen siete cepas de un microorganismo considerado como “*Campylobacter*-like organism”. Tanto por sus características fenotípicas como por los análisis de secuencias del 16S rRNA, estas cepas fueron incluidas en el género

Helicobacter como *H. winghamensis*. Todas fueron aisladas de gastroenteritis en humanos y hasta

ahora, esta bacteria no ha sido aislada de otra especie hospedadora⁹⁵.

Tabla 1. Especies del género *Helicobacter* descritas en la literatura

<i>Helicobacter</i> gástricos	<i>Helicobacter</i> enterohepáticos	
<i>H. acinonichis</i>	<i>H. anseris</i>	<i>H. mesocricetorum</i>
<i>H. aurati</i>	<i>H. bilis</i> *	<i>H. magdeburgensis</i>
<i>H. bizzozeronii</i> *	<i>H. brantae</i>	<i>H. muridarum</i>
<i>H. cetoreum</i>	<i>H. canis</i> *	<i>H. pametensis</i>
<i>H. felis</i> *	<i>H. canadensis</i> *	<i>H. pullorum</i> *
<i>H. mustelae</i>	<i>H. cholecystus</i>	<i>H. rodentium</i>
<i>H. pylori</i> *	<i>H. cinaedi</i> *	<i>H. suncus</i>
<i>H. salomonis</i> *	<i>H. equorum</i>	<i>H. trogontum</i>
<i>H. suis</i> *	<i>H. fennelliae</i> *	<i>H. typhlonicus</i>
<i>H. bovis</i>	<i>H. ganmani</i>	<i>H. westmeadii</i> *
<i>H. suncus</i>	<i>H. hepaticus</i> *	<i>H. winghamensis</i> *
<i>H. cyanogastricus</i>	<i>H. mastomyrnus</i>	<i>H. rappini</i> *
<i>H. heilmannii</i> *	<i>H. marmotae</i>	

*especies aisladas del ser humano

Diagnóstico de Laboratorio de *Helicobacter pylori*

En general, los métodos diagnósticos que se pueden emplear, se resumen en el cuadro 1.

Diagnóstico bacteriológico de *H. pylori*

El diagnóstico bacteriológico de *H. pylori* se realiza a partir de muestras de biopsias gástricas o duodenales obtenidas por endoscopia.

Exámen directo

La tinción de Gram de estas muestras revela los típicos bacilos Gram negativos curvos, los que también pueden ser pesquisados utilizando otros colorantes como son el anaranjado de acridina y el bromuro de etidio o bien, empleando coloraciones argénticas (método de Warthin-Starry).

Prueba de la urea rápida:

Esta es una prueba directa (rápida), que corresponde a un examen presuntivo y se realiza depositando una biopsia en un tubo (Eppendorf, de

hemólisis u otro *ad hoc*) conteniendo 1 a 2 ml de caldo urea e incubar a 37°C por 15 minutos. Una reacción positiva se visualiza por un cambio de color del medio de naranja a rojo

Cuadro 1. Métodos diagnósticos para *H. pylori*

- DIRECTOS
 - Demostración directa del microorganismo
 - Cultivo
 - Histología
 - Detección de antígenos (bacteria) en deposiciones
- INDIRECTOS
 - demostración de alguna característica de la bacteria
 - Capacidad de hidrólisis de la urea (ureasa)
 - Respuesta del sistema inmune (anticuerpos)
- INVASIVOS
 - Requieren endoscopia para toma de muestra (biopsia, cepillado)
 - Cultivo
 - Histología
 - Prueba de la ureasa
- NO INVASIVOS
 - No requieren endoscopia
 - Pruebas serológicas (ELISA)
 - Prueba del aliento con urea marcada (C13 ó C14)

Para preparar el caldo urea se disuelven 2 g de urea y 1 mg de rojo fenol en 100 ml de Caldo Brucella mediante agitación. Se ajusta a pH 6.8 – 7.0 y se esteriliza mediante filtración por membrana. Se alícuota de 1-2 ml de la solución estéril por tubo y se almacena a 4°C.

Para esta prueba puede ser utilizada también la urea de Christensen o bien medios comerciales.

Cultivo

El cultivo corresponde a un examen de certeza y se realiza a partir de la biopsia lo más rápidamente posible después de la toma de muestra para evitar

la pérdida de viabilidad que podría producirse por la desecación o por el efecto nocivo del oxígeno para *H. pylori*.

El medio de cultivo utilizado corresponde a un agar sangre de base nutritiva rica, pudiendo ser adicionado de diferentes drogas antimicrobianas (colistina - ácido nalidíxico; vancomicina-polimixina-trimetoprima-anfotericina; vancomicina-trimetoprima-cefsulodina-anfotericina) para conferirle poder selectivo. También pueden ser utilizados medios comerciales elaborados específicamente para cultivar estas bacterias. En el Cuadro 2 se ejemplifica un medio de cultivo para el diagnóstico de *H. pylori*.

La incubación se realiza a 37°C, en microaerofilia estricta. Debido al crecimiento lento de *H. pylori*, ésta debe prolongarse hasta por 7 días antes de declarar la muestra como negativa. Las colonias son pequeñas, no mayores de 1mm de diámetro y

pueden presentar hemólisis. Son citocromooxidasa, catalasa y ureasa positivas. El Gram de las colonias revela la presencia de bacilos Gram negativos curvo-espiralados con cierto grado de pleomorfismo.

Cuadro 2. Medio de cultivo para *H. pylori*

Base: Rica en nutrientes, especialmente en amino ácidos (Agar Columbia u otro similar)

Mezcla antibiótica (DENT):

- | | |
|------------------|---------|
| • vancomicina | 10 mg/L |
| • trimetoprima | 5 mg/L |
| • cefsulodina | 5 mg/L |
| • anfotericina B | 5 mg/L |

nótese que los frascos comerciales vienen dosificados para 500ml de medio

Sangre: 5% de sangre desfibrinada de caballo o de cordero

Procedimiento:

- pesar la cantidad de polvo del medio de cultivo recomendada por el fabricante para 500 ml
- disolver en agua y ajustar al pH indicado por el fabricante
- autoclavar
- dejar enfriar a 56°C y agregar:

-el suplemento DENT previamente disuelto en agua

-5% de sangre de caballo o de cordero

Otros métodos diagnósticos

Otras técnicas utilizadas para el diagnóstico de *H. pylori*, sin que sea necesario realizar cultivo, son la inmunofluorescencia indirecta y la aglutinación con partículas de látex.

El diagnóstico no invasivo de *H. pylori* se realiza usando el método del aliento (*urea breath test*). Los pacientes ingieren una cantidad conocida de urea marcada con carbono radiactivo (C^{13} o C^{14}). Treinta minutos después de la ingestión se mide la relación $*C/C$ en el aire exhalado por los pacientes. En las personas infectadas con *H. pylori* se detecta un aumento significativo de $*CO_2$.

Adicionalmente, por la estrecha correlación que existe entre la presencia de la bacteria y el desarrollo de anticuerpos séricos, varias pruebas serológicas han sido utilizadas con fines diagnósticos. Uno de los más utilizados es la técnica de ELISA empleando diversos antígenos somáticos en la pesquisa de anticuerpos específicos. También han sido utilizadas como antígenos la ureasa y la citotoxina producidas por *H. pylori*.

La prueba de PCR (*polymerase chain reaction*) ha sido propuesta y utilizada para demostrar la presencia del genoma de esta bacteria en muestras de saliva, deposiciones y de biopsia gástrica.

Conclusiones

El género *Helicobacter* es un taxón que, en los últimos años, ha experimentado una notable expansión, tanto en el número de las especies que lo componen, como desde el punto de vista de sus reservorios. Desde un punto de la patología humana, es evidente que la mayor atención se ha centrado siempre en *H. pylori*. Sin embargo, existen otras especies, denominadas genéricamente como “non-*H. pylori*” que tienen potencial patogénicos.

Algunas de estas especies, conocidas como *Helicobacter* gástricos pueden colonizar la mucosa gástrica y otras, denominadas *Helicobacter* enterohepáticos, colonizan la mucosa intestinal y/o el sistema hepatobiliar. Muchas de ellas han sido aisladas tanto del ser humano como de animales, considerándoseles como agentes zoonóticos.

Es posible que, en el futuro, aparezcan nuevas especies de *Helicobacter* y que aquellas encontradas hasta ahora exclusivamente en animales puedan, también, ser aisladas del ser humano y de otros huéspedes diferentes al considerado su reservorio natural.

En relación a las especies non-*H. pylori* es necesario establecer el espectro de sus reservorios ,

dilucidar el eventual carácter zoonótico de algunas de ellas, verificar el rol del agua y del ambiente en su transmisión⁹⁷ y confirmar su participación en ciertas patologías crónicas -como la enfermedad de Crohn⁷⁴ y la colitis ulcerativa- en las cuales pareciera que tuviesen alguna participación⁹⁸.

BIBLIOGRAFÍA:

- Marshall BJ. The *Campylobacter pylori* story. Scand J Gastroenterol, 1988; 23 (Suppl 146): 58-66.
- Urquiola, E, García-Guerra D, Montiel L. La úlcera gastroduodenal. Historia de una enfermedad. Barcelona, Ediciones Doyma, 1987. vol1, pp 55-56.
- Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins D, Sly L y cols. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. Int J Syst Bacteriol, 1989; 39: 397-405.
- Lim RKS. A parasitic spiral organism in the stomach of the cat. Parasitol, 1920; 12: 108-113.
- Greenlaw R, Sheahan DG, DeLuca V. Gastroduodenitis. A broader concept of peptic ulcer disease. Dig Dis Sci, 1980; 25: 660-672.
- Drasar BS. The bacterial flora of the stomach and small intestine. Gastroenterol Clin Biol, 1989; 13: 18B-20B.
- Vandamme P, Falsen E, Rossau R, Hoste B, Segers P, Tytgat R, De Ley J. Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter* and *Wolinella* Taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* gen. nov. Int J Syst Bacteriol, 1991; 41: 88-103.
- Vandamme P, Goosens H. Taxonomy of *Campylobacter*, *Arcobacter*, and *Helicobacter*: a review. Zbl Bakt, 1992; 276: 447-472.
- Kielbauch JA, Cameron DN, Wacchsmuth IK. Evaluation of ribotyping techniques as applied to *Arcobacter*, *Campylobacter* and *Helicobacter*. Mol Cel Prob, 1994; 8: 109-116.
- Skirrow MB. Diseases due to *Campylobacter*, *Helicobacter* and related bacteria. J Comp Pathol, 1994; 111: 113-149.
- Fernández, H. *Helicobacter pylori*: un nuevo agente a ser considerado en patología gástrica. Cuad Cir, 1993; 7: 91-97.
- Solnick JV, Tompkins LS. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease: pathogenesis and host-parasite interaction. Infect Agents Dis, 1993; 1: 294-309.
- Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of *Helicobacter pylori*: a perspective. Infect Immun, 1993; 61: 1601-1610.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: microbiology of a slow bacterial infection. Trends Microbiol, 1993; 1: 255-260.
- Borén T, Normark S, Falk P. *Helicobacter pylori*: molecular basis for host recognition and bacterial adherence. Trends Microbiol, 1994; 2: 221-228.
- Graham DY. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. J Gastroenterol Hepatol, 1991; 6: 105-113.
- Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Epidemiol Rev, 1991; 13: 42-59.
- Vaira D, Holton J, Londei M, Beltrandi E, Salmon PR, D'anastasio C, y col. *Campylobacter pylori* in abattoir workers: is it a zoonosis. Lancet, 1988; 1: 725-726.
- Euler AR, Zurenki GE, Moe JB, Ulrich RG, Yagi Y. Evaluation of two monkey species (*Macacca mulatta* and *Macaca fascicularis*) as possible models for human *Helicobacter pylori* disease. J Clin Microbiol, 1990; 28: 2285-2290.
- Ho SA, Hoyle JA, Lewis FA, Secker AD, Cross D, Mapstone NP y col. Direct polymerase reaction test for detection of *Helicobacter pylori* in humans and in animals. J Clin Microbiol, 1991; 29: 2543-2549.
- Dubois A, Fiala N, Heman-Ackah LM, Drazek ES, Tarnawsky A, Fishbein WN y col. Natural gastric infection with *Helicobacter pylori* in monkeys: a model for spiral bacteria in humans. Gastroenterol, 106: 1405-1417, 1994.
- Drazek ES, Dubois A, Homes RK. Characterization and presumptive identification of *Helicobacter pylori* isolates from Rhesus monkeys. Infect Immun, 1994; 62: 1799-1804.
- Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan L.L y col. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. Infect Immun, 1994; 62: 2367-2374.
- Otto G, Hazzel SH, Fox JG, Howlett CR, Murphy JC, O'Rourke JL, Lee A. Animal and public health implications of gastric colonization of cats by *Helicobacter*-like organisms. J Clin Microbiol, 1994; 32: 1043-1049.
- Fox J.G. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther, 1995; 9 (Suppl. 2): 93-103.
- Namavar F, Roosendaal R, Kuipers EJ, de Groot P, van der Bijl MB, Peña AS, de Graaf J. Presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity, oesophagus, stomach and faeces of patients with gastritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1995; 14: 234-237.
- Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun R, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Lancet, 1991; 337: 1503-1506.
- Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V y col. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetable may serve as one route of transmission. J Infect Dis, 1993; 168: 222-226.
- Grubel P, Cave DR. Flies: reservoirs and vectors of *Helicobacter pylori*. Fortschr Med, 1997; 115: 35-36.
- Graham DY. *Helicobacter pylori*. Its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. J Gastroenterol Hepatol, 1991; 6: 105-113.
- Lee A, Hazell SL, O'Rourke J, Kouprach S. Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. Infect Immun, 1988; 56: 2843-2850.
- Wegmann W, Aschwanden M, Schaub N, Aenishanslin W, Gyr K. *Gastrospirillum hominis* assoziierte gastritis, eine zoonose? Schweiz Med Wochenschr, 1991; 121: 245-254.
- Otto G, Lee A, Fox JG, Murphy JC. Colonization of cats by potentially zoonotic *Helicobacter*-like organisms: implications for animal and public health. Lab Anim Sci, 1992; 42: 421.
- Fox JG, Blanco M, Polidoro D, Rosenblad W, Murphy JC, Paster B, Dwhirst FE. High prevalence of *Helicobacter*-associated gastritis in purpose bred beagles. Lab Anim Sci, 1992; 42: 420-421.
- Eaton KA, Radin MJ, Kramer L, Wack R, Sherding R, Krakowa S y col. Epizootic gastritis associated with spiral bacilli in cheetahs (*Acinonyx jubatus*). Vet Pathol, 1993; 30: 55-63.
- Lee A, Fox JG, Otto G, Dick EH, Krakowka S. Transmission of *Helicobacter* spp. A challenge to the dogma fecal-oral spread. Epidemiol Infect, 1991; 107: 99-109.

37. Lee A, Krakowka S, Fox JG, Otto G, Eaton KA, Murphy JC. Role of *Helicobacter felis* in chronic canine gastritis. *Vet Pathol*, 1992; 29: 487-494.
38. Paster BJ, Lee A, Fox JG, Dewhirst FE, Tordoff LA, Fraser GL y col. Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae* and related bacteria. *Int J Syst Bacteriol*, 1991; 41: 31-38.
39. Fritz EL, Slavik T, Delpont W, Olivier B, van der Merwe S W. Incidence of *Helicobacter felis* and the effect of coinfection with *Helicobacter pylori* on the gastric mucosa in the African population. *J Clin Microbiol*, 2006; 44: 1692-1696.
40. van den Bulck K, Decostere A, Baele M, Driessen A, Debongnie JC, Burette A y col. Identification of Non-*Helicobacter pylori* spiral organisms in gastric samples from humans, dogs, and cats. *J Clin Microbiol*, 2005; 43: 2256-2260.
41. McNulty C, Dent J, Curry, Uff JS, Ford GA, Gear WML, Wilkinson SP. New spiral bacterium in gastric mucosa. *J Clin Pathol*, 1989; 29: 487-494.
42. Solnick JV, O'Rourke J, Tompkins LS. Molecular analysis of urease genes from a newly identified uncultured species of *Helicobacter*. *Infect Immun*, 1994; 62: 1631-1638.
43. Dick E, Lee A, Watson G, O'Rourke J. Use of the mouse for the isolation and investigation of stomach-associated, spiral-helical shaped bacteria from man and other animals. *J Med Microbiol*, 1989; 29: 55-62.
44. Geyer C, Colbatzky F, Lechner J, Hermanns W. Occurrence of spiral-shaped bacteria in gastric biopsies of dogs and cats. *Vet Rec*, 1993; 133: 18-19.
45. Itoh T, Yanagawa Y, Shingaki M, Masubuchi N, Takahashi S, Saito S. Isolation of *Helicobacter heilmannii* like organisms from the stomachs of cynomolgus monkeys and colonization of them in mice. *Gastroenterol*, 1994 106 (Supp.): A99.
46. Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological and ultrastructural findings. *Gut*, 1991; 32: 137-140.
47. Mazzucchelli L, Wilder-Smith CH, Ruchti C, Meyerwyss B, Merki HS. *Gastrospirillum hominis* in asymptomatic, healthy individuals. *Dig Dis Sci*, 1993; 38: 2087-2089.
48. Stolte M, Wellens E, Bethke B, Ritter M, Eidt T. *Helicobacter heilmannii* (formerly *Gastrospirillum hominis*) gastritis: an infection transmitted by animals? *Scand J Gastroenterol*, 1994; 29: 1061-1064.
49. Góngora H, Hliba E, Diconca J, Bysaro L, Berrotarán N, Vera B. Gastritis por *Helicobacter heilmannii*. Dos casos estudiados con microscopía óptica de alta resolución. V Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica (2002); Abs. 157.
50. van den Bulck K, Decostere A, Baele M, Driessen A, Debongnie JC, Burette A y col. *In vitro* antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter felis*, *H. bizzozeronii*, and *H. salomonis*. *Antimicrob Ag Chemother*, 2005; 49: 2997-3000.
51. Hänninen MJ, Happonen Y, Saari S, Jalava K. Culture and characterization of *Helicobacter bizzozeronii*, a new canine gastric *Helicobacter* sp. *Int J Syst Bacteriol*, 1996; 46:160-166.
52. Jalava K, On SL, Harrington CS, Andersen LP, Hänninen ML, Vandamme PA. A cultured strain of "*Helicobacter heilmannii*", a human gastric pathogen, identified as *H. bizzozeronii*: evidence for zoonotic potential of *Helicobacter*. *Emerg Infect Dis*, 2001; 7: 1036-1038.
53. Baele M, Pasmans F, Flahou B, Chiers K, Ducatelle R, Haesebrouck F. Non-*Helicobacter pylori* helicobacters detected in the stomach of humans comprise several naturally occurring *Helicobacter* species in animals. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2009; 55: 306-313.
54. Jalava K, Kaartinen M, Utriainen M, Happonen I, Hanninen ML. *Helicobacter salomonis* sp. nov., a canine gastric *Helicobacter* sp. related to *Helicobacter felis* and *Helicobacter bizzozeronii*. *Int J Syst Bacteriol*. 1997; 47: 975-982.
55. Mendes EN, Queiroz DMM, Rocha GA, Nogueira AMMF, Carvalho AST, Lage AP, Barbosa AJA. Histopathological study of porcine gastric mucosa with and without a spiral bacterium (*Gastrospirillum suis*). *J Med Microbiol*, 1991; 35: 345-348.
56. Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes EN, Moura SE, Oliveira AMR, Miranda D. Association between *Helicobacter* and gastric ulcer disease of the pars esophagea in swine. *Gastroenterol*, 1996; 111: 19-27.
57. de Groote D, van Doorn LJ, Ducatelle R, Verschuuren A, Haesebrouck F, Quint WG V y col. Candidatus *Helicobacter suis*, a gastric helicobacter from pigs, and its phylogenetic relatedness to other gastrospirilla. *Int J Syst Bacteriol*, 1999; 49: 1769-1777.
58. Stanley J, Linton D, Burnens AP, Dewhirst, FE, Owen RJ, Porter A y col. *Helicobacter canis* sp. nov. a new species from dogs: an integrated study of phenotype and genotype. *J Gen Microbiol*, 1993; 139: 2495-2504.
59. Burnens AP, Stanley J, Schaad UB, Nicolet J. Novel *Campylobacter*-like organism resembling *Helicobacter fennelliae* isolated from a boy with gastroenteritis and from dogs. *J Clin Microbiol*, 1993; 31: 1916-1917.
60. Foley J, Marks S, Munson L, Melli A, Dewhirst F, Yu S y col J. Isolation of *Helicobacter canis* from a colony of bengal cats with endemic diarrhea. *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 3271-3275.
61. Totten PA, Fennel CL, Tenover FC, Wezwnberg JM, Perine PL, Stamm WE, Holmes KK. *Campylobacter cinaedi* (sp. nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp. nov.): two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *J Infect Dis*, 1985; 151: 131-139.
62. Quinn TC, Goodell SE, Fennell C, Wang SP, Schuffler MD, Holmes KK, Stamm WE. Infections with *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*-like organisms in homosexual men. *Ann Intern Med*, 1984; 101: 339-341.
63. Flores BM, Fennel CL, Stamm WE. Characterization of *Campylobacter cinaedi* and *C. fennelliae* and analysis of the human immune response. *J Infect Dis*, 1989; 159: 635-640.
64. Sacks LV, Labriola AM, Gill VJ, Gordin FM. Use of ciprofloxacin for successful eradication of bacteremia due to *Campylobacter cinaedi* in a human immunodeficiency virus-infected person. *Rev Infect Dis*, 1991; 13: 1006-1008.
65. Matsumoto T, Goto M, Murakami H, Tanaka T, Nishiyama H, Ono E. Multicenter study to evaluate bloodstream infection by *Helicobacter cinaedi* in Japan. *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 2853-2857.
66. Vandamme P, Falsen E, Pot B, Kersters K, De Ley J. Identification of *Campylobacter cinaedi* isolated from blood and feces of children and adult females. *J Clin Microbiol*, 1990; 28: 1016-1020.
67. Orlicek SL, Welch DF, Kuhls T. Septicemia and meningitis caused by *Helicobacter cinaedi* in a neonate. *J Clin Microbiol*, 1993; 31: 569-571.
68. Lasry S, Simon J, Marais A, Pouchot J., Vinceneux P, Boussougant Y. *Helicobacter cinaedi* septic arthritis and bacteremia in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis*, 2000; 31: 201-202.
69. Gebhart CJ, Fennell CL, Murtaugh MP, Stamm WE. *Campylobacter cinaedi* is normal intestinal flora in hamsters. *J Clin Microbiol*, 1989; 27: 1692-1694.
70. Kiehlbauch J, Brenner D, Cameron D, Steigerwalt A, Makowski J, Baker C y col. Genotypic and phenotypic characterization of *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* strains isolated from humans and animals. *J Clin Microbiol*, 1995; 33: 2940-2947.
71. Stanley J, Linton D, Burnens A, Dewhirst FE, On SLW, Porter A y col. *Helicobacter pullorum* sp. nov. genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiol*, 1994; 140: 3441-3449.
72. Burnens AP, Stanley J, Morgenstern R, Nicolet J. Gastroenteritis associated with *Helicobacter pullorum*. *Lancet*, 1994; 344: 1569-1570.
73. Ceelan L, Decostere A, Verschraegen G, Ducatelle R, Haesebrouck F. Prevalence of *Helicobacter pullorum* among

- patients with gastrointestinal disease and clinically healthy persons. *J Clin Microbiol*, 2005; 2984–2986.
74. Karagin PH, Stenram U, Wadstrom T, Ljungh A. *Helicobacter* species and common gut bacterial DNA in gallbladder with cholecystitis. *World J Gastroenterol*, 2010; 16: 4817- 4822.
75. Ceelen L, Haesebrouck F, Favoreel H, Ducatelle R, Decostere A. The cytolethal distending toxin among *Helicobacter pullorum* strains from human and poultry origin. *Vet Microbiol*, 2006; 113: 45–53.
76. Robino P, Tomassone L, Tramuta C, Rodo M, Giammarino M. Prevalence of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* and enteric *Helicobacter* in domestic and free living birds in North-Western Italy. *Schweiz Arch Tierheilkunde*, 2010; 152: 425-431.
77. Lee A, Phillips MW, O'Roueke JL, Paster BJ, Dewhirst FE, Fraser GJ y col. *Helicobacter muridarum* sp. nov. a microaerophilic helical bacterium with a novel ultrastructure isolated from the intestinal mucosa of rodents. *Int J Syst Bacteriol*, 1992; 42: 27-36.
78. Crawshaw TR, Fuller HE. *Flexispira rappini* suspected in ovine abortion. *Vet Rec*, 1994; 134: 507.
79. Schauer DB, Gorin N, Falcow S. Isolation and characterization of "*Flexispira rappini*" from laboratory mice. *J Clin Microbiol*, 1993; 31: 2709-2714.
92. Tee W, Montgomery J, Dyal-Smith M. Bacteremia caused by an *Helicobacter pullorum*-like organism. *Clin Infect Dis*, 2001; 33: 1789–1791.
93. Waldenström J, On SLW, Ottvall R, Hasselquist D, Harrington CS, Olsen B. Avian reservoirs and zoonotic potential of the emerging human pathogen *Helicobacter canadensis*. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(12):7523-6.
94. Trivett-Moore N, Rawlinson W, Yuen M, Gilbert G. *Helicobacter westmeadii* sp. nov., a new species isolated from blood cultures of two AIDS patients. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 1144–1150.
95. Melito PL, Munro C, Chipman PR, Woodward DL, Booth TF, Rodgers F G. *Helicobacter winghamensis* sp. nov., a novel *Helicobacter* spp isolated from patients with gastroenteritis. *J Clin Microbiol*, 2001; 39: 2412–2417.
96. Azevedo NF, Almeida C, Fernandes I, Cerqueira L, Dias S, Keevil C y col. Survival of gastric and enterohepatic *Helicobacter* spp. in water: implications for transmission. *Appl Environ Microbiol*, 2008; 74: 1805–1811.
97. Thomson JM, Hansen R, Berry SH, Hope ME, Murray GI, Mukhopadhyaya I y col. Enterohepatic *Helicobacter* in ulcerative colitis: potential pathogenic entities? *PLoS ONE*, 2011; 6: e17184.
98. Rivas-Traverso F, Hernandez, F. *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. *Rev Biomed*, 2000; 11: 187-205.
99. Fernández H, Ibarra H, Toledo C. Aislamiento de *Campylobacter pylori* en biopsias gástricas en habitantes del sur de Chile. *Rev Méd Chile*, 1989; 117: 1180-1181.
100. Otth L, Wilson M, Fernández H, Otth C, Toledo C, Cárcamo V y col. Isolation of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa and susceptibility to five antimicrobial drugs in Southern Chile. *Braz J of Microbiol*, 2011; 42: 442-447.
101. Calvet X, Lehours P, Lario S, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2010; 15: 7-13 Suppl. 1.
102. Razaghi M, Boutorabi SM, Mirjalili A, Norolahi S, Hashemi M, Jalalian M. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by ELISA stool antigen and comparison with the other diagnostic methods. *Healthmed*, 2010; 4 : 545-551.
80. Romero S, Archer JR, Hamacher ME, Bologna SM, Schell RF. Case report of an unclassified microaerophilic bacterium associated with gastroenteritis. *J Clin Microbiol*, 1988; 26: 142-143.
81. Sly LY, Brondson JP, Bowman A, Holmes A, Stackebrandt E. The phylogenetic position of *Helicobacter nemestrinae*. *Int J Syst Bacteriol*; 1993; 43: 386-387.
82. Belz LA. *Helicobacter pylori*, ulcers and cáncer. En Belz LA (Ed) Infectious diseases. A guide to diseases, causative agents and surveillance. 2011; San Francisco, John Wiley & Sons Inc. Pag 162-181.
83. Fox JG, Yan LL, Dewhirst FE, Paster BJ, Shames B, Murphy JC y col. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers and intestines of aged, inbred mice. *J Clin Microbiol*, 1995; 33: 445-454.
84. Goto K, Ohashi H, Takakura A, Itoh T. Current status of *Helicobacter* contamination of laboratory mice, rats, gerbils, and house musk shrews in Japan. *Curr Microbiol*, 2000; 41: 161-166.
85. Murata H, Tsuji S, Tsujii M, Fu HY, Tanimura H, Tsujimoto M y col. *Helicobacter bilis* infection in biliary tract cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 20: Suppl 1: 90-94.
86. Takayama S, Takahashi H, Matsuo Y, Okada Y Takeyama H. Effect of *Helicobacter bilis* infection on human bile duct cancer cells. *Dig Dis Sci*, 2010; 55: 1905–1910.
87. Raman Mishra R, Tewari M, Shukla HS. *Helicobacter* species and pathogenesis of gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010; 9: 129-134.
88. Fox JG, Dewhirst FE, Tully JG, Paster BJ, Yan LL, Taylor NS y col. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosa scrapings from mice. *J Clin Microbiol*, 1994; 32: 1238-1245.
89. Rice JM. *Helicobacter hepaticus*, a recently recognized bacterial pathogen, associated with chronic hepatitis and hepatocellular neoplasia in laboratory mice. *Emerg Infect Dis*, 1995; 1: 129-131.
90. Hamada T, Yokota K, Ayada K, Hirai K, Kamada T, Haruma K y col. Detection of *Helicobacter hepaticus* in human bile samples of patients with biliary disease. *Helicobacter*, 2009; 14: 545–551.
91. Fox JG, Ching Chien C, Dewhirst FE, Paster BJ, Shen Z, Melito PL y col. *Helicobacter canadensis* sp. nov. isolated from humans with diarrhea as an example of an emerging pathogen. *J Clin Microbiol*, 2000; 38: 2546–2549.

Actualización en prostatitis bacterianas

José María Casellas¹, Gabriel Levy Hara²

1. Presidente del Comité de Resistencia a Antibacterianos de la Asociación Panamericana de Infectología (API). Miembro del Consejo Argentino de Infecciones Urinarias (CIU) de la Sociedad Argentina de Nefrología. Asesor Microbiológico de Laboratorios CIBIC y Miembro del Comité de Infecciones de Sanatorio Parque y de Niños, Rosario, Argentina.

2. Médico Infectólogo, Hospital Durand, Bs. As. Profesor Asociado de Microbiología e Infectología, Universidad Maimónides. Coordinador Programa Uso Racional de Antibióticos, Universidad de Buenos Aires. Coordinador Comisión de Educación Médica Continua, API. Coordinador del Antimicrobial Stewardship Working Group, International Society of Chemotherapy. <mailto:jmcaselessr@yahoo.com.ar>

Summary

“State of the art on bacterial prostatitis”

Chronic bacterial prostatitis (CBP) is one of several prostatic syndromes as defined by a NIH consensus which includes 4 categories: acute bacterial prostatitis, CBP, chronic pelvis pain syndrome inflammatory or not inflammatory. Patients with CBP experience recurrent episodes of urinary tract infections caused by the same organism frequently *Escherichia coli*. A two glasses microbiological diagnostic method including prostatic fluid is recommended. *Enterobacteriaceae* are prevalent. Enterococci, staphylococci and difteroids are also implied but care should taken in order to distinguish CBP from urethral colonization. *Pseudomonas aeruginosa* appears as CBP etiology frequently after urologic instrumentation and is the most complicated infection to be treated. The role of *Chlamydiae* and *Ureaplasma* spp. is not yet well established. Treatment of CBP includes levofloxacin (750 mg) or ciprofloxacin (500 mg) for 15-20 days. Long courses of treatment are not recommended. Enterococci are difficult to treat; sodium fosfomycin associate to rifampin and linezolid are probably effective but more evidences are needed. Care should be taken considering that β -lactams including β -lactamase inhibitors as well as aminoglycosides do not penetrate in the prostate and should not be prescript for CBP treatment.

Keywords: Chronic bacterial prostatitis- Diagnostic- Treatment

Palabras clave: Prostatitis bacteriana crónica- Diagnóstico- Tratamiento

El maestro Puigvert de la Fundación Puigvert de Barcelona, donde se formaron muchos urólogos, nefrólogos y también microbiólogos e infectólogos latinoamericanos en infecciones del tracto urinario (ITU) entre los que se cuenta uno de los autores (JMC), escribió: “La próstata es el “rond point” de la vía urinaria en el hombre desde donde se derivan las diferentes infecciones de esa vía”¹. Ello determina: 1) Que todas las ITU de adultos o adolescentes en período de actividad sexual activa del sexo masculino tengan la próstata comprometida; 2) Por ello, los tratamientos antibacterianos en adultos masculinos deben contemplar el posible compromiso prostático. Suele repetirse que, en todo momento, cerca del 10% de hombres sufren de síntomas del síndrome prostático². Sin embargo, no se considera que la próstata suela colonizarse asintómicamente con frecuencia aún siendo ésta la causa de recurrencias de ITU. La localización asintomática de bacterias en

la próstata ha sido demostrada con altísima frecuencia histológicamente en biopsias prostáticas efectuadas en pacientes que sufren de hiperplasia benigna prostática o carcinoma prostático^{3,4}. Probablemente, no exista ITU masculina que no tenga compromiso prostático y de ahí surge la importancia de la selección adecuada de antibacterianos (ATB) en ITU del hombre. No hay estudios de prevalencia con los criterios de inclusión estrictos según definiciones vigentes. La frecuencia de ocurrencia de prostatitis bacteriana infecciosa es baja, cerca de 7%³. La incidencia es de 2.8 a 3.3 casos por 1,000 hombres por año, representando unos 100 mil casos anuales en los EUA⁵. Por lo tanto, podría asumirse que los restantes pacientes sintomáticos sufren del síndrome de dolor pélvico, inflamatorio o no, y en esos casos la próstata no está infectada ni quizás comprometida. No existen evidencias claras de la

relación de prostatitis con infertilidad, tema al que no vamos a encarar en esta revisión.

Definiciones:

De acuerdo a la clasificación del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)/ National Institute of Health de EUA los síndromes prostáticos se clasifican en cuatro categorías^{4,6}:

1. Prostatitis bacteriana aguda: Se caracteriza por una obstrucción severa de la vía urinaria generalmente asociada a síntomas de infección respiratoria pulmonar. Existe dolor en el área prostática, urocultivo con leucocituria y bacteriuria y compromiso sistémico. Es infrecuente. El hemocultivo es diagnóstico. No debe realizarse masaje prostático.
2. Prostatitis bacteriana crónica (PBC): Está causada por una infección bacteriana crónica de la próstata, con o sin síntomas prostáticos. Frecuentemente, el mismo microorganismo da lugar a recurrencias. La leucocituria está siempre presente. Es la causa más frecuente de ITU recurrente en adultos y con frecuencia es asintomática entre episodios.
3. Síndrome de dolor pélvico (SDPC): Se caracteriza por intenso dolor pélvico y particularmente por dificultades miccionales (tenesmo, disuria) **sin que se detecten ITU**. Se confunde con PBC. Puede ocurrir con presentaciones inflamatorias (leucocituria) o no inflamatorias.
4. Prostatitis asintomática: Ocurre con inflamación prostática, frecuente leucocituria pero el paciente no presenta dolor pélvico ni dificultades miccionales. Suele ser un diagnóstico accidental revelado en estudios de rutina. Obliga a descartar PBC.

En esta revisión analizaremos solamente la etiología, patogénesis y tratamiento de la PBC.

Breve resumen acerca de la anatomía e histología prostática

Gil Vernet¹ describe dos zonas anatómicas en la próstata: **1) craneal o cefálica**, que está situada por encima del plano horizontal del *verumontanum*, donde están los canales eyaculadores y el orificio del ultrículo; **2) caudal o periférica**, cuyos acinos desembocan por debajo de la zona del *verumontanum*. Esta diferencia anatómica se traduce en diferencias histológicas (fig 1). En la próstata *craneal o cefálica*, el número de acinos se incrementa, lo que le confiere aspecto areolar.

Cuando la infección prostática tiene lugar en la zona craneal aumenta el tejido intersticial y se forma un bloque escleroso, compacto, que comprime la uretra en su desembocadura vesical. Como consecuencia se producen trastornos miccionales. En cambio, cuando se infecta la zona *periférica* se multiplica el número de acinos, se forman microabscesos que se fistulizan y anastomosan y aparece una imagen histológica con gran proliferación acinosa. A causa de ello, se manifiesta dolor perineal y trastornos sexuales. Es característico de la PBC.

Las prostatitis agudas ocurren generalmente en la zona periférica, que intensifica su vascularización como consecuencia de la infección facilitando así el acceso de los ATB y a la par la positividad de los hemocultivos.

Mecanismos de defensa del tracto urinario inferior.

Mecanismos inespecíficos

- a) *Factores mecánicos*. La longitud uretral, la eyaculación y la micción son algunos de los factores mecánicos que actúan como mecanismos de defensa inespecíficos. La disposición oblicua de los conductos eyaculadores y de algunos prostáticos serviría como válvula que dificultaría el reflujo de orina y secreciones infectadas, por lo que cualquier alteración anatómica a este nivel favorecería el desarrollo de prostatitis y epididimitis.
- b) *Factores bioquímicos prostáticos*. *Factor antibacteriano prostático*. Stamey et al⁷ demostraron la existencia de un factor antibacteriano en el líquido prostático humano (FAP) que ya había sido descrito en el perro⁸. El FAP no está relacionado con su contenido en fosfatasa ácida ni en lisozima^{9,10}. El efecto del FAP sobre las bacterias es semejante al de los ATB detergentes del grupo de las polimixinas y se debe a un polipéptido unido al catión zinc que tiene acción bactericida para las enterobacterias^{10,11}.

La próstata contiene más cationes zinc que cualquier otro órgano del cuerpo; su concentración en el líquido prostático muestra una amplia variación entre individuos sanos o con hipertrofia benigna de próstata (150 a 1.000 mg/L) En contraste, su concentración en los pacientes con PBC documentada es del rango de 50 mg/L. Basándose en estos resultados se definió como límite de la concentración normal de cationes de zinc en el líquido prostático el valor de 150 mg/L⁹. El nivel sérico del catión zinc ha demostrado no guardar

relación alguna con el padecimiento de prostatitis crónica, ya que, cuando se intentó suplementar la dieta con zinc en pacientes con dicha afección, se

incrementaron los niveles séricos pero no los prostáticos.

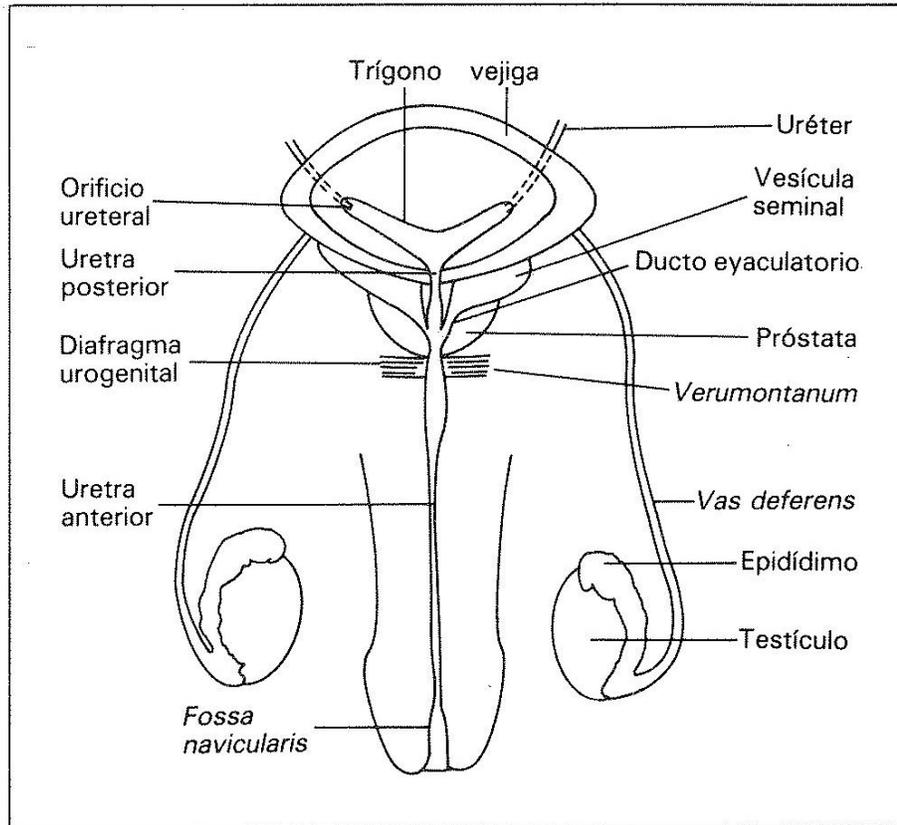


Figura 1: Relaciones anatómico – topográficas de la próstata. Dibujo en Casellas JM¹

Aspectos inmunológicos. Meares, en 1977¹¹, demostró con la técnica de aglutinación directa que los pacientes que presentaban sólo colonización uretral por *E. coli* evidenciaban títulos de anticuerpos séricos anti-O frente a *E. coli* dentro de los valores basales (<1/128), en tanto que los pacientes con infecciones prostáticas presentaban valores elevados (32 veces o más, superiores a los niveles basales). Los pacientes que curaron tras ser tratados con trimetoprima- sulfametoxazol mostraron un descenso de los títulos de anticuerpos a los valores normales, mientras que, en aquellos casos en los que la terapéutica fracasó, los títulos se mantuvieron o se incrementaron.

Dado que el título de anticuerpos séricos contra el antígeno O de bacterias gramnegativas mide

fundamentalmente IgM, las investigaciones se orientaron hacia la búsqueda de anticuerpos IgA y/o IgG en el sitio de la infección. En tal sentido, Jones, Smith y Sanford¹² demostraron la presencia de bacterias recubiertas de anticuerpos en el líquido prostático que correspondían a las tres clases de inmunoglobulinas, existiendo en los pacientes con prostatitis bacteriana una respuesta local específica de anticuerpos IgA independiente de la respuesta sérica.

Casellas y Farinati¹³ demostraron en Argentina correlación entre títulos altos de anticuerpos anti O y H frente a *E. coli* evidenciados por hemaglutinación y la existencia de PBC debida a *E. coli*. Los pacientes, generalmente normalizaron los títulos luego del tratamiento antibacteriano¹⁴.

Respuesta inflamatoria y su relación con síndromes prostáticos.

La PBC se caracteriza por la reacción inflamatoria. En la prostatitis aguda los neutrófilos se encuentran dentro de las glándulas y los conductos (de ahí su diseminación sistémica) mientras que en la PBC se encuentran en el estroma. Las células que se observan en la secreción prostática corresponden posiblemente a los macrófagos intraluminales, estos mismos macrófagos recubiertos de lípidos serían las denominadas células ovals que suelen relacionarse con la PBC.

La presencia o ausencia de reacción inflamatoria diferencia la prostatitis aguda, donde la leucocituria es masiva y existe un cuadro séptico, en cambio en la PBC y el síndrome de dolor pélvico crónico inflamatorio, suele alternarse con recurrencias con inflamación de bajo nivel de leucocituria pero sin infección bacteriana, por ello presentan para urólogos e infectólogos la mayor parte de dificultades diagnósticas. Generalmente se inculpa a los microbiólogos de no “saber encontrar” el agente causal. Se implica la posible participación de micoplasmas o clamídeas y los pacientes son sometidos a reiterados e inútiles estudios microbiológicos y tratamientos antibacterianos innecesarios. Recientemente asistimos a un caso donde los urólogos solicitaron estudios (de esperma!) a once diferentes laboratorios microbiológicos (!!) con lo que solo consiguieron acumular informes de limitadas concentraciones de enterococos o estafilococos coagulasa negativos que, si bien pueden ocasionalmente producir PBC, suelen estar presentes como contaminantes (siempre con leucocituria baja o nula). Las causas del síndrome de dolor pélvico no están esclarecidas: a) muchos pacientes sufren de obstrucción funcional durante el vaciado vesical; b) en otros casos se comprueba una inadecuada relajación del cuello vesical durante la micción que conlleva un fluido urinario turbulento con reflujo urinario a los canalículos prostáticos (ver fig 1). Ello resulta en agrandamiento prostático que incluye estimulación de fibras nerviosas responsables del dolor⁷. Pero no hay infección! Todo ello le significa al paciente gastos innecesarios amén de la selección de resistencia, particularmente a fluoroquinolonas. Es ocasional que los urólogos consulten a infectólogos o microbiólogos en tales circunstancias.

Frecuencia etiológica y clínica de la PBC.

Se estiman en 7 a 10% los pacientes con diagnóstico de PBC¹⁵. Es posible que la cifra sea superior ya que muchos casos son simplemente diagnosticados como cistitis.

Los factores de riesgo para el desarrollo de una PBC son las ITU recurrentes. En un estudio realizado en la comunidad en EUA, el antecedente de ITU aumentó el riesgo de prostatitis ($p=0.0270$). Mientras que el 12.6% de los participantes con historia de ITU tenía PBC, sólo el 3% de los participantes sin estos antecedentes la presentaba¹⁵.

Un estudio de cohortes de 5821 hombres mayores de 65 años realizado en California, EUA, mostró que el 25% reportaban historia de prostatitis¹⁶. Aquellos que tenían estos antecedentes tenían también mayor incidencia de cáncer prostático (26% versus 7%; $P < 0.0001$) y de hipertrofia prostática benigna (83% versus 38%; $P < 0.0001$) comparados con la personas sin historia de prostatitis.

La PBC se caracteriza por la presencia de ITUs recurrentes producidas por el mismo patógeno, siendo la causa más frecuente de esta situación en personas jóvenes y de mediana edad¹⁷. Esta enfermedad puede ser devastadora y caracterizada por episodios febriles recurrentes si no es manejada adecuadamente desde un principio. Sus complicaciones potenciales son la urosepsis, el absceso prostático y la retención aguda de orina.

Los síntomas de PBC no son distinguibles clínicamente del síndrome de dolor pélvico y de ahí las dificultades diagnósticas ya que ambos incluyen:

- Dolor
- Síntomas irritativos durante la micción
- Disfunción sexual (eréctil o libido)

Por lo tanto, los criterios actuales propuestos por NIH para el diagnóstico clínico de PBC son:

- Síntomas recurrentes de dolor pelviano y cistitis
- Duración > 3 meses
- Presencia o ausencia de dolor prostático al examen

Las bacterias gram negativas son los patógenos más frecuentes indudablemente involucrados en la producción de PBC¹⁷. Sin embargo, en los últimos años varios estudios realizados en Europa y los EUA mostraron un aumento de la frecuencia de cocos gram positivos^{18,19}. Un estudio reciente mostró que el hallazgo de cocos gram positivos no es consistente en más del 90% de los casos¹⁷. Por lo tanto, los agentes etiológicos más frecuentes son en orden de frecuencia:

1. *Escherichia coli*
2. *Proteus mirabilis*
3. *Klebsiella* spp
4. Enterococos (puede ser contaminante habitual de uretra)¹
5. *Pseudomonas aeruginosa*

Con menor frecuencia han sido involucrados:

- *Corynebacterium* spp (puede ser contaminante uretral)¹
- *Oligella* spp
- *Acinetobacter* spp
- *Staphylococcus* coagulasa negativos (puede ser contaminante uretral)¹

La responsabilidad de clamídeas o micoplasmas es muy controvertida. *Chlamydia trachomatis* es inculpada generalmente por estudios realizados por biología molecular (PCR) y no hay garantías de su presencia exclusiva en uretra, donde es de frecuente localización, o bien si es realmente colonizante de la próstata. En biopsias prostáticas o estudios de necropsias se ha encontrado esporádicamente ADN de clamídeas (K. Naber, XIV Congreso de API, Campos do Jordão, Brasil, 2009). En lo que respecta a micoplasmas, la contaminación uretral es también un inconveniente pero existen pruebas que demuestran, por lo menos, la muy probable participación de *Ureaplasma urealyticum* (UU): 1) en biopsias de próstatas de pacientes con carcinoma prostático que sufrían previamente de PBC, que estudiamos con A. Farinati en pacientes del Dr. Raúl Rubí, en ellos logramos recuperar por cultivo UU. Más importante, un estudio no publicado efectuado en Israel por becarios argentinos que ameritaría repetirse comprobó la presencia

simultánea de UU coincidiendo con gran cantidad de cristales de estruvita en la próstata.

Una revisión sistemática de Anderson y Weidner (WHO Consultation, Paris 2005) mostró que la detección de *U. urealyticum* y/o *C. trachomatis* en la prueba de 4 vasos no refleja la identificación de organismos causales de PBC. El problema de distinguir portación uretral vs infección prostática no puede ser resuelto mediante las técnicas microbiológicas actuales²⁰. Por su parte, estudios realizados por Skerk y col en Croacia arrojaron resultados disímiles respecto de la incidencia de *C. trachomatis* en prostatitis²¹. En contraste, un estudio reciente realizado en Italia²² mostró mejoría clínica sostenida del dolor prostático cuando se erradicaba la infección por estos patógenos.

Es conveniente conocer el pH del líquido prostático. Éste es normalmente de 7.5 a 8.0, pero en infecciones por UU el pH se eleva a ≥ 9.0 ¹, si bien puede considerarse que lo propio puede ocurrir en ocasionales ITU debidas a *Corynebacterium urealyticum*.

Un aspecto conflictivo en la PBC son las recurrencias con la misma especie y bio-serotipo inicial pudiendo estar el paciente libre de síntomas entre los episodios. Muchas veces los médicos tratantes creen que se trata de reinfecciones, cuando en realidad se trata de bacterias “durmientes” en la próstata que se reactivan^{1,13}.

Diagnóstico microbiológico

Ante todo, es esencial que estas investigaciones sean efectuadas por especialistas en microbiología. A pesar de la información acumulada durante años, sigue siendo frecuente que se cultive el esperma solicitado por el urólogo en un medio de cultivo líquido y el desarrollo del mismo (siempre ocurre por la biota comensal uretral arrastrada) se traslada a un medio sólido con cuyas colonias se efectúan antibiogramas. Los contaminantes, como mencionamos, suelen ser enterococos, estafilococos coagulasa negativos y difteroides. Ocurre, sin embargo, que estas especies pueden ser causantes de verdaderas prostatitis. De ahí la necesidad de recurrir a la opinión de microbiólogos avezados^{1,11}.

El diagnóstico de PBC se efectuó y estandarizó durante años por el método “de los 4 recipientes”, que fue descrito en 1968 por Meares y Stamey¹⁵, pero conocido como “método de Stamey”^{1,15,24}. La prueba consiste en: 1) higiene prepucial, con

retracción y arrastre con abundante agua estéril. No usar desinfectantes; 2) recolección (con el prepucio retraído), en el **vaso 1**, de un volumen aproximado de 10 ml de orina; 3) orinar en el inodoro un chorro, que se descarta; 4) recoger en un **vaso numerado 2**, un chorro prolongado de orina tratando de evitar el vaciado total, siempre con el prepucio retraído; 5) el urólogo efectúa el masaje prostático y recolecta el volumen expulsado, así sea mínimo, en un **vaso 3** estéril; 6) seguidamente se indica al paciente orinar en el **vaso 4** que representa la orina post-masaje. Se siembran las orinas enteras (sin centrifugar) con ansa calibrada y lo propio con el líquido prostático. Si el conteo de colonias supera en el vaso 1 a los demás, se asume una probable uretritis; si en el vaso 2 (chorro medio) el conteo es igual o superior al vaso 1, se sospecha cistitis y/o pielonefritis y si se hallan bacterias en el vaso 3 y 4, en mayor cantidad respecto a los vasos 1 y 2, se asume PBC.

Evidentemente, este método implica costos y tiempo de trabajo lo que motivó rechazo por problemas económicos en muchos países. Ello derivó en el empleo de la llamada prueba “de los 2 vasos”¹³, recomendada por K. Naber, por la que se recogen previa higiene prepucial en el vaso 1 el chorro medio de orina luego de haber eliminado en el inodoro el chorro inicial y en el vaso 2 orina post-masaje prostático. El hallazgo en la orina post-masaje o en el propio líquido prostático y la presencia de mayor cantidad de leucocitos o marcadores no celulares de inflamación (Ej: leucocito-esterasas o interleuquina-8) son co-indicadores de PBC.

Uno de los inconvenientes que arguyen los profesionales de laboratorio es que se requiere que las muestras las recolecte el urólogo. Pues es así, **inevitable**. Nosotros entregamos vasos estériles numerados e indicamos que una vez tomadas las muestras las coloquen de “inmediato” en un recipiente aislante rodeado de cubos de hielo y se envíen lo antes posible al laboratorio para no alterar el conteo bacteriano. Puede conservarse en heladera (no refrigerador) por 24 h.

Hace 30 años Alicia Farinati y José María Casellas pretendieron implementar una prueba de dos vasos “símil” usando esperma en vez del masaje prostático para evitar la mediación del urólogo. Si bien en más de la mitad de los casos fue efectiva, otra mitad resultó en falsos positivos y a veces negativos, por lo que resolvimos no recomendarla¹³.

Estudios por imágenes para el diagnóstico de la PBC

Según una revisión reciente¹⁷, los datos actuales son limitados y no han demostrado beneficios para el diagnóstico ni predicción de respuesta a los antimicrobianos. Por lo tanto, ni la ecografía transrectal ni la RMN están por el momento recomendados en esta patología.

Tratamientos antibacterianos

Son muy pocos los antibacterianos que penetran en la próstata con posibilidades de superar la CIM de las bacterias responsables. Tres son los factores que determinan la difusión y concentración de ATM en el fluido prostático y tejido: la liposolubilidad, la constante de disociación (pKa) y la unión a proteínas. El pH normal del fluido prostático es de 6.5- 6.7 y aumenta en las PBC a 7.0 - 8.3. Los ATM aumentan su concentración en el fluido prostático ante la presencia de un gradiente de pH a través de la membrana que separa el plasma de dicho fluido. Las drogas que pueden aumentar seriamente las chances de curación de estas infecciones son fluoroquinolonas, macrólidos, lincosamidas y trimetoprima²³.

Debe considerarse que ningún betalactámico, incluyendo desde aminopenicilinas, cefalosporinas, monobactams, penemes y carbapenemes, penetran a los acinos prostáticos. Tampoco penetran los inhibidores de betalactamasas ni los aminoglucósidos, glucopéptidos o polipéptidos. Fosfomicina tiene buena penetración así como rifampicina, pero no pueden emplearse sin asociación. Cotrimoxazol más rifampicina, generalmente han dado buenos resultados, aunque no siempre... Dado que la experiencia clínica muestra que las recaídas y reinfecciones son frecuentes, solamente se recomienda aplicar los resultados de los estudios que mantuvieron un seguimiento de seis meses¹⁷. Ciprofloxacina 500 mg c/12 hs y levofloxacina 500 mg/día han mostrado en la mayoría de los estudios clínicos una eficacia de entre el 60-85%, incluyendo una buena tasa de erradicación de *Enterococcus faecalis*²⁴. Por lo tanto, y frente a esta evidencia, son los esquemas que deberíamos prescribir a nuestros pacientes.

En bacterias sensibles, según EUCAST, el ATB más efectivo es levofloxacina. Estudios recientes demuestran que la dosis de 750 mg p.o de levofloxacina logra cerca de 90% de erradicación siempre que la CIM del antibacteriano frente a la cepa infectante (debe conocerse) sea ≤ 2 mg/L. El

empleo de dosis de 250 a 500 mg de ciprofloxacina por períodos de 30 a 60 días ha sido un error grave que incrementó la resistencia a las fluoroquinolonas en la comunidad. A pesar de una mayor cobertura de gram positivos por parte de levofloxacina, los estudios han mostrado similares tasas de erradicación de enterococos entre ésta y ciprofloxacina. Uno de nosotros (JMC) está en desacuerdo con la supuesta actividad de ciprofloxacina sobre enterococos. Hemos demostrado desde hace años Arduino, Casellas, Farinati (6th International Congress of Chemotherapy Istanbul Turkey 1989) y hemos reiterado la observación por curvas de letalidad que se verifica pobre bactericida y recrecimiento a las 24 hs. Las “erradicaciones”, según comprobaron Casellas y Farinati, pueden ser falsas debidas a una muestra inicial con contaminación uretral (10^3 - 10^4 UFC/ml) y un control posterior con apenas pocas colonias (10^2 UFC/ml). Por ello se debe tener precaución y consultar con profesionales experimentados en tales casos.

En el caso poco frecuente de PBC por estafilococos el tratamiento de elección podría ser TMS, que debe emplearse por alrededor de tres meses¹⁷ o bien se ha sugerido linezolidina – en razón de algunos casos esporádicos comunicados - pero creemos que faltan evidencias para emplear estas oxazolidinonas en PBC a pesar de la actividad in vitro.

En el caso de infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a fluoroquinolonas el único método que ha dado resultado es la inyección intraprostática por vía perineal con amikacina, como se efectúa en la Fundación Puigvert (Del Río, Dalet, ECSMID, 2004). Recordar que las polimixinas no penetran en próstata.

Para las infecciones de PBC recurrentes se ha sugerido con variado éxito profilaxis durante 6 meses con ciprofloxacina. Obviamente, como bacteriólogo e infectólogo, tenemos nuestros serios reparos debido a la muy probable selección de cepas resistentes que se pueden distribuir en la comunidad, y consideramos que hoy por hoy, y sin evidencia firme que lo soporte, no puede ser esta una recomendación generalizada.

Recientemente un estudio colaborativo encabezado por K. Naber recomendó la combinación de 500 mg de azitromicina (3 dosis diarias) con una dosis de 750 mg de una fluoroquinolona²⁷. El tratamiento por 6 meses dio lugar a 77% de curación y 86% de erradicación bacteriológica. Los patógenos aislados

fueron los habituales destacándose curiosamente, alta prevalencia de *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterococcus faecalis* y *Ureaplasma urealyticum*¹⁶. No recomendamos el uso rutinario de azitromicina y menos aún por tiempo prolongado para evitar la selección de resistencia a ATB al grupo MALSK.

Los procedimientos quirúrgicos tales como la resección prostática transrectal (TURP) y la prostatectomía radical deben ser considerados como último recurso²⁴.

Papel de biopelículas

Los ductos prostáticos y los acinos proveen un ambiente adecuado para favorecer la multiplicación de bacterias planctónicas. En tales condiciones es relativamente fácil erradicarlas siempre que los ATB alcancen el foco con suficiente nivel. Sin embargo, si las bacterias persisten pueden formar microcolonias adherentes al epitelio del sistema ductal y provocar un estímulo inmunológico persistente y la subsecuente inflamación crónica. Las bacterias planctónicas (libres) son erradicadas por los ATB pero no así las sésiles (adheridas)¹⁷. La investigación de compuestos anti-películas es trascendente²⁶.

Conclusiones

A diferencia de la PBA - fácil de diagnosticar y tratar con ATB en la mayoría de los casos- tanto el diagnóstico de PBC como su tratamiento son considerablemente más dificultosos. Aún no ha sido completamente dilucidado si la infección en PBC es causa o consecuencia de una patología subyacente.

Las fluoroquinolonas mostraron buenos resultados terapéuticos, pero se precisan más estudios controlados contra placebo para definir cuál es la mejor droga y cuál posología podría aportar un mejor beneficio vs. riesgos. La creciente resistencia a esta clase de drogas debe alertarnos- una vez más...- sobre la necesidad de incentivar y difundir las actividades dirigidas a mejorar el uso de los antimicrobianos en todos los escenarios.

BIBLIOGRAFIA:

1. Casellas J. M. Prostatitis, epididimitis y orquitis infecciosas. En *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Ed E. Perea. Vol 1 Pág 414. Edit Doyma. Barcelona. 1992
2. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 1999 Dec;84(9):976-81
3. Weidner W, Schefer HG, Kraus H y cols. Chronic prostatitis a through search for etiological involved microorganisms infection. *Infection* 1991; 19 :Suppl 3:S119-25
4. Wagenlehner FM, Naber KG, Bschiepfer T y cols. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(11):175-83
5. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keefe Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Incidence and clinical characteristics of National Institutes of Health type III prostatitis in the community. *J Urol*. 2005; 174 :2319-22.
6. Krieger JN, Nyberg L y Nickel TL. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282(3):263-7-
7. Stamey TA, Fair WR, Timothy MM, Chung HO. Antibacterial nature of prostatic fluid. *Nature* 1968; 28:444-456.
8. Youmman CP, Lubling J, Lijman RY. The bactericidal activity of prostatic fluid in dogs. *J Infect Dis* 1938; 63:117-120.
9. Anderson Ru, Fair RN. Physical and chemical determination in prostatic secretions in benign hiperplasia prostatitis and adenocarcinoma. *Invest Urol* 1976; 14:137-140.
10. Fair W. Epididymitis and prostatitis. En: Hobson D, Holmes K (eds). *Nongonococcal urethritis and related infections*. American Society for Microbiology. Washington, 1977.
11. Meares EM. Observations of activity of trimethoprim in the prostate. *J Infect Dis* 1973; 128 (suppl): 679-684
12. Jones SR, Smith JW, Sanford JD. Use of antibody coating of bacteria to localize urinary tract infection. *N Engl J Med* 1974; 290:591-596.
13. Casellas JM y Farinati AE. *Bacteriología del esperma*. Jornadas del Hospital de San Isidro. (1980)
14. Schaeffer AJ, Anderson R, Krieger J y cols. The assesment and management of male pelvic pain sindrome, including prostatitis. In: McConnell J, Abrams P, Denis L et al, editors. *Male Lower Urinary Tract Dysfunction, Evaluation and Management*; 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Disease. Paris: Health Publications; 2006. pp 341-385
15. Meares EM y Stamey TA. Bacteriological localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*. 1968; 5(5):492-518
16. Daniels NA, Ewing SK, Zmuda JM et al. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. *Urology* 2005; 66:964-70.
17. Wagenlehner FME, Krieger JN. Treatment of chronic bacterial prostatitis. En Naber K, Schaeffer A, Heyns C, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerkluns Johansen T (editores): *Urogenital Infections*. European Association of Urology- International Consultation on Urological Diseases, Netherlands, primera edición 2010, pp 728-43.
18. Bundrick W, Heron SP, Ray P et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 63: 537-41.
19. Nickel JC, Spivey M, Wu SC. Clinical significance of antimicrobial therapy in chronic prostatitis associated with non-traditional pathogens. American Urological Annual Meeting 2005. San Antonio: *J Urol*.
20. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Chlamydial infections in urology. *World J Urol*. 2006 ;24: 4-12.
21. Skerk V, Markovinovic L, Zekan S et al. The significance of *Chlamydia trachomatis* in urethritis and prostatitis - differences in therapeutic approach - Croatian experience. *J Chemother* 2009; 21:63-7.
22. Magri V, Marras E, Skerk V et al. Eradication of *Chlamydia trachomatis* parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination. *Andrologia* 2010; 42: 366-75.
23. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D et al. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003; 49: 269-79.
24. Frazer HA, Spalding TH y Paulson DF. Total prostatectominal vesiculectomy in the treatment of debilitating perineal pain. *J Urol*. 1992; 148:409
25. Magri V, Montanari E, Markotica, Naber K y cols. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Asian J Andrology*. 2011. Epub ahead of print.
26. Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren S y cols. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol*. 2011 Mayo 18. Online. Epub ahead of print
27. Wagenlehner FME, Naber K, Bschiepfer T et al. Prostatitis and Male Pelvic Pain Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(11): 175-83 DOI: 10.3238/arztebl.2009.0175

TRABAJOS ORIGINALES**"Resistencia transferible a quinolonas en enterobacterias productoras de BLEE en un hospital pediátrico del Uruguay"**

*Virginia García-Fulgueiras*¹, *Inés Bado*¹, *María Inés Mota*^{1,2}, *Luciana Robino*¹, *Nicolás F. Cordeiro*¹, *Adriana Varela*², *Gabriela Algorta*^{1,2}, *Gabriel Gutkind*³, *Juan A. Ayala*⁴ y *Rafael Vignoli*^{1*}

1- Departamento de Bacteriología y Virología, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay;

2- Laboratorio Central del Hospital Pereira Rossell-Ministerio de Salud Pública, Br. Montevideo, Uruguay;

3- Cátedra de Microbiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina;

4- Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", CSIC-UAM, Madrid, España

rvignoli@higiene.edu.uy

Summary**"Plasmid-mediated quinolone resistance in ESBL-harboring enterobacteria in a pediatric hospital of Uruguay"**

Objectives: To analyze the prevalence in the pediatric hospital of Uruguay, of plasmid-mediated quinolone resistance genes (PMQR) in extended-spectrum β -lactamases (ESBL)-harboring enterobacteria, and to compare our results with CLSI or EUCAST guidelines.

Methods: A total of 651 enterobacterial isolates collected during 2009-2010 were studied for the presence of ESBLs. All ESBL-producing isolates were further studied for the presence of *qnr* and *aac(6')Ib* genes.

Results: The proportion of ESBL-harboring enterobacteria was 17.3% in pediatrics wards, 8.5% in the neonatology department and 0.41% in the emergency department. The *aac(6')Ib-cr* gene was detected in association with *bla*_{CTX-M-15}/*qnrB1* and *bla*_{SHV-12}/*qnrB2*-like; *qnrA1* with *bla*_{CTX-M-9}; *qnrB8*-like with *bla*_{CTX-M-2}; and a new variant of *qnrB* with *bla*_{CTX-M-8}. In relation to our results, 40.7% of strains were categorized as susceptible to cefepime according to EUCAST, whereas such proportion rises to 85.2% according to CLSI guidelines. Discrepancies were also found for ceftazidime, ciprofloxacin and amikacin.

Conclusions: Several PMQR genes were detected, such as *aac(6')Ib-cr* and a variety of *qnr* alleles, all in conjunction with different ESBLs. The analysis of our results according to CLSI and EUCAST guidelines highlights the need for a local or regional consensus.

Key words: PMQR; Plasmid-Mediated Quinolone Resistance; ESBL; Extended-Spectrum Beta-Lactamase; Antibiotic Resistance.

Palabras clave: MTRQ; Mecanismos Transferibles de Resistencia a Quinolona; BLEE; Beta-Lactamasa de Espectro Extendido; Resistencia Antibiótica.

Introducción:

El control de las enfermedades infecciosas es un constante desafío, donde el tratamiento antimicrobiano constituye uno de los pilares fundamentales¹. En este sentido, las infecciones hospitalarias aumentan las tasas de morbimortalidad de los pacientes, el tiempo de hospitalización y elevan los costos asociados al cuidado de la salud^{2,3}.

La aparición de resistencia a los antimicrobianos en los microorganismos causantes de infecciones intrahospitalarias, es un problema creciente que amenaza con agotar los recursos terapéuticos disponibles. El conocimiento de los patrones de resistencia locales permite optimizar las terapias empíricas en base a los recursos disponibles. Desafortunadamente, en Uruguay y otros países de la región, la información referente a la etiología y sensibilidad a antimicrobianos en las infecciones nosocomiales suele ser insuficiente.

Dentro de los agentes responsables de infecciones nosocomiales se destacan los bacilos Gram negativos, en general multiresistentes, que causan infecciones severas tanto en población adulta como pediátrica⁴. Entre estos, los más frecuentemente aislados son *Acinetobacter baumannii*⁵, *Pseudomonas aeruginosa*⁶, *Klebsiella pneumoniae*⁷, *Enterobacter cloacae*⁸, *Proteus mirabilis* y *Escherichia coli*⁹.

La multiresistencia en estos microorganismos, puede deberse a la expresión de algún mecanismo de resistencia a múltiples drogas, como bombas de eflujo, (capaces de conferir resistencia a β -lactámicos, fluoroquinolonas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas (excepto tigeciclina), trimetoprima, y cloranfenicol)⁹ o a la adquisición de elementos reclutadores de genes de resistencia como transposones e integrones¹⁰. Por otra parte, la diseminación de los microorganismos portadores y/o de los plásmidos de resistencia, es un fenómeno complejo y multifactorial que involucra, entre otros, la presión de selección que ejerce el consumo de antibacterianos, eventos de colonización cruzada o la presencia de reservorios ambientales de difícil erradicación^{11,12}.

El principal mecanismo de resistencia frente a las oximiinocefalosporinas en enterobacterias es la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs). Este es un problema en constante aumento tanto en población adulta como pediátrica¹³, frecuentemente asociado además a resistencia a aminoglucósidos y quinolonas^{14,15}.

La epidemiología de las BLEE en Latinoamérica es algo heterogénea, mientras que en Argentina enzimas como CTX-M-2 y PER-2 son las más

frecuentes¹⁶, en otros países de Sudamérica predominan otras variantes de CTX-M como CTX-M-9 y CTX-M-15¹⁷.

En relación a los mecanismos de resistencia a quinolonas, podemos diferenciar entre cromosómicos o plasmídicos. Los primeros implican alteraciones en el sitio blanco o trastornos de permeabilidad (disminución en el número de porinas y/o sobreexpresión de bombas de eflujo). Las alteraciones del sitio blanco, involucran la acumulación de mutaciones en los genes que codifican para las girasas (*gyrA* y *gyrB*) y la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*)¹⁸.

Por otra parte, los mecanismos transferibles de resistencia a quinolonas (MTRQ), consisten hasta el momento en: a) enmascaramiento del sitio blanco; b) inactivación enzimática y c) eliminación activa.

El primero corresponde a genes denominados *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC* y *qnrD*)¹⁹⁻²² que codifican para proteínas pertenecientes a la familia de pentapéptidos repetidos. Estas proteínas impedirían, mediante unión a las girasas, la acción de las quinolonas bloqueando la formación del complejo ternario girasa-ADN-quinolona. La resistencia conferida por Qnr, puede cuadruplicar los niveles de concentración inhibitoria mínima de las quinolonas en relación a la cepa que no presenta dicha proteína²³.

Por otra parte la inactivación enzimática se produce por la acción de la enzima Aac(6')Ib-cr, a través de la N-acetilación del anillo piperazilínico que presentan las fluoroquinolonas ciprofloxacina y norfloxacina. Esta enzima resulta de dos mutaciones (codones 102 y 179) en el gen *aac(6')-Ib* responsable originalmente de resistencia a kanamicina, amikacina y tobramicina²⁴. De manera similar a Qnr, la presencia de esta enzima cuadruplica los niveles de resistencia a ciprofloxacina y norfloxacina, no afectando a otras quinolonas (fluoradas o no fluoradas). En Latinoamérica, la presencia de Aac(6')Ib-cr ha sido reportada en distintos países^{25,26,27}, incluyendo Uruguay por nuestro grupo de trabajo¹⁴.

Por último, dentro de las bombas de eflujo codificadas a nivel plasmídico, se encuentran QepA y OqxAB. La primera pertenece al grupo MSF (*major facilitator subfamily*) y presenta alta especificidad de sustrato por norfloxacina, ciprofloxacina y enrofloxacina. Hasta el momento, la incidencia reportada de QepA es baja²⁸ habiéndose descrito en Japón y Francia, y su expresión produce aumentos de hasta 40 veces los niveles de resistencia a los antibióticos antes mencionados²⁹. Por otro lado, OqxAB confiere resistencia a fluoroquinolonas entre otros compuestos, y pertenece a la familia RND

(*resistance nodulation cell-division*)³⁰. La expresión de OqxAB en *E.coli* aumenta los niveles de concentración inhibitoria mínima (CIM) unas 8 veces al ácido nalidixico y 16 veces a la ciprofloxacina³¹.

Los genes que codifican para mecanismos transferibles de resistencia a quinolonas presentan una amplia distribución geográfica, principalmente dentro de la familia *Enterobacteriaceae*, y si bien la mayoría causan un bajo nivel de resistencia, favorecen y complementan la selección de mecanismos de resistencia adicionales.

Sin embargo, en los laboratorios clínicos, la interpretación de los resultados de sensibilidad suele hacerse sin la posibilidad de confirmación molecular.

Para ello en Sudamérica suelen tomarse como guías las elaboradas por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) pudiéndose adoptar algunas modificaciones propuestas por la sub comisión de antimicrobianos de la *Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica* (SADEBAC)³². Por su parte en Europa, desde 1999 se crea EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) que define los criterios de interpretación para dicho continente.

En lo referente a enterobacterias, en los últimos años la aparición de resistencia transferible a quinolonas ha puesto en revisión los puntos de corte para dichos antibacterianos. Por otro lado en relación a la resistencia a oximiinocefalosporinas, a partir del año 2010, tanto CLSI como EUCAST modifican sus pautas, recomendando interpretar la sensibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación de acuerdo a los resultados obtenidos, sin tener en cuenta la presencia o no de BLEE.

Sin embargo existen diferencias significativas entre una y otra pauta, así mientras CLSI define sensibilidad a ceftazidima y cefepima con valores de CIM ≤ 4 mg/L y CIM ≤ 8 mg/l respectivamente, EUCAST define un único valor de CIM ≤ 1 mg/L para cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima.

Diferencias no tan drásticas pueden verse también, por ejemplo, en el caso de ciprofloxacina (Sensible CIM ≤ 0.5 mg/L EUCAST versus CIM ≤ 1 mg/L CLSI) y amikacina (Sensible CIM ≤ 8 mg/L EUCAST versus CIM ≤ 16 mg/L CLSI).

Objetivo:

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de MTRQ en enterobacterias productoras de BLEE en el hospital pediátrico del Uruguay y analizar los cambios de interpretación de sensibilidad según se utilicen las pautas CLSI y EUCAST elaboradas a partir de 2010.

Materiales y Métodos:

Entre el 11 de mayo de 2009 al 10 de mayo de 2010, se recolectaron 651 aislamientos de enterobacterias en el Laboratorio del Hospital de Niños del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR). De éstas, 483 provenían del departamento de emergencia, 47 de la unidad de neonatología y 121 de pacientes de diferentes servicios del CHPR (salas pediátricas, unidad de cuidados intensivos, ortopedia, hematología/oncología, y departamento de cirugía). El 90.9% de estos aislamientos provenían de: urocultivos (76.2 %), hemocultivos (7.5%), heces (5.1%) y heridas quirúrgicas (2.1%).

Se incluyeron en el estudio un único aislamiento por paciente por episodio de hospitalización. En el caso de los pacientes re-hospitalizados, se estudiaron los nuevos aislamientos sólo si pertenecían a especies distintas o presentaban distintos perfiles de resistencia.

La identificación a nivel de especie y determinación de la susceptibilidad a antibacterianos fue realizado mediante el sistema automatizado VITEK[®] 2 Compact system (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France).

La interpretación de los resultados se realizó de acuerdo a CLSI 2011³³ y EUCAST 2011 (<http://www.eucast.org>).

En el caso de enterobacterias productoras de BLEE, las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) a cefotaxima, amikacina y ciprofloxacina, fueron determinadas mediante E-test (*AB bioMérieux, Suecia*), de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. La búsqueda y confirmación de BLEEs se realizó mediante disco difusión según recomendaciones de CLSI³³ independientemente del género y la especie, como se sugiere para áreas de alta prevalencia de enzimas CTX-M¹⁶.

En aquellos aislamientos con resultados confirmatorios de BLEE, se realizó la búsqueda mediante PCR de la presencia de genes *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM}, *bla*_{PER-2} y *bla*_{SHV} utilizando *primers* específicos³⁴. Se repitió el ensayo para las muestras positivas utilizando la enzima *Pfu* ADN polimerasa (*Fermentas, Life Sciences, Canadá*) y se realizó la posterior secuenciación completa de ambas hebras. Se buscó la presencia de los genes *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* y *aac(6)Ib* y la variante *cr* en las cepas productoras de BLEE mediante PCR y secuenciación de amplicones según lo descrito previamente³⁴.

Resultados:

Del total de 651 aislamientos estudiados, 27 fueron caracterizados como productores de BLEE (21 provenientes de salas pediátricas, 4 de

neonatología, y 2 del departamento de emergencia). Un mismo paciente presentó dos aislamientos diferentes, en dos eventos distintos de hospitalización: en una primera instancia una cepa de *E.coli* productora de CTX-M-2 y en segundo lugar una cepa de *K.pneumoniae* productora de CTX-M-8. La proporción de enterobacterias productoras de BLEE fue 17.3% (21/121), 8.5% (4/47) y 0.41% (2/483) para muestras obtenidas de salas pediátricas, unidad de neonatología y el servicio de emergencia, respectivamente.

Las enterobacterias productoras de BLEE fueron recuperadas a partir de muestras de orina (13), hemocultivos (9), herida quirúrgica (2), punta de catéter (1), líquido sinovial (1) y exudado ocular (1). Las distintas BLEE halladas en este trabajo se muestran en la Tabla 1.

El gen *aac(6')Ib* se encontró en 17/27 aislamientos productores de BLEE, más específicamente *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-8}, *bla*_{CTX-M-9}, *bla*_{SHV-5} ó *bla*_{SHV-12}. Cuatro aislamientos portaban la variante *aac(6')Ib-cr*, en tres casos junto a *bla*_{CTX-M-15} y en uno junto a *bla*_{SHV-12}.

Dos aislamientos de *K.pneumoniae*, portadores de *bla*_{CTX-M-15}/*aac(6')Ib-cr* también presentaban *qnrB* mientras que la cepa de *Enterobacter cloacae* portadora de *bla*_{SHV-12}/*aac(6')Ib-cr* presentó también *aac(6')Ib* y *qnrB* (ver tabla 1).

Adicionalmente un aislamiento de *Serratia marcescens* presentó la variante *aac(6')Ib₇*, mostrando una CIM a amikacina de solo 3 mg/L.

Nueve aislamientos presentaron variantes de *qnr*; a las tres mencionadas anteriormente se agregaron: tres aislamientos de *Enterobacter cloacae* y uno de *Klebsiella pneumoniae* portando *qnrA1* ligado a *bla*_{CTX-M-9}, una cepa de *Citrobacter freundii* con *qnrB* tipo 8 y *bla*_{CTX-M-2}, y una cepa de *Klebsiella pneumoniae* portando *bla*_{CTX-M-8} y una nueva variante de *qnrB*. En relación a este último aislamiento, los transconjugantes obtenidos en ensayos de conjugación (TcKp737) mostraron un aumento de aproximadamente 12 veces en la CIM a ciprofloxacina (0.38 mg/L vs 0.032 mg/L de la cepa receptora *E.coli* J53-2).

La secuencia nucleotídica parcial de la nueva variante de *qnrB* (606pb), obtenida con los primers *qnrBR*³⁴ y *tnpAISEcp1*³⁵, mostró un 77% de similitud con *qnrB17*, mientras que la secuencia aminoacídica deducida mostró 87% de identidad con la proteína correspondiente, presentando 26 diferencias con QnrB1, 21 de las cuales no están descritas en el sitio [web](http://www.lahey.org/qnrStudies) <http://www.lahey.org/qnrStudies> (ver fig.1)

Análisis de recomendaciones CLSI/EUCAST:

De acuerdo a los criterios utilizados para la detección de BLEE y a la confirmación molecular realizada, detectamos 27 aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE.

Siguiendo las recomendaciones EUCAST 2011, de las 27 cepas con BLEE confirmadas, 5 hubiesen sido informadas como sensibles a ceftazidima (18.5%) y 11 como sensibles a cefepima (40.7%). Con respecto a cefotaxima, todas las cepas con BLEE hubiesen sido informadas como resistentes a dicho antibacteriano.

El mismo análisis realizado de acuerdo a las normas CLSI arroja que 12 de 27 cepas (44.4%) debieron informarse como sensibles a ceftazidima y 23 de 27 (85.2%) sensibles a cefepima, siendo las 27 resistentes a cefotaxima. Globalmente, en 25/27 (92.6%) de los casos las cepas resultarían ser susceptibles a cefepima y/o ceftazidima (ver tabla 1).

En relación a ciprofloxacina, 7/27 cepas (25.9%) fueron catalogadas como sensibles de acuerdo a CLSI, mientras que según las normas EUCAST las mismas serían resistentes o intermedias. En dos de tales cepas se detectó algún mecanismo transferible de resistencia a quinolonas. Adicionalmente, en cuatro aislamientos (todos portadores de *bla*_{CTX-M-9} y *qnrA1*) los valores de CIM estaban por debajo de ambos puntos de corte y en tres casos incluso por debajo del punto de determinación del sistema VITEK, presentando una CIM a ciprofloxacina de 0.125 mg/L.

Algo similar ocurre con la sensibilidad a amikacina, donde 13/27 aislamientos (48.2%) interpretados como sensibles de acuerdo a CLSI, presentarían sensibilidad intermedia según EUCAST. En 11 de estos aislamientos se detectó la presencia de alguna variante alélica de *aac(6')-Ib*.

Conclusiones y discusión:

La epidemiología de las BLEE en Uruguay se encuentra en constante cambio, de acuerdo a datos previos de nuestro país³⁴. En este sentido, CTX-M-2 representa solo un 26% (7/27) de las enzimas detectadas en nuestro trabajo. De las 20 restantes, 11 fueron CTX-M de grupos diferentes a CTX-M-2 (3 CTX-M-8, 5 CTX-M-9 y 3 CTX-M-15) y 9 fueron variantes de SHV (7 SHV-5, 1 SHV-2 y 1 SHV-12). Conjuntamente con estas BLEE se produjo también un aumento en la circulación de resistencia transferible a quinolonas mediada por distintos mecanismos, e incluso por acumulación de los mismos. Las cepas productoras de QnrBy Aac(6')Ib-cr son capaces de transferir plásmidos que confieren en un solo paso valores de CIM a CIP de 1 mg/L a la cepa receptora (datos no mostrados).

Es llamativa la tendencia ascendente de asociación entre BLEE y MTQR en los últimos meses de nuestro estudio. Si comparamos la relación MTQR/BLEE entre el primer y el segundo semestre (período mayo-octubre 2009 contra noviembre-abril 2010), se observa que en el primer período la relación era aproximadamente 1/5 (3 MTQR/16 BLEE) contra una relación 1/1 (10 MTQR/11BLEE) en el segundo período. Este aumento, evidenciable desde abril de 2010 en que comienzan a aislarse cepas que presentan más de un mecanismo de resistencia a quinolonas, estaría favorecido por un fenómeno de “capitalismo genético o microbiológico” en el cual aquellas cepas que ya presentan algún mecanismo de resistencia tienen mayor tendencia a seguir acumulando más determinantes de resistencia.

De las 27 cepas portadoras de BLEE estudiadas, en 14 existiría una opción terapéutica dentro de las oximiinocefalosporinas de acuerdo a las pautas EUCAST, mientras que dicho número asciende a 25 de acuerdo a CLSI.

En tal sentido, los microbiólogos latinoamericanos deberían plantearse la discusión de pautas de interpretación de sensibilidad autóctonas, adaptadas a los perfiles de susceptibilidad presentes en nuestra región. Esto es particularmente importante para disminuir el uso de carbapenemes en una región azotada por la presencia de KPC-2^{36, 37}.

Paralelamente, médicos y microbiólogos deberían definir en conjunto la posibilidad de identificar pacientes que puedan comenzar a ser tratados con oximiinocefalosporinas aún en presencia de BLEE, de acuerdo a las nuevas recomendaciones internacionales. Por ejemplo, en nuestro estudio los 13 aislamientos obtenidos de infección urinaria eran sensibles a alguna oximiinocefalosporina.

El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (pK/pD) de los antibacterianos ha modificado significativamente los puntos de corte y la forma de dosificar un conjunto de antimicrobianos. Sería importante acumular experiencia a nivel regional sobre el funcionamiento clínico de estas nuevas recomendaciones.

Financiación:

Este trabajo fue financiado parcialmente mediante fondos de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC Uruguay) para R.V., así como con fondos *FP7-HEALTH-2007-223431* de *European Community and BFU2009-09200* del Ministerio de Ciencia e Innovación/Programa BioFundamental, España, para J.A.A.

G.G. es miembro de la Carrera del Investigador Científico (CONICET, Argentina)

Declaraciones de transparencia:

Nada para declarar.

#QnrB1	MALALVGEKI	DRNRFTGEKI	ENSTFFNCFD	SGADLSGTEF	IGCQFYDRES	QKGCN
#QnrB6
#QnrB15S.....
#QnrB16
#QnrB17
#QnrB32
#QnrB33	.T....S...VS...
#QnrBKp737	...IFE....	G.....	..AI.R....	..T..TSS..Q.G.
#QnrB1	FSRAMLKDAI	FKSCDLSHAD	FRNSSALGIE	IRHCRAQGAD	FRGASFMNMI	TTRTW
#QnrB6A.....
#QnrB15AN.....
#QnrB16A.....
#QnrB17
#QnrB32A.....
#QnrB33A.....S.
#QnrBKp737	.N..Q.....H.N.....	..E.....
#QnrB1	FCSAYITNTN	LSYANFSKVV	LEKCELWENR	WIGAQLGAT	FSGSDLGGGE	FSTFD
#QnrB6M.....
#QnrB15M.....
#QnrB16M.T.....
#QnrB17M.....
#QnrB32A.....	.M.....
#QnrB33M.T..A...A..
#QnrBKp737	..C....KS.N...I....S..
#QnrB1	WRAANFTHCD	LTNSELGDLG	IRGVDLQGVK	LDNYQAS		
#QnrB6		
#QnrB15		
#QnrB16		
#QnrB17		
#QnrB32R.....		
#QnrB33S...A		
#QnrBKp737	V..I.....		

Fig. 1 Alineamiento de proteínas QnrB indicando las diferencias en la secuencia aminoacídica entre QnrBKp737 y otras QnrB relacionadas. Los aminoácidos conservados se señalan con puntos.

Número	Servicio *	Día de Alisamiento (dd.mm.aa)	Sexo/Edad	Muestra	Cepa	PTZ	CTX	CAZ	FEP	AMK	GEN	NAL	CIP	SXT	aac(6)/lb	MTRQ *	BLEE *
HP1	Neonatología	11.5.09	F / <1m	Urocultivo	<i>C. freundii</i>	≥ 128	≥ 256	4	2	16	≥ 16	≥ 32	1	≤ 20	+	<i>qnrB-tipo 8</i>	CTX-M-2
HP2	Pediatría	15.5.09	F / 3a	Urocultivo	<i>E. coli</i>	≤ 4	≥ 256	4	32	2	4	≥ 32	1	≤ 20	-	-	CTX-M-2
HP3	UCI	27.5.09	M / 18m	Hemocultivo	<i>S. marcescens</i>	≥ 128	16	16	2	16	≥ 16	≥ 32	0.75	≥ 320	+	-	SHV-5
HP4	Neonatología	2.6.09	F / <1m	Urocultivo	<i>S. marcescens</i>	≥ 128	4	16	≤ 1	12	≥ 16	≥ 32	0.5	≥ 320	+	-	SHV-5
HP5	UCI	12.6.09	M / <1m	Hemocultivo	<i>E. cloacae</i>	≤ 4	32	16	≤ 1	1	≤ 1	8	0.125	≥ 320	-	<i>qnrA1</i>	CTX-M-9
HP6	HO	15.6.09	M / 8a	Urocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	≥ 128	≥ 256	≥ 64	≤ 1	12	≤ 1	4	0.023	≥ 320	+	-	SHV-5
HP7	Pediatría	8.7.09	F / 3a	Urocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	≥ 128	64	≤ 1	64	1.5	≤ 1	≥ 32	≥ 32	≥ 320	-	-	CTX-M-8
HP8	Ortopedia	13.7.09	M / -	Herida	<i>E. coli</i>	≥ 128	≥ 256	4	2	16	≥ 16	≥ 32	≥ 32	≤ 20	+	-	CTX-M-2
HP9	Pediatría	1.8.09	M / 6a	Urocultivo	<i>E. coli</i>	≤ 4	4	16	≤ 1	1	≤ 1	≥ 32	≥ 32	≥ 320	-	-	SHV-5
HP10	HO	14.9.09	M / 12m	Hemocultivo	<i>S. marcescens</i>	≥ 128	≥ 256	≥ 64	≥ 64	24	≥ 16	≤ 2	0.125	≤ 20	+	-	CTX-M-2
HP11	UCI	21.9.09	M / <1m	Líquido sinovial	<i>K. pneumoniae</i>	≥ 128	8	≥ 64	≥ 64	8	≥ 16	4	0.023	≥ 320	+	-	CTX-M-9
HP12	Neonatología	5.10.09	F / <1m	Hemocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	8	32	4	≤ 1	16	≤ 1	≤ 2	0.023	≤ 20	-	-	SHV-2
HP13	Pediatría	8.10.09	F / -	Urocultivo	<i>E. coli</i>	≤ 4	≥ 256	4	4	1	≤ 1	4	0.012	≤ 20	-	-	CTX-M-2
HP14	Cirugía	13.10.09	M / 3a	Punta de catéter	<i>S. marcescens</i>	≤ 4	4	16	≤ 1	3	≥ 16	≥ 32	1	≥ 320	+	-	SHV-5
HP15	UCI	26.10.09	M / <1m	Hemocultivo	<i>E. cloacae</i>	≥ 128	64	≥ 64	2	1.5	4	≥ 32	0.5	≥ 320	-	<i>qnrA1</i>	CTX-M-9
HP16	Emergencia	29.10.09	M / <1m	Urocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	≥ 128	≥ 256	4	4	16	≥ 16	4	0.032	≤ 20	+	-	CTX-M-2
HP17	HO	16.11.09	F / 6a	Hemocultivo	<i>E. coli</i>	≥ 128	4	≤ 1	≤ 1	16	4	≥ 32	≥ 32	≥ 320	+	<i>aac(6)/lb-cr</i>	CTX-M-15
HP18	UCI	27.11.09	F / <1m	Hemocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	≥ 128	16	≤ 1	2	16	8	≥ 32	1.5	≤ 20	+	<i>qnrBkp737</i>	CTX-M-8
HP19	UCI	2.3.10	F / <1m	Urocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	≥ 128	32	≤ 1	2	16	8	16	1	≤ 20	+	-	CTX-M-8
HP20	UCI	9.3.10	M / -	Hemocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	≥ 128	16	≥ 64	2	≤ 2	≤ 1	4	≤ 0.25	≥ 320	-	-	SHV-5
HP21	HO	21.3.10	M / 3a	Herida	<i>E. cloacae</i>	≤ 4	32	16	≤ 1	≤ 2	≤ 1	8	0.125	≥ 320	-	<i>qnrA1</i>	CTX-M-9
HP22	HO	7.4.10	M / 5a	Urocultivo	<i>E. cloacae</i>	16	8	≥ 64	≤ 1	16	≥ 16	16	1	≥ 320	+	<i>lbcr/qnrB-tipo 2</i>	SHV-12
HP23	HO	8.4.10	M / 3a	Hemocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	≥ 128	32	8	2	3	≥ 16	≥ 32	2	≥ 320	+	<i>cr/qnrB1</i>	CTX-M-15
HP24	Emergencia	28.4.10	M / <1m	Urocultivo	<i>E. coli</i>	≥ 128	32	4	8	16	≥ 16	4	≤ 0.25	≥ 320	-	-	CTX-M-2
HP25	Pediatría	3.5.10	F / 6a	Urocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	16	32	8	2	2	≥ 16	≥ 32	2	≥ 320	+	<i>cr/qnrB1</i>	CTX-M-15
HP26	UCI	3.5.10	M / <1m	Urocultivo	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 4	4	≤ 1	≤ 1	16	8	16	0.125	≥ 320	+	<i>qnrA1</i>	CTX-M-9
HP27	Neonatología	5.5.10	M / <1m	Ex.ocular	<i>S. marcescens</i>	≥ 128	4	8	≤ 1	2	≥ 16	≥ 32	1	≥ 320	+	-	SHV-5

Tabla 1. Principales características de los aislamientos de enterobacterias analizados en este estudio.

PTZ: piperacilina-tazobactam; CTX: cefotaxime; CAZ: ceftazidime; FEP: cefepime AK: amikacina; GEN: gentamicina; NAL: ácido nalidíxico; CIP: ciprofloxacina; SXT: trimetoprim-sulfametoxazol. Los valores de CIM se encuentran expresados en mg/L.

^aHO: Hematología/Oncología; UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

^bF: Femenino; M: Masculino; m: mes; a: año.

^cMTRQ: Mecanismo Transferible de Resistencia a Quinolonas.

^dBLEE: β-lactamasas de espectro extendido.

BIBLIOGRAFÍA:

- Thomson CJ, Power E, Ruebsamen-Waigmann H, Labischinski H. Antibacterial research and development in the 21(st) Century an industry perspective of the challenges. *Curr Opin Microbiol.* 2004;7:445-450.
- Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. The Second National Prevalence Survey of infection in hospitals overview of the results. *J Hosp Infect.* 1996;32:175-190.
- Warren DK, Kollef MH. Prevention of hospital infection. *Microbes Infect.* 2005;7:268-274.
- Wang A, Fan S, Yang Y, Shen X. Nosocomial infections among pediatric hematology patients: results of a retrospective incidence study at a pediatric hospital in China. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:674-678.
- Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, y cols. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:827-832.
- Pellegrino FLPC, Teixeira LM, Carvalho MdGS, Aranha Nouer S, Pinto de Oliveira M, Mello Sampaio JL, y cols. Occurrence of a Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Clone in Different Hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2420-2424.
- Coque TM, Oliver A, Perez-Diaz JC, Baquero F, Canton R. Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum beta-lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000). *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:500-510.
- Canton R, Oliver A, Coque TM, Varela Mdel C, Perez-Diaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1237-1243.
- Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:582-610.
- Boucher Y, Labbate M, Koenig JE, Stokes HW. Integrons: mobilizable platforms that promote genetic diversity in bacteria. *Trends in Microbiology.* 2007;15:301-309.
- Harris AD, McGregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl 2:S57-61.
- D'Agata EM. Rapidly rising prevalence of nosocomial multidrug-resistant, Gram-negative bacilli: a 9-year surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:842-846.
- Blaschke AJ, Korgenski EK, Daly JA, LaFleur B, Pavia AT, Byington CL. Extended-spectrum β-lactamase-producing pathogens in a children's hospital: A 5-year experience. *American Journal of Infection Control.* 2009;37:435-441.
- Cordeiro NF, Robino L, Medina J, Seija V, Bado I, Garcia V, y cols. Ciprofloxacin-resistant enterobacteria harboring the *aac(6)-Ib-cr* variant isolated from feces of inpatients in an intensive care unit in Uruguay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:806-807.
- Vignoli R, Cordeiro N, Seija V, Schelotto F, Radice M, Ayala J, y cols. Genetic environment of CTX-M-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalized patients in Uruguay. *Rev Argent Microbiol.* 2006;38:84-88.
- Quinteros M, Radice M, Gardella N, Rodriguez MM, Costa N, Korbenfeld D, y cols. Extended-spectrum beta-lactamases in enterobacteriaceae in Buenos Aires, Argentina, public hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2864-2867.
- Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, Casellas JM. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:154-158.
- Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:1109-1117.

19. Jacoby GA, Walsh KE, Mills DM, Walker VJ, Oh H, Robicsek A, y cols. *qnrB*, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1178-1182.
20. Hata M, Suzuki M, Matsumoto M, Takahashi M, Sato K, Ibe S, y cols. Cloning of a novel gene for quinolone resistance from a transferable plasmid in *Shigella flexneri* 2b. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:801-803.
21. Wang M, Guo Q, Xu X, Wang X, Ye X, Wu S, y cols. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, *qnrC*, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1892-1897.
22. Cavaco LM, Hasman H, Xia S, Aarestrup FM. *qnrD*, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Kentucky and Bovismorbificans strains of human origin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:603-608.
23. Wang M, Sahn DF, Jacoby GA, Hooper DC. Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the *qnr* gene in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1295-1299.
24. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, y cols. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med.* 2006;12:83-88.
25. Peirano G, Asensi MD, Pitondo-Silva A, Pitout JD. Molecular characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1039-1043.
26. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, y cols. Rapid dissemination and diversity of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low-resource settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2720-2725.
27. Quiroga MP, Andres P, Petroni A, Soler Bistue AJ, Guerriero L, Vargas LJ, y cols. Complex class 1 integrons with diverse variable regions, including *aac(6)-Ib-cr*, and a novel allele, *qnrB10*, associated with ISCR1 in clinical enterobacterial isolates from Argentina. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4466-4470.
28. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, y cols. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3354-3360.
29. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. Plasmid-mediated *qepA* gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1564-1566.
30. Hansen LH, Johannesen E, Burmolle M, Sorensen AH, Sorensen SJ. Plasmid-encoded multidrug efflux pump conferring resistance to olaquinox in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3332-3337.
31. Hansen LH, Jensen LB, Sorensen HI, Sorensen SJ. Substrate specificity of the OqxAB multidrug resistance pump in *Escherichia coli* and selected enteric bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:145-147.
32. Familietti A, Quinteros M, Vazquez M, Marin M, Nicola F, Radice M, y cols. Consensus for antimicrobial susceptibility testing for Enterobacteriaceae. Subcommittee on Antimicrobials, SADEBAC (Argentinian Society of Clinical Bacteriology), Argentinian Association of Microbiology. *Rev Argent Microbiol.* 2005;37:57-66.
33. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-first Informational Supplement In. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
34. Bado I, Cordeiro NF, Robino L, Garcia-Fulgueiras V, Seija V, Bazet C, y cols. Detection of Class 1 and 2 Integrons, Extended-Spectrum β -lactamases and *qnr* alleles in Enterobacterial Isolates From the Digestive Tract of Intensive Care Unit Inpatients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:453-458.
35. Eckert C, Gautier V, Arlet G. DNA sequence analysis of the genetic environment of various *bla*CTX-M genes. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:14-23.
36. Andrade LN, Curiao T, Ferreira JC, Longo JM, Climaco EC, Martinez R, y cols. Dissemination of *bla*KPC-2 by the spread of *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 258 clones (ST258, ST11, ST437) and plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among Enterobacteriaceae species in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(7) :3579-3583.
37. Gomez SA, Pasteran FG, Faccone D, Tijet N, Rapoport M, Lucero C, y cols. Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1520-1524.

Evaluación de una estrategia para el diagnóstico precoz de tuberculosis multiresistente en la Provincia de Santa Fe, Argentina.

Gilli María I.¹; Fajardo Sandra C.²; Ballerini Viviana A.²; Pellegrini C.²; Imaz S.³; Salvadores Bernardo⁴, Laboratorios municipales y provinciales integrantes de la red de TBC del nodo Rosario.

1-Laboratorio Central Provincial- Red Provincial de Laboratorios de Tuberculosis. 2- D. S. L. A. C. (Dirección de Servicios de Laboratorio y Análisis Clínicos)- Rosario. - 3- ANLIS-INER "Dr. Emillio Coni". 4-Programa Provincial de E. R. y Tuberculosis.

E-mail: laboratoriocentral@arnetbiz.com.ar, sfajard0@rosario.gov.ar.

Summary

“Evaluation of a strategy designed for the early detection of multiresistant tuberculosis in Santa Fe Province, Argentina”

In Santa Fe province, Argentina, multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) constitutes a serious public health problem, focused on Rosario Department (RD). The predominant MDR strain is of community transmission and a high percentage of patients do not have known risk factors for MDR-TB (MDR-RF) at the moment of diagnosis. This has motivated to modify the real strategy of MDR-TB case- finding based on performing drug susceptibility testing (DST) only to those patients with known MDR-RF to a new approach based on the offering of universal DST. **Objectives:** 1- To estimate the percentage of TB patients without MDR-RF at diagnosis that had drug-resistant TB (DR-TB) or MDR-TB. 2- To estimate the percentage of MDR-TB identified by the new strategy among all the cases found during the study period. **Methodology:** For 13 months, all bacteriologically confirmed pulmonary TB patients resident at RD that, according with the information, had no RF-MDR, were included for their study by DST using Bactec Mgit 960. **Results.** Among 97 patients studied, 13 (13%) were excluded from the analysis (among they, three were MDR-TB and three RF-MDR). Out of the remaining 84 patients, 5 (6%) were MDR-TB, whereas other 7 cases (8%) were DR-TB. Patients detected by the new strategy represented 33% of all new cases of MDR-TB reported. **Conclusions:** This strategy allowed early detection of high percentages of MDR-TB and DR-TB, enabling appropriate therapy in a timely manner thus possible reducing the failure of standard treatment, the amplification of resistance and the spread of MDR bacilli.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis - strategies of control- early diagnosis

Palabras clave: Tuberculosis multiresistente- estrategia de control- diagnostico temprano

Introducción

Durante los años 90, la tuberculosis multiresistente (TBMR), definida como aquella enfermedad

ocasionada por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los dos medicamentos antituberculosos más potentes, isoniazida y

rifampicina, surgió como un importante problema global potenciado por la pandemia de HIV/sida. En Argentina, a mediados de esa década se documentaron brotes hospitalarios de TBMR asociados a sida en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, el conurbano bonaerense, La Plata (BA) y Rosario(SF) ^{1,2,3}. A causa de estos brotes hospitalarios, Argentina fue identificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un país con alta prevalencia de TBMR ⁴. Las encuestas nacionales de resistencia a drogas realizadas en 1999 y 2005-06 reflejan una sensible disminución en el índice de TBMR con respecto a la encuesta realizada en pleno brote ^{5,6}.

Además de la TBMR, existen otras formas de TB resistente a medicamentos; las que al ser tratadas con el esquema estándar de la TB, pueden incrementar la frecuencia de fracasos o recaídas así como el riesgo de generar resistencia a otras drogas ^{7,8}.

En la provincia de Santa Fe, que es un distrito con un nivel medio-bajo de tasa de notificación por TB, se aplica la estrategia DOTS/ TAES (propiciada por OMS/OPS) en todo su territorio, para el control de la enfermedad desde 1994, alcanzándose una reducción de la tasa de notificación de casos de TB de 28/100.000 habitantes en 1994 a 16/100.000 habitantes en 2010 ⁹. Sin embargo no se ha logrado controlar el número de pacientes con TBMR, reportándose desde 1994 un promedio anual de 12 casos nuevos, concentrados mayoritariamente en el departamento Rosario. Para la búsqueda e identificación de los casos de TBMR, Santa Fe adhiere a las normativas nacionales que establecen que todos los pacientes tuberculosos confirmados bacteriológicamente que al momento del diagnóstico cuentan con "factores de riesgo para TBMR", deben tener acceso a una prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos antituberculosos; esto es, se debe realizar esta prueba a todos aquellos casos que son contactos de casos TBMR, pacientes inmunocomprometidos (especialmente VIH positivos), exposición en instituciones donde se han documentado brotes de TBMR (hospitales o centros de detención), pacientes con historia previa de tratamiento antituberculoso ¹⁰.

Las herramientas moleculares han aumentado nuestro entendimiento acerca de la epidemiología de la TB, proveyendo una nueva visión acerca de la dinámica de la transmisión, las fuentes y diseminación del *Mycobacterium tuberculosis* ^{11,12,13}. En un estudio previo en el que a la epidemiología convencional se la complementó con estudios moleculares, empleando cepas de TBMR aisladas

entre los años 2000-2007 en la provincia de Santa Fe, se observó que el 84% de ellas pertenecían a un único "cluster", asociado a una cepa denominada Ra. El análisis de las variables epidemiológicas permitió evidenciar que los casos no estaban asociados a brotes o transmisión intranosocomial, sino que la principal fuerza generadora de la enfermedad sería su transmisión en la comunidad; el 88% provenían de pacientes residentes en el departamento Rosario; sólo el 60% de los mismos presentaba factores de riesgo para MR al momento del diagnóstico de la enfermedad; el 80% de los casos con cepa Ra fueron tuberculosis pulmonares con examen directo positivo ¹⁴.

El alto porcentaje de casos que no presentó factores de riesgo de MR al momento del diagnóstico en el mencionado estudio, junto a la limitada capacidad de controlar la aparición de casos de TBMR concentrados en un área geográfica delimitada y las evidencias acerca de que la principal fuerza generadora de la enfermedad era la transmisión comunitaria de cepas resistentes, motivaron un cambio en la estrategia de identificación de TBMR, pasando del actual enfoque basado en los factores de riesgo a la aplicación universal de la PS a todos los casos bacteriológicamente confirmados, empleando para todos ellos sistemas en medios líquido con lectura automatizada

Objetivos

1- Estimar el porcentaje de pacientes con TB sin factores de riesgo para MR al momento del diagnóstico que presentaron TBMR o TB resistente-no MR.

2- Estimar el aporte porcentual en la notificación de casos nuevos de TBMR en la región estudiada logrado a partir de la aplicación de la nueva estrategia.

Metodología

Escenario. El Dpto. Rosario es uno de los 19 departamentos de la provincia de Santa Fe. Tiene una población de 1.198.528 habitantes, alrededor del 40% del total de la provincia, con una tasa de notificación de TB para el bienio 2009-2010 de 28/100.000 habitantes, superior a la informada para el mismo período por la Provincia de Santa Fe, que resultó de 18/100.000 habitantes. La estructura de salud pública, que contempla los servicios dependientes de la municipalidad de la ciudad de Rosario y provinciales, cuenta con 140 Centros de Atención Primaria de la Salud y 18 hospitales públicos. Tiene 12 laboratorios que realizan baciloscopías, 9 de ellos realizan cultivo en medio sólido a base de huevo y 1 en medio líquido con

lectura automatizada. Además cuenta con dos laboratorios que realizan PS a drogas antituberculosas de primera línea y un laboratorio de Biología Molecular que realiza la identificación de *M. tuberculosis* de los aislamientos.

Nueva estrategia para la detección de TBMR. Se propone incluir en la evaluación de la sensibilidad a drogas al momento del diagnóstico, a todos los pacientes con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente con residencia en el Dpto. Rosario, aun cuando no contaran con factores de riesgo para TBMR.

Algoritmo de derivación y pruebas de laboratorio. Cuando alguno de los laboratorios ubicados en el Dpto. Rosario identificaba un caso pulmonar con baciloscopía positiva o baciloscopía negativa - cultivo positivo, la muestra con baciloscopía positiva o el aislamiento (para los casos de baciloscopía negativa) de dicho paciente eran derivados a la Dirección de Relaciones Interservicios (D.R.I.) de la Municipalidad de Rosario, acompañada por el formulario de solicitud de estudios bacteriológicos, en el que debía constar la información acerca de la existencia o no de factores de riesgo para MR. La D.R.I. realizaba una supervisión de los datos para evitar duplicar el procesamiento de muestras de un mismo paciente y derivaba las muestras o aislamientos al laboratorio del Hospital Carrasco para la realización de las técnicas de cultivo (para las muestras baciloscopias positivas) y/o PS a drogas de primera línea (isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomycin) en el sistema de medio líquido con lectura automatizada (BACTEC MGIT 960 -BD Biosciences, Sparks, Md) . La identificación del complejo tuberculosis se realizó mediante una PCR casera utilizando el aislamiento en medio sólido o una alícuota del cultivo en medio líquido, según correspondiera, en el Centro de Especialidades Médicas de Rosario.

Cuando se identificaba un aislamiento de *M. tuberculosis* MR o resistente al menos a isoniacida, o cuando la PCR no permitía confirmar que se trataba de una cepa del complejo tuberculosis, el aislamiento era derivado al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Emilio Coni” para la realización de la PS a drogas de segunda línea y la identificación de especies por métodos bioquímicos y moleculares.

Los laboratorios derivantes debían solicitar al menos 2 esputos por sintomático respiratorio y continuar con su rutina de diagnóstico (baciloscopías y/o cultivo en medios sólidos Lowenstein Jensen y Stonebrink)

independientemente de la aplicación de esta nueva estrategia.

Tiempo de duración del estudio. Desde 1° de abril de 2010 hasta 30 de abril de 2011.

Recolección de datos. La provincia de Santa Fe cuenta con un formulario de solicitud de estudios bacteriológicos para el diagnóstico de TB acoplado a la solicitud de serología para el diagnóstico de VIH (con un troquel destinado al consentimiento del paciente para realizarlo). Mediante la utilización de dicho formulario (diseñado en el año 2009 en el marco del Consenso Provincial TB/VIH, Fig. 1.), el médico debe argumentar los motivos de la solicitud de cada uno de los estudios bacteriológicos (baciloscopía, cultivo o PS), ya impresos en el formulario, marcando con una cruz en los espacios correspondientes.

Procesamiento de los datos. La información recopilada en el formulario de solicitud bacteriológica y los resultados bacteriológicos del caso fueron cargados en la base de datos “Data tech” (Municipalidad de Rosario) y en el software del equipo Bactec Mgit 960. La calidad de los datos recopilados en el formulario fue evaluada y complementada utilizando la información de la notificación de los casos de TB y TBMR remitida al Programa Provincial de Control de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.

Resultados y discusión

Ingresaron al estudio 97 pacientes con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente, en cuya solicitud de estudios bacteriológicos no figuraban ningún tipo de antecedente o factor de riesgo para la realización de PS. Luego de la evaluación de los casos, analizando la información obrante en las notificaciones al Programa Provincial de Control de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias desde el año 1990 hasta el 2010, 13 de los casos fueron descartados del análisis final por haberse detectado factores de riesgo para MR (algunos pacientes tenían más de un factor). Los antecedentes detectados fueron: tratamiento antituberculoso previo (11 pacientes), privación de la libertad (3 pacientes), adictos al alcohol (2 pacientes), VIH (+) (un paciente) y haber estado internado en el Hospital Carrasco (uno de los centros en los que se documentaron brotes de MR en la década de los 90) (un paciente). De estos 13 casos, tres presentaron TBMR y otros tres TB monorresistente (2 pacientes resistentes a isoniacida y uno a estreptomycin).

Los mismos no hubiesen sido detectados en forma precoz con la anterior estrategia, debido a la información deficiente que llegó al laboratorio. Este hallazgo deja en claro la importancia que tiene que el médico realice una buena anamnesis al paciente

y que esos datos sean consignados en la solicitud de estudios bacteriológicos.

De los 84 pacientes restantes sin antecedentes o factores de riesgo conocidos, el 14% (12/84) presentaron algún tipo de resistencia a drogas de primera línea, 6% (5/84) eran casos de TBMR. Estos 5 pacientes con TBMR detectados mediante esta nueva estrategia, representaron el 33% (5/15) del total de las notificaciones de TBMR del Dpto. Rosario durante el período de estudio. Si a los casos sin factores de riesgo para MR, le sumamos aquellos casos en que la información sobre los antecedentes resultó deficiente al momento del diagnóstico, podríamos decir que la aplicación de la estrategia permitió identificar tempranamente en total 8 casos de TBMR, lo que representa más del 50% de los pacientes encontrados en el período de estudio.

En la figura 2, se presenta la distribución de resistencias encontradas en los 12 pacientes con TB resistente sin antecedentes. Además de los casos de MR, el empleo de la prueba de sensibilidad en forma universal permitió la identificación de 4 pacientes no MR que resultaron resistentes a isoniacida entre los 84 casos sin FR y 2 casos más entre los 13 que poseían FR pero ingresaron al laboratorio con información errónea, lo que da la

oportunidad de adecuar rápidamente el tratamiento evitando la posible adquisición de resistencia a rifampicina.

Conclusiones

La aplicación de esta nueva estrategia de realización universal de PS a todos los casos confirmados bacteriológicamente permitió diagnosticar en forma temprana altos porcentajes (50%) de i. tuberculosis multiresistente y ii. tuberculosis no MR- resistente a otras drogas de primera línea, entre pacientes sin riesgo de MR y entre aquellos con factores de riesgo que no hubiesen sido estudiados por información inadecuada que llega al laboratorio. Este hecho debería impactar sobre la instauración de tratamientos adecuados en forma oportuna disminuyendo así las probabilidades de falla de tratamientos estandarizados y muerte de los pacientes, reduciendo la posibilidad de transmisión de la cepa Ra en la comunidad, en el primer caso y la generación de futuros casos de TBMR por el suministro de tratamientos inadecuados, en el segundo caso. Los resultados obtenidos justifican continuar aplicando esta estrategia en el departamento Rosario y se debería evaluar en el futuro el impacto de la misma sobre las tasas de TBMR y los indicadores de éxito de tratamiento.

Fig 1

PROVINCIA DE SANTA FE – MINISTERIO DE SALUD
Programa de Enfermedades Respiratorias y Tuberculoze / Red de Laboratorio

SOLICITUD DE BACILOSCOPIA DE ESPUTO (BAAR)

Fecha: / / Servicio o CAPS que derive la muestra:
Apellido y Nombre del paciente o Código: H. Cl. N°:
Documento: Fecha de nacimiento: / / Edad:
Sexo: M F Domicilio: Teléfono:
Para diagnóstica: Para control de Tratamiento: Se solicita Cultivo:
1ª Muestra 2ª Muestra 3ª Muestra No de tratamiento (1; 2; 3; etc.): Si Si solicita cultivo completar el dato:
Sin Trat. previo Con Trat. previo Si

Nombre del solicitante: Firma:
Anotar en el Registro de Solicitudes de Baciloscopías del Servicio que solicita la muestra

SOLICITUD DE SEROLOGÍA PARA VIH

Fecha: / / Envíelo:
Código Paciente:
Sexo: M F * Nombre y Apellido: Día Nac.: Mes Nac.: Año Nacimiento:
* Primeros dos (2) dígitos del primer número y primeros dos (2) dígitos del primer apellido.
Embarazada: Si No
Firma del profesional: Médica Médico

Consentimiento Serología VIH y estudios anónimos: Firma del paciente: Código:

SOLICITUD DE CULTIVO

Motivo de la solicitud de cultivo (debe ser llenado para que sea enviado a laboratorio de mayor complejidad):

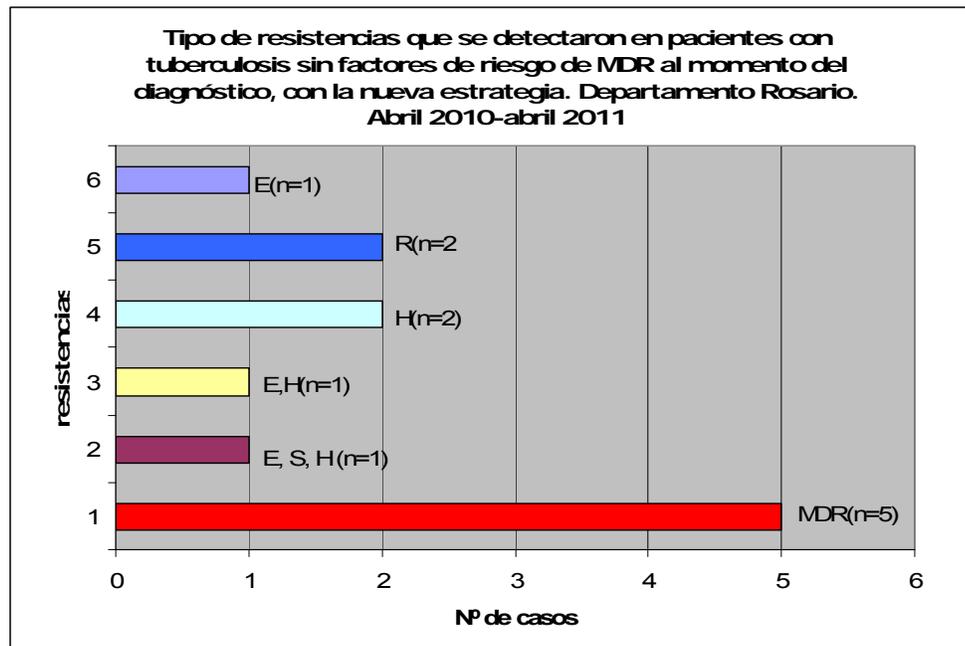
- Ante sospecha clínica y Radiológica de TBC pulmonar con reiteradas baciloscopías negativas
- En diagnóstico de TBC Infantil
- Enfermedad extrapulmonar

Se solicita Cultivo y Prueba de Sensibilidad:

- Antecedente de tratamiento antituberculoso previo
- Baciloscopia de esputo positiva después de finalizado el segundo mes de tratamiento
- Inmunodeprimido
- Personal de salud
- Antecedentes de detención en comisarías o cárceles (PPL)
- Contacto de paciente con tuberculosis resistente a drogas de primera línea
- Otro (describa):

Nombre del solicitante: Firma:

Fig 2



E: Etambutol; R: Rifampicina; H: Isoniazida; S: Estreptomina; MDR: Multiresistentes

BIBLIOGRAFÍA:

- Morcillo N, Alito A, Romano MI, Cataldi A, Dolmann A, Reniero A, y cols. Multidrug resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires. DNA fingerprinting analysis of isolates. *Medicina (B Aires)*. 1996; 56(1):45-7.
- Aita J, Barrera L, Reniero A, Lopez B, Biglione J, Weisburd G, y cols. Hospital transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Rosario, Argentina. *Medicina (B Aires)* 1996;56(1):48-50.
- Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, Ambroggi M, Barrera L, Dambrosi A, y cols. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis.* 1997;176(3):637-42.
- Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, y cols. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 1998; 338(23):1641-9.
- ANLIS Carlos G. Malbrán. Vigilancia de la resistencia a drogas antituberculosas. Argentina 1999-2000. ANLIS Malbrán 2000.
- Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS Carlos G Malbrán. Estudio Nacional de Resistencia a Drogas Antituberculosas. Argentina 2005-2006. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS Carlos G Malbrán. Buenos Aires, Argentina.
- Mak A, Thomas A, Del GM, Zaleskis R, Mouzafarova N, Menzies D. Influence of multidrug resistance on tuberculosis treatment outcomes with standardized regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:306-312.
- Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Pai M, Burman W, y cols. Standardized Treatment of Active Tuberculosis in Patients with Previous Treatment nd/or with Mono-resistance to Isoniazid: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS Med* 2009;6(9): e1000146.
- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Dr. Emilio Coni". ANLIS "Carlos G. Malbrán". Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. 1980-2000. Santa Fe, Argentina.
- Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Normas técnicas 2008. Santa Fe, Argentina 2008
- Gopaul KK, Brown TJ, Gibson AL, Yates MD, Drobniewski FA. Progression toward an improved DNA amplification-based typing technique in the study of *Mycobacterium tuberculosis* epidemiology. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:2492-8
- Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Oct;19(4):658-85.
- Samper S, Iglesias MJ, Rabanaque MJ, Gómez LI, Lafoz MC, Jiménez MS, y cols. Spanish Working Group on MDR-TB. Systematic molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from Spain. *J Clin Microbiol.* 2005;43(3):1220-7.
- Gilli MI, Imaz S, Latini MC, Salvadores B. Evaluación de los casos de tuberculosis multiresistente en la Provincia de Santa Fe. Años 2000-2007. IV Meeting of the Latin American Society for Tuberculosis and other Mycobacterioses (SLAMTB). October 5th-8th 2009 - Rosario - Argentina-Abs 37

Complicaciones obstétricas y transmisión vertical en el embarazo de la mujer VIH positiva en el Hospital Roosevelt, Guatemala, durante el año 2010

Claudia Pérez¹, **Ana Gabriela Rodas**², **María Eugenia Luarte**³, **Guillermo Villatoro**⁴, **Carlos Mejía**⁵

1. Ginecoobstetra de la Clínica de Enfermedades Infecciosas 2. Residente III, departamento de Ginecoobstetricia. 3. Coordinadora de Pediatría. 4. Epidemiólogo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. 5. Director de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

Summary

“Obstetric complications and vertical transmission in pregnancy of HIV- positive women at the Roosevelt Hospital, Guatemala, during 2010”

Objective: to describe the most common obstetric complications and the rate of vertical transmission in the newborn infants of pregnancies in HIV-positive women serving at the Roosevelt Hospital infectious diseases clinic.

Material and methods: Performs a retrospective, observational, transversal study which reviewed the data base of obstetric and pediatric cases who are attended regularly since 2003 in the Roosevelt Hospital infectious diseases clinic as well as records of all positive HIV patients and their newborn infants, whose pregnancy was resolved in the period from 1 January to 31 December 2010, which are a total of 112 records. We calculated rates of fetal mortality, neonatal morbidity, rate of vertical transmission, rates of spontaneous abortions, as well as the percentages of obstetrical complications were most often found in this population.

Results: Out the total of 112 patients with diagnosis of HIV and pregnancy, of these were born 93 living children (83%), stillbirth 4 (3.5%) and 16 abortions (14.28%) and a twin pregnancy for which we have a total of 113 children. The fetal mortality rate is 35.71 per 1000 live births, infant mortality was a 26.78 per 1000 live births.

The general rate of vertical transmission (PMTCT) was 7.1%. The specific rate of PMTCT in children borne from mothers detected in antenatal care, who were treated with ARV, was 0%, but in children borned from mothers detected in emergency room, the rate was 11.11%.

Conclusions: This data confirms that early diagnosis and early use of antiretroviral treatment in pregnancy, continues to be necessary and effective measures in HIV positive patients in the prevention of PMTCT. Obstetric complications found in this review do not exceed as a percentage of the population in general, by which we can not be associated to the use of the anti-retroviral or by their condition of patient HIV positive, as described in the literature and studies in other countries.

Key words: Rate of vertical transmission, obstetric complications, pregnancy, HIV.

Palabras clave. Tasa de transmisión vertical, complicaciones obstétricas, embarazo, VIH.

La infección VIH tiene una gran repercusión sobre la reproducción desde el momento de la concepción por el riesgo de transmisión sexual, hasta la posible infección del niño y su necesidad de TARV. Una correcta identificación de la mujer infectada puede evitar la transmisión materno-fetal; por ello, deben

dedicarse los mayores esfuerzos a asesorar a las mujeres con deseo de concepción, protegerlas durante el embarazo y evitar que nazcan niños infectados por VIH^{2,5,6}.

La transmisión vertical (TV) ha variado, históricamente, entre el 13-48% según diferentes

estudios, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos, de los niveles de carga viral, CD4, etc. Aunque no sabemos con exactitud por qué unos hijos de madre VIH positiva se infectan y otros no, en los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos que influyen en la TV y disponemos de datos sobre la eficacia de diferentes estrategias dirigidas a evitarla. La eficacia de las terapias antirretrovirales ha cambiado las expectativas de vida del paciente infectado y ello ha producido un incremento del número de parejas que desean tener un hijo².

En el Hospital Roosevelt desde diciembre del 2005 al 2009 la tasa de transmisión de mujeres detectadas durante el embarazo y con seguimiento y apego estricto a todas las medidas que incluyen: detección temprana de la infección de VIH, tratamiento ARV en el embarazo, cesárea programada, AZT intravenoso en el parto, AZT al neonato por 42 días y no dar lactancia materna, ha estado en 0 desde el año 2005, en tanto que la tasa de transmisión en mujeres detectadas en el momento del parto la tasa se encuentra entre 5.13% y 7.8%¹.

La embarazada debe conocer, tanto los aspectos beneficiosos del tratamiento, como las posibles repercusiones sobre el embarazo y, a largo plazo, sobre el recién nacido. Debe ser informada sobre las asociaciones del TARGA con la toxicidad hepática, la toxicidad mitocondrial y la acidosis láctica que producen algunos medicamentos antirretrovirales, la hiperglucemia y la prematuridad, la preeclampsia y la muerte fetal^{3,7}. Todo ello obliga a efectuar un estrecho seguimiento clínico y analítico durante la gestación. No se ha demostrado que el uso del TARGA durante el embarazo se asocie a una mayor frecuencia de malformaciones congénitas a excepción del efavirenz que está contraindicado en el primer trimestre del embarazo.

En el mundo desarrollado, tanto la gestación como los embarazos repetidos no alteran la evolución clínica ni inmunológica ni virológica de la enfermedad. Sin embargo, la infección por el VIH y/o su tratamiento sí pueden alterar la evolución del embarazo. Así, algunos estudios muestran una mayor tasa de prematuridad, un mayor retraso del crecimiento y una mayor tasa de muertes fetales en gestantes infectadas por el VIH^{4,7}. Distintos estudios realizados antes de la introducción del TARV mostraban un incremento de los malos resultados obstétricos en mujeres infectadas por el VIH (prematuridad, recién nacidos de bajo peso y retraso del crecimiento)^{4,7} así, el metaanálisis realizado por Brokkehurst en 1998, basado en estudios realizados

en países en vías de desarrollo, mostraba un OR de 3,91 para muerte intrauterina, de 1,7 para retraso de crecimiento intrauterino, de 2,09 para bajo peso y de 1,83 para prematuridad⁴. Además, las mujeres infectadas por el VIH tienen un riesgo aumentado de aborto espontáneo que se asocia directamente con el estadio de la enfermedad e inversamente con el número de CD4 y el tiempo de progresión de la infección.

El control de la gestación debe basarse en el control de los parámetros analíticos relativos a la infección por el VIH y al embarazo, en la vigilancia de los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y en el control del bienestar fetal.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal en el cual se revisó la base de datos de casos obstétricos y pediátricos que se atendieron regularmente desde el año 2003 en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt así como los expedientes de todas las pacientes VIH positivas y sus recién nacidos, cuyo embarazo se resolvió en el período del 1 de enero a 31 de diciembre de 2010.

Se revisaron datos demográficos, clínicos, obstétricos y pediátricos, se calcularon las tasas y porcentajes de prematuridad, aborto, mortinatos y bajo peso al nacer; así como el grupo etario materno con mayor porcentaje de madres afectadas y la vía de resolución de embarazo asociado a la seroconversión del recién nacido, considerando el momento y lugar donde se les realizó el diagnóstico de VIH, si habían recibido adecuado control prenatal multidisciplinario o no, si habían tomado retrovirales durante el embarazo tomando en cuenta su estado virológico e inmunológico y si el RN había recibido AZT en jarabe, el sitio de detección: emergencia o consulta externa de prenatal del Hospital Roosevelt, referencia de otros centros, tanto durante el embarazo como para la resolución del parto o post parto, así como mujeres que ya tomaban retrovirales y se embarazan.

Resultados

En el Hospital Roosevelt en el área de Obstetricia durante el año 2010 se atendieron un total de 9,940 nacimientos, 1,303 abortos y 210 mortinatos; en la Clínica de Enfermedades Infecciosas se conoció a un total de 112 pacientes con diagnóstico de VIH y embarazo, de estos nacieron 93 niños vivos (83%), 4 mortinatos (3.5%) y 16 abortos (14.28%) se tuvo

un embarazo gemelar por lo cual tenemos un total de 113 niños. La tasa de mortalidad fetal es de 35.7

por 1000 nacidos vivos, la mortalidad neonatal fue de un 26.78 por 1000 nacidos vivos. Ver tabla No. 1

Tabla # 1. Condición del Neonato en pacientes VIH positivas y población en general en el Hospital Roosevelt durante el año 2010.

Condición	Población General	%	Tasa	Población VIH	%	Tasa
RN vivo	9,940	86.79%		93	83%	
Mortinato	210	1.8%		4	3.5%	35.71
Aborto	1303	11.38%		16	14.28%	**1.2
Total	11,453			113		

*La tasa se calculó por 1,000 nacidos vivos

**La tasa de aborto se calculó por 1,000 embarazos

Las edades maternas más frecuentemente encontradas fue entre los 20 a 34 años de edad (76.07%). Ver tabla No. 2

Tabla # 2- Edad de mujeres embarazadas VIH positivas en el Hospital Roosevelt durante el año 2010.

EDAD	F	%
< 15 años	0	0
15 - 19 años	14	12.38%
20 - 24 años	27	23.89%
25 - 29 años	37	32.74%
30 - 34 años	21	18.58%
35 - 39 años	13	11.50%
> 40 años	1	0.88%
Total	113	100%

Por el lugar donde se realizó el diagnóstico y detección de HIV al total de pacientes conocidas por la Clínica de Enfermedades Infecciosas se encontró en la Emergencia de Maternidad 18 pacientes diagnosticadas (16%) en la Consulta Externa de Prenatal 4 pacientes (3.5%) pacientes quienes ya llevan su tratamiento en la Clínica de Infecciosas 56 pacientes (50%), referidas de otros lugares 20 pacientes (17.85%) y diagnosticadas de la pareja 6 pacientes (5.3%), diagnosticadas en el primer piso postparto 4 pacientes (3.5%) pacientes diagnosticadas a través del niño 2 (1.78%) y las pacientes a quienes se realizó el diagnóstico cuando

estaban ingresadas en otros servicios que no fueran maternidad 2 (1.78%).

Del total de pacientes 91 tomaron triple terapia antirretroviral de quince días a todo el embarazo (81.25%) y 21 pacientes no tomaron ningún tratamiento o lo tomaron menos de quince días (18.75%) por haber sido detectadas en la emergencia o por haber tenido un diagnóstico tardío.

La utilización de los nuevos tratamientos antirretrovirales y las diferentes medidas preventivas respecto a la TV del virus consiguen alcanzar tasas de transmisión del VIH inferiores al 2%¹⁰.

El nivel inmunológico y virológico basal de las pacientes conocidas por la Clínica de Infecciosas durante el presente estudio se encontró que en su gran mayoría estaban en un nivel de carga viral INDETECTABLE A MENOS DE 1,000 COPIAS en 46 (41 %) y sus CD4 se encontraron entre 200 a 499 células/uln 53 pacientes (47.3%). Según estudios realizados en otros países para la prevención de la TV, debe aspirarse a alcanzar la supresión viral en la embarazada, estableciéndose un dintel inferior a las 1.000 copias/ml para realizar una cesárea electiva. Se ha descrito una tasa de transmisión de 0,96% en mujeres con CV inferior a 1.000 copias/ml tratadas con antirretrovirales y de 9,8% en mujeres no tratadas en el mismo rango de CV (inferior a 1.000 copias/ml), lo cual demuestra la importancia del TARV incluso en madres con CV baja². La vía de resolución del embarazo en 90 pacientes (80.3%) fue a través de Cesárea, y en 6 pacientes a

través de Parto Eutócico (5.3%). En diferentes estudios y en la literatura se reporta que la realización de la Cesárea electiva disminuye el riesgo de transmisión perinatal en un 55 a un 80% y por el contrario el parto es el período en el que se producen la mayor parte de transmisión vertical⁹.

En el presente estudio se encontraron un total de 53 casos de complicaciones obstétricas, de las cuales la de mayor incidencia fue el bajo peso al nacer en 22 casos de recién nacidos con una tasa de 2.2 por cada 1000 nacidos vivos; 16 abortos con una tasa calculada de 1.4 abortos por cada 1000 embarazos; 12 recién nacidos prematuros para una tasa calculada de 1.1 por cada 1000 nacidos vivos, de este grupo 2 recién nacidos fueron inmaduros y 4 casos de mortinatos para una tasa de 0.41 mortinatos por cada 1000 nacidos vivos.

Tabla #3. Edad gestacional a la fecha de resolución del embarazo de pacientes VIH positivas conocidas en Hospital Roosevelt durante el año 2010.

Edad Gestacional	F	%
20 - 27 semanas	8	8.24%
28 - 36 semanas	22	22.68%
>= 37 semanas	67	69.07%
Total	97	100%

Tabla #4. Complicaciones de mujeres embarazadas VIH positivas conocidas en el Hospital Roosevelt en el año 2010.

Complicación	F	*Tasa
Prematurez	12	1.1
Mortinatos	4	0.4
Abortos	16	1.4
a término con BPN	22	2.2
Total	53	

*Tasas calculadas sobre 1,000 nacidos vivos

En el año 2010 se encontraron en el seguimiento de hijos de madres VIH positivas conocidas por la Clínica de Infecciosas, un total de 8 niños(as) infectados con una tasa de transmisión vertical del 71 por 1000 nacidos vivos. De éstos los **dos niños positivos** hijos de madres que se diagnosticaron en la emergencia de maternidad, ambas no tuvieron control parental, ni tomaron antirretrovirales, uno nació por parto eutócico en la vía pública y una de las madres tenía carga viral muy alta; en los referidos de otros centros asistenciales fueron **dos niños positivos** que correspondían a un embarazo gemelar, en el cual la madre era adolescente (17 años) tenía cargas virales altas, sólo tuvo tres controles prenatales y tomó únicamente 3 meses de retrovirales presentando como complicaciones parto prematuro, bajo peso al nacer y por ende prematuridad extrema, uno de los RN fallece; de los **dos niños positivos** hijos de pacientes ya conocidas en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, ambas madres presentaron fallo virológico, una de las madres es adolescente (17 años) y existió mala adherencia; de los **dos niños positivos** hijos de madres que se les diagnosticó a través de sus parejas, en uno de los casos una madre era adolescente (15 años) tuvo muy mala adherencia al tratamiento, en el otro caso la madre solo recibió tres días de antirretrovirales y tenía cargas virales muy altas. Ver tabla 5.

Discusión

En Guatemala el programa nacional de salud reporta más de 11000 casos acumulados de SIDA y más de 16000 casos de SIDA/VIH de enero 1984 a junio 2008 mismos que se han incrementado a octubre de 2009 a 20488 casos reportados. La epidemia como ocurre en otros países del mundo y en vías de desarrollo se ha visto que la población femenina a incrementado su razón anual de casos masculino/femenino que para el año 2004 era de un 2 a 1 y de 1.7 a 1 para el año 2009, tomando en cuenta la vulnerabilidad de la mujer para contraer la infección por el HIV, ya sea por los factores físicos, económicos y culturales. La vía de transmisión más frecuente es la sexual con el 94.6% de los casos¹.

La tasa natural de TV, es decir, el número de niños que se infectan por cada 100 mujeres embarazadas VIH positivas, varía en las distintas zonas del mundo y a lo largo del tiempo, según se han ido implementando las diferentes estrategias para prevenir la TV. En Europa antes de 1994 era del 15.5%, entre los años 1994 y 1999 del 7.9%, y entre los años 2000 y 2004 del 1.8%⁷. En Estados Unidos, la tasa de TV antes de 1995 era inferior al

11%, durante el periodo 1996-2000 disminuyó al 5%-6%, y en 2000-2001 fue próxima al 2% debido a la administración de tratamiento antirretroviral combinado a la madre, la realización de cesárea electiva y el tratamiento al recién nacido⁸. En África las tasas publicadas oscilan entre el 30-50% dependiendo de que se mantenga o no la lactancia materna.

En Guatemala el programa Nacional para la prevención y control de ITS/SIDA (PNS) cuenta con un coordinador del componente de PTMI encargado junto a un equipo de monitoreo y evaluación de hacer cumplir la política para el control y tratamiento de los casos de VIH/SIDA creado en el año 2005. Esta política determina la atención integral y gratuita de la embarazada VIH positiva y su hijo. Los servicios de salud disponen de normas actualizadas (2006) sobre el manejo y seguimiento de la mujer embarazada VIH positiva o con SIDA. Actualmente los servicios cubren más de 100 servicios de salud, con disponibilidad de pruebas de tamizaje de embarazadas, aunque no todos con el mismo nivel de compromiso con el programa y en donde se encuentra el mayor reporte de números de casos. A partir del año 2005 se dispone el acceso a triple terapia durante el embarazo, aunque solamente en los Centros de Atención Integral del VIH (9 de 11 centros a diciembre de 2009), en tanto en el resto del país se sigue brindando solamente prevención con AZT¹. Desafortunadamente uno de los factores que más influyentes en nuestra población es el factor sociocultural por el cual la mujer no consulta a los servicios de salud para el control y cuidado materno fetal, que se ve reflejado en nuestro estudio en el cual de los siete niños infectados cuatro de las madres desconocían su diagnóstico ya que no habían llevado control prenatal en los servicios de salud del país.

La tasa de transmisión vertical en la presente revisión al analizarla en la población total estudiada podría decirse que sufrió un incremento del 0% hasta el año 2005 a 7% en la presente revisión, sin embargo al analizarla específicamente por cada área en donde se diagnostican a las pacientes se observa que en el área de la **Consulta Externa de Prenatal** continúa la tasa de transmisión vertical en un **0%** como en el año 2005, en las pacientes quienes ya eran conocidas en la **Clínica de Enfermedades Infecciosas** la tasa de transmisión vertical se encontró en **3.5%**, esto debido a que las dos pacientes afectadas presentaron fallo virológico, en las pacientes diagnosticadas en el área de la **Emergencia de Maternidad** la tasa de transmisión

Tabla # 5

Caracterización y seguimiento de 112 pacientes embarazadas VIH positivas y 97 neonatos en relación a la Transmisión Vertical en el Hospital Roosevelt en el año 2010.

Lugar de Diagnóstico materno	Número de pacientes diagnosticados	Cuantas madres tomaron ARV'S				Controles prenatales				Procedimiento realizado				Recuento basal de CD4 a madres				Recuento basal de CV a madres				Prematur		Peso al nacer				Condición del niño			Niños positivos		
		Si tomaron ARV's de 15 días a max.	No tomaron ARV's o tomo menos de 15	0 citas	1-3 citas	4-7 citas	Más de 7 citas	Cat	Cat + Poneroy	Pes	Legrado	Ab. Completo no Liu	Menos de 200 cel	De 200 a 499 cel	>de 500 celulas	No le realizaron	Indetectable a - 1000	1,000 a 9,999	10,000 a 49,999	>de 50,000	No se le realizo	Si	No	MBPN <3.26 lbs	BPN de 3.26 - 5.4 lbs	APN 5.5 - 8.7 lbs	GPN >8.7 lbs	Vivo	Fallecido	Mortinato		Aborto	
Consulta externa de prenatal	4	3	1	1	1	2	0	2	2	0	0	0	1	1	2	0	2	2	0	0	0	0	4	0	1	3	0	4	0	0	0	0	0
Emergencia de maternidad	18	7	11	9	4	2	3	5	6	0	5	2	5	8	2	3	0	5	0	9	4	2	9	0	2	9	0	10	0	1	7	2	
Referida de otro centro	20	16	4	6	5	5	4	9	7	2	2	0	7	8	5	0	3	6	0	8	3	5	14	5	4	10	0	18	0	1	2	2	
Post-parto	4	1	3	4	0	0	0	2	1	1	0	0	1	2	0	1	0	0	0	2	2	0	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	
Ya conocida en Clínica de Enfermedades Infecciosas	56	56	0	1	6	34	15	13	36	2	5	0	11	29	16	0	39	7	3	7	0	4	47	3	13	35	0	50	0	1	5	2	
Diagnosticada a través del niño	2	2	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	2	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	
Diagnosticada a través de la pareja	6	5	1	0	2	4	0	2	3	1	0	0	2	4	0	0	2	0	3	1	0	1	5	0	1	5	0	5	0	1	0	2	
Diagnosticada al estar hospitalizada por otra causa que no sea embarazo	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
Subtotales	112	91	21	22	20	48	22	33	57	6	13	3	30	53	25	4	46	21	7	29	9	12	85	8	22	67	0	93	0	4	16	8	
Totales	112	112		112				112				112				112				97		97				113			8				

*Tasa calculada sobre 1000 niños nacidos vivos

vertical fue de **11.11%**, esto evidencia que un diagnóstico temprano y oportuno tiene un impacto en el desenlace del niño, en aquellas paciente **referidas de otros centros de atención** la tasa de transmisión fue de **10%** esto se debió a que la paciente afectada presentaba un embarazo gemelar, solo tuvo tres controles prenatales y solo recibió tres meses de Arv's y como complicación presento trabajo de parto prematuro, llama la atención que en las pacientes a quienes se les diagnosticó **a través de su pareja** la tasa de transmisión vertical fue de **33.5%** esto se debió a que en uno de los casos el diagnóstico se realizó tardíamente y solo tuvo la paciente un control prenatal, tomando Arv's solamente 3 días y la Cesárea fue hecha de emergencia por sufrimiento fetal agudo como complicación, en el otro caso la paciente a pesar de tomar Arv's durante todo el embarazo la paciente era adolescente y tenía mala adherencia al tratamiento.

Del total de pacientes estudiadas (113), 57 se encontraban con cargas virales por arriba de mil copias, estos datos fueron tomados de los registros de las cargas virales basales que en algunos casos eran la única muestra tomada a la paciente por el momento en el cual se hizo el diagnóstico y la edad de embarazo y en otros casos eran cargas virales cercanas al parto, dándoles un riesgo de transmisión vertical de entre 16.60 a 40.60% de transmisión según la literatura, lo cual nos hace concluir que el diagnóstico temprano y las medidas de prevención y seguimiento son determinantes en el futuro de los hijos de madres VIH positivas, pero aun en ciertas circunstancias la tasa de transmisión fue de 1.7 %, evidenciando que las otras tales como, la cesárea, la Zidovudina endovenosa, la Zidovudina en suspensión, contribuyen de manera significativa en la prevención de la transmisión madre a niño.

Dentro de las medidas de prevención esta el uso de la drogas antirretrovirales de alto impacto importante tanto para la salud de la mujer como para evitar la TV; la instauración del TARGA depende esencialmente del estado inmunoviológico de la mujer, las gestantes que ya reciben TARGA en el momento de la concepción no deben suspenderlo si no es por indicación médica. La embarazada debe conocer, tanto los aspectos beneficiosos del tratamiento (reducción de la CV y por consiguiente del riesgo de TV) como las posibles repercusiones sobre el embarazo y, a largo plazo, sobre el recién nacido. Debe ser informada sobre las asociaciones del TARGA con la toxicidad hepática (nevirapina), la toxicidad mitocondrial y la acidosis láctica (inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa), la hiperglucemia y las complicaciones obstétricas asociadas a su uso: prematuridad (inhibidores de la proteasa), restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer,

preeclampsia y la muerte fetal, que han sido descritas en otros reportes, pero no documentadas en este reporte.

La complicación obstétrica de mayor incidencia encontrada en el **presente estudio** es el **bajo peso al nacer de los niños a término con un 22.7%** de casos, que es ligeramente inferior y comparable a la prevalencia reportada en Guatemala de un 23% bajo peso al nacer para la población en general⁹, *de los niños infectados la mayoría se encontraba con peso normal para la edad gestacional*. La segunda complicación obstétrica con mayor incidencia encontrada son los 16 casos de **abortos espontáneos 14.28%** que sin embargo, no superan la incidencia de abortos espontáneos para la población en general (15% del total de embarazos de 4 a 20 semanas de gestación terminan en aborto espontáneo reconocido clínicamente), por lo tanto ambas complicaciones no pueden atribuirse únicamente al diagnóstico de la paciente o al uso de ARV como causa de los mismos. No se encontraron casos de preeclampsia y Diabetes gestacional asociados al uso de anti-retrovirales como se describe en los diferentes estudios de países desarrollados.

Sin embargo es de especial énfasis la necesidad de lograr una buena adherencia al tratamiento a fin de disminuir la CV e impedir el desarrollo de resistencias. La adherencia al tratamiento Antirretroviral es la principal arma con que cuentan tanto el equipo de salud como las personas en tratamiento, para asegurar su éxito y evitar los fallos terapéuticos y la consiguiente diseminación de la resistencia a los fármacos, para que la adherencia logre éxitos terapéuticos mayores del 80% se debe contar con una adherencia mayor del 95%. Ya adherencias cercanas al 80% se asocian a tasas de fracaso mayores del 90%⁵.

El presente trabajo tiene algunas limitaciones principalmente por el hecho de ser un trabajo retrospectivo, que describe el comportamiento epidemiológico de la población que acude a este hospital y por lo mismo, no puede establecer relaciones causa efecto. Sin embargo sienta las bases para el diseño de estudios prospectivos, controlando las variables que tengan mayor poder estadístico y confirmen las observaciones que se ha realizado en este trabajo. Debido a que el embarazo en mujeres VIH positivas tiene repercusiones biológicas importantes obliga a impulsar programas que enfatizan la educación sexual en los jóvenes de nuestro país, para de esta manera evitar embarazos tempranos, e impulsar programas educativos y de detección gratuitos del VIH/SIDA. De no ser así los servicios de salud continuarán atendiendo un número creciente de madres infectadas y pacientes que contrajeron la infección por transmisión vertical.

Concluyendo que la atención a la paciente HIV positiva embarazada debe ser multidisciplinaria con el apoyo no solo de los medicamentos anti-retrovirales y la vigilancia de Ginecoobstetricia y de Infectología, sino la atención especializada de profesionales en el área de la nutrición, psicología, educación, farmacia y laboratorio. De la misma forma las complicaciones obstétricas encontradas en la presente revisión no superan en porcentaje a las de la población en general, por lo cual no podemos asociarlas al uso de los retrovirales o por su condición de paciente HIV positiva, como se

describe en la literatura y estudios realizados en otros países.

La transmisión vertical en el presente estudio y en general debe ser analizada en forma individual ya que dependiendo del lugar y momento de diagnóstico de la madre así como su adherencia al tratamiento se verá directamente reflejada en el desenlace del recién nacido. Podemos decir que en las pacientes de la Clínica de Enfermedades Infecciosas la tasa de transmisión vertical en el área de consulta externa de prenatal continúa siendo del 0% desde el año 2005 a la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Memoria de Labores de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt del año 2009. Guatemala. 2009.
2. Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/SEGO/AEP para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. España. Diciembre 2007.
3. Suy A, Martínez E, Coll O, Lonca M; Palacio M, de Lazzari E et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS 2006; 20 (1):59-66.
4. Castilla J, del Romero J, Hernando V et al. Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in Reducing Heterosexual Transmission of HIV. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2005 40(1):96-101.
5. Guía de tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas en Guatemala. Programa Nacional de Prevención y control de ITS, VIH y SIDA. Versión Actualizada Número 3.0. Guatemala. Marzo 2010.
6. Informe de Progreso UNGASS Guatemala, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA. Guatemala, marzo 2010.
7. Norbert Gleicher. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Editorial Panamericana. 3era edición. Argentina. 2004.
8. http://www.ohchr.org/Documents/Publications/MDGs_part_7_sp.pdf
9. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Ginecología y Obstetricia (SEGO). Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19(7):314-35.
10. Suy A, Martínez E, Coll O, Lonca M; Palacio M, de Lazzari E et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS 2006; 20 (1):59-66.
11. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. Lancet 1999; 353:1035-9.
12. <http://www.unaids.org/es/strategygoalsby2015/verticaltransmissionandmaternalmortality/>
13. http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34_1_08/spu16108.htm
14. <http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2002/ei024b.pdf>

Glosario

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

TARV: Terapia antirretroviral

TV: Transmisión Vertical

ARV: Retrovirales

AZT: Zidovudina

TARGA: Terapia antirretroviral de alto impacto

CV: Carga viral

MBPN: Muy bajo peso al nacer

BPN: Bajo peso al nacer

CST: Cesárea segmentaria transperitoneal

PES: Parto eutócico simple

EMA: Emergencia de maternidad

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

ITS: Infección de transmisión sexual

PNS: Programa nacional de salud

NAIVE: paciente que no había recibido

CASO CLINICO**Neumonía necrotizante por CA-MRSA en posoperatorio de cesárea.**

Ramos Agñel¹, Sánchez Pablo¹, Ugolini Antonella², Managó Martín³, Lovesio Luciano⁴, Capitaine Funes Carlos⁵, Lovesio Carlos⁶, Borda Noemi⁷, Misto Claudia⁸, Casabonne Cecilia⁹, Rodolfo Notario¹⁰, José María Casellas¹¹

1. Médico residente, Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Parque. Rosario (SF), Argentina
2. Médico residente, Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Parque.
3. Servicio de Kinesiología Respiratoria, Sanatorio Parque
4. Médico de planta, Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Parque
5. Servicio de Cirugía Torácica, Sanatorio Parque.
6. Director del Servicio de Terapia Intensiva y Clínica Médica, Sanatorio Parque
7. Jefa de Bacteriología, Laboratorio CIBIC .Rosario (SF), Argentina
8. Bacterióloga, Laboratorio CIBIC.
9. Departamento de Biología Molecular, Laboratorio CIBIC
10. Departamento de Microbiología, Laboratorio CIBIC
11. Departamento de Microbiología de Laboratorio CIBIC y Miembro del Comité de Infecciones de Sanatorio Parque.

Mail de contacto: agnelramos@hotmail.com

Summary**“Necrotizing pneumonia due to Community Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* after a caesarean intervention”**

Here we present a clinical case description of a female of 26 years old who presented, 48 hours post cesarean intervention and after been extubated, an infection complicated with systemic sepsis and community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) mec type IV and Pantón Valentine leucocidine positive isolated from blood, urine and surgical wound. Featuring multiple complications in the lungs with bilateral necrotizing pneumonia, pulmonary fistulas, pneumothorax, tension pneumomediastinum. Medical and surgical treatment antibiotic without favorable response. We consider CA-MRSA infection in this case, as community acquired CA-MRSA are not always taken into account as the first diagnosis as it should be.

Key words: necrotizing pneumonia- CA-MRSA- caesarea

Palabras claves: neumonía necrotizante – CA-MRSA – cesárea.

Introducción

Los aislados de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SAMR) fueron descritos pocos años luego de la introducción de la meticilina en 1959. Desde entonces, su prevalencia fue en aumento en todo el mundo, particularmente en el ambiente hospitalario (HA-MRSA). Posteriormente a partir de 1990, aparecieron aislados originados en la comunidad (CA-MRSA). La diferencia entre ellos reside en el gen responsable de la resistencia a la meticilina. Los aislados HA-MRSA son codificados por el gen SCC mec I, II y III. Los tipos II y III son de gran tamaño y conllevan resistencia acompañante, mientras que los aislados CA-MRSA son codificados por los alelos SCC mec IV y V prevalentemente, de mucho menor tamaño y por ello no conllevan resistencia acompañante.

Los CA-MRSA están asociados en más del 90% de los casos con la producción de varias exotoxinas, particularmente la leucocidina de Panton Valentine (PVL), además de exfoliatina, toxina del shock tóxico, toxina necrotizante... La PVL produce poros en la membrana de los leucocitos PMN que impiden la fagocitosis, por lo que se acumulan grandes masas de estafilococos. Las especies de CA-MRSA, particularmente las que producen la PVL, suelen causar como complicación, severas neumonías, caracterizadas por leucopenia, hemoptisis y extensas áreas de necrosis pulmonar.

Caso clínico

Paciente de 26 años de edad que ingresa por amenaza de parto prematuro. Se realiza cesárea, recibe cefalotina 1 gr en inducción anestésica. Egreso sanatorial a las 48 horas. Dos días posteriores, sin síntomas previos, presenta fiebre y dolor abdominal difuso. Reingresa por dicho cuadro luego de 48 horas. Se realiza laparotomía exploradora donde se evidencia útero friable y severa anexitis. Se realiza anexohisterectomía total. No presenta antecedentes de infecciones previas de piel y partes blandas, ni así de sus contactos.

Evolucionó en terapia intensiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda con requerimiento de asistencia mecánica ventilatoria. Comenzó tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactama 4.5 gr c/6 hs y amikacina 1500 mg/día. Por persistencia del cuadro febril luego de las 48 horas de instituido el tratamiento se agrega vancomicina 1gr c/12 hs. Al cuarto día de internación se recibe el informe: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en 2/2 hemocultivos, urocultivo y herida. En este momento se

agrega trimetoprima 240 mg - sulfametoxazol 1200 mg c/6 hs. (TMS) al esquema antibiótico. Se suspenden piperacilina/tazobactama y amikacina, habiendo cumplido tres días. Dos días posteriores se informa la positividad de la PVL y la sensibilidad antibiótica: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina y cefalotina; sensible a vancomicina, TMS, linezolid, minociclina, rifampicina y fosfomicina.

En el curso de la primera semana de evolución la paciente presenta neumonía bilateral necrotizante. En tomografía axial computada de tórax multicorte se observa compromiso pulmonar bilateral con lesiones cavitadas, neumatoceles, neumotórax, derrame pleural e imágenes de condensación (Fig. 1 y 2). Se colocaron tubos de drenaje pleural. Evolucionó con hemotórax bilateral que requirió drenaje quirúrgico por videotoracoscopia donde se constataron lesiones necróticas pulmonares (Fig. 3) y múltiples fístulas. Se realizó ventana pleuropulmonar bilateral con tórax abierto y contenido, con sistema aspirativo continuo tipo VAC.

Se logra desvinculación del respirador al 10º día. En este momento se inicia asistencia ventilatoria no invasiva (VNI) por dificultad respiratoria condicionada por el daño pulmonar severo con hipoxemia permanente y la incapacidad muscular motora generalizada consecuencia de la polineuropatía del paciente crítico, logrando una adecuada adaptación con estrategias de retiro progresivo.

Al día 30 de internación se inicia tratamiento antibiótico con linezolid 500 mg cada 12 horas en reemplazo de vancomicina por persistencia de bacteriemia a *Staphylococcus aureus*, infección pulmonar persistente y toxicidad renal por vancomicina.

El día 37, luego de evolucionar con mejoría clínica y tomográfica, presenta en forma súbita dolor precordial con bradicardia progresiva, sin evidencia de isquemia en el electrocardiograma, deterioro hemodinámico y paro cardiorrespiratorio. Resucitación cardiopulmonar avanzada sin respuesta favorable. Se realiza punción cardíaca, se extrae escaso aire en sucesivas punciones. Se mantienen maniobras de resucitación durante una hora sin obtenerse en ningún momento registro de actividad cardíaca. La paciente fallece.

Como causa de muerte, se postula un eventual neumomediastino a tensión. La infección pulmonar y la extensión del aire desde un neumotórax son, entre otras, causas de neumomediastino. Ésta es una complicación rara pero fatal, causada por un aumento

en la presión intramediastinal que, al comprimir al corazón, genera una disminución en el retorno venoso y el consiguiente colapso circulatorio. A su vez se produce compresión del árbol traqueobronquial, condicionando el colapso respiratorio. Clínicamente se manifiesta por dolor precordial, disnea, enfisema subcutáneo, hipoxemia severa, hipotensión y acidosis metabólica. Consideramos a esta como la causa de muerte por haber presentado la paciente cuadro clínico compatible, por haberse aspirado aire durante los intentos de inyección intracardíaca, por presentar previamente neumotórax a tensión, y por presentar fístulas pulmonares, necrosis pulmonar y neumotórax.

Discusión

- 1- La infección por CA-MRSA deberá ser considerada hoy día en cirugía obstétrica. El uso de antibióticos no betalactámicos deben ser considerados si el paciente no responde rápidamente a la terapia con los betalactámicos.
- 2- Desde el punto de vista clínico, se interpreta el cuadro como sepsis por CA-MRSA con punto de partida en aparato genital con progresión local y sistémica y neumonía bilateral. Se considera adquirido en la comunidad por haber comenzado el cuadro infeccioso luego de las 48 horas de realizada la cesárea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vardakas KV, Matthaiou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. Eur Respir J 2009; 34:1148-1158.
2. Lobo LJ, MD; Reed KD, Wunderink RG. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. American College of Chest Physicians. Chest. 2010 ; 138(1):130-6. Epub 2010 Feb 19.
3. Katabathina VS, Restrepo CS, Martinez-Jimenez S, Riascos RF. Nonvascular, nontraumatic mediastinal emergencies in adults: A comprehensive review of imaging findings. Radiographics 2011; 31:1141-1160.



Foto 1. Tomografía axial computada de tórax. Día 5. Se comprueban lesiones necrotizantes bilaterales y gran derrame pleural derecho.



Foto 2. Tomografía axial computada de tórax. Día 9. Se constata neumotórax bilateral y persistencia de las imágenes necrotizantes

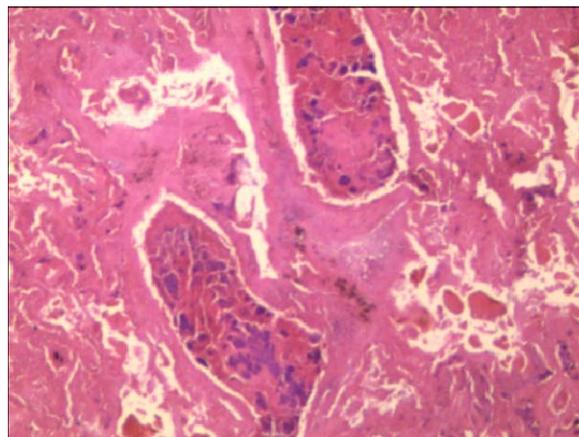


Fig. 3.- Microfotografía del preparado pulmonar. Se constata condensación difusa del parénquima con nidos bacterianos (en azul)

REVISTA DE REVISTAS

Dosis recomendadas de trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) para infecciones por SAMR en infecciones de piel y partes blandas (IPPB).

Título Original: Dose of trimethoprim-sulfamethoxazole to treat skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Autores: Cadena J y cols

Lugar de trabajo: South Texas Veterans Healthcare System. San Antonio, Texas. EUA

Revista: Antimicrob Agents Chemother. 2011 Dec; 55(12):5430-2. Epub 2011 Sep 19.

Los autores emprendieron este estudio para investigar si el tratamiento con dosis máximas de TMS proporcionan una mejor resolución clínica en pacientes con IPPB causadas por SAMR. Efectuaron un estudio observacional, prospectivo con un control ciego en un hospital público terciario. Los pacientes con IPPB por SAMR estudiados entre 05/08 y 09/08 recibieron monoterapia oral con TMS. Un grupo recibió dosis alta TMP/SMX (320/1600 mg) dos veces por día por 7 a 15 días y otro grupo recibió la dosis estándar (160/ 800g) también 2 x día por 7 a 15 días. Las características clínicas de los pacientes de ambos grupos fueron similares.

En el grupo de dosis máxima se reclutaron 121 pacientes y en el otro 170. La resolución clínica y bacteriológica de las infecciones no difirió en el grupo

de dosis máxima (73%) vs (75%) en el grupo estándar (P= 0,79)

Comentario: Pueden aplicarse estos resultados a las IPPB debidas a CAMRSA donde más del 90% de aislados son sensibles a TMS en la mayoría de los países de AL (Encuesta N°20 de API). Cabe considerar que no se indicó en este estudio cuántos pacientes fueron drenados de sus IPPB lo que por sí solo puede producir curación o colaborar francamente a la misma. En definitiva no parece necesario usar dosis altas de TMS con la ventaja en el costo y reacciones adversas.

J.M.Casellas – J. Calabrese

¡Cuidado con las mascotas!

Título original: Molecular characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins in clinical *Escherichia coli* isolates from companion animals in the United States.

Autores: Shaheen J y cols

Lugar de trabajo: División Microbiología de la FDA

Revista: Antimicrob Agents Chemother. 2011 Dec;55(12):5666-75. Epub 2011 Sep 26.

La resistencia a cefalosporinas de espectro extendido en los miembros de la familia

Enterobacteriaceae es un problema global. Sin embargo, poco se sabe acerca de la resistencia en

E. coli aislados de mascotas (animales de compañía) particularmente caninos y felinos. Entre 2008 y 2009 se recolectaron aislados provenientes de laboratorios veterinarios de todo EUA y pudieron obtenerse 54 aislados con reducida sensibilidad a cefotaxima o ceftacidima (CIM \geq 16 mg/L). Se analizaron los aislados por PCR. Todos los aislados codificaban BLEE del grupo CTX-M y uno o más de los genes TEM, SHV₃, CMY₂ u OXA₁

Comentario: Debe extremarse el cuidado en la transmisión de aislados productores de BLEE y otros mecanismos de resistencia a partir de perros y gatos. Hemos detectado en Argentina (Gabriela Tomé, en publicación) cepas productoras de CTX-M₂ y SHV₅ en caninos y recientemente fueron detectados, también en Argentina, dos aislados de

carbapenemasas Kpc también a partir de caninos . También con cierta frecuencia, se aíslan cepas de CA-MRSA productoras de leucocidina de Pantón Valentine a partir de mascotas.

Ello es trascendental en pediatría por la costumbre de los niños de jugar con los animales e inclusive dormir con ellos.

Hemos introducido en nuestro Hospital la costumbre de interrogar acerca de la co-habitación de caninos o felinos entre las personas que presentan infecciones de piel y partes blandas y particularmente entre las que van a someterse a cirugías.

G. Tomé, JM. Casellas, F. Pantozzi

***Listeria monocytogenes* en infecciones osteoarticulares**

Título Original: *Listeria monocytogenes*-Associated Joint and Bone Infections: A Study of 43 Consecutive Cases

Autores: Charlier C y cols

Lugar de trabajo: Instituto Pasteur de Paris y Grupo Colaborativo de OMS para *Listeria*.

Revista: Clin Infect Dis. 2012; 54:240-248

Se trata de un estudio retrospectivo acerca de infecciones osteoarticulares (IOA) con aislamientos probados de *Listeria monocytogenes* (LM) reportados al Centro Nacional de Referencia Francés para *Listeria* entre 1992-2010. Se incluyeron 43 pacientes (61% masculinos) con edad > 60 años (80%), presencia de material extraño (84%), inmunosupresión y terapia corticoidea (33%), neoplasias (26%) y diabetes (11%). Los autores destacan que la artritis reumatoidea es un factor importante para este tipo de infecciones y que TNF es un factor importante como mediador de defensa anti LM. 34 pacientes tenían implantes articulares y 2 fijaciones internas. El tiempo mediano desde el implante fue de 9 años. El 23% de las infecciones fueron agudas. Es de destacar que el 45% de los pacientes estaban afebriles. Se realizaron 19 hemocultivos de los cuales 3 fueron positivos.

El serotipo más frecuente encontrado entre los cultivos de material osteoarticular fue el IVb (50%) seguido de 40% IIa.

Amoxicilina fue activa en el 80% y gentamicina en el 48% de los casos. El tratamiento tuvo una media de 15 semanas. El 50% de los pacientes sufrieron reemplazo protésico exitoso en una mediana de 10 meses del reemplazo.

Se concluye que LM a pesar de ser prevalente en infecciones del SNC y en infecciones materno fetales pueden causar IOA cuya etiología suele pasar desapercibida.

Comentario: Llama la atención el bajo porcentaje de hemocultivos realizados, ya que en esta patología, esta práctica es imprescindible. Debe tomarse en cuenta que LM suele tener desarrollo muy lento en los cultivos.

No se menciona el origen de la infección siendo conocida la relación de LM con el contacto con ciertos animales (conejos, ovejas, cabras) y la ingestión de productos lácteos contaminados.

Si bien se indica la sensibilidad a amoxicilina y gentamicina, no se menciona la actividad sinérgica

entre ambas que debió ser efectuada por curvas de letalidad. Tampoco se menciona la actividad de TMS, que en otras patologías, ha demostrado ser eficiente para LM.

J. Calabrese – J.M. Casellas

Razones de gran parte de las fallas terapéuticas con vancomicina

Título Original: Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model

Autores: Rodríguez C.A. y cols

Lugar de trabajo: Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía, Medellín, Colombia.

Revista: Antimicrobial Agents Chemother. 2012; 56:243.

Los antibacterianos genéricos (ATB-G) son aceptados para uso clínico si cumplen los requerimientos de bioequivalencia farmacéutica tales como concentraciones similares del ingrediente activo al del ATB original (ATB-O). De ello, se asume que existe bioequivalencia terapéutica (BEQ), o sea similar eficacia y seguridad.

El grupo de la Universidad de Antioquía dirigido por el Prof. Omar Vesga, ha demostrado que esta precaución no siempre se cumple. Muchos países pueden demostrar en sus sistemas de vigilancia farmacológica la BEQ de formulaciones orales, pero no tienen recursos para probarlo en preparados de administración parenteral. El grupo de Vesga ha desarrollado el método del modelo de infección plantar en ratones, originalmente descrito por el grupo de trabajo de Walter Craig. Vesga y sus colaboradores demostraron¹, como se ha comprobado en muchos países de América Latina (AL) (Encuestas del Comité de Resistencia de API 2008-2012), que vancomicina (VAN) ATB-G difiere en la eficacia observada por este ATB-O, actualmente no disponible. Los motivos de las fallas terapéuticas de VAN ATB-G son consecuencia de varios factores: estabilidad de VAN, diferencia en la interferencia de excipientes, impurezas del ATB-G. Considerando la prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) hoy día, tanto en infecciones adquiridas en el hospital como en la comunidad, este tema cobra inusual importancia, particularmente en AL. El problema es que VAN ATB-G produce una

bactericidia de varias órdenes de magnitud inferiores al ATB-O en el modelo plantar murino; en varios casos desarrolla efecto paradójico (Eagle) a dosis altas², o sea efecto bacteriostático y no bactericida. Ello conlleva a la aparición de subpoblaciones de SAMR resistentes a VAN (como dice Stratton³ “las bacterias muertas no mutan”).

Los autores realizaron un ímprobo trabajo empleando una cepa de SAMR hospitalaria enfrentándola a VAN-O (Eli Lilly) y genéricos de EUA (APP, Los Angeles), Abbott (Chicago) y Proclin (Northia, Buenos Aires). Realizaron CIM-CBM, estudios poblacionales, estudios de autólisis y modificaciones en el modelo murino realizando 12 ciclos. Comprobaron que las VAN ATB-G presentaban subpoblaciones resistentes a concentraciones de 1-3 mg/l, cosa que no ocurría con VAN ATB-O.

Comentario: Es común que utilizando VAN ATB-G de diferentes marcas se observe fracasos clínicos inesperados ante aislados de SAMR con sensibilidad indudable a VAN (≤ 1 mg/l) o que al dosar vancocinemia se encuentren en el valle concentraciones inaceptables (< 10 mg/l)⁴. En dichos casos se buscan diferentes explicaciones: PK/PD debidos a insuficiencia renal, errores en la administración y con mucha frecuencia se inculpa al laboratorio de microbiología de errores en la determinación de CIM-CBM, incapacidad de detectar VISA o h-VISA o en la determinación de vancocinemia. Es nuestra experiencia que las fallas se deben

sistemáticamente a determinadas marcas (no necesariamente las determinadas por Vesga y cols). Sería de desear que a los Centros de Vigilancia Farmacológica de AL pudieran derivarse ATB-G de marcas aprobadas que presenten fallas sistemáticas.

J.M. Casellas

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. BMC Infect Dis. 2010; 10:153
2. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodríguez CA, Zuluaga AF. Generica vancomycin products fails in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 3271-3279.
3. Stratton CW. Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. Emerg Infect Dis. 2003; 9:10-16.
4. Casellas JM. Resistencia bacteriana, implicancias infectológicas. En Infectología y Enfermedades Infecciosas. Cecchini E y González Ayala SE. (Eds) .2008. Journal Ed, CABA, Argentina: 1135-1144.

Aprovechamos para pedir a los lectores colaboración con artículos que pueden ser tanto actualizaciones como experiencias personales o locales, sobre alguno de los siguientes temas:

1. Leishmaniasis
2. Malaria
3. Papilomavirus
4. Toxoplasmosis
5. Hidatidosis
6. TC en poblaciones aborígenes de América Latina (AL)
7. Virus respiratorio sincicial
8. Rotavirus
9. Babesiosis
10. Diagnóstico y tratamiento de infecciones por hongos del orden Mucorales
11. Aspergilosis
12. Bacilos gram positivos no esporulados en infecciones clínicas humanas
13. Es necesario seguir empleando aminoglucósidos?

Desde ya que los trabajos deben estar orientados hacia los problemas correspondientes en AL, dada la relación de nuestra Revista con OPS/OMS.

- Se incluyeron fotografías de los autores, de quienes nos las enviaron.
- Si requieren algún trabajo de las bibliografías, solicitar a la redacción de La Gaceta OPS/OMS.
- Si desean enviar una breve nota de carta al Editor (no más de 200 palabras) pueden hacerlo y si es posible se publicará en el próximo número

PRÓXIMOS CONGRESOS

ABRIL 2012

18-19 de Abril

3º Congreso Internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas

Palais Rouge, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

www.sadip.net

20-21 de Abril

2º Simposio Internacional de Actualización en Neumonología Crítica y Cuidados Respiratorios Avanzados

Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

www.sati.org.ar

cursosddi@hospitalitaliano.org.ar

25-28 de Abril

XXXVII Congreso Nacional de Infectología y Microbiología Clínica de México

León, México

www.amimc.org.mx

amimc.ac@gmail.com

MAYO 2012

9-11 de Mayo

XVI Congreso Seimc (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica)

Bilbao, España

www.seimc.org

16-18 de Mayo

XII Congreso SADI (Sociedad Argentina de Infectología)

Córdoba, Argentina

www.sadi.org.ar

JUNIO 2012

13-16 de Junio

15th International Congress on Infectious Diseases

Bangkok, Tailandia

www.isid.org

26-29 de Junio

VII Congreso de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica. SADEBAC 2012

Palais Rouge, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

www.aam.org.ar

AGOSTO 2012

6-10 de Agosto

XXXIX Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia de Guatemala

Guatemala, Guatemala

www.congresos-medicos.com

SETIEMBRE 2012

9-12 de Setiembre

52nd ICAAC

San Francisco, California, USA

www.icaac.org

22-25 de Setiembre

22º Congreso Argentino de Terapia Intensiva

Centro de Convenciones City Center, Rosario, Argentina

www.sati.org.ar

OCTUBRE 2012

3-5 de Octubre

XXIX Congreso Chileno de Infectología

Pucón, Chile

sochinf@sochinf.cl

NOVIEMBRE 2012

14-18 de Noviembre

XVI Congreso Latinoamericano de Pediatría, ALAPE 2012

Cartagena de Indias, Colombia

www.congresos-medicos.com

26-29 de Noviembre

XI Congreso Latinoamericano de Microbiología e Higiene de Alimentos. MICROAL 2012

Palais Rouge, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

www.aam.org.ar



Organización Panamericana de la Salud



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

- Las opiniones vertidas por los autores son de su exclusiva responsabilidad y no necesariamente reflejan la de OPS y los editores.