

REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 25 N° 3 / MAYO 2014

TEMA CENTRAL: INFECTOLOGÍA

- IMPACTO de la investigación infectológica en la salud y el bienestar del ser humano
- LA INFLUENCIA de la influenza en la historia de occidente
- ASPECTOS clínicos de la influenza
- MANEJO de las infecciones respiratorias bacterianas en pediatría
- VIH: infección aguda, pesquisa y manejo
- CITOMEGALOVIRUS congénito: rol etiológico en la sordera del niño
- RESISTENCIA antibiótica en bacilos Gram negativos, cocáceas Gram positivas y anaerobios. Implicancias terapéuticas
- TOXICIDAD antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo
- LOS PACIENTES trasladados desde otro centro: fuente de infección de microorganismos multiresistentes. Resultados de seis años de programa de Vigilancia Activa
- ETIOLOGÍA y manejo de la gastroenteritis aguda infecciosa en niños y adultos
- INFECCIÓN por *Clostridium difficile*: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas
- INFECCIONES por parásitos más frecuentes y su manejo
- COMPLICACIONES Severas de Infecciones Odontogénicas
- MENINGITIS bacteriana aguda
- ENFERMEDAD meningocócica: epidemiología y vacunas, un enfoque práctico
- TUBERCULOSIS
- EVALUACIÓN y manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad
- INFECCIONES en viajeros internacionales
- LABORATORIO de Microbiología: conocimientos Básicos para un Clínico
- CARIES temprana de infancia: ¿enfermedad infecciosa?

REVISIÓN COCHRANE

- INFUSIÓN de antibióticos continua versus intermitente para el tratamiento de las infecciones agudas graves
- PROBIÓTICOS para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños
- ANTIBIÓTICOS para prevenir las complicaciones posteriores a la extracción de dientes
- TRATAMIENTO antibiótico oral versus intravenoso para la neutropenia febril en pacientes con cáncer

- PORTADA: "Louis Pasteur", Albert Edelfelt



Vivir más

ISSN: 0716-8640



**TE INVITAMOS A SENTIR
UNA NUEVA EXPERIENCIA**
Somos más diferentes que nunca

Cámbiate a Bci

Vive la experiencia, siente la diferencia.

www.bci.cl [f](#) BancoBci [t](#) @BancoBci [☎](#) 800 203021



ÍNDICE

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 25 n° 3 / Mayo 2014

EDITOR GENERAL

Dr. Jaime Arriagada S.

EDITOR CIENTÍFICO/EJECUTIVO

EU. Magdalena Castro C. MSc©

EDITORES INVITADOS

Dr. Guillermo Acuña y Dra. Gianinna Izquierdo

COMITÉ EDITORIAL

CLÍNICA LAS CONDES

Dr. Patricio Burdiles P. (Clínica Las Condes)

Dr. Álvaro Jerez M. (Baltimore, EE.UU.)

Dr. Juan Carlos Kase S. (Boston Hospital, EE.UU.)

Dr. Carlos Manterola D.

(Universidad de la Frontera, Temuco)

Dr. Luis Michea A.

(Facultad de Medicina, Universidad de Chile)

Dr. Gonzalo Nazar M. (Clínica Las Condes)

Dr. Armando Ortiz P. (Clínica Las Condes)

Dr. Francisco Pizarro I. (Clínica Las Condes)

Dr. Juan C. Troncoso

(Johns Hopkins Hospital, Baltimore, EE.UU.)

REPRESENTANTE LEGAL

Gonzalo Grebe N.

COORDINADORA DE VENTAS DE PUBLICIDAD

Sra. Vida Antezana U.

Fono: (56-2) 610 32 54

Lo Fontecilla 441

Fono: 610 32 55

Fax: (56-2) 610 32 59

E -mail: da@clc.cl

Internet: <http://www.clinicalascondes.cl>

Santiago-Chile

PRODUCCIÓN

Sánchez y Barceló, Periodismo y Comunicaciones

Edición: Catalina Cataldo N.

Diseño: Françoise Lopépé U. y Macarena Márquez A.

Fono: (56-2) 756 39 00

www.sanchezybarcelo.cl

IMPRESIÓN: Quad/Graphics Chile S.A.

PORTADA: "Louis Pasteur", Albert Edelfelt.

DIRECCIÓN ACADÉMICA
Clínica Las Condes

TEMA CENTRAL: INFECTOLOGÍA

EDITORIAL

...396/396

- IMPACTO de la investigación infectológica en la salud y el bienestar del ser humano - Dr. Miguel O'Ryan G. y col. ...397/401
- LA INFLUENCIA de la influenza en la historia de occidente - Dr. Guillermo Acuña I. ...402/405
- ASPECTOS clínicos de la influenza - Dr. Franz Baehr M. y col. ...406/411
- MANEJO de las infecciones respiratorias bacterianas en pediatría - Dr. Juan Pablo Torres T. ...412/417
- VIH: infección aguda, pesquisa y manejo - Dr. Esteban Cortés S. ...419/424
- CITOMEGALOVIRUS congénito: rol etiológico en la sordera del niño - Dr. Jacob Cohen V. y col. ...425/431
- RESISTENCIA antibiótica en bacilos Gram negativos, cócáceas Gram positivas y anaerobios. Implicancias terapéuticas - Dr. Alberto Fica C. ...432/444
- TOXICIDAD antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo - QF Marcela Palavecino C. ...445/456
- LOS PACIENTES trasladados desde otro centro: fuente de infección de microorganismos multiresistentes. Resultados de seis años de programa de Vigilancia Activa - Dra. Beatrice Hervé E. y cols. ...457/462
- ETIOLOGÍA y manejo de la gastroenteritis aguda infecciosa en niños y adultos - Dra. Yalda Lucero A. ...463/472
- INFECCIÓN por *Clostridium difficile*: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas - Dra. Lital Meyer S. y cols. ...473/488
- INFECCIONES por parásitos más frecuentes y su manejo - Dr. Werner Apt B. ...485/528
- COMPLICACIONES Severas de Infecciones Odontogénicas - Dra. M^a de los Ángeles Fernández T. y cols. ...529/533
- MENINGITIS bacteriana aguda - Dr. Rodrigo Blamey D. ...534/540
- ENFERMEDAD meningocócica: epidemiología y vacunas, un enfoque práctico - Dra. Giannina Izquierdo C. y col. ...541/546
- TUBERCULOSIS - Dr. Juan Carlos Rodríguez D. ...547/552
- EVALUACIÓN y manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad - Dr. Fernando Saldías P. y col. ...553/564
- INFECCIONES en viajeros internacionales - Dra. Cecilia Perret P. ...565/568
- LABORATORIO de Microbiología: Conocimientos Básicos para un Clínico - Dra. Margareta Mühlhauser P. y col. ...569/579
- CARIES temprana de infancia: ¿enfermedad infecciosa? - Dra. Sandra Rojas F. y col. ...581/587

REVISIÓN COCHRANE

- INFUSIÓN de antibióticos continua versus intermitente para el tratamiento de las infecciones agudas graves ...589/590
- PROBIÓTICOS para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños ...591/592
- ANTIBIÓTICOS para prevenir las complicaciones posteriores a la extracción de dientes ...593/594
- TRATAMIENTO antibiótico oral versus intravenoso para la neutropenia febril en pacientes con cáncer ...595/596
- COMENTARIO PORTADA: "Louis Pasteur", Albert Edelfelt. ...597/597

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

...598/598

Revista Médica Clínica Las Condes - Bimestral - Circulación restringida al Cuerpo Médico. Distribución Gratuita. Prohibida su venta.

"El contenido de los artículos publicados en esta revista no representa necesariamente la visión y política de Clínica Las Condes y por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad de sus autores".

EDITORIAL

DR. GUILLERMO ACUÑA - DRA. GIANINNA IZQUIERDO

Editores Invitados

La infectología, una especialidad médica joven con poco más de 30 años de desarrollo en nuestro país, aborda tópicos muy relevantes para la medicina actual, con una trascendencia horizontal a diversas especialidades. La tarea de elegir tópicos de interés para el médico que se enfrenta a problemas infectológicos en forma cotidiana, resultó ser un desafío de gran interés y que esperamos haber cumplido gracias a la colaboración entusiasta y desinteresada no sólo de los miembros de nuestra institución sino que también de prestigiosos colegas del medio local.

El número lo encabeza un artículo editorial de gran profundidad escrito por el Profesor Dr. Miguel O'Ryan y el Dr. Mauricio Farfán, quienes presentan una muy interesante visión de dónde venimos, dónde estamos y hacia dónde vamos con los avances en esta disciplina.

La influenza está próxima a hacer su aparición esta temporada. El Dr. Franz Baehr y el Dr. Jorge Mackenney nos entregan en forma ordenada y sucinta un aspecto difícil de encontrar en textos, que es la presentación clínica de la enfermedad en adultos y niños, basados en años de experiencia y recolección de datos. Como complemento se presenta una viñeta histórica donde se recalca la importancia de la influenza en la historia del mundo Occidental, en especial con el surgimiento de la llamada Gripe Española durante la primera guerra mundial.

El Dr. Juan Pablo Torres incorpora un artículo sobre el enfrentamiento de las infecciones respiratorias en niños, también de gran importancia para los meses que siguen.

Los doctores Mauricio y Jacob Cohen presentan un artículo original referido a la influencia de la infección por Citomegalovirus (CMV) en la sordera, tema de gran interés y de actualidad.

A continuación, el Dr. Esteban Cortés analiza la primo infección VIH, un tema donde el clínico, no especialista tiene una responsabilidad muy especial dado la trascendencia del diagnóstico oportuno de esta condición para el mejor pronóstico del paciente y para evitar la propagación de infección a otras personas.

Pasando a las infecciones bacterianas, el Dr. Alberto Fica revisa un tema de la mayor importancia y desgraciadamente en permanente crecimiento: la resistencia a antimicrobianos. En ese mismo sentido y tratando de prevenir la diseminación de cepas resistentes cuando un paciente es trasladado de un recinto asistencial a otro, la Dra. Beatrice Hervé nos comparte la experiencia de CLC en el manejo de esta situación, lo que puede ser de gran utilidad para otros centros asistenciales.

En la parte de infecciones del tracto digestivo, la Dra. Yalda Lucero revisa

las diarreas infecciosas en adultos y niños, para luego seguir con el artículo del Profesor Werner Apt que estamos seguros será de gran utilidad para los colegas de atención primaria y que se refiere a los parásitos más prevalentes y su manejo.

Siempre en el tema de las infecciones digestivas la Dra. Lital Meyer, el Dr. Ricardo Espinoza junto con el Dr. Rodrigo Quera profundizan en el problema de la infección por *Clostridium difficile* y su manejo, que incluye el trasplante de microbiota y sus posibles complicaciones.

El Dr. Juan Carlos Rodríguez presenta un interesante artículo sobre la Tuberculosis.

En el otro extremo del tubo digestivo están las infecciones orales, las cuales a pesar de su gran prevalencia, son un tema poco abordado en escuelas de medicina y cursos por lo que nos pareció muy importante incluirlas en este número.

Otros temas de infecciones bacterianas de gran relevancia en la actualidad son las Meningitis bacterianas, tema sobre el cual el Dr. Rodrigo Blamey hace una revisión que es complementada con un análisis crítico sobre las vacunas anti-meningocócicas disponibles, tema que aborda la Dra. Gianinna Izquierdo.

Como complemento muy trascendente al manejo de las infecciones bacterianas, es la consideración de la posible toxicidad de los antimicrobianos. Para abordar este tema se incluye un artículo de Marcela Palavecino, que se desempeña profesionalmente como QF de la Unidad de Paciente Crítico de CLC, basado en su extensa experiencia en los pacientes más complejos tratados en nuestra clínica.

Como temas complementarios muy relevantes y de gran actualidad, la Dra. Cecilia Perret nos comparte su experiencia en la infección en los viajeros en especial por su experiencia como representante de Chile en el sistema GeoSentinel y la Dra. Margareta Mühlhauser revisa la importante contribución del laboratorio al manejo del paciente con infecciones.

A propósito se han omitido temas de subespecialidad como infecciones en neutropénicos, trasplantados y VIH avanzado, entre otros, y nos hemos concentrado en temas de presentación más cotidiana.

Finalmente se incluyen revisiones de la Cochrane alusivos al temario de este número.

Agradecemos sinceramente la colaboración de todos los autores, el gran apoyo del grupo editorial de la Revista Médica CLC y esperamos fundamentalmente haber cumplido con las expectativas de ustedes, los lectores.

IMPACTO DE LA INVESTIGACIÓN INFECTOLÓGICA EN LA SALUD Y EL BIENESTAR DEL SER HUMANO

IMPACT OF INFECTIOUS DISEASE RESEARCH IN THE HEALTH AND WELFARE OF HUMAN BEING

DR. MIGUEL O'RYAN G. (1), DR. MAURICIO FARFÁN U. (2)

1. Profesor Titular, Director de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2. Profesor Asistente, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: moryan@med.uchile.cl

RESUMEN

La prolongación de la vida, así como el avance en su calidad, acaecido de manera formidable durante las últimas décadas se debe en gran parte al control de las enfermedades infecciosas. Este control se ha logrado en buena parte gracias al progreso de la investigación biomédica, a estas alturas más que centenaria, fruto del esfuerzo de miles de investigadores que han aportado sus "granos de arena", generando una sumatoria de nuevo conocimiento. En determinadas ocasiones el conocimiento generado permite una especie de "salto cuántico" o "breakthroughs" con un impacto rápido y evidente en la disminución de la mortalidad y/o morbilidad. Esta es una revisión no sistemática basada en la reflexión personal, con los sesgos que esta conlleva, sobre los hitos en la investigación infectológica reciente que han impactado en la salud humana y lo que podría esperarse en el futuro cercano. Al final se incluye literatura recomendada que profundiza varios de los tópicos presentados.

Palabras clave: Investigación, Enfermedades infecciosas, Impacto en salud

SUMMARY

The increase in lifespan together with an improved quality of life during the past decades has been formidable and due in a large part to the control of infectious disease. This control has been made possible through the efforts of thousands of infectious disease related researchers whom have contributed their "grain of salt"; the sum of which has created significant

new knowledge and progress in the field. In certain instances this knowledge allows significant breakthroughs with rapid and obvious impact on the reduction of mortality and/or morbidity. This is a non-systematic review based on personal reflection, with the biases that this entails, on relatively recent infectious disease research milestones that have had a significant impact in human health and what can be envisioned for the near future. Recommended literature that further explores some of the topics discussed is included.

Key words: Research, Infectious disease, Health impact, breakthroughs

CONOCIENDO AL ENEMIGO

En el consabido paralelo que se hace entre una "guerra entre humanos" y "la guerra del humano contra las enfermedades infecciosas", se argumenta con frecuencia y razonable lógica, que resulta fundamental para el éxito de ambos conocer al "enemigo" con el máximo detalle posible y disponer de armas efectivas y seguras para vencerlo. Si se logra prevenir la guerra cuanto mejor. Esta comparación permite identificar en forma simple tres grandes áreas de investigación que han permitido el control de las enfermedades infecciosas: el conocimiento de los microorganismos, el desarrollo de antimicrobianos y el desarrollo de vacunas.

Los descubrimientos asociados a las técnicas de cultivo y la microscopía de luz que permitieron avanzar hacia una identificación relativamente precoz de las bacterias causantes de enfermedad aguda, resultaron claves para la selección oportuna y apropiada de antimicrobianos, un paso crítico para la terapia efectiva y precoz contra infecciones que ha

permitido salvar innumerables vidas humanas. Los avances de la microscopía electrónica permitieron la visualización e identificación de los virus, demasiado pequeños para ser visualizados con microscopía óptica, representando un paso fundamental para el desarrollo de estrategias dirigidas hacia su prevención y control. Los ejemplos de virus asociados a una alta mortalidad histórica son muchos: los virus polio, sarampión, influenza, rabia, inmunodeficiencia humana, rotavirus, por mencionar sólo algunos, los cuales hoy se conocen estructuralmente en detalle, incluyendo en menor medida, la relación funcional entre sus estructuras y el hospedero. Este conocimiento ha permitido controlar y reducir estas enfermedades infecciosas en forma significativa, salvando millones de vidas, especialmente en los grupos etarios más precoces.

Avanzando en este conocimiento del “enemigo” un salto cuántico fue la secuenciación del primer genoma completo de una bacteria, *Haemophilus influenzae* en el año 1995, lo que podría equipararse con la llegada del hombre a la luna considerando el largo recorrido para lograr ambos objetivos, así como las proyecciones pluripotenciales que ambos logros representaron. Del estudio y manipulación positiva del genoma, denominado genómica, se ha avanzado a la expresión y función de las proteínas codificadas en el genoma, denominada proteómica. Este conocimiento ha permitido, por ejemplo, la síntesis de proteínas específicas en sistemas biológicos artificiales (verdaderas máquinas de síntesis de proteínas) para la producción a gran escala de proteínas importantes para el tratamiento de enfermedades, como es el caso de la insulina. Los avances de la genómica y proteómica en infectología han permitido identificar proteínas estructurales y funcionales fundamentales para la sobrevivencia y/o patogénesis de los microorganismos, así como el descubrimiento y posterior confirmación de nuevos agentes infecciosos como los priones, el agente proteico causante de las encefalopatías espongiiformes. De igual forma, el impulso de la genómica y proteómica ha permitido el desarrollo de técnicas moleculares basadas en detección de genes y/o proteínas para el diagnóstico rápido de patógenos, el diseño de nuevas estrategias terapéuticas basado en moléculas contra blancos específicos en diferentes microorganismos, así como también la detección de biomarcadores que permiten implementar terapias más selectivas y eficientes. De esta manera, en forma casi imperceptible, hemos ido ampliando nuestro arsenal diagnóstico y terapéutico así como sofisticando nuestras estrategias para afrontar al “enemigo”, cada vez más al descubierto con nuestros avances y por ende, susceptible de ser combatido en forma más eficaz ¡aunque lejos de ser vencido!

PREVENCIÓN A TRAVÉS DE VACUNACIÓN: UNO DE LOS AVANCES MÁS SIGNIFICATIVOS

Uno de los hitos más importantes en la investigación infectológica corresponde al desarrollo de vacunas, debido a su impacto en la reducción de enfermedades infecciosas altamente letales. La vacunología ha sido particularmente beneficiada con los avances de la genómica y proteómica, y hoy decenas de millones de niños reciben anualmente vacunas proteicas sintetizadas como la vacuna hepatitis B, primer exponente de esta nueva estrategia molecular. La síntesis de proteínas inmunógenas relevantes, derivada del conocimiento genómico del microorganismo, englobado en

lo que hoy se denomina “vacunología reversa”, permitió el reciente licenciamiento de la vacuna contra meningococo B. Esta vacuna, anhelada por muchas regiones del mundo, es un avance significativo que se suma a las vacunas basadas en polisacáridos capsulares conjugadas con proteínas “carriers”, estrategias formidables que están permitiendo controlar la mayoría de los microorganismos invasores de la niñez: *Haemophilus influenzae B*, *Streptococcus pneumoniae* (que al día de hoy incluyen 10 y 13 serotipos) y *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, Y, W. Con la vacuna proteica contra el meningococo B se completa el arsenal que en su conjunto puede ofrecer actualmente protección contra los tres microorganismos invasores principales de la niñez (19 microorganismos en propiedad ya que cada serotipo/serogrupo dentro de una especie bacteriana es un microorganismo diferente). El futuro de la vacunología reversa se avizora prometedor para nuevos agentes como *Streptococcus agalactiae*, agente causante de sepsis neonatal. Las vacunas virales más destacadas que han superado la valla del licenciamiento durante la última década son las vacunas contra el virus papiloma al cual nos referiremos más abajo, y contra el rotavirus. El desarrollo de vacunas contra el rotavirus demoró más de 25 años y el licenciamiento de dos vacunas, con eficacia y seguridad demostrada, acaecido en el año 2006 luego de un largo camino de altos y bajos, está teniendo un impacto significativo en disminuir la morbimortalidad por diarrea aguda a nivel mundial. La investigación clínica que se requirió para cada vacuna, el reclutamiento de más de 60 mil niños, en ensayos clínicos monumentales para descartar una asociación significativa con invaginación intestinal, además de demostrar eficacia significativa, han sido reconocidos como grandes avances para la medicina mundial.

NUEVAS ARMAS PARA EL COMBATE

El incremento del arsenal terapéutico ha sido lento durante las últimas dos décadas en lo que se refiere a antibióticos y es muy probable que este escenario no cambie en un futuro cercano. Lo más destacable se refiere a las “nuevas formas” de utilizar los antimicrobianos existentes, incorporando los conceptos de farmacodinamia, farmacocinética y farmacogenómica de una manera más proactiva en la medicina hospitalaria diaria. De esta manera y apoyado en protocolos de investigación rigurosos, se ha avanzado hacia una terapia “hecha a la medida” para el paciente, incorporando la medición de niveles sanguíneos de fármacos y terapias con infusión continua o prolongada, lo cual permite optimizar niveles terapéuticos y minimizar la toxicidad asociada a los antimicrobianos. El avance de las terapias antivirales ha sido lo más notable en las últimas décadas.

La infección por VIH ha pasado de ser una enfermedad altamente letal a una enfermedad crónica sustentada en la administración precoz de múltiples fármacos antivirales, diseñadas sintéticamente según el conocimiento adquirido sobre la conformación y el funcionamiento de las estructuras proteicas y nucleotídicas del virus. Estudios clínicos formidables han permitido demostrar la alta efectividad de terapias preventivas con esquemas cortos cuando se aplica precozmente a grupos de riesgo como neonatos hijos de madres infectadas o parejas sexuales de personas infectadas. La necesidad de una vacuna, un anhelo buscado sin éxito por cientos de investigadores, pudo ser mitigado con la estrategia de tratamiento an-

tiviral precoz, combinado y crónico. Otro ejemplo de avance notable es el tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis C, en donde la incorporación de la terapia antiviral combinada con inmunomoduladores, como el interferón gamma, ha permitido aumentar la sobrevida de estos pacientes que sin tratamiento, avanzaban hacia una cirrosis o carcinoma hepatocelular en una importante proporción.

A lo anterior, se agrega los avances en el arsenal terapéutico contra infecciones virales por Citomegalovirus y Adenovirus, importantes causales de muerte en personas que han logrado sobrevivir a intensos esquemas inmunosupresores requeridos paradójicamente para permitirles sobrevivir a un cáncer y/o aceptar un trasplante de órgano. En estos mismos grupos de sujetos inmunocomprometidos, los avances en tratamiento antimicrobóticos, basados en investigaciones de nuevos fármacos y nuevos esquemas terapéuticos, han permitido tratar infecciones fúngicas altamente letales por hongos del género *Aspergillus* y *Mucor* con mejores posibilidades de sobrevida gracias a un tratamiento eficaz contra un hongo específico y con una menor toxicidad para el paciente.

La terapia antiviral basada en anticuerpos monoclonales fue un "salto" quizás no cuántico, pero sí muy significativo, en el control de la infección por virus sincicial respiratorio, uno de los grandes responsable de la muerte de lactantes pequeños en todo el mundo. La aplicación de este tipo de terapia para el tratamiento de infecciones por otros agentes virales ha cobrado gran relevancia en el último tiempo, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

LA REVOLUCIONARIA ASOCIACIÓN ENTRE MICROORGANISMOS Y CÁNCER

El descubrimiento de la relación causal entre microorganismo y varios cánceres de alto impacto en salud ha sido uno de los grandes avances de las últimas décadas. El cáncer se ha erigido en el nuevo milenio como uno de los "grandes asesinos" y causante de sufrimiento prematuro, en buena parte debido al control de las enfermedades infecciosas. A la asociación causal entre virus VIH y Sarcoma de Kaposi, Hepatitis B/C y cáncer de hígado, virus Epstein-Barr y carcinoma nasofaríngeo y linfoma de Hodgkin, se agregaron recientemente dos microorganismos de alta relevancia epidemiológica: el virus papiloma humano asociado a cáncer cérvico uterino y la bacteria *Helicobacter pylori* asociado al cáncer gástrico y úlcera péptica. Estas dos últimas asociaciones abrieron un nuevo horizonte de magnitud inconmensurable que ya está dando frutos en hombres y mujeres adultos afectados por estas neoplasias. El desarrollo de las vacunas contra el virus papiloma producidas en forma sintética utilizando sistemas de expresión celular que forman partículas virales completas a partir del genoma, asociado a estudios clínicos de gran envergadura, permitieron demostrar que la vacunación será efectiva en prevenir la gran mayoría de los cáncer cérvico uterinos. Por su parte, la reducción de la infección por *Helicobacter pylori* (aún no hay vacuna para este microorganismo) ha resultado ser una estrategia altamente efectiva para reducir la úlcera péptica y el cáncer gástrico, salvando miles de vidas, especialmente de hombres y en menor medida de mujeres en edades altamente productivas.

LA PERMANENTE AMENAZA DE NUEVOS PATÓGENOS

La capacidad de adaptación a nuevos nichos ecológicos de los microorganismos otorgada por la plasticidad intrínseca de sus genomas de adquirir nuevas propiedades eventualmente perjudiciales para el ser humano, es un riesgo constante. El ser humano estará eternamente confrontándose a "nuevos microorganismos" como consecuencia de variaciones de su genoma que derivan en cambios estructurales y/o funcionales que permiten su mayor sobrevida, por ejemplo, cuando son atacadas por antimicrobianos. Las bacterias se "defienden del ataque humano" a través de la selección de cepas dentro de su especie, que han adquirido la propiedad de resistencia al antimicrobiano mediante diferentes mecanismos de adaptación genética, siendo el más simple el de las mutaciones espontáneas. El descubrimiento de sistemas de intercambio genético entre diferentes bacterias a través de elementos genéticos móviles como fagos, transposones, o simplemente la incorporación e inserción de genes presentes en el ambiente, han permitido comprender la generación de "nuevos patógenos" que en determinado momento adquieren características que pueden conferirle mecanismos de resistencia amplia a diferentes antimicrobianos así como la adquisición de nuevos factores de virulencia altamente dañinos para el ser humano. Estos genes pueden ser traspasados entre bacterias "del vecindario" (por ejemplo dentro del intestino, o la vía aérea superior, o piel entre otros ambientes altamente colonizados). El genotipo de *Escherichia coli* denominado enterohemorrágico es un buen ejemplo de estos "hijos de la promiscuidad"; se trata de una bacteria que en su origen era de nula o baja virulencia, que en algún momento de su evolución, adquirió características genéticas de la bacteria patógena *Shigella dysenteriae*, fundamentalmente el gen que codifica para una potente exotoxina denominada toxina Shiga. Esta toxina produce una microangiopatía trombótica intensa, primordialmente a nivel renal, derivando en una enfermedad severa y letal como es el síndrome hemolítico urémico (SHU). Las cepas de *Escherichia coli* enterohemorrágico, adquirido primordialmente a través de la ingestión de carne bovina y porcina es así reconocido hoy como la causa principal de SHU en la niñez y otras patologías vasculares microtrombóticas en adultos. Recientemente, la adquisición del gen que codifica para la toxina Shiga por una cepa de *Escherichia coli* enteroagregativa, un patógeno asociado a diarrea persistente en niños y adultos, originó un nuevo patógeno que causó un brote en Alemania con más de 4.000 casos de diarrea responsable de cerca de 1.000 casos de SHU. El conocimiento adquirido en este sentido ha permitido diseñar estrategias epidemiológicas de prevención, aunque con pocos avances en su prevención por vacunas y tratamiento específico. Por su lado, las bacterias intrahospitalarias *Staphylococcus aureus* metilicilino resistentes, o las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro expandido son otros ejemplos de la "guerra permanente entre el hombre y los agentes patógenos" y que cobran decenas de miles de vidas humanas anualmente en el mundo, debido a la adquisición creciente de genes de resistencia contra los antimicrobianos disponibles.

Nuestras estrategias se centran en el permanente descubrimiento de nuevas moléculas contra nuevos blancos bacterianos sumado a estudios clínicos cada vez más complejos que necesariamente requieren de voluntarios humanos. Es importante reconocer aquí la irremplazable relevancia de los

estudios clínicos para el avance de la medicina. Para el desarrollo de estudios clínicos de calidad se requiere de voluntarios capaces de comprender a cabalidad los riesgos y beneficios de su participación, quienes deben ser protegidos por los investigadores y los comités de ética debidamente conformados, con el máximo de rigor. La difusión transparente de estos estudios a la población, muchas veces reacia a su realización, del por qué la humanidad depende de ellos para su propia subsistencia, debiera ser una tarea permanente de toda la comunidad médica.

Los virus "nuevos" han cobrado relevancia especialmente durante los últimos años. La aparición de enfermedades respiratorias altamente letales, primordialmente en países orientales ha causado impacto y temor, de alguna manera amplificadas por el aumento explosivo de la información instantánea a través de los medios de comunicación masivos y redes sociales (paradójicamente referido como la diseminación viral de la información). El avance en el desarrollo de técnicas de secuenciación ha permitido la rápida identificación de estos virus "nuevos", en su mayoría virus influenza "quimeras" así como "nuevos" coronavirus, el agente del resfrío común que en su nueva forma es altamente letal. Estos nuevos virus están compuestos de material genético/proteico de virus de diferentes especies, provenientes de humanos y animales, originados como consecuencia de la infección simultánea y efectiva de una misma célula humana y/o animal por dos o más cepas virales diferentes. El nuevo virus quimera adquiere de esta manera una capacidad patogénica aumentada para el humano. Los virus H7N1 circulantes primordialmente en Asia han resultado ser los más agresivos a la fecha con un 50% de letalidad, con un impacto que se ha mantenido acotado dado su baja capacidad de diseminación. El virus influenza humana H1N1 es otro "virus quimera" y la pandemia por este agente acaecida en 2009-2010 es un ejemplo de lo que se puede lograr cuando se asocia investigación molecular y epidemiológica a escala mundial, con los impresionantes avances en conectividad global. En tiempo récord, menor a un año, se logró dimensionar la magnitud de la pandemia, definir su espectro clínico (no tan severo como parecía al momento del reporte de los primeros casos), identificar al detalle el virus causal y su origen (una quimera entre un virus humano, porcino y de ave), determinar su susceptibilidad a antivirales (altamente susceptible) y desarrollar vacunas inmunogénicas. Si bien la pandemia no resultó ser tan temible como se pensó en los primeros meses, permitió demostrar la capacidad de respuesta del mundo en su conjunto a una situación potencialmente cataclísmica. Dos de las principales deficiencias demostradas fue la capacidad limitada de producir vacuna suficiente en un tiempo acotado para la población mundial en su conjunto y no sólo para aquellos con mayor posibilidad de financiarlas, así como la deficiencia colectiva en la preparación del país para afrontar una epidemia, evitar el pánico y acciones desproporcionadas de la población frente a este tipo de situaciones.

Es del todo esperable que en el futuro continúen apareciendo "nuevos patógenos" en un mundo cada vez más globalizado e intervenido. Afortunadamente, el que un patógeno logre combinar la doble capacidad de alta virulencia con alta diseminación parece ser un hecho altamente improbable, pues requiere de múltiples mecanismos de adaptaciones gené-

ticas de ocurrencia simultánea, fenómeno que no ha ocurrido en millones de años de evolución.

TEMAS DE FUTURO Y DESAFÍOS PARA LA COMUNIDAD INFECTOLÓGICA INTERNACIONAL Y DE CHILE

Recientemente, la revista *Science* publicó un ranking con los Top 10 *breakthrough* de 2013, siendo dos de ellos de importancia en infectología: el rol de la microbiota en la salud humana y los avances en el conocimiento de las estructuras biológicas de los microorganismos para el diseño de vacunas. En la última década, la mirada confrontacional hacia los microorganismos de importancia infectológica, se ha contrastado con el rol beneficioso de la microbiota en la salud humana. No es un detalle menor que el cuerpo humano alberga más de 100 veces el número de microorganismos en comparación con el número de células que conforman los tejidos y órganos. Diversos grupos de investigación se han enfocado en comprender el rol de estos microorganismos residentes en diversas patologías como cáncer, obesidad, enfermedades autoinmunes, entre otras. El proyecto del microbioma humano del *National Institute for Health* en Estados Unidos es un claro ejemplo de los esfuerzos por conocer y caracterizar comunidades microbianas de diferentes tejidos u órganos y correlacionarlos con los cambios en la microbiota y su efecto en la salud humana.

Los grandes temas del nuevo milenio en nuestro afán de vivir más y mejor son cáncer, envejecimiento y enfermedades crónicas. En cada uno de estos temas los microorganismos juegan un rol y es esperable que en las próximas décadas se identifiquen nuevas interacciones que permitan aventurar nuevas intervenciones. La identificación de microorganismos benéficos que podrán estimularse y/o trasplantarse así como patógenos que puedan suprimirse para prevenir cánceres, permitirán aumentar la longevidad y/o abolir/aplazar enfermedades crónicas inflamatorias, cardiovasculares y endocrinas, entre otras.

La ciencia en general ha cambiado y gran parte de este cambio se debe al desarrollo de nuevas tecnologías. Lo que antes era difícil hoy es posible, lo que era costoso hoy es de fácil acceso y lo imposible, hoy ya no lo es tanto. En la investigación infectológica es muy difícil aventurar el futuro, pero hoy en día contamos con herramientas que nos permiten desde secuenciar una bacteria en minutos a obtener la estructura cristalográfica de un inmunogéno importante para el desarrollo de vacunas en un par de semanas. Esto va a tener un impacto en el desarrollo de nuevas estrategias de prevención de enfermedades infecciosas, en la medida en que seamos capaces de utilizar esta tecnología para descifrar los mecanismos que subyacen en la relación bacteria-hospedero. Se avizora también un desplazamiento de la "medicina empírica", basado fundamentalmente en el criterio del médico, a una "medicina de precisión" basado en el uso de biomarcadores moleculares y genéticos que permitirán diagnósticos y terapias hechas más "a la medida" del paciente individual. Sin perjuicio de lo anterior, será importante el utilizar las nuevas herramientas con prudencia para evitar el sobrediagnóstico y sobretratamiento, un problema creciente en el mundo desarrollado, asociado con un importante costo social, económico e inclusive de salud.

El hecho que la ciencia no llega a las poblaciones más vulnerables no hace más que acentuar la inequidad actualmente subyacente en el mundo. La diferencia en sobrevida y calidad de vida (asociado a enfermedades infecciosas así como a muchas otras enfermedades) de un niño que nace en Uganda comparado con un niño que nace en Finlandia es dramático por decirlo menos, situaciones que se replican a menor escala dentro de un mismo país con marcadas diferencias socioeconómicas, como Chile. El desafío es lograr que todo ser humano pueda acceder a las tecnologías de mayor impacto (vacunas, terapias antimicrobianas y antivirales, terapias intensivas, técnicas diagnósticas moleculares, entre otras) independiente de dónde le tocó nacer. Lograr que los gobiernos sean más proclives a implementar estrategias de prevención, especialmente en los países más pobres del mundo, requerirá de un proceso educativo constante de los científicos/investigadores hacia la clase política y la población en general. El rol de fundaciones como la Fundación Bill y Melinda Gates, que invierte sumas siderales en investigación e implementación dirigida a resolver los temas esenciales de salud que aún matan a cientos de miles de personas en países de bajos recursos, junto con el desarrollo de proyectos de investigación financiados por los gobiernos, continuarán jugando un rol de alta relevancia en las décadas que vienen.

El desafío para la comunidad médico infectológica nacional a nuestro parecer, es la de ser actores y no meros receptores/espectadores de los avances científicos que están modelando nuestro mundo. En este sentido, es preocupante la generación creciente de médicos con deficiente formación científica, en parte, producto de una sociedad que en forma creciente demanda soluciones inmediatas sin importar si se condice con la evidencia científica. El país debe entender que sus Universidades de

Investigación son clave para su desarrollo, tanto para aportar nuestros granos de arena al crecimiento del bagaje científico que nos ha llevado al estado actual de salud y bienestar, como, y quizás más importante, para generar profesionales de salud reflexivos, críticos y solidarios, capaces de resolver los problemas que aquejan a nuestros pacientes. Acercar la investigación a los estudiantes de pregrado y postítulo y al personal de salud del sistema público y privado del país, se transforma así en un fin en sí mismo y no en un "hobby" para los ratos libres. Chile posee un grupo selecto de investigadores en el área biomédica que han tenido y/o tienen un impacto a nivel mundial; en infectología el número es reducido y es del todo deseable que se incremente en el futuro, para que sean locomotoras que tiren el carro de las nuevas generaciones basadas en el conocimiento.

COMENTARIO FINAL

La investigación infectológica ha cambiado. Desde los esfuerzos individuales y excepcionales de científicos como Jenner, Pasteur, Koch o Fleming, hemos pasado al trabajo de grupos multidisciplinarios colaborativos que enfrentan un problema infectológico desde diferentes aristas que incluyen el contacto directo con el paciente, el laboratorio clínico y molecular y la epidemiología clínica. A pesar del conocimiento adquirido y el desarrollo de nuevas tecnologías, todavía quedan muchas interrogantes por resolver, lo que hace de la investigación infectológica un terreno fértil para el desarrollo de nuevas líneas de investigación, la inserción de nuevos investigadores y la creación de grupos de trabajos enfocados en resolver un problema en particular. La obtención de nuevos *breakthroughs* dependerá de nuestra capacidad de asumir la importancia de realizar investigación infectológica colaborativa, comunicar adecuadamente nuestros hallazgos a la comunidad científica y la población en general e incrementar el apoyo de entidades públicas y privadas, lo que sin lugar a dudas, se traducirá en un beneficio notable y sostenido para nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morens DM and Fauci AS. Emerging infectious diseases in 2012: 20 years after the Institute of Medicine report 2012. *mBio* 3(6):e00494-12.
2. Acquatella-Tran Van Ba I, Imberdis T, Perrier V. From Prion Diseases to Prion-Like Propagation Mechanisms of Neurodegenerative Diseases. *Int J Cell Biol*. 2013;2013:975832. Epub 2013 Oct 10.
3. Mayer C, Leibowitz C, Kurosawa S, Stearns-Kurosawa D. Shiga Toxins and the Pathophysiology of Hemolytic Uremic Syndrome in Humans and Animals. *Toxins* 2012, 4, 1261-1287.
4. Eisenstein M. Vaccines: Know your enemy. *Nature*. 2011; 471: S8-9.
5. Bagnoli F, Baudner B, Mishra RP, Bartolini E, Fiaschi L, Mariotti P, et al. Designing the next generation of vaccines for global public health. *OMICS*. 2011 Sep;15(9):545-66.
6. Patel MM, Glass R, Desai R, Tate JE, Parashar UD. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure? *Lancet Infect Dis*. 2012;12:561-70.
7. Science's Top 10 Breakthroughs of 2013. <http://news.sciencemag.org/2013/12/sciences-top-10-breakthroughs-2013>
8. NIH Human Microbiome Project. <http://www.hmpdacc.org>
9. Shen B, Hwang J. The Clinical Utility of Precision Medicine: Properly Assessing the Value of Emerging Diagnostic Tests. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88: 754-6.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

LA INFLUENCIA DE LA INFLUENZA EN LA HISTORIA DE OCCIDENTE

THE INFLUENCE OF INFLUENZA IN OCCIDENT HISTORY

DR. GUILLERMO ACUÑA L. (1)

1. Infectología Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

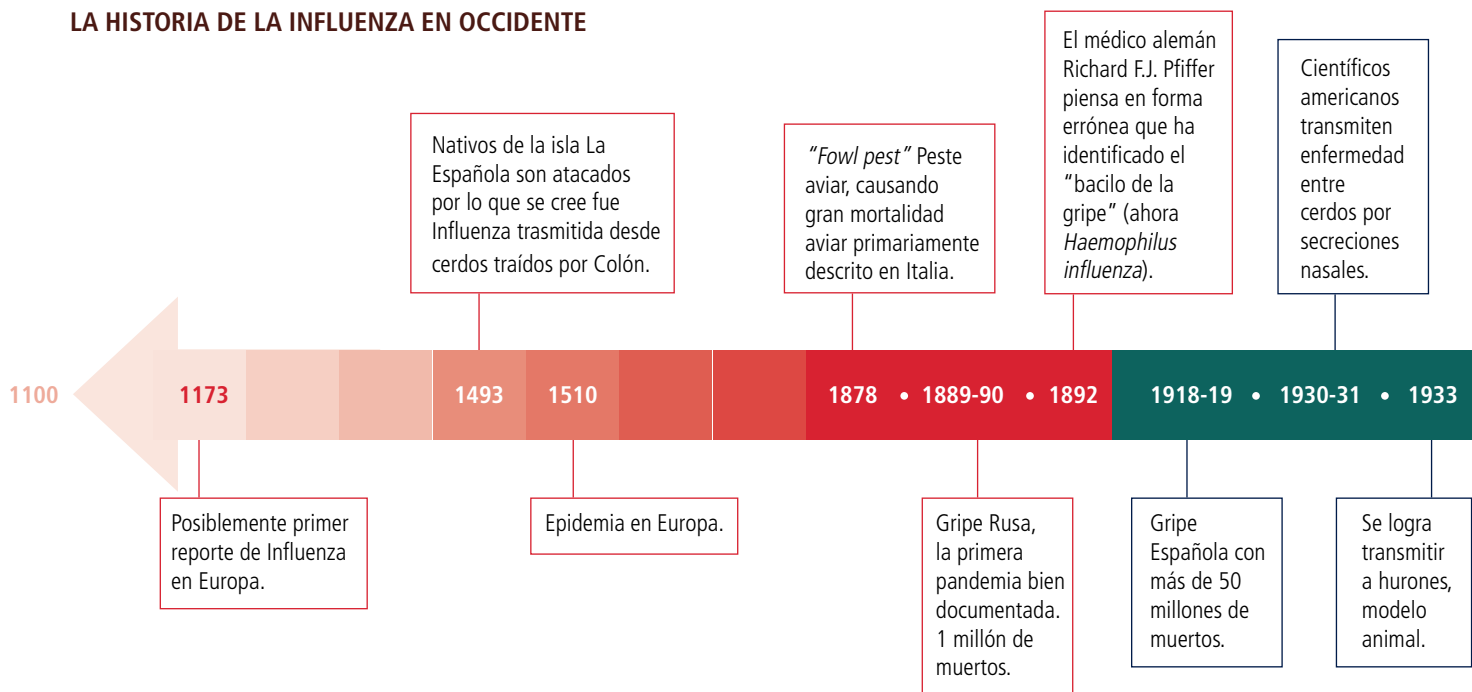
Email: gacuna@clc.cl

INFLUENZA

La Revolución de Octubre de 1917 (noviembre si se considera el calendario juliano, vigente en esa época en el imperio ruso) culminó con la llegada del Partido Bolchevique al poder, que rechazaba la participación de Rusia en la Primera Guerra Mundial. Por eso, es que en diciembre de 1917 propuso un armisticio a Alemania, el cual fue ratificado en marzo de 1918.

El acuerdo recibió el nombre de Tratado Brest-Litovsk y determinó el cierre del flanco oriental para las Potencias del Eje, las cuales decidieron trasladar sus tropas hacia el frente occidental, específicamente a Francia, lo cual llevó a un avance lento y sostenido en la zona del Marne. Sorpresivamente en junio de 1918 este avance se detuvo y en noviembre de ese mismo año se firmó el armisticio que dio término al conflicto mundial.

LA HISTORIA DE LA INFLUENZA EN OCCIDENTE



¿QUÉ PASÓ?

El 6 de abril de 1917 Estados Unidos declaró la guerra a Alemania, fue una decisión que generó muchas dudas en el Presidente Woodrow Wilson quien se oponía a entrar en el conflicto mundial. Las primeras tropas americanas desembarcaron en Europa en junio de 1917 y aparentemente además de las armas trajeron con ellos el virus de la Influenza (H1N1), el cual comenzó a manifestarse en los campamentos de soldados que esperaban ser embarcados a Europa. Cerca de 1.100 hombres murieron en Fort Riley, Kansas, antes de completar su entrenamiento para viajar a la guerra en Europa.

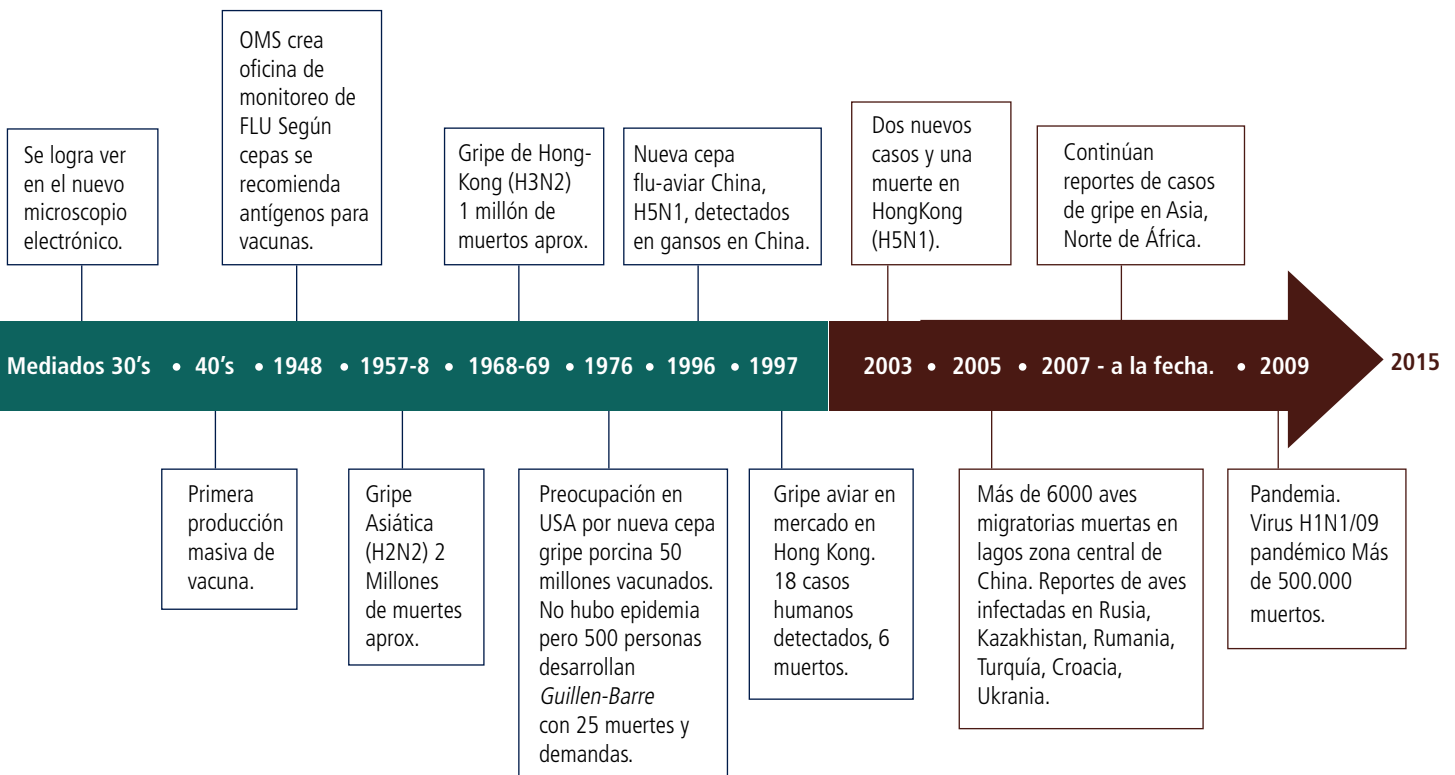
La primera aparición del virus en Francia, fue documentada el 10 de abril llegando rápidamente a París y luego a Italia. En el ejército británico el primer caso se registró a mediados de ese mismo mes. Las tropas alemanas en tanto sufrieron un violento brote a fines de abril por lo cual, la tercera fase de la ofensiva en Verdún se detuvo.

El armisticio que dio fin a la Primera Guerra Mundial se firmó el 11 de noviembre de 1918 y el Tratado de Versalles el 21 de octubre de 1919, el cual obligó a Alemania a aceptar su culpabilidad en el inicio de la guerra. Además debió entregar territorios y pagar enormes sumas de dinero a modo de compensación (en moneda actual, aproximadamente U\$442 billones). Esto y otros temas discutibles dejaron al país denigrado, pero con fuerza.

Una de las razones que determinó la elaboración de este tratado mal concebido, fue la enfermedad del Presidente de Estados Unidos, Woodrow Wilson, quien participó en su confección junto al Primer Ministro de Gran Bretaña, David Lloyd George; y el Primer Ministro francés, George Clemenceau.

Wilson había viajado a París encabezando la delegación norteamericana sin embargo, fue afectado por un episodio de Influenza, el cual se inició en forma brusca el 3 de abril de 1918, con tos espasmódica y que en ocasiones le producía apnea, además de fiebre de 39,5°C y diarrea. Un joven ayudante del Presidente Wilson cayó enfermo el mismo día. Cuatro días después estaba muerto, a la edad de 25 años. Wilson se mantuvo separado de las negociaciones hasta que el 8 de abril insistió en participar de las reuniones por lo cual, los delegados debieron ir a su pieza dado que era imposible para él salir de la cama. Los testigos de su participación notaban su falta de agudeza mental y el rápido cansancio. En un inesperado vuelco, cambió de parecer y aceptó todos los puntos que el Primer Ministro de Francia había tratado de incluir y a los cuales antes se había opuesto. Éstos incluían la declaración de culpabilidad por parte de Alemania y compensaciones monetarias.

Diversos historiadores se han referido al cuadro que afectó al Presidente Wilson, planteando la posibilidad de un ataque cerebro vascular. Sin embargo, debido al inicio brusco de tos y fiebre alta, en un contexto



epidemiológico, es muy posible que se tratara de Influenza con compromiso encefálico, lo cual no es muy frecuente, pero es una de las complicaciones descritas.

En resumen, la Influenza ayudó a terminar un conflicto, pero dejó sembrado el terreno para uno nuevo: la Segunda Guerra Mundial.

La pandemia de 1918-1919 fue de gran letalidad en adultos sanos, jóvenes. Afectó a todo el mundo. En Sudamérica y Centroamérica la devastación fue grande. En México murió un 10% de la población mientras que en Guatemala murieron 43.000 personas de una población de dos millones. En Río de Janeiro fallecieron 15.000 personas de una población de 910.000, los tres últimos meses de 1918. Chile en esa época tenía una población 3,6 millones y se notificaron 23.789 muertes (6,6%). En otros continentes las muertes fueron muy significativas, siendo India la más afectada numéricamente, donde se registraron entre 17 y 20 millones de muertes. En Samoa Oeste, murieron 7.500 personas de 38.000 (un 20% aproximadamente).

El 29 de septiembre de 1919, Sir Willian Osler, MD, comenzó a toser. La enfermedad que lo afectó la describió de la siguiente forma: "Durante dos días me sentí muy enfermo y exhausto debido a los ataques de tos". Parecía que se estaba recuperando, pero el 13 de octubre presentó fiebre de más de 39°C. Le escribió entonces a un amigo y le comentó que tenía una de esas neumonías tan frecuentes post Influenza. El 7 de noviembre sintió una puñalada en el costado derecho. Se le dio morfina y se drenaron 400 mL de pus. Falleció el 29 de diciembre de 1919.

El virus diezmó los ejércitos de ambos bandos, obligando a los gobiernos a sentarse y discutir un tratado de paz. Es muy claro que la mayor parte de las bajas norteamericanas en Europa se debieron a la Influenza y no a la metralla enemiga. De hecho gran parte de este contingente (joven y sano) no alcanzó a entrar en combate.

La epidemia recibió el nombre de "Gripe Española", no por su origen si no porque España, que no participó en el conflicto, también reportó la epidemia, la cual se propagó y tuvo efectos a nivel mundial.

La trascendencia de la Influenza en el desarrollo de la historia puede trazarse desde la antigüedad, aunque las pruebas de que se tratara efectivamente de Influenza y no de otra enfermedad es muy difícil de sostener. Se especula por ejemplo, que fue una de las causas de la derrota de los cartagineses en Syracuse el año 397 AC, según Townsend. El mismo autor describe una epidemia de Influenza en Roma el 41 AC y encuentra otra epidemia en la misma ciudad el año 591/2 .

Las epidemias más aceptadas por historiadores se registraron en 1170 en Italia, Alemania y Gran Bretaña. Hay registros de Influenza en Europa los años 1323, 1328, 1387, 1404 y 1411.

La primera alusión a la palabra Influenza se encuentra en 1580 y se refiere a una epidemia en Florencia en 1537. Previamente, los historiadores la llamaban la "enfermedad de sudoración" (*sweting sickness*) que complicó a una población que sufría la Peste Negra y se la diferenciaba llamándola "*Influentia Coeli o Influentia del Diavolo*".

La Influenza afectó gravemente a la población nativa de América durante el período de la conquista. Hay información sobre epidemia en Santo Domingo en 1518 y en Centroamérica en 1523, 1526 y 1558, mismo año en que se documenta epidemia en Los Andes.

Según Cook la mortalidad por Influenza (gripe) en la población nativa americana pudo ser de un 20%.

Varias infecciones fueron introducidas y diezmaron la población nativa americana, lo cual facilitó la conquista europea.

ENFERMEDAD	FECHAS	PORCENTAJE DE MORTANDAD
Gripe	1494-1514	20%
Viruela	1519-1528	35%
Sarampión	1531-1534	25%
Tifus exantemático	1545-1546	20%
Peste neumónica	1545-1546	15%
Sarampión	1557-1563	20%
Viruela	1576-1591	20%
Sarampión	1576-1591	12%
Tifus exantemático	1576-1591	15%
Sarampión	1595-1597	8%
Sarampión	1611-1614	8%
Tifus exantemático	1630-1633	10%

La Influenza es una enfermedad que se encuentra en el mundo moderno. La extraordinaria capacidad de mutación del virus hace que en oportunidades la población quede desprotegida, sin inmunidad cruzada que la proteja y se generan entonces, pandemias de gran letalidad. El virus tiene la posibilidad de incubarse en diversos animales, aves y mamíferos y, ocasionalmente, se producen los cambios necesarios para saltar de especies y evolucionar luego a un estado que le permita pasar eficientemente de humano a humano. Debemos aprender de la historia y prepararnos para futuros brotes o pandemias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Great Influenza. John M Barry. Penguin Books Ltd. 2005.
2. Disease. Mary Dobson. Quercus pags. 172-183 . 2007.
3. Armies of Pestilence.The impact of Disease on History. R.S. Bray. Barnes & Noble Books. 1996.
4. The Power of Plagues. Irwin W Sherman. ASM Press 2006.
5. Contagion and Chaos. Andrew T. Price-Smith. The MIT Press. 2009.
6. Cook, Noble David (2000). "Epidemias y dinámica demográfica". Historia general de América Latina. Tomo II. Madrid: Unesco/Trotta, pp. 301-318 (316). Edición de Frank Moya Pons y Franklin Pease.
7. Viruses, Plagues and History. Michael B.A. Oldstone, Oxford University Press 1998.
8. Influenza Pandemics-history. <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pandemics>

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA INFLUENZA

CLINICAL FEATURES OF INFLUENZA

DR. FRANZ BAEHR M. (1), DR. JORGE MACKENNEY P. (2)

1. Unidad de Enfermedades Respiratorias. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

2. Unidad de Enfermedades Respiratorias. Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes.

Profesor Asistente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Email: fbaehr@clc.cl

RESUMEN

A primera vista el cuadro clínico de la influenza parece similar año tras año y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades respiratorias puede ser muy difícil. Sin embargo, la anamnesis y el examen físico prolijo permiten revelar variaciones anuales y muchos detalles que en conjunto ayudan a hacer un diagnóstico clínico de influenza.

Esto es especialmente importante en zonas donde no se cuenta con laboratorio especializado porque, la consulta, el diagnóstico y tratamiento precoces cambian notablemente el curso de la enfermedad y su pronóstico.

Palabras clave: Influenza, fiebre, influenza tipo A H1N1.

SUMMARY

The clinical presentation of influenza looks similar each year and the differential diagnosis with other respiratory infections can be difficult. However, the thorough history and physical exam allow to observe annual variations and many details that permit to make the diagnosis of influenza.

This is specially important in places where the laboratory diagnosis is not available, because the early diagnosis and treatment can change the prognosis of the disease.

Key words: Influenza, fever, influenza type A H1N1.

INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria causada por un virus de la familia *Orthomyxoviridae*, del cual existen tres tipos: A, B y C, siendo el A el de mayor relevancia para el hombre ya que afecta a humanos y animales y también, debido a su gran capacidad de mutación. El virus tiene múltiples glicoproteínas de superficie, pero son dos las más abundantes, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), de gran importancia en la penetración viral al epitelio respiratorio y por su capacidad antigénica.

En aves hay hemaglutininas desde HA 1 a 16 y neuraminidasas desde NA 1 a 9. Los subtipos "humanos" son A H1N1, A H2N2 y A H3N2, los cuales se han adaptado al hombre en lo que se conoce como "barrera de especie".

Hay variaciones antigénicas menores o *drifts* como ocurrió con la pandemia de 2009 y variaciones antigénicas mayores o *shifts* como sucedió con las grandes pandemias, por cambios en HA o NA. Excepcionalmente, un virus aviar como el A H5N1 puede pasar a humanos en brotes limitados, sin lograr pasar de humano a humano, hasta ahora (1, 2).

Este artículo se refiere al cuadro clínico de la influenza y está dedicado a los colegas que trabajan en zonas que no cuentan con laboratorio especializado.

Aunque a primera vista es similar todos los años, el estudio detallado permite observar variaciones clínicas de gran ayuda para el diagnóstico. El cuadro

clínico varía desde casos leves parecidos a un resfrío común a casos graves que requieren de Unidades de Cuidados Intensivos, de manera que en este trabajo se describen pacientes "tipo" con influenza moderada.

Los síntomas-signos son de dos tipos: locales, por acción directa del virus en el epitelio respiratorio como odinofagia y ardor traqueal; y a distancia como cefalea, mialgias y artralgias, por citoquinas inflamatorias. El virus afecta a todas las personas, de cualquier edad y condición física, pero la respuesta es diferente. Estudios preliminares indican que no hay diferencia en la virulencia de virus obtenidos de pulmones de pacientes con compromiso respiratorio grave de los obtenidos en pacientes con cuadros leves, lo que sugiere que son las personas las que reaccionan en forma diferente frente al mismo virus por razones etarias-inmunitarias (3).

Conviene destacar que hay variaciones en el cuadro clínico entre el niño y el adulto. En el primero se observa con mayor frecuencia compromiso digestivo como náuseas, vómitos y diarrea, a veces como inicio de la enfermedad. El compromiso digestivo es muy poco frecuente en el adulto.

EPIDEMIOLOGÍA

En Chile como en los países del Hemisferio Sur, con estaciones claramente marcadas, la influenza se presenta especialmente durante los meses fríos, durante los cuales se establecen diferentes patrones epidémicos. Habitualmente predomina un tipo de virus aunque pueden cohabitar más de uno. Estos brotes pueden tener carácter epidémico y concentrar una masa significativa de pacientes con una demanda extraordinaria de servicios y gastos en salud. Para que se produzca el brote se requiere una masa de sujetos susceptible, el virus y condiciones ambientales que favorezcan su transmisión y su permanencia en el ambiente, como son el frío y el hacinamiento. El virus se transmite de persona a persona, tiene un período de incubación no mayor a 48 hrs. y habitualmente existe el antecedente de enfriamiento previo. Los pacientes pueden transmitir el virus un día antes del inicio del cuadro hasta siete días después (3,4).

Esta condición epidemiológica permite un buen acercamiento al diagnóstico presuntivo de influenza, ya que durante el brote de influenza existe abundante información clínica, epidemiológica y de los medios de comunicación.

Hay casos aislados de influenza durante los períodos no invernales, especialmente en personas que regresan de viajes al Hemisferio Norte. El estudio de estos casos muestra que no se diseminan.

CUADRO CLÍNICO GENERAL

En los casos típicos es de comienzo brusco, momento que los pacientes recuerdan durante años, con fiebre, calofríos, CEG, mialgias y tos con ardor traqueal. Es muy importante tratar de precisar este comienzo porque sirve de pauta para decidir si se hace o no tratamiento con antivirales. El examen comienza en la sala de espera donde los pacientes no están

correctamente sentados sino que más bien "botados".

En la consulta los pacientes mantienen una postura algo encorvada y se suele escuchar frases como "¿me puedo acostar en la camilla? No puedo estar de pie". En las mujeres llama la atención la falta de preocupación en el peinado. Usan frases como "me duele todo, hasta el pelo". Algunas dicen saber que el pelo no duele, pero el dolor es ubicado en el cuero cabelludo o raíz del pelo. Excepcionalmente los hombres refieren este dolor del cabello.

Este aspecto de los pacientes constituye la primera impresión de un conjunto de síntomas-signos que pueden ayudar a hacer el diagnóstico clínico de influenza.

SÍNTOMAS-SIGNOS

Fiebre de grado variable. En caso de ausencia de fiebre debido a la ingesta de antipiréticos, suele observarse mayor frecuencia cardíaca que la esperada para el grado de temperatura. Piel, con piloerección, durante el ascenso de temperatura. Fría y húmeda a ratos con signos de mala perfusión periférica.

Cefalea de tipo holocránea, no pulsátil. Junto con ello oculargia, dolor de los músculos oculares cuando se le solicita al paciente que mueva los ojos de izquierda a derecha (5), lo cual está asociado a fotofobia. Odontalgia, dolor de toda la arcada dental superior. Se diferencia del dolor por compresión de la rama suborbitaria o maxilar superior del trigémino en caso de sinusitis maxilar, porque en la sinusitis duelen sólo los dos premolares, en un lado o ambos.

Odinofagia, en la vía aérea superior se observa con frecuencia, de grado mayor al esperado, al examinar la faringe congestiva. Disfonía, muy rara. Pese a que hay receptores de ácido siálico en la laringe su compromiso es poco frecuente.

Ardor traqueal, a veces tan doloroso que los pacientes se aprietan la zona con las manos cuando tosen. El ardor traqueal es tan frecuente en la influenza que su presencia debe hacer sospechar la enfermedad u otra virosis respiratoria. No se observa en las enfermedades inflamatorias bacterianas de la vía aérea. En el brote estacional de influenza 2013 muchos pacientes refirieron este síntoma, aunque el cuadro general fuese leve.

Tos, acompañante del ardor traqueal puede ser seca o ruidosa, con o sin expectoración mucosa o coloreada. Pulmones libres y saturación de O₂ normal. La presencia de crépitos y/o desaturación deben hacer sospechar neumonía. Sibilancias, raras en ausencia de antecedentes asmáticos. Durante la pandemia de influenza A H1N1 en 2009 varios pacientes refirieron la sensación de pecho apretado y dolor torácico.

Abdomen. El compromiso digestivo como vómito y/o diarrea es muy raro en el adulto. El dolor abdominal es más raro aún y ha sido muy poco mencionado en la literatura médica (5, 6, 8).

Mialgias. Aunque los pacientes relatan dolor muscular generalizado es posible circunscribir las áreas más dolorosas que corresponden a la zona alta del dorso (postura encorvada), zona lumbar y muslos. Disestesias en muslos, esta sensación de alfileres en la cara anterior de muslos es muchas veces relacionada espontáneamente por los pacientes y son muy característicos de influenza. Artralgias, casi siempre de rodillas y/o tobillos uni o bilaterales.

Las manifestaciones clínicas de la influenza en niños dependen en parte de la edad, de las condiciones de base o factores de riesgo y del gen epidemiológico imperante durante el transcurso de cada año (9-11). Se estima que hasta un 60% de las infecciones pueden ser subclínicas o bien de una infección respiratoria alta sin mayor complicación y constituye la forma más frecuente de presentación y a la vez de diseminación. Sin embargo en un grupo significativo de niños la influenza se presenta con mayor intensidad y gravedad, incluso la muerte (12-14).

Un factor determinante de la presentación, así como de las complicaciones de la influenza es la edad (15). La vía aérea de los niños pequeños es más lábil y propensa a la obstrucción bronquial, así como su sistema inmune inmaduro los hace más susceptibles, por ello las tasas de ataque son mayores en los extremos del curso de la vida. En niños pequeños, especialmente lactantes, la fiebre alta, a veces rebelde a tratamiento antipirético, muchas veces no se logra distinguir de otros cuadros febriles propios de esta edad, a lo que se suma con frecuencia síntomas gastrointestinales como vómitos, diarrea (16) y el dolor abdominal, incluso de carácter severo, que hace necesario el diagnóstico diferencial con cuadros de abdomen agudo. Estudios chilenos como extranjeros muestran que la influenza es una causa importante de hospitalización, siendo responsable entre un 3,5-10% de las hospitalizaciones pediátricas (17, 18). La mayoría de los niños hospitalizados son niños sanos menores a dos años y las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, rinitis, tos seca y dificultad respiratoria con el desarrollo de neumonía, obstrucción bronquial, laringitis obstructiva, sepsis e insuficiencia respiratoria, con un promedio de días de hospitalización de cuatro días (19-21). Se estima que un 5% de estos podría requerir necesidad de cuidados intensivos. También se menciona en especial en niños pequeños los cuadros convulsivos asociados a fiebre que son un diagnóstico diferencial de la meningitis (22). Dada esta evidencia epidemiológica es que en Chile como en el mundo, la vacunación de influenza está recomendada desde los seis meses en adelante, en especial al grupo de menores de dos años (23-25).

La evolución clásica del adulto con fiebre y calofríos, odinofagia y tos seca, cefalea y mialgias son poco usuales en niños pequeños sin embargo, a mayor edad, como en escolares y adolescentes, éstas se pueden observar y determinar una alta sospecha clínica (26).

El otro aspecto relevante en el desarrollo de las complicaciones y de la letalidad por influenza son los factores de riesgo propios de cada paciente. Los factores asociados a mayor riesgo de hospitalización y de complicaciones son todas las afecciones crónicas respiratorias (asma,

enfermedad pulmonar crónica), enfermedades cardíacas especialmente las asociadas a *shunt* y otra enfermedades crónicas como las metabólicas, renales, inmunológicas, neurológicas, etc. Respecto a la letalidad cabe destacar que es rara en pacientes pediátricos, 10 veces menor que en el mayor de 60 años, dada su mejor condición de salud (27, 30).

Para evaluar el riesgo de hospitalización se han elaborado diferentes sistemas de puntaje, los que pueden ser útiles el tomar decisiones frente a un cuadro específico. Éstos contemplan al menos seis factores que determinan el riesgo de complicaciones serias y de mala evolución como son: la historia de enfermedad pulmonar crónica (OR 10.3, 95% IC 1.5 a 69.8), historia de parálisis cerebral/ alteración del desarrollo (10.2, IC 2.0 a 51.4), signos de dificultad respiratoria (retracción torácica) (9.6, 3.2 a 29.0), signos de deshidratación (8.8, IC 1.6 a 49.3), requerimientos de oxígeno (5.8, IC 2.0 a 16.2), y taquicardia relativa a la edad (28).

Diagnóstico clínico y de laboratorio.

Con respecto a la sensibilidad del diagnóstico clínico, determinado por el inicio brusco de fiebre y tos, depende fundamentalmente de la prevalencia existente y de la sospecha clínica. En pediatría el cuadro clínico es menos específico y existe habitualmente co-circulación con otros virus respiratorios que afectan al niño y dan síntomas similares, en especial el VRS. Para niños menores de cinco años la sensibilidad del diagnóstico clínico es cercana al 50% y es menor al 25% en el menor de un año, en cambio en el mayor de cinco años la sensibilidad del diagnóstico clínico puede alcanzar entre el 60 al 80%, comparado con métodos de IFD o PCR (29). Por ello, en niños en especial en los menores de cinco años, es mejor realizar una prueba específica para confirmar el diagnóstico, particularmente en aquellos candidatos a tratamiento, salvo aquellos con patología grave o que requieren hospitalización, pues en ellos no se espera realizar examen para iniciar el tratamiento. En el adulto la sensibilidad varía de cerca del 30% en adultos mayores de 65 años no hospitalizados, a cerca del 50% en hospitalizados.

Para la confirmación diagnóstica existen diferentes pruebas:

Test Rápido o Test Pack por inmunocromatografía, de moderada sensibilidad tiene buena especificidad y su resultado puede estar listo en pocas horas

IFD o inmunofluorescencia directa, tiene mejor sensibilidad aunque es más lento.

RPC (Real time ready RT-PCR) es un examen altamente sensible y específico, se pueden detectar todos los virus respiratorios en una sola muestra de aspirado nasofaríngeo, pero su uso está limitado a algunos centros y su costo es aún elevado.

Diagnóstico diferencial

La diferencia entre influenza A o B es en la práctica clínica imposible. Se dice que la influenza B es más suave que la A, pero el cuadro clínico es similar y el tratamiento es eficaz en ambos casos. Los exámenes de laboratorio definen entre los dos tipos.

La amigdalitis aguda bacteriana o viral produce síntomas parecidos,

pero el examen de la faringe con pus y ganglios submaxilares inflamados la diferencian del cuadro general de la influenza.

Con la neumonía bacteriana es más difícil el diagnóstico diferencial pues tiene síntomas similares a influenza pero no hay ardor traqueal, la tos es más productiva y la presencia de crépitos y/o desaturación pueden ser de gran ayuda.

En pediatría existen diferentes patologías producidas por el virus influenza tales como bronquiolitis, laringitis obstructiva y neumonía. Puede presentarse asociada a otitis aguda y en lactantes, con convulsiones febriles. En niños mayores el dolor abdominal, a veces de carácter agudo, es también una forma de presentación que requiere descartar un foco abdominal.

Tratamiento

El manejo de los pacientes con influenza en la mayoría de los casos no requiere medidas especiales, requiere sólo manejo sintomático: aislamiento, hidratación, alimentación liviana y fraccionada y control de la fiebre. En este aspecto es necesario hacer énfasis en que el manejo de este signo clínico debe ser cuidadoso y criterioso, pues aunque la fiebre puede durar varios días, la fiebre persistente es un buen signo de alarma de una evolución potencialmente tórpida o complicación. Se aconseja dejar antipiréticos según necesidad y evitar la sobremedicación y la terapia horaria fija, ya que podrían encubrir alguna complicación. Así mismo no está indicado el uso de antibióticos profilácticos por persistencia de la fiebre, salvo evidencia de sobreinfección bacteriana. La tos puede ser muy molesta debido a la traqueobronquitis que produce, su manejo es sintomático y puede llegar a durar al menos dos semanas cuando el epitelio respiratorio se ha recuperado (4).

En cuanto al uso de antivirales, basados en la inhibición de la neuraminidasa como son oseltamivir y zanamivir, están indicados en los pacientes con enfermedad confirmada o sospecha diagnóstica que presenten alguna condición de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave (tablas 1 y 2); en los pacientes hospitalizados con IRA baja grave confirmados o con alta sospecha clínica su inicio debe ser idealmente antes de 48 hrs. de iniciados los síntomas y sin esperar el resultado de los test diagnóstico, pues su efecto disminuye considerablemente si su uso es más tardío (30, 31).

CRITERIOS DE GRAVEDAD

Se debe indicar hospitalización a todo paciente adulto que cumpla con la definición de caso sospechoso o confirmado y que presenta alguno de los siguientes criterios de gravedad:

Taquipnea: FR > 26 x minuto.

Hipotensión: PAS < 90 mmHg.

Disnea.

Cianosis.

Hipoxemia: saturación de O₂ < 90% por oxímetro de pulso, respirando aire ambiental.

Consulta repetida por deterioro clínico.

TABLA 1. CONDICIONES DE RIESGO DEL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA GRAVE EN EL ADULTO

Embarazo
Inmunodepresión
Diabetes Mellitus
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Asma
Insuficiencia cardiaca
Daño Pulmonar Crónico
Obesidad mórbida (IMC >40)
Daño hepático crónico
Insuficiencia renal crónica
Daño neuromuscular
Epilepsia
Edad mayor de 60 años

TABLA 2. CONDICIONES DE RIESGO DEL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA GRAVE EN NIÑOS

Edad menor de dos años*
Asma
Diabetes
Cardiopatías congénitas
Inmunodeprimido
Insuficiencia renal crónica
Daño pulmonar crónico
Enfermedad neuromuscular
SBOR
Epilepsia

* En niño o niña entre dos y cinco años sin comorbilidad manejado ambulatoriamente, la indicación de antiviral deberá realizarse de acuerdo a la evaluación clínica y seguimiento de cada caso.

Hospitalización

Se debe indicar la hospitalización a todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso o confirmado y que presentan alguno de los siguientes criterios de gravedad:

Hipoxemia: saturación de O₂ < 93% respirando aire ambiental.

Deshidratación o rechazo alimentario (en lactantes).

Dificultad respiratoria o aumento del trabajo respiratorio.

Compromiso hemodinámico.

Consulta repetida por deterioro clínico.

PREVENCIÓN

La vacunación anual anti-influenza se ajusta a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Hemisferio Sur. La vacunación es el método más efectivo para prevenir muertes y morbilidad grave causada o secundaria a infección por virus Influenza (32).

La población objetivo de la vacunación está compuesta por los siguientes grupos de personas:

- Las embarazadas, a partir de la 13ª semana de gestación.
- Los niños y niñas de edades comprendidas entre seis y 23 meses.
- Las personas de 65 años y más.
- Trabajadores de avícolas y de criaderos de cerdos.
- Las personas entre 2-64 años portadores de alguna de las siguientes condiciones de riesgo:
 - Diabetes
 - Enfermedades pulmonares crónicas: asma bronquial, EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar de cualquier causa.
 - Cardiopatías: congénitas, reumática, isquémica y miocardiopatías de cualquier causa.
 - Enfermedades neuromusculares congénitas o adquiridas que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias.
 - Obesidad mórbida

- Insuficiencia renal en etapa cuatro o mayor.
- Insuficiencia renal en diálisis.
- Insuficiencia hepática crónica.
- Enfermedades autoinmunes como lupus, escleroderma, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, etc.
- Cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo.
- Infección por VIH.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas

Para las últimas cuatro enfermedades se requiere que se encuentre estabilizada o en fase de remisión. La postergación se basa en lograr mejor inmunogenicidad de la vacuna, no en problemas de seguridad. En situaciones epidemiológicas de riesgo debe administrarse la vacuna según el esquema habitual.

Junto con la vacunación son importantes las medidas de aislamiento y prevención de contactos, con el adecuado lavado de manos y el alejamiento de los enfermos o sospechosos. Además se debe mantener una adecuada alimentación e hidratación, evitar cambios bruscos de temperatura, enfriamiento y procurar una correcta ventilación de los espacios que se habitan.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avendaño L. Virus influenza, Virología Clínica. Mediterráneo. Editorial Mediterráneo Ltda. Santiago 2011 p. 121-127.
2. Baehr F. Notas Influenzianas N° 1 Rev. Med. Clí. Condes, enero 2011, Vol. 22 N° 1: 116-116.
3. Kilbourne E. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12 (1): 9-14.
4. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), August 8, 2008 / Vol. 57 / No. RR-7.
5. Baehr F, Morin G, Del Solar J, Olivi H, Torrez J Caracterización clínica de adultos menores y mayores de 50 años hospitalizados por influenza A H1N1 2009 en un centro hospitalario privado en Santiago, Chile. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (2): 139-143.
6. Cao B, Wang Li X, Mao Y, et als. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361; 26: 2507-17.
7. Baehr F. Notas Influenzianas N°3. Rev. Med. Clí. Condes, marzo 2011. Vol.22 N° 2: 234.
8. Baehr F. Notas Influenzianas N° 8. Rev. Med. Clí. Condes, julio 2011. Vol. 22 N° 4: 538.
9. Arostegui K N, Montes M, Pérez-Yarza E G, Sardón O, Vicente D, Cilla G. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus influenza. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 5-12.
10. Nicholson K, Wood J, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
11. Neuzil K M, Mellen B G, Wright P F, Mitchel E F, Griffin M R. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.
12. Kappagoda C, Issacs D, Mellis C, Peat J, De Silva L, O'Connell A. Critical influenza virus infection. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 318-21.
13. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 299-305.
14. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1246-52.
15. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277-82.
16. Arena C, Amoros JP, Vaillant V, Balay K, Chikhi-Brachet R, et al.

Simultaneous investigation of influenza and enteric viruses in the stools of adult patients consulting in general practice for acute diarrhea. *Virology Journal* 2012, 9:116.

17. Vega-Briceño L E, Platzer L, Oyarzún MA., Abarca K, Pulgar D. e Sánchez I. Hospitalización por influenza en un Servicio de Pediatría de Santiago de Chile, 2001- 2005 *Rev Chil Infect* 2008; 25 (4): 262-267.

18. Delpiano L, Guillen B, Casado M C. Comportamiento clínico-epidemiológico de la influenza en niños hospitalizados. *Rev Chil Infect* 2003; 20: 159-65.

19. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalisations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342:225-231.

20. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalisation for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000;342:232-239.

21. Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernández MB, Marín MA, Folgueira L. Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jul;25(7):596-601.

22. Influenza-associated illness is an important contributor to febrile convulsions in Danish children. Harder KM, Mølbak K, Glismann S, Christiansen AH. *J Infect.* 2012 May;64(5):520-4.

23. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Dutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. Available at: <http://www.nice.org.uk/pdf/influenzaassrep.pdf>. Accessed May 10, 2004.

24. Frank A, Taber L, Wells C, Glezen W, Paredes A. Pattern of shedding of myxovirus and paramyxovirus in children. *J Infect Dis.* 1981;144: 433-441.

25. Poehling et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med* 2006;355:31-40.

26. Muñoz F M. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 99-104.

27. Perret C. Influenza pandémica a un año de la primera ola. ¿Qué podemos decir ahora?. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (2): 144-147.

28. Dalziel, SR. Et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. Predictors of severe H1N1 infection in children. *BMJ* August 2013; 2013; 347.

29. Perret C, Vizcaya C, Hirsch T, Valenzuela P, Godoy P, et al. Correlación entre el diagnóstico clínico de síndromes respiratorios y la etiología viral mediante inmunofluorescencia directa en el periodo de circulación de influenza A(H1N1) 2009. Libro de resúmenes XXVI Congreso Chileno de Infectología, Viña del Mar 2009. Resumen CO 29, pág 41.

30. Influenza Guía MINSAL mayo 2013.

31. Baehr F. Notas Influenzianas N° 5. *Rev. Med. Clín. Condes*, mayo 2011. Vol.22 N° 8: 404.

32. Kempe A, Daley M, Barrow J, Allred N, Hester N, Beaty BL, et al. Implementation of universal influenza immunization recommendations for healthy young children: Results of a randomized, controlled trial with registry-based recall. *Pediatrics* 2005; 115: 146-54.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

MANEJO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS BACTERIANAS EN PEDIATRÍA

THE MANAGEMENT OF BACTERIAL RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

DR. JUAN PABLO TORRES T. (1)

1. Pediatra Infectólogo, PhD, Sub Director de Investigación, Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Hospital Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: jptorres@clc.cl

RESUMEN

Las infecciones respiratorias constituyen la principal causa de consulta y de hospitalización en pediatría. Dado que las infecciones respiratorias virales no requieren tratamiento antiviral específico (salvo excepciones puntuales) sino tratamiento sintomático y/o de soporte, en este artículo nos referiremos al manejo de las infecciones respiratorias bacterianas: faringoamigdalitis estreptocócica, sinusitis aguda bacteriana, otitis media aguda bacteriana y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

En el manejo de la faringitis estreptocócica destaca el uso de amoxicilina en una dosis diaria por 10 días. En sinusitis aguda, otitis media aguda y neumonía, la recomendación de tratamiento inicial lo constituye la amoxicilina a dosis de 80-100 mg/kg/día. Se discuten algoritmos de manejo para cada una de estas patologías.

Palabras clave: infección respiratoria/tratamiento, niños

SUMMARY

Respiratory infections are the main cause of consultation and hospitalization in children. Because viral respiratory infections do not require specific antiviral treatment (only in occasional exceptions), in this article we will refer to the management of bacterial respiratory infections: streptococcal pharyngitis,

acute bacterial sinusitis, bacterial otitis media and bacterial community-acquired pneumonia.

In the treatment of streptococcal pharyngitis, the use of amoxicillin (50 mg/kg/day) in a daily dose for 10 days is a new recommendation. In acute sinusitis, acute otitis media and community-acquired pneumonia, the recommended initial treatment is amoxicillin in a dose of 80 -100 mg/kg/day. Management algorithms for each of these conditions are discussed.

Key words: respiratory infection/treatment, children

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias constituyen la principal causa de consulta y de hospitalización en pediatría (1), siendo los virus respiratorios los principales agentes etiológicos involucrados. Dado que las infecciones respiratorias virales no requieren tratamiento antiviral específico (salvo excepciones muy puntuales como niños inmunocomprometidos), sino tratamiento sintomático y/o de soporte, en este artículo nos referiremos al manejo de las infecciones respiratorias bacterianas: faringoamigdalitis estreptocócica, sinusitis aguda bacteriana, otitis media aguda bacteriana y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. Se pretende enfatizar las recomendaciones actuales y basadas en la evidencia para este tipo de cuadros, así como evitar el uso innecesario de antimicrobianos (2).

FARINGOAMIGDALITIS ESTREPTOCÓCICA

La faringoamigdalitis estreptocócica es una enfermedad benigna y de curso autolimitado, caracterizada por inflamación de la faringe, fiebre, odinofagia, con o sin enantema, exudado faríngeo y petequias en el paladar.

La gran mayoría de los casos de faringoamigdalitis aguda son de etiología viral, especialmente en menores de tres años de edad (3). Dentro de las causas bacterianas, el *Streptococcus B hemolítico Grupo A (SBHGA)* puede presentar una frecuencia de 15 a 30% en niños y de 5 a 10% en adultos.

Los signos y síntomas sugerentes de etiología bacteriana son: edad entre cinco y 15 años, antecedentes de contacto con paciente con diagnóstico de SBHGA, inicio súbito de la odinofagia, fiebre, cefalea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. En el examen físico destaca hiperemia faríngea, con o sin exudado blanquecino, adenopatías cervicales anteriores sensibles y rash escarlatiniforme (4). Por el contrario, la presencia de coriza, tos o conjuntivitis podrían sugerir más bien una etiología viral de la faringitis (5).

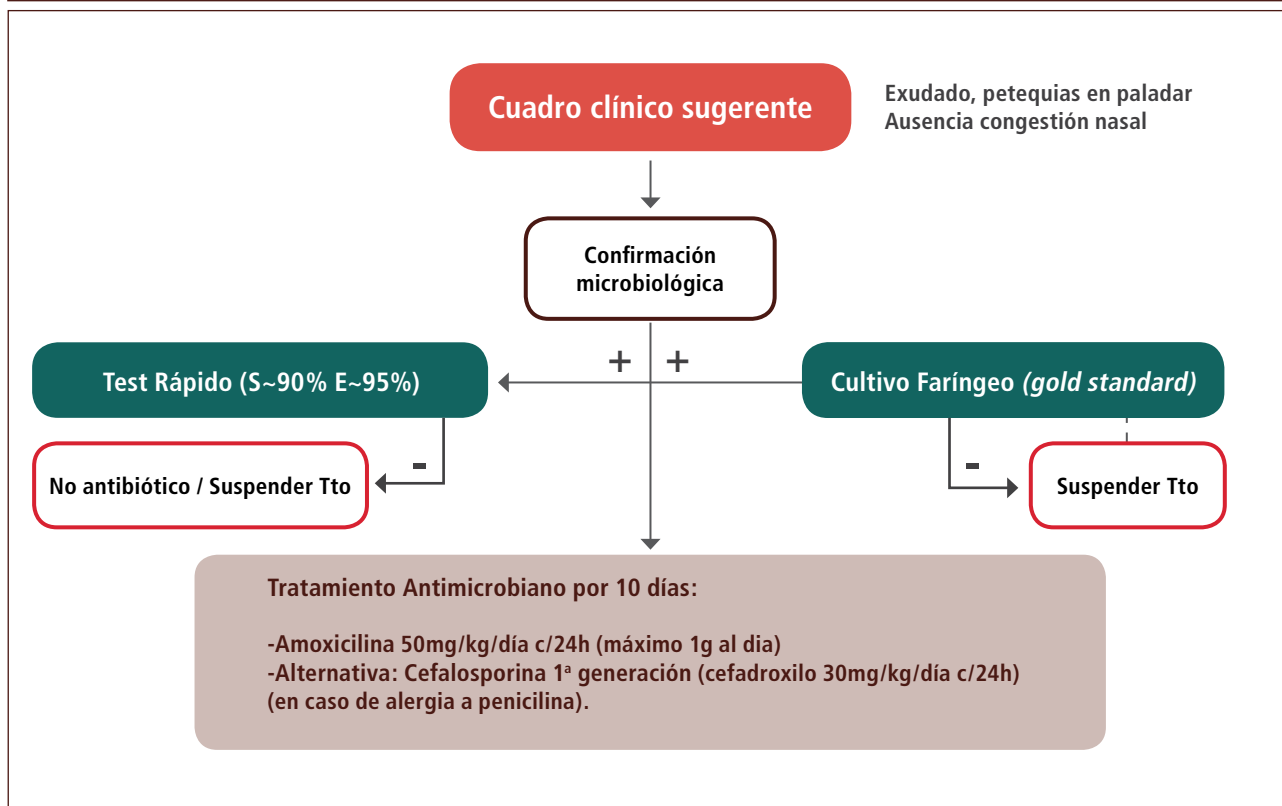
Un concepto importante es lograr la confirmación microbiológica de la faringoamigdalitis estreptocócica, conducta actualmente recomen-

dada por la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Americana de Infectología (IDSA). Esta conducta ha demostrado disminuir el uso innecesario de antimicrobianos, siendo posible para los pacientes esperar sin riesgo entre 48-72 horas el resultado del cultivo microbiológico (6).

La figura 1 esquematiza el manejo de la faringoamigdalitis estreptocócica. Una vez que existe la sospecha clínica de un cuadro bacteriano, se recomienda la confirmación microbiológica con *test pack* faríngeo (que posee una sensibilidad de 80-90% y una especificidad >95%) y/o cultivo faríngeo (*gold standard*). No es necesario hacer este estudio en niños menores de tres años con ninguna de las dos técnicas, dada la baja frecuencia de esta patología en este rango etario, salvo si existe el antecedente de hermano con infección actual por SBHGA. Si el cuadro clínico es concordante con la etiología bacteriana y el *test pack* faríngeo fue negativo, se recomienda complementar el estudio con cultivo faríngeo y esperar este resultado para iniciar antimicrobianos (7).

Una vez confirmada la faringitis estreptocócica, el tratamiento de elección es la amoxicilina 50 mg/kg/día en una sola toma diaria (máximo un gramo al día) por 10 días (8). En caso de alergia a la penicilina, la recomendación es cefadroxilo 30 mg/kg/día en una sola toma al día (7).

FIGURA 1. MANEJO DE LA FARINGITIS ESTREPTOCÓCICA



SINUSITIS AGUDA BACTERIANA

La sinusitis aguda corresponde a la inflamación de la mucosa de los senos paranasales, generalmente de origen infeccioso. La etiología bacteriana es más frecuente que la viral, sin embargo, muchas veces se sobreestima y se sobrediagnostica el origen bacteriano de esta patología. Los agentes etiológicos más habituales son: *S. pneumoniae*, *H. influenzae no tipificable* y *M. catarrhalis* (9).

De acuerdo a las Guías para el manejo de la rinosinusitis aguda del adulto y de niño de la IDSA (2012), los elementos clínicos que más ayudan a diferenciar una sinusitis bacteriana de una viral son:

- 1) Persistencia de síntomas o signos compatibles con sinusitis que persisten ≥ 10 días sin mejoría.
- 2) Inicio del cuadro con síntomas o signos severos como fiebre alta ($>39^{\circ}\text{C}$), descarga nasal purulenta franca o dolor facial por al menos 3-4 días consecutivos.
- 3) Empeoramiento de los síntomas y signos con inicio de "nueva enfermedad" (o segundo *peak*), caracterizado por reaparición de la fiebre, cefalea y descarga posterior, habitualmente luego de un cuadro de 5-6 días de evolución que parecía un cuadro respiratorio viral que iba en mejoría (10, 11).

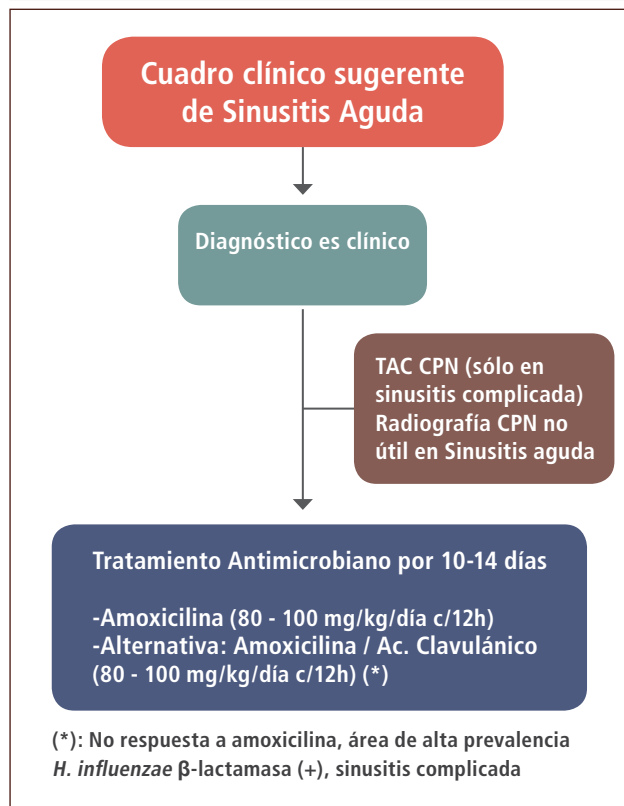
El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La radiografía de cavidades paranasales no es específica, lleva a sobrediagnóstico y no está indicada

en el estudio habitual de la sinusitis. La tomografía computada de cavidades paranasales tiene un mejor valor predictivo que la radiografía, sin embargo, se reserva para los casos de sinusitis complicada. Exámenes como hemograma, VHS, proteína C reactiva y el cultivo nasal no constituyen tampoco un aporte significativo (12).

Una vez confirmada la sinusitis aguda de posible causa bacteriana, se recomienda iniciar tratamiento antimicrobiano con amoxicilina a dosis de 80-100 mg/kg/día cada 12 horas por un período de 10 a 14 días (figura 2). De no existir respuesta favorable, si hay signos de complicación o bien existe el antecedente de vivir en un área de alta prevalencia de *H. influenzae* productor de β lactamasas, se puede iniciar tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico a dosis de 80-100 mg/kg/día en base a la amoxicilina, cada 12 horas por un período de tiempo similar (13). En un estudio microbiológico realizado en 2006 en pacientes de la Región Metropolitana con otitis media aguda, sólo se comunicó un 16% de cepas de *H. influenzae* productor de β lactamasas (14). En caso de alergia a penicilina, las Guías de la IDSA 2012 recomiendan el uso de levofloxacino.

En relación al tratamiento coadyuvante, sólo la solución nasal de suero fisiológico ha demostrado ayudar en el alivio de los síntomas, sin existir evidencia para recomendar el uso de corticoides nasales, antihistamínicos o descongestionantes (10).

FIGURA 2. MANEJO DE LA SINUSITIS AGUDA BACTERIANA



OTITIS MEDIA AGUDA

La otitis media aguda se define como la presencia de efusión timpánica, demostrada por neumo-otoscopia, nivel hidroaéreo o impedanciometría, acompañada de signos y síntomas de inflamación aguda del oído medio. La etiología involucrada en esta patología se detalla en la tabla 1 (incluyendo los mecanismos de resistencia y el porcentaje de resistencia a penicilina de cada agente bacteriano) (14).

Los síntomas más frecuentes son la otalgia, fiebre e irritabilidad y pueden encontrarse signos como otorrea y/o alguna de las siguientes alteraciones de la membrana timpánica: inflamación, engrosamiento y/o abombamiento, opacidad, presencia de bulas, depósito de fibrina, coloración blanco amarillenta y ausencia de movimiento a la neumo-otoscopia.

El diagnóstico es clínico y se basa en la presencia de efusión en el oído medio, detectado por examen físico o timpanometría. Además, puede existir otalgia y abombamiento de la membrana timpánica (15).

Una vez sospechada la otitis media aguda se recomienda iniciar tratamiento con amoxicilina 80 mg/kg/día cada 12 horas (por 10 días en niños menores de dos años y por siete días en niños mayores de dos años). Se estima que un 90-93% de los pacientes responderá favorablemente al tratamiento con amoxicilina. El manejo sugerido se detalla en la figura 3. Existe como alternativa al inicio del tratamiento antimicrobiano, la observación del paciente por 48 a 72 horas, citándolo a control para evaluar la evolución, ya que entre un 30 a un 50% de las otitis medias agudas

TABLA 1. ESPECIES BACTERIANAS AISLADAS DE FLÚIDO DE OÍDO MEDIO EN 543 NIÑOS CON OTITIS MEDIA AGUDA (OMA), CHILE

PATÓGENO	% CASOS	MECANISMO RESISTENCIA	% RESISTENCIA A PENICILINA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	40	Mutación PBP	Sólo 0.5% resistencia a amoxicilina
<i>Haemophilus influenzae</i>	29	β lactamasas	16%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7	-----	0%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	β lactamasas	~ 100%
Otros (<i>S.aureus</i> , <i>S. coagulasa</i> (-), <i>Pseudomonas</i> , <i>Neisseria</i> sp)	7		
Cultivo negativo	13		

(Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006;115:186-90)

podrían remitir espontáneamente (según el agente etiológico responsable) (16). Esta conducta es más habitual en países del norte de Europa, requiere disciplina en el control posterior. En caso de evolución desfavorable a las 48 a 72 horas, pese al inicio de tratamiento antimicrobiano, se sugiere cambiar el antibiótico a amoxicilina/ácido clavulánico o cefalosporina de segunda generación, con el fin de aumentar la cobertura de *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productores de β lactamasas. Casi la totalidad de los pacientes responderá a este tratamiento y será muy inhabitual que sea necesario recurrir al uso de ceftriaxona intramuscular, lo cual se reserva para el manejo por especialidad (16).

NEUMONIA BACTERIANA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía bacteriana adquirida en la comunidad es un tópico extenso y de gran relevancia en pediatría. Se define como la inflamación aguda del pulmón con compromiso del territorio alveolar de origen infeccioso. En el presente artículo nos referiremos especialmente al manejo antimicrobiano de esta patología.

Al igual que la mayoría de las infecciones respiratorias altas, la principal etiología está dada por virus respiratorios (1). En la tabla 2 se detallan los agentes frecuentes y poco frecuentes asociados a la neumonía adquirida en la comunidad. Cabe destacar que la etiología es variable, de acuerdo a la edad del paciente (17).

FIGURA 3. MANEJO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA

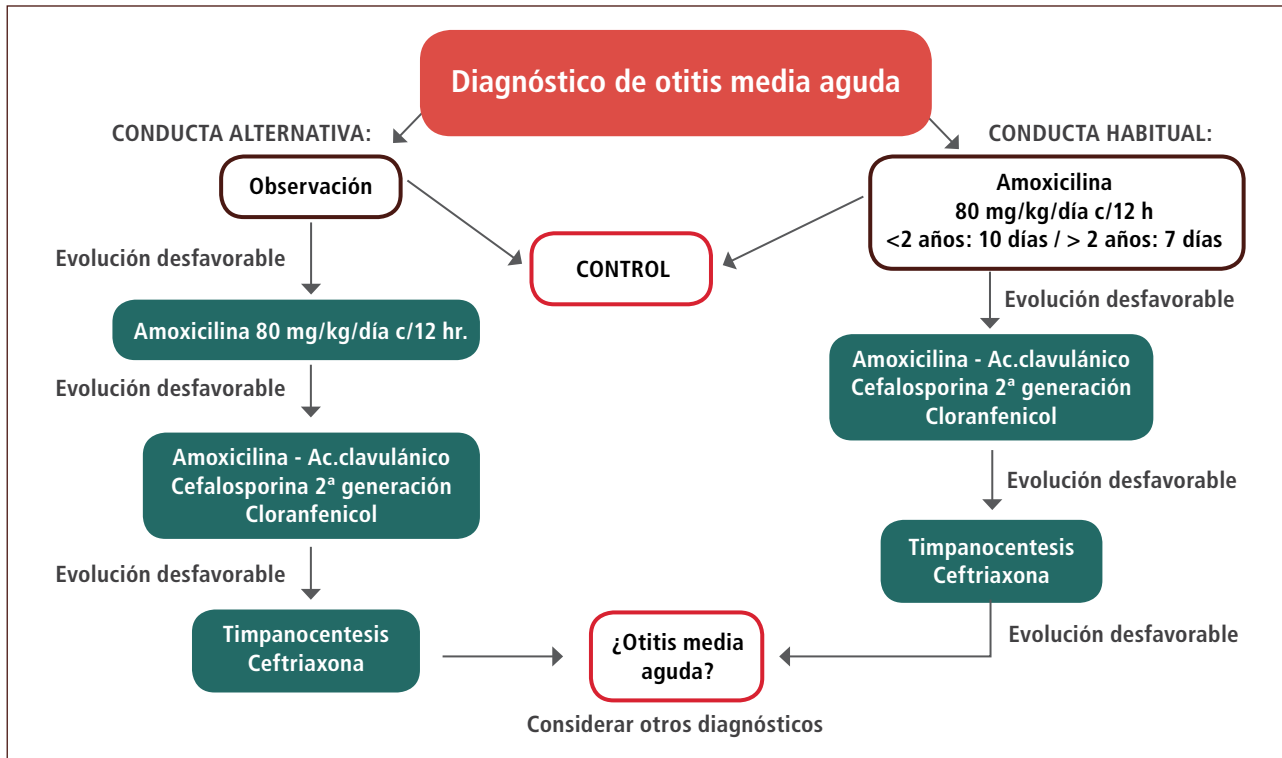


TABLA 2. AGENTES DE NEUMONÍA BACTERIANA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

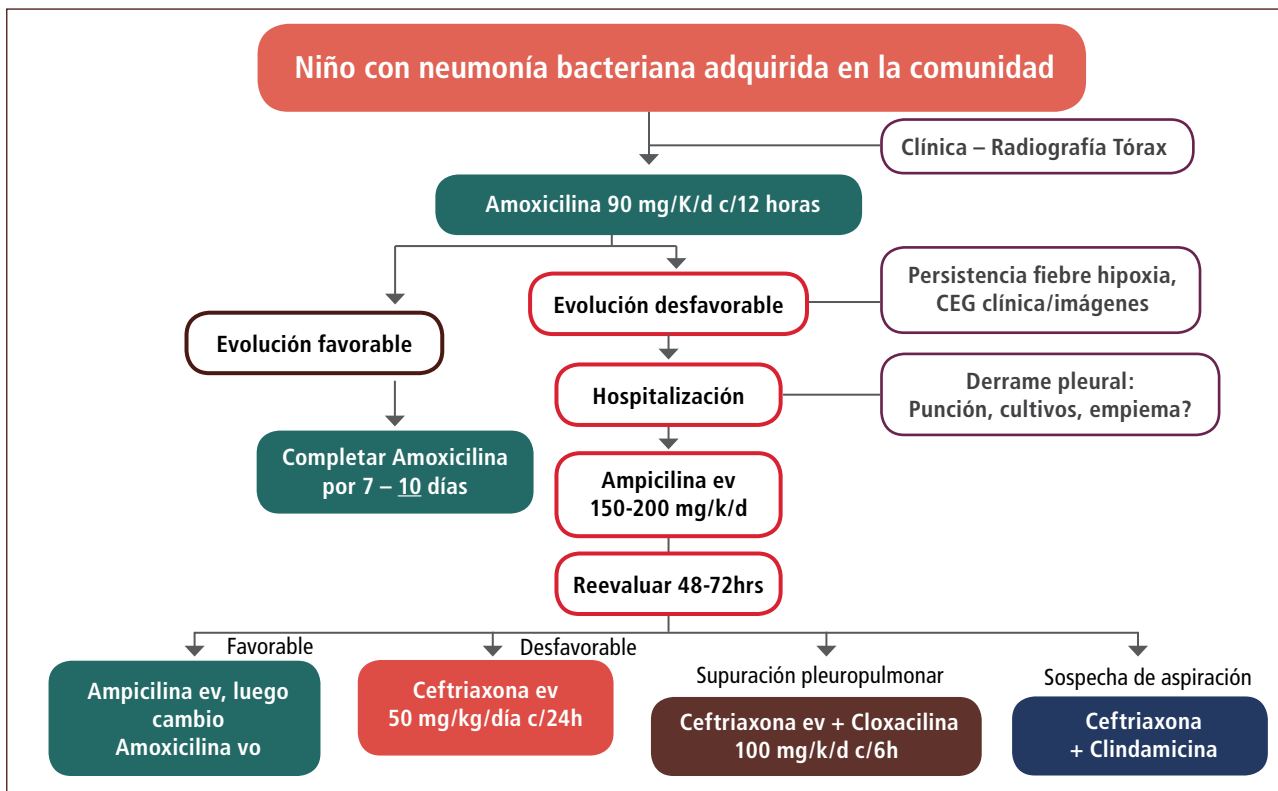
ETIOLOGÍAS COMUNES DE NEUMONIA	ETIOLOGÍAS POCO COMUNES DE NEUMONIA
Virus: VRS Influenza A, B Parainfluenza A, B Adenovirus Rinovirus	Virus: Varicela-zoster Coronavirus Citomegalovirus Epstein-Barr Hantavirus
Mycoplasma: <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Chlamydia: <i>Chlamydia trachomatis</i>
Chlamydia: <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Otras Bacterias: <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Otras Bacterias: <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	

Una vez establecida la sospecha de neumonía, el manejo antimicrobiano se detalla en la figura 4. El uso como tratamiento primario de elección de la amoxicilina se fundamenta en que el 98% de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en Chile entre 2007-2012 de cuadros invasores no meníngeos fueron susceptibles a este antibiótico (Instituto de Salud Pública de Chile, 2013). En contraste, existió entre un 26-35% de resistencia a eritromicina, aumentando hasta un 48% en pacientes menores de cinco años.

De acuerdo a las Guías de Manejo de la Neumonía en niños mayores de tres meses de la IDSA (2011) (1), se sugiere el inicio de amoxicilina vía oral a dosis de 90 mg/kg/día cada 12 horas. La evidencia en este caso apoya una duración de tratamiento de 10 días, si la evolución clínica del paciente es favorable.

En caso de evolución desfavorable, caracterizada principalmente por persistencia de la fiebre, dificultad respiratoria, compromiso del estado general o imagenología desfavorable, es recomendable la hospitalización del paciente y el inicio de tratamiento antibiótico intravenoso con ampicilina a dosis de 150 a 200 mg/kg/día cada seis horas. Si luego de 48 a 72 horas la evolución clínica es favorable, puede iniciarse tratamiento oral con amoxicilina a las mismas dosis iniciales hasta completar el tratamiento. Si por el contrario, la evolución es desfavorable, cabe la posibilidad de reemplazar la ampicilina por

FIGURA 4. MANEJO DE LA NEUMONÍA BACTERIANA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD



ceftriaxona intravenosa (50 mg/kg/día en una dosis, descartando el compromiso meníngeo) o bien, asociarla a cloxacilina (100-200 mg/kg/día cada seis horas intravenosa) si existe supuración pleuropulmonar o a clindamicina (hasta 40 mg/kg/día intravenosa) en caso de sospecha de aspiración ya que en este último caso existe una mayor proporción de bacterias anaerobias que pueden ser responsables de la infección.

Casos especiales los constituyen los recién nacidos o niños menores de tres meses, en que el esquema empírico inicial es ampicilina asociado a cefotaxima (100 - 150 mg/kg/día cada seis horas); y aquellos niños preescolares o mayores con síntomas sugerentes de infección por *M. pneumoniae*, con estudio positivo (idealmente reacción de polimerasa en cadena) en que se reserva el uso de macrólidos, como azitromicina a dosis de 10 mg/kg/día en una toma diaria por cinco días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;53:e25-76.
- Chiappini E, Mazzantini R, Bruzzese E, et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatric respiratory reviews* 2013.
- Barden LS, Dowell SF, Schwartz B, Lackey C. Current attitudes regarding use of antimicrobial agents: results from physician's and parents' focus group discussions. *Clinical pediatrics* 1998;37:665-71.
- Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *The New England journal of medicine* 2011;364:648-55.
- Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR. Appropriate use of antibiotics for URIs in children: Part II. Cough, pharyngitis and the common cold. The Pediatric URI Consensus Team. *American family physician* 1998;58:1335-42, 45.
- McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;291:1587-95.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55:1279-82.
- van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;4:CD004406.
- Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR. Appropriate use of antibiotics for URIs in children: Part I. Otitis media and acute sinusitis. The Pediatric URI Consensus Team. *American family physician* 1998;58:1113-8, 23.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:e72-e112.
- Marom T, Alvarez-Fernandez PE, Jennings K, Patel JA, McCormick DP, Chonmaitree T. Acute Bacterial Sinusitis Complicating Viral Upper Respiratory Tract Infection in Young Children. *The Pediatric infectious disease journal* 2014.
- Brook I. Acute sinusitis in children. *Pediatric clinics of North America* 2013;60:409-24.
- Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009;124:9-15.
- Rosenblut A, Santolaya ME, Gonzalez P, Borel C, Cofre J. Penicillin resistance is not extrapolable to amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear fluid in children with acute otitis media. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2006;115:186-90.
- Harmes KM, Blackwood RA, Burrows HL, Cooke JM, Harrison RV, Passamani PP. Otitis media: diagnosis and treatment. *American family physician* 2013;88:435-40.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
- Schauner S, Erickson C, Fadare K, Stephens K. Community-acquired pneumonia in children: a look at the IDSA guidelines. *The Journal of family practice* 2013;62:9-15.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Gilead y Gador **líderes** en tratamiento

STR

Single - Tablet Regimen



STR rendimiento y
simplicidad
en VIH

ATRIPLA
efavirenz 600mg/zidovudina 250mg/lamivudina 250mg comprimidos



COMPLERA
emtricitabina 200mg/rilpivirina 25mg/
tenofovir disoproxil fumarate 300mg



STRIBILD
elvitegravir 150mg/cobicistat 150mg/emtricitabina
200mg/tenofovir disoproxil fumarate 300mg tablets



Productos de **una** sola toma al día

VIH: INFECCION AGUDA, PESQUISA Y MANEJO

HIV: ACUTE INFECTION, SCREENING AND MANAGEMENT

DR. ESTEBAN CORTÉS S. (1)

1. Jefe Programa VIH. Hospital del Salvador.

Email: ecortes@salvador.cl

RESUMEN

La epidemia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sumado al mayor acceso a terapias antiretrovirales (TAR) han llevado a un aumento del número y la sobrevivencia de pacientes que viven con esta infección.

Si bien existe una relativa facilidad para realizar el diagnóstico de un paciente con la infección crónica por VIH, existe por otro lado una relativa dificultad para realizar el diagnóstico de la infección aguda en etapas tempranas de la infección. Esta situación es de importancia desde el punto de vista de la Salud Pública por cuanto en la infección aguda es cuando se producen las viremias más elevadas y por tanto la mayor facilidad para que el sujeto sea infectante y disemine la infección viral.

Palabras clave: VIH, infección aguda, SIDA.

SUMMARY

The epidemic of human immunodeficiency virus (HIV) in addition to increased access to antiretroviral therapy (ART) virus have led to an increase in the number and survival of patients living with this infection.

While there is a relatively easy to diagnose a patient with chronic HIV infection, there is, on the other hand a relative difficulty in making the diagnosis of acute infection in the early stages of infection. This is important from the point

of view of public health because in acute infection is when the most high viral loads occur and therefore easier for the subject is infectious and spread the viral infection.

Key words: HIV, acute infection, AIDS.

INTRODUCCIÓN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus del género lentivirus causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), cuadro descrito hace ya tres décadas. Se conocen dos subtipos: el VIH-1 y el VIH-2, siendo el primero el más común y de distribución mundial, mientras que el segundo es una variante menos virulenta, más prevalente en África Occidental y Central.

Se estimó que al 2011 existían 34.2 millones de personas viviendo con la infección por VIH, en comparación con 29.1 millones en 2001. En 2011 se infectaron 2.5 millones de personas y murieron 1.7 millones, lo cual marca un 22% de reducción en contagio en comparación a 2001 y una disminución del 26% en muertes en comparación a 2005. Sin embargo, estos números están marcados por una gran dispersión: África Subsahariana es la zona más afectada seguida por Europa del Este y el Caribe (1). En Chile el primer caso de VIH/SIDA se notificó en 1984. Entre ese año y 2012 se estima que existían 39.000 personas infectadas con el VIH (2).

La necesidad para una prevención efectiva de la infección por VIH nunca ha sido mayor, revisaremos los avances para comprender los mecanismos de transmisión y la infección aguda por VIH. Los test de

cuarta generación disponibles en el mundo permitirán el diagnóstico de la infección en muchos pacientes y puede conducir a instancias de nuevas terapias y oportunidades para la prevención.

Dentro de los primeros días de la adquisición del VIH ocurre una enfermedad transitoria, a veces, sintomática asociada a altos niveles de replicación del VIH y a una rápida caída de los linfocitos T CD4.

Se define como infección aguda a la presencia de altos niveles de RNA viral en plasma en presencia de un Test de Elisa negativo y/o Western Blot negativos o indeterminados (< 3 bandas positivas) englobando respuesta inmune humoral, mientras que la infección temprana incluye tener documentado un plasma libre de anticuerpos al menos seis meses antes, esto último obviamente es un concepto más amplio (3).

Más del 80% de los adultos infectados con VIH-1 en el mundo se debe a la exposición de superficies de mucosas al virus, el 20% restante se ha infectado por inoculación percutánea o intravenosa. El riesgo de infección asociado con diferentes rutas de exposición varía, sin importar cual sea, pero el tiempo de aparición de marcadores virales en el hospedero es generalmente uniforme y sigue un patrón ordenado. Inmediatamente después de la exposición y transmisión, el virus se replica en la mucosa, en la submucosa y drena hacia el tejido linforeticular y no puede ser detectado en plasma. Esta fase es denominada **"fase de eclipse"** y dura entre 7 a 21 días. Una vez que el RNA viral alcanza concentraciones de 1 a 5 copias por mililitro de

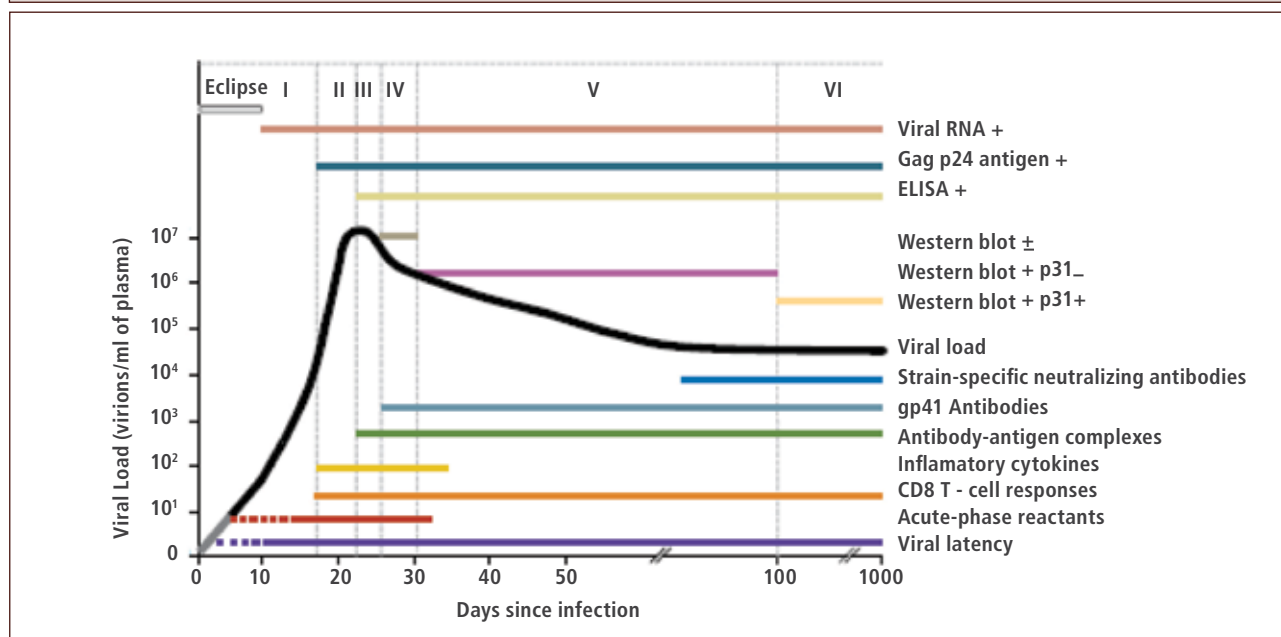
plasma el virus puede ser detectado usando métodos muy sensibles de amplificación de ácidos nucleicos. En concentraciones de 20 copias por mililitro puede ser detectado por exámenes de uso clínico monitorizando así la carga viral.

Los estados que definen la infección aguda y la infección temprana están caracterizados por la secuencia de aparición de marcadores virales y anticuerpos en la sangre caracterizando así los seis estadios de la infección aguda (figura 1) (3). Los test más sensibles y de cuarta generación pueden detectar a ambos, antígenos y anticuerpos, disminuyendo el "período de ventana" (virus positivo-anticuerpo negativo) en cinco días (4). Los test para detección de RNA viral cierran esta diferencia por un adicional de siete días.

La aparición característica de los marcadores virales del HIV-1 en sangre evidencia una extremadamente complicada y todavía poco conocidas series de interacciones virus con las células en los tejidos.

Dadas las variadas rutas de transmisión viral (cervicovaginal, peneana, rectal, oral, percutánea, intravenosa, in útero) y las distintas morfologías histológicas encontradas en estos tejidos, no es sorprendente que existan muchos tipos de células candidatas a ser involucradas en la infección temprana. La más conocida es la ruta vaginal de transmisión a través del estudio de explantes humanos en el modelo en macaco Rhesus de la India y la transmisión vaginal del virus de inmunodeficiencia simia (SIV) (5,6).

FIGURA 1. HISTORIA NATURAL E INMUNOPATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR HIV 1



La progresión de la infección del VIH 1 se puede dividir en seis estadios definidos, de acuerdo a los resultados de los test de laboratorio clínico. Los estados están basados en la aparición secuencial en plasma del RNA viral; el antígeno gag-proteína p24; anticuerpos específicos recombinantes determinados por el test de Elisa; y anticuerpos que fijan proteínas virales incluyendo la p31 en Western immunoblot. (3)

La evidencia preponderante involucra a los linfocitos T CD4 y células de Langerhans como las primeras dianas del virus, pero las células dendríticas pueden jugar un rol importante (7). Los monocitos y macrófagos juegan un rol menos preponderante en comparación con los linfocitos T CD4.

Independiente de la ruta de infección la primera célula infectada, dentro de pocos días, converge en el sistema linfocítico del tracto gastrointestinal (8,9) (*Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT*) En este tejido, en humanos y macacos, el fenotipo de muchas células productivas infectadas parece ser de CD4 en reposo carente de marcadores de activación y expresando bajos niveles de receptor de quimocinas CCR5. Muchas de estas células expresan en su superficie receptores de integrina alfa-beta y de *helper* tipo 17 (Th17). Estos receptores también son detectados en células de la mucosa genital, lo cual puede jugar un rol importante en la adquisición del VIH. La rápida expansión del HIV-1 primero en el GALT y luego, sistémicamente, junto con un fuerte aumento de RNA viral en el plasma, son clínicamente importantes ya que es coincidente la destrucción irreversible de los reservorios de células T *helper* y el establecimiento de la latencia viral (definida como la silente integración del genoma viral en el genoma de las células T en reposo; un efecto que tiene bloqueados los esfuerzos para el tratamiento curativo) (10).

En lugar de ser genéticamente homogéneos los RNA virales, incluyen el HIV-1, son complejas mezclas de mutantes y recombinantes de genomas llamadas cuasiespecies. Estudios genéticos de las cuasiespecies del HIV-1 con infección crónica que se comparan con pacientes en infección aguda, han traído claridad acerca de la transmisión cuantitativa y cualitativa. En un evento de transmisión, el inóculo (semen, secreciones cervicovaginales, o sangre) contienen un complejo genético de cuasiespecies de virus de los cuales solo un pequeño número atraviesan las barreras de la mucosa y establecen una infección.

Un simple virión es responsable de la transmisión en un 80% en heterosexuales, en un 60% en hombres que tienen sexo con hombres y en un 40% en usuarios de drogas intravenosas. En los usuarios de drogas intravenosas se han encontrado 16 viriones responsables, lo cual obedece seguramente a la falta de barreras de mucosas (11). La primera señal de respuesta inmune frente al HIV-1 es la aparición de reactantes de fase aguda, incluyendo alfa-1 antitripsina y amiloide A sérico en tres a cinco días después de la transmisión. El aumento de la carga viral coincide con una explosión de quimocinas inflamatorias: interferón -alfa e interleukina 15 y una lluvia de macropartículas con superficie de fosfatidilserina, derivado de una célula T CD4 infectada y activada sometida a apoptosis. Estas partículas tienen propiedades inmunosupresivas (12).

Las citocinas más tempranas son producidas por las células dendríticas, pero después hay múltiples células (monocitos, macrófagos, *natural killer* y células T) que también producen estos mediadores.

Aunque estas citocinas mejoran la respuesta inmune antiviral, probablemente la tormenta de citocinas también contribuyen a la perjudicial activación y disminución de los CD4.

La respuesta inicial es con anticuerpos no neutralizantes y no selectivos. Los anticuerpos que neutralizan el virus transmitido son encontrados después de tres meses de la infección aguda: la respuesta inicial no neutralizante es contra la glicoproteína 41 de la envoltura, en cambio, los neutralizantes son contra la glicoproteína-120 de la envoltura (13). La primera respuesta de las células T CD8 aparece días antes del *peak* de viremia y el foco está en uno de tres distintos epítopes más comúnmente encontrados en las proteínas nef y gag del HIV-1. Esta primera respuesta puede seleccionar escape de mutantes (que no fueron reconocidos por las células *killer* CD8) con un reemplazo total de la secuencia de aminoácidos del original, apareciendo una nueva secuencia entre 10 y 21 días.

Esta respuesta inicial es seguida por una nueva respuesta de células T a otros epítopes, de los que también puede haber un escape.

Las células CD8 también pueden expresar las perforinas (una proteína asociada a citotoxicidad) lo que sugiere que pueden eliminar células infectadas. Otras respuestas de células CD8 no condicionan la aparición de mutantes o lo hacen en muy pequeño grado. Varias de estas células pueden ser funcionalmente deficientes pero muchas parecen ser efectivas en focos de regiones del virus que pueden mutar, haciéndolo menos eficiente en su replicación.

Durante la infección aguda hay una depleción irreversible de linfocitos T CD4 desde el GALT que, junto con el daño de la barrera mucosa, producen una translocación bacteriana manteniendo una respuesta inmune permanentemente activada. La rápida, precoz y masiva pérdida de células T CD4 de los órganos linfoides no se refleja en el recuento de estas células en sangre periférica y da cuenta de una débil respuesta en caso de infección aguda.

La importancia de las células CD8 está evidenciada en múltiples estudios descrita como fundamental en el control de la infección aguda y crónica del VIH-1. Estudios en macacos señalan que vacunas que estimulan la respuesta específica de CD8 contra el SIV pueden atenuar la subsecuente infección con SIV. Estos datos son consistentes en muchos trabajos que demuestran que en pacientes con ciertos tipos de HLA, especialmente HLA B57 y HLA B27, tienen un control de la viremia mejor que el promedio y una sobrevida mayor en ausencia de terapia antiretroviral (14).

En suma, la fase aguda se caracteriza por un alto nivel de carga viral con una importante depleción de células CD4, en general dependientes de la acción del virus, pero también dependientes de algunas características del hospedero, como son la respuesta inmune y factores genéticos que juegan un importante rol en la susceptibilidad, resistencia y velocidad de progresión de la infección. La más importante es la delección de un co-receptor de entrada al linfocito T CD4 llamada quemocina CCR5. Los homocigotos para esta delección no expresan el correceptor en la superficie celular, tienen un *set-point* viral menor y lenta progresión hacia SIDA. Estos homocigotos pueden ser infectados

solamente a través de otro correceptor llamado CXCR4.

CLÍNICA

El tiempo entre la exposición y la enfermedad sintomática es típicamente de 2 a 4 semanas y la duración de los síntomas y signos va de unos pocos días hasta algunas semanas. Muchos infectados por el VIH presentan una enfermedad aguda similar a la gripe. Los pacientes con infección temprana suelen ser generalmente asintomáticos.

La infección aguda por VIH es un síndrome muy heterogéneo y los pacientes que presentan síntomas más agresivos o más prolongados tienden a progresar más rápidamente hacia SIDA.

Los síntomas clínicos fueron descritos en 1985 como parecidos a la mononucleosis infecciosa. Muchos síntomas y signos inespecíficos han sido descritos: fiebre en rango de 38°-40° C sumado a linfadenopatías concomitantes a la emergencia de la respuesta inmune. Un *rash* generalizado también es común, la erupción típicamente ocurre 48-72 horas después de la fiebre y persiste unos cinco a ocho días siendo las áreas más afectadas la parte superior del tórax, cervical y facial y son máculas o máculo-pápulas de color rojo.

Una de las manifestaciones más distintivas, pero menos frecuentes de este síndrome, es la aparición de úlceras dolorosas en las mucosas vaginal, anal o peneana. Otros síntomas y signos frecuentes son las artralgias, faringitis, baja de peso, meningitis aséptica, mialgias, mononeuritis y trombocitopenia.

Ninguno de estos síntomas por sí solo hace el diagnóstico, es la combinación de ellos la que sugiere la posible infección aguda por el VIH (tabla 1).

Los signos y síntomas secundarios a la infección aguda se denominan **Síndrome Retroviral Agudo**.

SÍNDROME RETROVIRAL AGUDO (SRA)

La enfermedad similar a la mononucleosis es la manifestación inicial de la infección por el VIH en la mitad o en los dos tercios de las personas recientemente infectadas. Cooper y colaboradores describieron este síndrome por primera vez en 1985 (15) como un síndrome similar a la mononucleosis en 11 de 12 varones que seroconvirtieron presentando anticuerpos frente al VIH. En el estudio de seguimiento, 36 de 39 varones homosexuales (92%) con infección reciente por VIH padecieron una enfermedad que recordaba al SRA durante el tiempo que las pruebas demostraban seroconversión (16). Sin embargo, también se reportó un síndrome igual a la mononucleosis en un 40% del grupo control seronegativo. En personas con el VIH infectadas vía parenteral, profesionales sanitarios expuestos a la inoculación accidental incluidos, también se han descrito cuadros similares a este síndrome (16).

La incidencia del SRA no se conoce con precisión. Los estudios retros-

TABLA 1. SIGNOS Y SÍNTOMAS PRINCIPALES DE LA INFECCIÓN AGUDA POR HIV (HECHT 2002)

SIGNO O SÍNTOMA	FRECUENCIA	ODDS RATIO (95%CI)
Fiebre	80%	5,2 (2,3 - 11,7)
Rash	51%	4,8 (2,4 - 9,8)
Úlceras orales	37%	3,1 (1,5 - 6,6)
Artralgias	54%	2,6 (1,3 - 5,1)
Faringitis	44%	2,6 (1,3 - 5,1)
Anorexia	54%	2,5 (1,2 - 4,8)
Baja de peso > 25 kg	32%	2,8 (1,3 - 6,0)
Compromiso estado general	68%	2,2 (1,1 - 4,5)
Mialgias	49%	2,1 (1,1 - 4,2)
Fiebre y Rash	46%	8,3 (3,6 - 19,3)

pectivos de varones infectados con VIH muestran una baja frecuencia de enfermedad en el momento de la seroconversión. Un estudio prospectivo realizado en varones homosexuales probó una incidencia similar a la mononucleosis, del 55% en 22 personas que seroconvirtieron, frente al 21% en 44 personas del grupo control que no lo hicieron (17). En un estudio se demostró que las personas que adquieren el VIH por vía intravenosa tienen síntomas menos frecuentes que aquellos que lo contraen por la vía sexual. La mayoría de los profesionales de la salud que adquirieron el VIH por una exposición accidental presentaba el SRA posterior a la exposición.

En general, es probable que este síndrome se encuentre infranotificado e infradiagnosticado, como se puso de manifiesto en dos series de pacientes en los que en un primer momento se pensó que no tenían la infección aguda por el VIH (18).

Las características clínicas del SRA son inespecíficas y variables. El inicio de la enfermedad es entre una y seis semanas tras la exposición al virus, pero tiene un valor máximo a las tres semanas. Reiteramos los síntomas más frecuentes: fiebre, sudoración, malestar general, mialgias, anorexia, náuseas, diarrea y faringitis no exudativa. Muchos pacientes notifican la presencia de cefalea, fotofobia y meningismo. Dos tercios de ellos pueden tener exantema troncular, susceptible de ser maculopapular, similar a la roséola o urticariforme. Las biopsias cutáneas son inespecíficas, con infiltrados linfocíticos perivasculares e infiltrados de células mononucleares en la dermis (19). Una minoría de enfermos presenta síntomas neurológicos además de meningitis linfocitaria, entre los que se encuentran la encefalitis, neuropatía periférica, polineuropatía ascendente (síndrome de *Guillain Barré*).

La exploración física revela a menudo la presencia de linfadenopatía cervical, occipital o axilar, exantema, o con menos frecuencia hepatoesplenomegalia. En algunos casos aparecen ulceraciones aftosas en la boca que pueden afectar al esófago. Asimismo se ha señalado la presencia de Candidiasis esofágica durante la seroconversión. Por lo general los síntomas se resuelven entre 10 a 15 días.

En los pacientes con SRA se ha mostrado la presencia de neumonías por *P. Jirovecii*, meningitis criptocócica y esofagitis candidiásica. Esto se debe posiblemente a la disminución de linfocitos T CD4 que suele acompañar a la infección aguda por VIH. El laboratorio muestra una disminución total de linfocitos, elevación de la velocidad de sedimentación globular, prueba negativa de anticuerpos heterófilos, aumento de concentraciones de transaminasas y fosfatasa alcalinas.

Con respecto a los fenotipos, se observa la presencia de un patrón característico: inicialmente disminuye la cifra total de linfocitos, incluidos los CD4 y CD8, al cabo de algunas semanas la población de CD4 y CD8 empieza a aumentar, el crecimiento del número de células CD8 es mayor que el de los CD4 y la proporción CD4/CD8 se invierte y permanece invertida por toda la enfermedad aguda, debido sobre todo al exceso de células CD8.

En un 75% de los pacientes con infección primaria por el VIH se puede detectar el antígeno p24 y en el LCR durante las dos semanas siguientes a la exposición, coincidiendo a menudo con el inicio de los síntomas. El ARN del VIH es el marcador más sensible ya que se encuentra muy elevado en los enfermos con la infección aguda (figura 1).

El diagnóstico diferencial del SRA se debe realizar con otras enfermedades como mononucleosis infecciosa, gripe, hepatitis viral, sarampión, rubéola, virus herpes simple (VHS) infecciones por citomegalovirus y con la sífilis secundaria.

La evaluación de los pacientes que presentan la enfermedad compatible con SRA debe incluir una historia detallada y cuidadosa a fin de detectar factores de riesgo y pruebas de laboratorio para descartar la presencia de mononucleosis, sífilis.

El tratamiento de la infección aguda puede disminuir la carga viral y estimular la respuesta de CD4 y CD8 específicas del VIH, pero su instauración es controvertida y en la actualidad se deja para algunos grupos de pacientes: enfermedad sintomática severa, compromiso neurológico y coinfección con hepatitis.

MANEJO LA INFECCIÓN AGUDA

El cuidado médico tiene tres responsabilidades con respecto a la infección aguda (3):

1. Detección: los test de IV generación tienen la capacidad de detectar fases tempranas de la infección aguda y las estructuras establecidas de pesquisa y retención permitirían una rápida asociación con

los servicios de salud de aquellos que sean detectados. Igualmente importante es la consejería que se debe ofrecer lo más posible en orden a reducir la gran diseminación, debido a que estos pacientes son potencialmente muy infectantes por su alto nivel de carga viral.

2. Prevención secundaria: es fundamental aunque es muy difícil llegar a la notificación de *partners* sexuales como medio de prevención secundaria, para así someterlos a profilaxis post exposición con terapia antiretroviral.

3. Inicio de la terapia antiretroviral si se considera apropiado: la terapia antiretroviral puede ser utilizada para suprimir la replicación viral en orden a reducir la transmisión del VIH.

La óptima función de la terapia en fase aguda aún no es clara, a excepción de algunas poblaciones determinadas (síntomas severos, compromiso del SNC, etc.).

Hay diferentes reportes de beneficios clínicos de TAR tratados en infección primaria (3). Estas diferencias se pueden explicar por inicio antes o durante la seroconversión con reducción sostenida de la carga viral después que la TAR fue discontinuada, además hay una mejor función de células B y se disminuye el pool de clas T infectadas por VIH en estado de latencia. Está claro que se necesitan ensayos clínicos para determinar la relación costo beneficio del tratamiento. De momento sólo está destinado a subpoblaciones especiales.

En Chile la Guía Clínica 2013 sugiere que el tratamiento precoz de la infección aguda reduce el número de células infectadas, permitiendo a algunos pacientes mantener el control virológico en forma prolongada aunque se suspenda la terapia antiviral. Estos hallazgos no son absolutamente reproducibles y hay estudios que muestran rebote viral en la mayoría de los pacientes tratados precozmente en infección aguda, posterior a suspensión de terapia.

El potencial beneficio del inicio precoz TAR en erradicar la infección, como se planteó en un inicio, no parece posible ya que la integración del virus a las células blanco es muy precoz en el curso de la infección aguda. Otra de las ventajas teóricas de un tratamiento precoz es la posibilidad de retardar la progresión de la enfermedad, al establecer un nivel de carga viral más bajo que sin tratamiento y por tanto, una menor declinación del recuento de CD4. La limitación de esta estrategia está dada por la profunda e irreversible depleción de los linfocitos T CD4+ del tubo digestivo y de otros tejidos linfáticos que ocurre precozmente en el curso de la infección aguda por VIH. Este daño del tejido linfático intestinal (GALT) permite la translocación de productos bacterianos desde el intestino a la circulación sistémica y la activación del sistema inmune, que conduce a la depleción de linfocitos CD4 circulantes. El inicio de la TAR antes de la destrucción del GALT podría tener consecuencias beneficiosas, pero la ventana temporal para obtener este beneficio es estrecha y requeriría un diagnóstico y tratamiento muy precoz.

A pesar de alguna evidencia clínica que favorece tratar a todos los pacientes con SRA, los beneficios a largo plazo no han sido probados y no hay consenso en iniciar TAR a todo paciente en infección aguda, excepto en casos muy sintomáticos y prolongados, con compromiso SNC, CD4 < 350 en cualquier momento dentro de SRA, cuando hay infecciones oportunistas en SRA y en el embarazo. Si se decide tratar, se recomienda hacerlo en el marco de ensayos clínicos que agreguen más información sobre el eventual beneficio de esta intervención (20).

SÍNTESIS

Se define como infección aguda la presencia de altos niveles de RNA viral en plasma en presencia de un Test de Elisa negativo y/o Western Blot negativos o indeterminados. Dentro de estos primeros días de la

adquisición del VIH ocurre una enfermedad transitoria, a veces, sintomática asociada a altos niveles de replicación del virus y a una rápida caída de los linfocitos T CD4. La rápida expansión del VIH primero en el GALT y luego sistémicamente, junto con este fuerte aumento de RNA viral en el plasma, es clínicamente importante ya que es coincidente la destrucción irreversible de los reservorios de células T *helper*. Por otro lado, estos altos niveles de carga viral hacen al sujeto más infectante que en etapas posteriores lo que se traduce en un problema importante de Salud Pública, ya que habitualmente la infección aguda es de difícil diagnóstico y por lo tanto, con menores posibilidades de información y profilaxis. En el futuro, las proyecciones y tendencias van al desarrollo de técnicas de laboratorio para diagnóstico precoz y continuar con estudios clínicos para decidir el momento de inicio de tratamiento en esta etapa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Report 2010. Geneva: UNAIDS, 2010. www.unaids.com/global-report/documents.
2. Informe Nacional Evolución VIH/SIDA, Chile 1984-2012, Depto. de epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Ministerio de Salud, Chile, p4.
3. Myron S, Cohen MD, George, Shawn et al. N Engl J Med 2011, 364:193-54.
4. Sickinger E, Jonas GYem AW, et al. Performance evaluation of the new fully automated human inmunodeficiency virus antigen-antibody combination assay designed for blood screening. Transfusion 2008; 48 : 584-95.
5. Zhang Z, Schuler T, Zupanic M, et al. Sexual transmission and propagation oh SIV and HIV in resting and activated CD4 T cells. Science 1999; 286: 2273.
6. Boggiano C, Littman DR. HIV's vagina travelogue, Immunity 2007; 26: 257-70.
7. Lacknner AA, Veazey RS. Current concepts in AIDS pathogenesis: insights from the SIV/ macaque model. Annu Rev Med 2007; 58: 461-76.
8. Veazey RS, De Maria M Chalifoux LV, et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4 T cell depletion and viral replication in SIV infection. Science 1998; 280: 427-31.
9. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al CD4 cell depletion during all stages oh HIV disease occur s predominantly in the gastrintestinal tract. J Exp Med 2004; 200: 749-59.
10. Richman DD, Margolis DM, Delaney M, et al. The challenge of finding a cure for HIV infection. Science 2009; 323: 1304-7.
11. Bar K J, Li H, Chamberland A, et al. Wide variation in the multiplicity of HIV-1 infections amongs injection drug users. J Virol 2010 ; 84: 6241-7).
12. Gassper-Smith N, Crossman DM, Whitesides JF, et al. Induction of

- plasma (TRAIL), TNFR-2, Fas ligand, and plasma microparticles after human inmunodeficiency virus type 1 transmission: impliconas for HIV-1 vaccine design. J Virol 2008; 82:7700-10).
13. Richman DD, Wrin T, Little SJ, et al. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 4149-9.
 14. International HIV controllers Study. The major genetics determinatis of HIV control affect HLA class I peptide presentation. Science 2010; 330: 1551-7.
 15. Cooper DA, Gold j; Maclean P, et al. Acute retrovirus infection: Definition of a clinical illness associated with seroconversión. Lancet 1985, 1: 537-40.
 16. Tidall B, Barker S, et al, Características of the initial illness associated with human inmunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1988, 48: 945-9.
 17. Fox R, Eldred LJ, Fuch EJ, et al Clinical manifestations of acute infection of HIV in a court men of gay men, AIDS 1987 1: 35-8.
 18. Clark SJ, Kelen GD, Henrard DR, et al Unsuspected primary human inmunodeficiency virus type 1 infection in sero-negative emergency departamento patients J Infec Dis 1994 170: 194-7).
 19. Balslev E, Thompson HK, Weismann K Histopatology of acute human inmunodeficiency virus exanthem J Clin Patol 1990; 43: 201-2.
 20. Guía Clínica Minsal Chile, 2013.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO: ROL ETIOLÓGICO EN LA SORDERA DEL NIÑO

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS: ETIOLOGIC ROLE IN DEAFNESS IN CHILDREN

DR. JACOB COHEN V. (1), DR. MAURICIO COHEN V. (2)

1. Departamento de Pediatría Infectología. Clínica Las Condes; Profesor Asistente U. de Chile.

2. Departamento de Otorrinolaringología. Clínica Las Condes; Profesor Asistente U. de Chile.

Email: mcohen@clinicalascondes.cl

jcohen@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La infección congénita por citomegalovirus (cCMV) es la causa más frecuente de infección neonatal en el mundo. La infección congénita por este virus puede causar numerosos trastornos entre ellos, alteraciones sensorineurales auditivas de diverso grado, hasta llegar a la sordera profunda, en una proporción significativa de los niños infectados, en que, desafortunadamente, la mayoría es asintomática. En los últimos años se han registrado grandes progresos en el diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por este agente. El objetivo de este artículo es mostrar estos avances y comentar nuestra experiencia en Clínica Las Condes.

Palabras clave: Citomegalovirus, sordera, hipoacusia, TORCH, infecciones congénitas.

SUMMARY

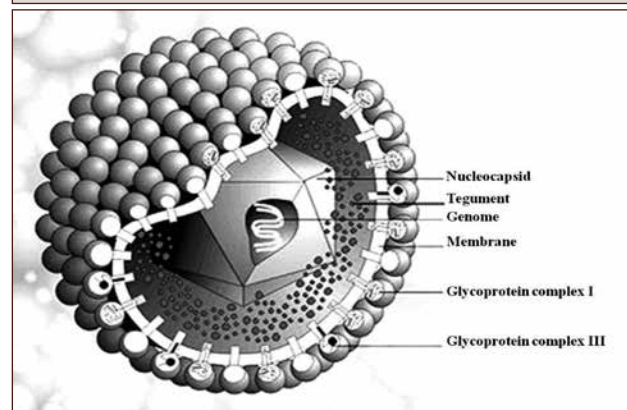
Congenital Cytomegalovirus infection (cCMV) is the leading cause of neonatal infections worldwide. Congenital infection by this virus causes different abnormalities, among them hearing loss is the most common problem, and it affects a large proportion of asymptomatic children. It can range from a mild deficit to a bilateral profound hearing loss in a significant proportion of patients. In recent years there has been a considerable advancement in understanding this disease, which has led to improvements in diagnosis and treatment. The aim of this article is to present these advancements and to comment our experience in Clínica Las Condes.

Key words: Cytomegalovirus, deafness, hearing loss, TORCH congenital infections.

INTRODUCCIÓN

CMV es un virus que pertenece a la familia *Herpesviridae* conocido como Herpesvirus Humano 5 (HHV-5), siendo un virus ADN, es uno de los virus más complejos que causan enfermedad en el hombre, con un genoma de 235 kb y con más de 165 proteínas antigénicas constitutivas. Como miembro de esta familia, es un virus que permanece latente de por vida en el paciente infectado, pudiendo presentar reactivaciones según diferentes condiciones clínicas del hospedero, como puede ser la inmunosupresión, la desnutrición, el uso de corticoides o el embarazo (1) (figura 1).

FIGURA 1. ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DEL CITOMEGALOVIRUS



(<http://www.virologyj.com/content/9/1/22/figure/F1>)

Epidemiológicamente, se sabe que se encuentra de manera universal en todas las localizaciones geográficas y en todos los grupos socioeconómicos; infecta entre un 50% y un 85% de los adultos en Estados Unidos y cerca de un 93% en países en vías de desarrollo. La infección está más extendida en estos países y en áreas con pobres condiciones socioeco-

nómicas. La infección puede ocurrir antes, durante o casi inmediatamente después del nacimiento, en una proporción que es cercana al 75%.

En Estados Unidos se reportan alrededor de 20.000 a 30.000 infectados cada año y es la primera causa de hipoacusia neurosensorial congénita de causa no genética (2). Se estima que alrededor de 40.000 mujeres embarazadas adquieren una primoinfección por CMV cada año, demostrada por seroconversión, y de ellas, aproximadamente unos 8.000 de sus recién nacidos (RN) desarrollará un daño neurológico severo y permanente (4), el que puede incluir, además, diversos trastornos neuronales, retardo mental o daño sensorineural auditivo. La prevalencia de la infección neonatal por CMV se estima, en el mundo, en alrededor de 7 a 14 por 1.000 nacidos vivos (3).

CMV puede causar daño neurológico más frecuentemente que otras etiologías, como son la meningitis bacteriana, la toxoplasmosis, rubeola congénita o infección neonatal por Herpes simplex (4).

Aproximadamente un 90% de los RN infectados por CMV son asintomáticos al nacer y de ellos, un 15% desarrollará una secuela, que incluye un deterioro sensorineural auditivo de diferente intensidad; extrapolado a la realidad chilena, cada año nacerían alrededor de 500 niños infectados con CMV (29) (figura 2). Por ello, en la actualidad, es recomendable un diagnóstico virológico y serológico confirmatorio de

infección en las primeras tres semanas de vida, ya que después de esa etapa es muy difícil distinguir entre infección congénita o adquirida (5).

La transmisión vertical del CMV puede ocurrir a través de tres vías: intrauterina, intraparto o postnatal inmediato. La transmisión intrauterina es la más importante ya que es la que alcanza los mayores niveles de secuela y puede ocurrir por una primoinfección materna, una reinfección con un serotipo diferente o una reactivación latente. La postnatal puede ocurrir a través de la lactancia materna hasta en un 38% de los casos (RN seronegativos al nacer que se alimentaron con leche materna de madres seropositivas) (5, 6).

Siendo la infección congénita por CMV una enfermedad importante, ya que es la principal causa de trastornos del desarrollo neurológico y/o sordera adquirida en la infancia, a pesar de ello no hay un programa de *screening* universalmente aceptado para la detección precoz de esta infección y su manejo, por ello hay limitada evidencia para recomendar una guía de detección y manejo de la infección congénita por CMV, pero sí hay recomendaciones en la literatura de los últimos dos años que analizaremos.

En este artículo examinaremos las recomendaciones actuales sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por CMV (cCMV), especialmente referidas al daño auditivo, tanto en su prevención como en el diagnóstico y el tratamiento recomendado. Describiremos nuestras sugerencias en el estudio y manejo de estos pacientes.

FIGURA 2. PATRÓN DE TRANSMISIÓN DE cCMV EN CHILE

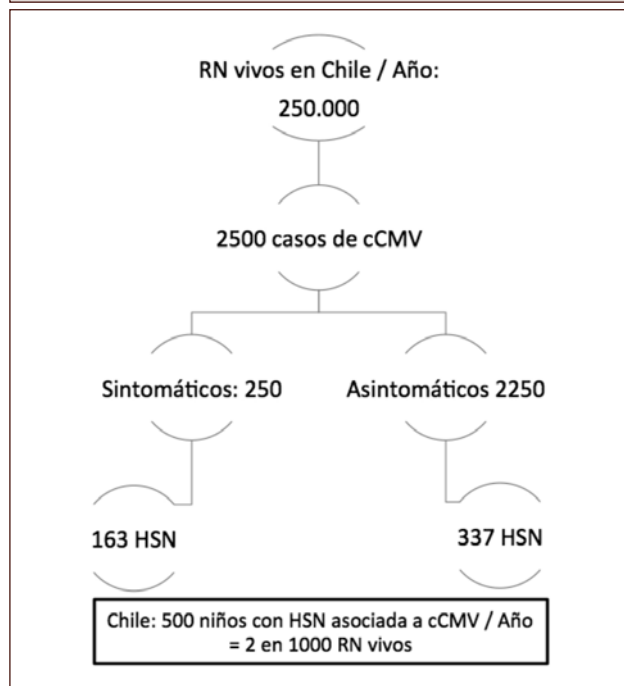


Figura 2. Patrón de transmisión de cCMV y extrapolación general a la realidad chilena. RN: recién nacidos; cCMV: infección congénita por citomegalovirus; HSN: Hipoacusia sensorineural

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A. Infección congénita sintomática

La mayoría de los RN con infección congénita (85-90%) es asintomática al nacer (4, 7). Aquellos que presentan síntomas clínicos (10-15%) nacen con anomalías clínicas características de infección congénita, que pueden ir desde manifestaciones moderadas inespecíficas a múltiples compromisos en diferentes órganos, con especial predilección por el tejido reticuloendotelial y el sistema nervioso central (tabla 1).

Aproximadamente la mitad de los RN sintomáticos son pequeños para la edad gestacional (PEG) y un tercio son prematuros. Estudios recientes sugieren que cerca del 5 al 10% de los RN sintomáticos fallecen en el período de RN (3, 8, 9) y estos estudios reportan un porcentaje entre 50-70% de secuelas, en RN sintomáticos (9).

Estudios de seguimiento a largo plazo de estos pacientes, muestran que cerca de la mitad de ellos desarrollará alteraciones auditivas sensorineurales de diferente magnitud, hasta llegar a la sordera total. Otros desarrollarán dificultad de aprendizaje, algunos microcefalia y en menor proporción alteraciones visuales (7-9).

En la mayoría de estos niños sintomáticos, los hallazgos de laboratorio reflejan el compromiso hepático y/o del sistema reticuloendotelial y/o del sistema nervioso central (tabla 1).

TABLA 1. HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO EN NIÑOS CON INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV*

HALLAZGOS	ANORMALIDADES (%)
CLÍNICOS	
Petequias	76
Ictericia	67
Hepatoesplenomegalia	60
Microcefalia	53
Retardo crecimiento intrauterino	50
Corioretinitis/atrofia óptica	20
Púrpura	13
Convulsiones	7
LABORATORIO	
Aspartato aminotransferasa elevada (>80 U/L)	83
Hiperbilirrubinemia conjugada (bilirrubina directa >4 mg/dL)	81
Trombocitopenia (<100 000 mm ³)	77
Proteinorraquia elevada (>120 mg/dL)	46

*Boppana et al (8)

B. Infección congénita asintomática

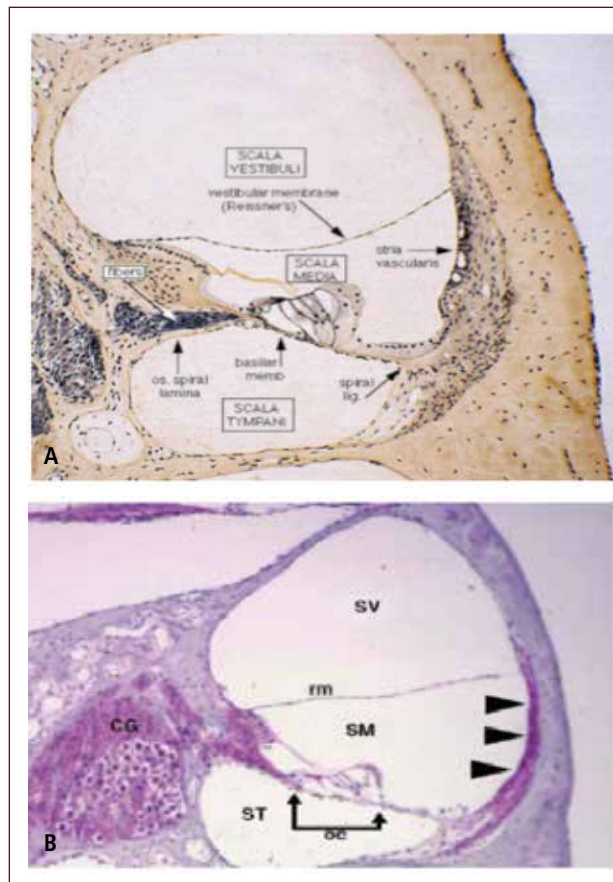
Los RN con infección congénita asintomática tienen mejor pronóstico a largo plazo que los sintomáticos. Sin embargo, aproximadamente un 10% de estos, desarrollará trastornos auditivos sensorineurales, lo que representa una proporción mucho mayor que lo que se observa en la población general; porcentaje que va entre 0,1-0,4% (9, 10).

Estudios prospectivos y de seguimiento, de niños infectados asintomáticos, muestran que aproximadamente la mitad de los que desarrollaron una alteración auditiva sensorineural, esta fue bilateral con variación de intensidad, desde moderada a severa, incluso hasta sordera profunda. Se sabe que este compromiso auditivo es muchas veces progresivo; por ello, hay una necesidad permanente de evaluación pediátrica, neurológica y manejo otorrinolaringológico (11, 12).

Además de las complicaciones sensorineurales auditivas, otras complicaciones neurológicas pueden ocurrir, pero con mucho menos frecuencia que lo que se observa en niños sintomáticos. Aproximadamente un 5% de estos pacientes asintomáticos desarrollarán microcefalia y trastornos motores y solo un 2% presentará corioretinitis. Se desconoce si estos niños, con infección asintomática, tienen un riesgo agregado para desarrollar trastornos del aprendizaje o del desarrollo, independiente del dato por la hipoacusia. (9, 13).

La patogénesis y los mecanismos por los cuales se desarrollará el daño auditivo y/o neurológico en estos pacientes, especialmente en los asintomáticos no son del todo conocidos. CMV, tiene claramente, un tropismo especial por la cóclea (figura 3) sin embargo no se han podido establecer factores predictivos adversos, por ello la necesidad de seguimiento y monitorización en todo niño con diagnóstico de cCMV (29).

FIGURA 3. DAÑO COCLEAR EN cCMV COMPARACIÓN CON OÍDO NORMAL



A: oído normal. B: laberintitis por cCMV. Se identifican lesiones importantes con pérdida de celularidad a nivel del órgano de Corti, de la estria vascular y del ganglio espiral. SV: Escala vestibular; rm: membrana de Reissner; SM: escala media; ST: escala timpánica; oc: Órgano Corti; Flechas: Estria vascular; CG Ganglio espiral.

De hecho, algunos factores han sido desacreditados como predictivos, por ejemplo el tipo de embarazo. Se creía hasta hace poco, que la infección sintomática del RN se daba con más frecuencia en nacidos de madres que cursaban una infección primaria durante el embarazo; sin embargo, recientes publicaciones en Suiza, Inglaterra, Alabama y Brasil (7, 13) han demostrado que la infección sintomática puede ocurrir con igual frecuencia en niños nacidos de madres con primoinfección por CMV, como de madres seropositivas antes del embarazo. Adicionalmente la severidad de la enfermedad en el RN y las tasas de daño auditivo sensorineural asociado a cCMV no difieren entre grupos de pacientes

que han nacido de madres con infección primaria o infección antigua (14, 15).

En los últimos años sin embargo, se han descrito algunos parámetros que sí podrían ser predictivos:

La edad gestacional en que se adquiere la infección intrauterina se ha asociado con mayor intensidad de secuelas (4, 16). La seroconversión que ocurre precozmente en la madre, antes del inicio del segundo trimestre del embarazo, se asocia con más frecuencia a RN con secuelas del SNC que aquellos que nacen de madres que presentan seroconversión a fines del segundo o tercer trimestre del embarazo. Como dato clínico y epidemiológico, se ha demostrado que los niños nacidos sintomáticos por una infección cCMV tienen tasas de excreción viral, en orina, mucho mayores que la de los pacientes asintomáticos (15,16).

Extrapolando la utilidad que tiene la monitorización de la carga viral en sangre en los pacientes infectados inmunosuprimidos, se ha sugerido que cargas virales elevadas en RN podrían identificar a los niños con mayor riesgo de secuelas. Se ha confirmado que los niños sintomáticos tienen cargas virales más elevadas en saliva, sangre y orina sin embargo, recientes estudios han demostrado que no hay diferencias significativas en las cargas virales, en el primer mes de vida, entre los pacientes con o sin daño auditivo (4, 17, 18). Por lo tanto, y al parecer, con los datos hasta ahora conocidos, en los casos individuales de niños con cCMV una cifra elevada de carga viral no identificaría, necesariamente, al paciente que tiene mayor riesgo para desarrollar daño auditivo (4,18).

A pesar de que aún hay mucho que aprender y descubrir sobre la cCMV, existe un creciente interés por efectuar un *screening* neonatal a todo RN para detectar infección cCMV, en conjunto con el *screening* auditivo y decidir, con los resultados, el paciente que será candidato a terapia antiviral (sintomáticos) o los que necesitarán un control y seguimiento estricto (asintomáticos).

Recientes estudios han demostrado que una técnica de biología molecular, la reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (RPC-TR) como método diagnóstico hecha en una muestra de salivaantes de las tres semanas de vida, es más efectiva, simple, económica y confiable, para confirmar infección cCMV, que la efectuada en muestras de orina o gota de sangre. Otros métodos diagnósticos como la serología, aislamiento en cultivo celular, antigenemia o técnicas inmunológicas como el Shell-Vial, son más engorrosos, tienen demora en sus resultados y con diferencias en la interpretación de sus resultados, pero comparativamente muestran una sensibilidad y especificidad semejante para confirmar el diagnóstico (4, 19, 27).

Aparte de los estudios microbiológicos que se efectuarán al niño, otros exámenes son indispensables para el análisis de esta infección y sus secuelas, entre ellos están las investigaciones de neuroimágenes, los exámenes oftalmológicos, los neurológicos y en especial y específicamente, los auditivos.

Todos los RN deberían ser sometidos a exámenes de *screening* neonatal auditivo, ya que la hipoacusia congénita es una enfermedad muy común (3 a 4 en 1000 RN), genera una gran alteración en el desarrollo del niño y es tratable con éxito en la inmensa mayoría de los casos (26).

A pesar de ello, la tasa de hipoacusia en edad escolar es aproximadamente de 6 - 7 por 1.000 niños. Es decir, durante los primeros años de vida la tasa de hipoacusia se duplica. Esto es particularmente preocupante al considerar que estos son los años en que los niños deben desarrollar su lenguaje. cCMV sería el principal responsable de hipoacusia progresiva en los primeros años de vida. Por un lado puede haber una progresión en el daño causado por el virus, pero por otro, se sabe que hay otros factores que pueden explicar este fenómeno (30).

Hay dos estudios que se utilizan para realizar estas pruebas de *screening*: las emisiones otoacústicas (EOA) y los potenciales evocados auditivos automatizados (PEAT-A). Las EOA son más rápidas de realizar y su uso está más difundido en el mundo sin embargo, detectan la función de las células ciliadas externas, no la de las células internas, quienes son las verdaderas transductoras del sonido, por lo tanto en las situaciones en que hay daño de las células ciliadas internas con preservación de las externas, las EOA darán un resultado falsamente negativo, con resultado "pasan". Este fenómeno es ampliamente conocido en hipoacusia asociada a prematurez, hipoxia y algunos ototóxicos, en quienes solo se debe realizar *screening* con PEAT-A.

Como ya se analizó, el mecanismo de daño en cCMV es una laberintitis, teóricamente hay un daño en varios niveles de la cóclea y por lo tanto, las EOA debieran ser un método de *screening* adecuado. Lamentablemente en el cCMV, es un hecho, que aproximadamente la mitad de los casos "pasan" el *screening* auditivo (*screening* auditivo falsamente negativo) y las alteraciones son detectadas tardíamente. Aún no está claro si esto se debe a que en el momento del parto no había daño alguno, o no era detectable para las EOA. Como la mayoría de los pacientes con cCMV son asintomáticos al momento de nacer, no hay cómo preseleccionar a quienes conviene realizar PEAT-A. Por esta razón, muchos autores recomiendan realizar el estudio de *screening* a todos los RN con PEAT-A, aun considerando el aumento en tiempo y eventualmente en el aumento de los costos (26, 28).

Tanto las EOA como los PEAT-A dan resultados simples, de "PASA" o "NO PASA", sin embargo esto lo otorgan por cada oído, por separado y por diferentes frecuencias para cada uno, típicamente pueden resultar tres. De este modo quien realiza el examen, o el médico que analiza estos resultados pueden cometer el error de considerar como normal un examen que informa una sola frecuencia "NO PASA". Esto sucede, lamentablemente con cierta frecuencia y por ello, se puede retrasar el diagnóstico en algunos pacientes.

De todas maneras, independientemente del método utilizado en la etapa neonatal, algunos pacientes desarrollan hipoacusia en los primeros años de vida. Es por esto que las academias, tanto la americana de pediatría como la de otorrinolaringología, recomiendan realizar un segundo *screening* auditivo universal entre los 3 y 4 años de vida. Esto puede

hacerse nuevamente con EOA, con PEAT-A o con audiometría (26).

Dentro de los estudios de imágenes, la ecografía y resonancia magnética son los más útiles; el primero como *screening* inicial y el segundo para delimitar y definir lesiones intracraneanas con mayor precisión.

En relación a los exámenes microbiológicos, se espera que nuevos métodos de biología molecular, a futuro, puedan proveer la capacidad de identificar con mayor exactitud, en RN infectados, aquellos que van a tener mayor riesgo de secuela auditiva u otras alteraciones en la edad temprana de la vida.

TRATAMIENTO Y MONITOREO DE LA INFECCIÓN cCMV

En resumen, se confirmará el diagnóstico de sintomático vs asintomático con un detallado examen clínico y con confirmación microbiológica a través de un examen de biología molecular (reacción de la polimerasa en cadena en tiempo real (RPC-TR) hecho en saliva y/o en orina o en sangre. Se efectúan exámenes de sangre (hematológicos, hepatológicos, función renal etc.), auditivos, oftalmológicos y de imagen (ecografía y resonancia) y con estos resultados se define el paciente entre estas dos posibilidades; en aquellos pacientes, especialmente sintomáticos, que se justifica estudio virológico de LCR, se debe confirmar la presencia de CMV en el SNC, para manejo terapéutico de meningoencefalitis por este agente. Aún hay mucha controversia en relación al manejo terapéutico del paciente asintomático, pero por otro lado ya existe más consenso en el manejo del niño sintomático (21,22).

Hay que tener presente que los trastornos sensorioneurales auditivos pueden estar al nacer o aparecer más tarde a lo largo de los primeros años de vida. Aproximadamente entre un 33 a un 50% de los trastornos sensorioneurales auditivos, que se diagnostican en la infancia precoz, se deben a una infección cCMV, durante el período de RN (20, 21).

La aparición tardía del compromiso auditivo ocurre durante los primeros años de vida, con una diferencia de hasta 11 meses (alrededor de los cuarenta y cuatro meses de edad), en niños asintomáticos vs los sintomáticos, en los que resulta ser mucho más precoz; lo que confirma que niños con infección cCMV, sintomáticos moderados o asintomáticos, deben ser evaluados auditivamente por otorrinolaringólogo cada 3 a 6 meses al menos por un espacio de 6 años.

Los pacientes sintomáticos con enfermedad focal o del SNC se tratan con antivirales, ganciclovir o valganciclovir por seis semanas a seis meses con monitoreo terapéutico (niveles sanguíneos de antivirales y carga viral semanalmente), seguimiento pediátrico a los 6 y 12 meses y otológico cada 3-6 meses hasta los 3 años; luego anualmente hasta los 6 años, mas evaluación neurológica del desarrollo psicomotor al año y seguimiento oftalmológico hasta los 5 años (tabla 2).

Algunos autores, actualmente, recomiendan tratamiento con valganciclovir oral desde el inicio y por seis meses (Congreso ESPID, Dublin, mayo 2014. Kimberlin DW).

En los pacientes asintomáticos, con exámenes clínicos y de laboratorio normales no se recomienda tratamiento, sólo seguimiento estricto pediátrico hasta el año, audiológico cada 3-6 meses por 3 años y posteriormente anual hasta los 6 años (22).

TABLA 2. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE CCMV SINTOMÁTICA (22)

	GRADO DE RECOMENDACIÓN
A quién tratar 1. Enfermedad del SNC, auditivo, corioretinitis 2. Enfermedad severa focal: Hepatitis, anemia Neutropenia, trombocitopenia, colitis, neumonitis	B+ D
Cuándo Tratar Inicio del tratamiento al menos los primeros 28 días de vida	B+
Con qué tratar -Ganciclovir 6 mg/Kg IV C/12 por 6 semanas -Valganciclovir 16 mg/Kg oral hasta buen resultado clínico	B+ B+
Cuánto tiempo de tratamiento -Duración total 6 semanas	B+
Monitorización durante el tratamiento -Semanal: Hemograma-Pruebas hepáticas- Función renal	B+

NIVELES DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIÓN

ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Bueno recientes estudios	Ia	A+
Uno o más importantes estudios	Ib	A-
Uno o más estudios prospectivos	II	B+
Uno o más estudios retrospectivos	III	B-
Combinación formal de opiniones de expertos	IVa	C
Opinión informal de experto	IVb	D

PREVENCIÓN

En la actualidad hay dos mecanismos demostrados preventivos en el embarazo, especialmente en embarazadas seronegativas expuestas a niños pequeños en su trabajo o en el hogar. Uno de ellos son las medidas de higiene (lavado de manos, de fómites, cuidadosa eliminación de excretas, etc.) recomendaciones avaladas por el Centro de Control de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (C.D.C.) (23).

Otra medida es la utilización de Inmunoglobulina hiperinmune anti CMV en embarazadas seronegativas de alto riesgo, que adquieren la infección durante el embarazo. En esta situación se ha mostrado una eficacia de 50% si la inmunoglobulina es administrada en los primeros días de la adquisición de la infección (23, 24).

En relación al desarrollo de una vacuna eficaz, se están efectuando exploraciones en numerosas líneas de investigación, como son vacunas con virus atenuado, con subunidades proteicas constitutivas, complejos pentaméricos (DNA) y vacunas plasmidiales con uso de vector viral; todas ellas en diferentes fases de investigación (25).

CONCLUSIÓN

En ausencia de un método preventivo eficaz, como podrían ser las vacunas y nuevos antivirales más efectivos y menos tóxicos, lo único que disponemos en la actualidad es la posibilidad de confirmar un diagnóstico precoz y ofrecer un tratamiento en los pacientes sintomáticos, muchos

de los cuales han mostrado efectividad combinando terapia endovenosa con ganciclovir seguido de tratamiento prolongado con valganciclovir oral (28).

Faltan más estudios para entender mejor los riesgos y el manejo de los pacientes asintomáticos y qué tratamientos preventivos y/o terapéuticos efectivos podríamos ofrecer para reducir el daño auditivo a futuro en ellos.

Creemos sin embargo, que la evidencia actual sustenta la costo-efectividad de instalar programas de *screening* neonatal universal para la detección de cCMV con RPC-TR en saliva. De esta manera en los pacientes sintomáticos se iniciará tratamiento antiviral y los asintomáticos, ingresarán a programas de seguimiento estricto y dirigido pediátrico, neurológico y otorrinológico, iniciando el tratamiento antiviral cuando hayan indicios de compromiso auditivo sensorial.

En países como Chile, una primera etapa, antes de concretar una cobertura universal, sugerimos que las instituciones de salud podrían instaurar programas de *screening* en RN con sospecha clínica de cCMV, para poder avalar e iniciar un tratamiento precoz que significará un mejor pronóstico auditivo.

La opinión de los autores, es que tomando estas medidas y según los estudios clínicos y epidemiológicos analizados, se podría teóricamente, llegar a prevenir cerca de 500 casos de hipoacusia infantil al año en Chile.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dolan A, Cunningham C, Hector RD, et al. Genetic content of wild-type human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 2004; 85(Pt 5): 301-12.
- Adler SP, Nigro G, Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *CID*; 2013 (suppl 4): S189-92.
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DC, New estimated of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection; *Rev Med Virol*. 2007; 17: 355-63.
- Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, et al. Predictors of hearing loss in children with systematic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002; 110: 762-7.
- Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rate and risk factor: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol* 2010; 20 (5): 311-26.
- Maschman J, Hamprecht K, Dietz K, et al, Cytomegalovirus infectious of extremely low birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (12): 1998-2003
- Townsend CL, Forsgren M, Ahfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckhan CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin. Infect Dis* 2013; 56: 1232-9
- Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infections: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93-9
- Boppana SB, Ross SA, Fowler K. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical Outcome. *Clin. Infect. Dis* 2013;57 (Suppl 4) S178-81.
- Britt WJ. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, eds. *Infectious diseases of fetus and newborn infant*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:706-55.
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 2005; 35: 226-31.
- Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1992; 90: 862-6.
- Dollards SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17:355-63.
- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Britt RM, Isaac MC, Boppana SB, Britt WJ. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin. Infect Dis* 2009;15:522-8.
- Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148:332-6.
- Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde I, et al. Congenital

cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly seropositive population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 1043-6.

16. Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, Furione M, et al. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infections in amniotic fluid by nucleic acid sequence-based amplification assay; *J Clin Microbiol* 2003; 41: 362-77.

17. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; 117: e76-83.

18. Ross SA, Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 588-92.

19. Yamamoto AY, Mussi-Pinhala MM. Is Saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection. *J Clin Virol* 2006; 36(3) : 228-30.

20. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening will children with hearing loss due to congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999; 135:60-4.

21. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: Audiologic Outcome; *Clin Infect Dis* 2013; 57 (suppl 4) S182-4.

22. Kadambari S, Williams EJ, Luck PD, et al. Evidence based management guidelines for detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011, doi: 10.1016/.earlhumdev.2011.08.021.

23. Centers for Disease Control and Prevention. Cytomegalovirus and congenital infection-prevention, Available at: <http://www.cdc.gov/cmvp/prevention.html>. Accessed 24 May 2013.

24. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-62.

25. McVoy M Cytomegalovirus Vaccine *Clin Infect Dis* 2013; 57 (suppl 4) S196-99.

26. Krauss K, Heider C, Nazar G, Ribalta G, Sierra M. Programa de screening auditivo neonatal universal. Experiencia de más de 10 años. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2013; 73: 125-132.

27. Bappana SB, Ross S, Shimamura M, et al Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N. Eng. J. Med* 2011 364.

28. Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010, 169: 1061-67.

29. Scleiss MR, Choo DI. Mechanisms of congenital cytomegalovirus-induced deafness. *Drug Disc Today* 2006;Vol 3 No 1: 105-113.

30. Cunningham M, Cox EO, Committee on Practice and Ambulatory Medicine and Section on Otolaryngology and Bronchoesophagology, *Pediatrics* 2003;111;436-440.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN BACILOS GRAM NEGATIVOS, COCÁCEAS GRAM POSITIVAS Y ANAEROBIOS. IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

ANTIBIOTIC RESISTANCE AMONG GRAMNEGATIVE BACILLI, GRAMPOSITIVE BACTERIA AND ANAEROBES. THERAPEUTIC IMPLICATIONS

DR. ALBERTO FICA C. (1)

1. Servicio de Infectología, Departamento de Medicina. Hospital Militar de Santiago. Profesor Asociado de Medicina Universidad de Chile.

Email: albertofica@gmail.com

RESUMEN

La resistencia antibiótica ha limitado progresivamente nuestras posibilidades terapéuticas y ha aumentado los costos. En este artículo se entrega una visión de los mecanismos más frecuentes en bacterias comunes, tanto comunitarias como nosocomiales y las implicancias terapéuticas que generan en el día a día.

Palabras clave: Resistencia antibiótica, beta lactamasas, carbapenemasas, aminoglicósidos, quinolonas, Staphylococcus aureus resistente a meticilina, resistencia a vancomicina.

SUMMARY

Antibiotic resistance has increasingly limited our therapeutic alternatives and has amplified medical charges. In this review article, prevalent mechanisms present in common community or nosocomial bacteria are analyzed together with their therapeutic implications.

Key words: antibiotic resistance, beta lactamase, carbapenemase, aminoglycosides, quinolones, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin resistance.

INTRODUCCIÓN

El presente artículo ha sido preparado como una revisión sobre el problema de la resistencia antimicrobiana en bacterias comunes, adaptando la información a las implicancias terapéuticas de esta resistencia. Se debe recordar que los esquemas presentados en este artículo tienen un propósito docente y han sacrificado numerosos detalles y excepciones para dar mayor claridad.

La resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas u oportunistas es un fenómeno progresivo que aparece luego de la introducción de los diferentes antimicrobianos, se desarrolla y se comporta en forma acumulativa en diferentes especies, tiende a la multiresistencia y es detectable tanto en los hospitales como en la comunidad (tabla 1).

La capacidad de resistir el efecto de algún antimicrobiano está presente en forma infrecuente en una población bacteriana antes de la exposición al compuesto. La frecuencia de este fenómeno es muy baja y oscila entre 10^{-6} a 10^{-7} (una bacteria dotada con la capacidad de resistir un compuesto determinado cada un millón o 10 millones de individuos en una población). Ante una exposición al producto, estas bacterias resistentes son seleccionadas, manteniendo su capacidad replicativa y reemplazando a la población original con una nueva población resistente. Los individuos resistentes no son más virulentos

TABLA 1. ALGUNOS EJEMPLOS DE EMERGENCIA DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LA COMUNIDAD

EN LA COMUNIDAD	
• Gonococo	Resistencia a penicilina (presente en Chile)
• <i>Salmonella</i> serotipo Typhi	Multiresistencia (no observado en Chile)
• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Multiresistencia (de baja frecuencia en Chile)
• <i>Shigella</i> sp	Multiresistencia (relevante en Chile)
• <i>Escherichia coli</i> (como agente de ITU)	Resistencia a ampicilina y cotrimoxazol (presente en Chile)
• Neumococo	Resistencia a penicilina y en una fracción de los casos a cefalosporinas (presente en Chile)
• <i>Haemophilus influenzae</i>	Resistencia a ampicilina (presente en Chile)
• <i>Moraxella catharralis</i>	Resistencia a ampicilina (presente en Chile)
• <i>Staphylococcus aureus</i>	Resistencia a penicilina (presente en Chile)
• <i>Plasmodium</i> sp	Resistencia a diferentes antimaláricos
EN HOSPITALES	
• <i>Staphylococci</i>	Resistencia a cloxacilina y multiresistencia (presente en Chile) Resistencia a vancomicina (no descrito en Chile)
• <i>Enterococo</i>	Resistencia a beta-lactámicos, aminoglucósidos y vancomicina (presente en Chile)
• Bacilos Gram negativos entéricos y no fermentadores	Resistencia a beta-lactámicos/carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol (presente en Chile).

que los originales y en algunos casos, su capacidad replicativa es más lenta. Por ello, si se suspende la presión selectiva, la población nativa puede en teoría recolonizar al paciente y reemplaza luego de algún tiempo a la población resistente. Esto explica por qué la resistencia antimicrobiana es más infrecuente en la comunidad, pero común en los hospitales, lugar donde la presión selectiva nunca cesa. Una serie de factores de la atención hospitalaria facilita además la diseminación horizontal de esta resistencia, como por ejemplo un bajo nivel de adherencia en la higiene de manos y la contaminación de equipos, instrumental y mobiliario.

La transformación de la resistencia antibiótica desde un fenómeno bacteriano infrecuente a uno común obedece mayoritariamente a las prácticas de uso irracional de antibióticos, tanto a nivel comunitario como nosocomial. La bacteria posee la capacidad de resistir, pero su expansión obedece básicamente a conductas de la especie humana (tabla 2). La presión selectiva sobre las especies bacterianas en la comunidad puntualmente involucra a algunos pocos pacientes sin embargo, es recurrente y continúa a través de los años, lo que permite la sobrevida de las bacterias resistentes en la comunidad. Una causa complementaria de resistencia bacteriana en la comunidad, está constituida por la transferencia de bacterias resistentes seleccionadas mediante la utilización de antimicrobianos en la industria pecuaria, con el objetivo de mejorar la ganancia económica de la producción. Este factor no está prohibido en Chile, a diferencia de las regulaciones que rigen a algunos países desarrollados.

TABLA 2. ACTITUDES MÉDICAS Y CULTURALES QUE FAVORECEN EL USO IRRACIONAL DE ANTIMICROBIANOS

Uso de la prescripción médica como sedante para el propio médico y la familia.
Uso de antibióticos para evitar llamadas telefónicas y facilitar viajes de fin de semana.
Uso de antibióticos en cuadros respiratorios virales .
Uso indiscriminado de antibióticos en cuadros de diarrea aguda.
Uso indiscriminado de penicilina en consultas de urgencia por odinofagia y fiebre.
Profilaxis quirúrgica indiscriminada.
Presión maternal por lograr algún tratamiento antibiótico para los hijos.
Falta de capacitación y/o desconocimiento del tema en el cuerpo médico.
Promoción y presión farmacéutica.
Ausencia histórica de regulaciones en la venta libre de antimicrobianos*.
Utilización de antimicrobianos para mejorar el crecimiento del ganado o de la producción avícola.
Comisiones que estimulan la venta de antimicrobianos en farmacias.

*Modificada hacia fines de los 90 con la exigencia de la receta médica.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia antimicrobiana puede ser explicada por numerosos mecanismos (tabla 3). Los mecanismos de resistencia más caracterizados y además prevalentes en bacterias Gram positivas y negativas, corresponden a sistemas enzimáticos de degradación o a modificaciones estructurales de la pared celular o de los sitios blanco en el citoplasma o DNA. Para los antibióticos más utilizados (beta-lactámicos), la resistencia en bacilos Gram negativos es predominantemente enzimática y en cocáceas Gram positivas, predominantemente de tipo estructural.

Resistencia en Bacilos Gram negativos.

Característicamente la resistencia a los compuestos beta-lactámicos y aminoglucósidos es explicada fundamentalmente por mecanismos enzimáticos que facilitan la degradación de estos antibióticos, denominados beta-lactamasas y enzimas modificantes, respectivamente.

Beta-lactamasas. Las beta-lactamasas constituyen un amplio grupo de enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar uno o más compuestos beta-lactámicos.

Numerosos estudios han permitido agrupar las beta-lactamasas en cuatro grupos moleculares (A-D). Dos de estos grupos (C y A) son prevalentes e importantes en bacilos Gram negativos comunitarios o nosocomiales y serán revisados con mayor detalle en este artículo. En general estos grupos difieren en la ubicación de sus genes (cromosomal versus plas-

mial), en la forma en que se logra un mayor espectro antimicrobiano (por mutaciones que llevan a una mayor síntesis versus mutaciones en el sitio activo); en la posibilidad de inhibir su actividad por inhibidores de beta-lactamasas; y en las especies asociadas (tabla 4).

Las beta-lactamasas del grupo A se asocian típicamente a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilys influenzae*, *Moraxella catharralis* y *Neisseria gonorrhoeae* y generalmente sus genes residen en plasmidios (excepto en *K.pneumoniae*) (tabla 4). El incremento en el espectro sobre los compuestos beta-lactámicos no ocurre en este caso por razones estequiométricas (mayor cantidad de enzima), sino que por mutaciones adicionales sobre el sitio activo de la enzima, que mejoran la actividad de la enzima y no su cantidad. Al menos dos grandes líneas evolutivas o filogenéticas de estas enzimas se han descrito y ellas corresponden a las enzimas de los grupos TEM y SHV.

Las cepas comunitarias de estas especies que poseen estas enzimas presentan resistencia a ampicilina-amoxicilina y algunas cefalosporinas de primera generación. Portan en general las enzimas denominadas TEM1, TEM2 o SHV1. Las cefalosporinas de segunda o tercera generación son estables a estas enzimas y estos compuestos pueden por lo tanto, ser utilizados como alternativa de tratamiento. Las combinaciones de amoxicilina con inhibidores de beta-lactamasas permiten recuperar el espectro de actividad por el efecto de estos compuestos sobre la enzima (tabla 4). La capacidad de revertir la resistencia con

TABLA 3. MECANISMOS GENERALES DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN BACTERIAS

MODIFICACIÓN ENZIMÁTICA DEL ANTIBIÓTICO
<ul style="list-style-type: none"> • Beta-lactamasas • Enzimas modificantes de aminoglucósidos • Cloranfenicol acetil-transferasa
CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD A ANTIBIÓTICOS POR MUTACIONES EN PORINAS
<ul style="list-style-type: none"> • Mutación en porina D2 en <i>Pseudomona aeruginosa</i> (resistencia a carbapenems)
MODIFICACIONES EN EL SITIO DE ATAQUE DEL ANTIBIÓTICO
<ul style="list-style-type: none"> • Cambios de afinidad a penicilina en las proteínas ligantes a penicilina (PBP) • DNA girasa (resistencia a quinolonas por mutaciones en subunidades de girasa o proteínas protectoras de la DNA girasa) • Modificaciones ribosomales (resistencia a aminoglucósidos) • Modificaciones ribosomales cruzadas (MLS, resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina) • Reemplazo de D-alanina por D-lactato en la cadena pentapéptica terminal del péptidogluano (resistencia a vancomicina)
MECANISMOS DE EFLUJO
<ul style="list-style-type: none"> • Bombas de eflujo para tetraciclina, cloranfenicol, quinolonas, beta-lactámicos, eritromicina u otros compuestos
TRANSPORTE INEFECTIVO
<ul style="list-style-type: none"> • Deficiente captación de aminoglucósidos en anaerobios

TABLA 4. ALGUNAS DIFERENCIAS RELEVANTES ENTRE BETA-LACTAMASAS DE LOS GRUPOS A Y C

VARIABLE	BETA-LACTAMASAS GRUPO A	BETA-LACTAMASAS GRUPO C
UBICACIÓN PREFERENTE DE GENES CODIFICANTES	PLASMIDIAL	CROMOSOMAL
Especies asociadas y escenario epidemiológico	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catharralis</i> <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>S. aureus</i> . Escenario comunitario o nosocomial	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter sp</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia sp</i> . Escenario nosocomial
Ampliación del espectro	Por mutaciones complementarias en sitio activo de la enzima. Cambio cualitativo	Por mutaciones que desregulan síntesis de la enzima y permiten una hiperproducción de la enzima. Cambio cuantitativo
Efecto de inhibidores de beta-lactamasas	Efecto inhibitorio	Sin efecto salvo Avibactam
Perfil de resistencia	Al menos dos estados: Comunitario y nosocomial. i) En la comunidad enzimas TEM1, TEM2 o SHV1 permiten conferir resistencia amoxicilina y algunas cefalosporinas de primera generación. ii) En el hospital, selección de cepas con BLEE con resistencia a cefalosporinas de cualquier generación. Se mantiene sensibilidad a carbapenems y a inhibidores de beta-lactamasas.	En caso de hiperproducción: resistencia a todo tipo de cefalosporinas, incluyendo ceftazidima. Se mantiene sensibilidad a carbapenems. Si no hay hiperproducción se mantiene sensibilidad a ceftazidima
Implicancias en las alternativas*	Mayor diversidad de alternativas. A nivel comunitario (TEM1-2 o SHV1) cefalosporinas de segunda o tercera generación o amoxicilina-clavulánico. En hospitales carbapenems o cefalosporinas con inhibidores de beta-lactamasas o piperacilina-tazobactam.	Carbapenems (u otro compuesto no beta-lactámico).

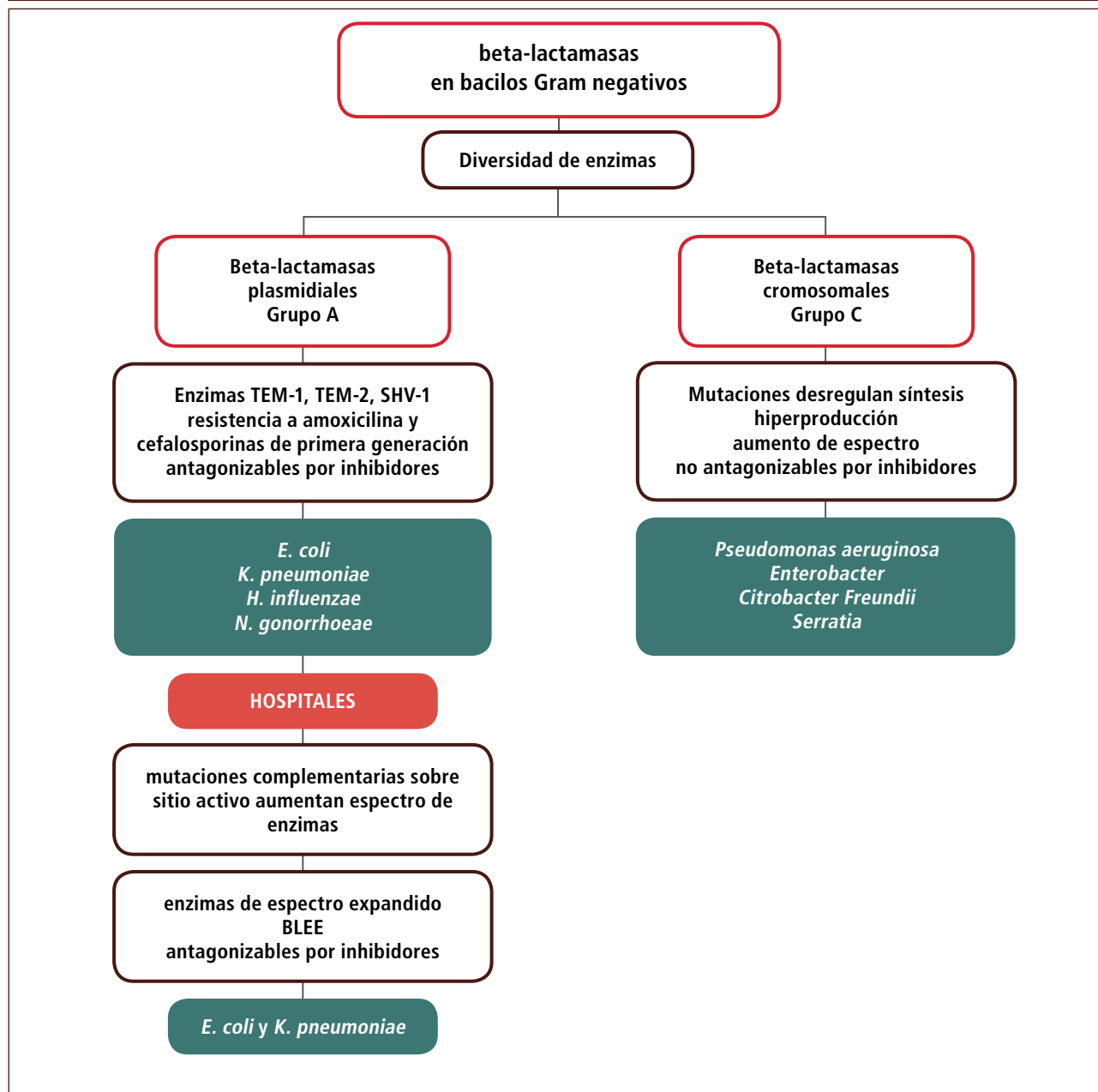
*En ausencia de alternativas con otras familias

inhibidores es una característica distintiva con las enzimas del grupo C (tabla 4).

Para bacilos Gram negativos entéricos, la resistencia a beta-lactámicos en la comunidad está asociada a beta-lactamasas del grupo A y su espectro es limitado. Su actividad permite resistencia ante ampicilina-amoxicilina y cefalosporinas de primera generación. La capacidad de estas enzimas de ser inhibidas por moléculas específicas permite que se incluyan dentro de las alternativas terapéuticas compuestos con estos inhibidores. Son opciones útiles también, las cefalosporinas de segunda o tercera generación y compuestos de otras familias de antimicrobianos. A pesar del espectro limitado de estas enzimas, éstas tienen un claro impacto económico sobre el tratamiento debido al mayor costo de las alternativas.

La presión selectiva en los hospitales ha permitido la generación de líneas evolutivas de estas enzimas hacia variantes de mayor espectro con mutaciones adicionales en el sitio activo. Conocidas en general como beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), permiten la aparición de resistencia a cefalosporinas de segunda y tercera generación. En términos prácticos, esta condición se reconoce por la resistencia a ceftazidima o ceftriaxona en el antibiograma. En general estas variantes siguen siendo sensibles al efecto inhibitorio de sulbactam, tazobactam o del ácido clavulánico, aunque en ocasiones, ya sea por razones de menor permeabilidad a través de la membrana externa, por una mayor cantidad relativa de enzima producida o por el tipo de enzima (SHV más difíciles de inhibir), puede que ello no ocurra. Desde el punto de vista terapéutico, la presencia de estas enzimas implica un aumento del costo de tratamiento en ciertas infecciones debido al salto obligado hacia

FIGURA 1. BETA-LACTAMASAS COMUNES INVOLUCRADAS EN BACILOS GRAM NEGATIVOS



combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de beta-lactamasas, piperacilina-tazobactam o hacia carbapenems (en ausencia de otras alternativas) (tabla 4 y figura 1).

Enzimas grupo C. Las beta-lactamasas del grupo C son normalmente inducibles por diferentes beta-lactámicos (ampicilina, amoxicilina y algunas cefalosporinas) lo que permite la aparición de resistencia hacia estos compuestos. La exposición de la cepa con el antimicrobiano en el medio permite sintetizar la enzima y expresar resistencia a pesar de que la

cepa aparece inicialmente susceptible a estos compuestos, favoreciendo el fracaso de la terapia. Mutaciones en genes regulatorios de esta enzima permiten una desrepresión y la síntesis en ausencia de inducción (típicamente en hospitales) con la aparición de cepas hiperproductoras en las especies portadoras de estas enzimas (tabla 4). Las cantidades sintetizadas permiten una resistencia ante cefalosporinas de cualquier generación y estas cepas sólo permanecen susceptibles a carbapenems. Las especies característicamente asociadas a este patrón corresponden a *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter freundii* y *Serratia sp*.

El fenómeno de hiperproducción se puede reconocer fácilmente porque el aislado aparece resistente a cefalosporinas de tercera generación en el antibiograma. Según la cantidad de enzima presente, el aislado puede ser susceptible o resistente a cefepime, un compuesto con cierta estabilidad a las enzimas del grupo AmpC. Las combinaciones con inhibidores no son efectivas, salvo para el nuevo inhibidor avibactam (NXL104, ver más adelante). Desde el punto de vista terapéutico, la presencia de cepas hiperproductoras de beta-lactamasas condena rápidamente a los hospitales al uso de carbapenems, compuestos de alto valor intrínseco, sin la posibilidad de alternativas intermedias, exceptuando el uso de otras familias de antimicrobianos si es que el antibiograma lo permite.

Importancia de la resistencia a ceftazidima/cefotaxima en la identificación de los mecanismos de resistencia ante Beta-lactámicos. Tanto la hiperproducción de beta-lactamasas de tipo AmpC (cromosomales) como la presencia de BLEE en especies portadoras de enzimas del grupo A, determinarán la presencia fenotípica de resistencia a ceftriaxona o ceftazidima. Por lo tanto, el análisis de la susceptibilidad o resistencia a estas cefalosporinas es pivotal en la lectura del antibiograma y en la identificación de los mecanismos de resistencia. En otras palabras, la susceptibilidad a estos compuestos implica que aún no existe hiperproducción de beta-lactamasas cromosomales o que las beta-lactamasas plasmidiales no son de espectro expandido.

Otras Beta-lactamasas de espectro extendido. En el ambiente bacteriano existen otras BLEE que no vienen de una línea evolutiva TEM o SHV sino que han emergido en forma natural en algunos géneros bacterianos como *Kluyvera* y han sido traspasadas a otras especies y también han tenido una evolución posterior. Todas ellas pertenecen a la clase A, al igual que las otras BLEE ya comentadas, pero tienen una terminología diferente. Entre ellas se encuentran las CTX-M, PER, VEB, GER, BES, TLA, SFO y BEL. Las más diversas son las del grupo CTX y GES con numerosos representantes. El grupo CTX-M se divide en cinco subfamilias y dentro de ellas se ha registrado una enorme diversificación por microevolución con optimización del sitio activo. Estas subfamilias corresponden a CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8, CTX-M9 y CTX-M25, algunas de ellas identificadas en Chile. La extensa diseminación en varias partes del mundo es una propiedad de estas enzimas, la que ocurre tanto a nivel nosocomial como comunitario. Una característica central de las enzi-

mas de la línea CTX-M es su actividad sobre cefotaxima o ceftriaxona con mínima actividad sobre ceftazidima, estableciendo un contrapunto con las BLEE asociadas a TEM y SHV que se caracterizan por el perfil opuesto (tabla 5).

Inhibición de beta-lactamasas del grupo A. In vitro. Las enzimas del grupo A pueden ser inhibidas especialmente por ácido clavulánico. Aunque esta inhibición puede ser traspasada a la arena clínica en el caso de enzimas sencillas que no son del tipo BLEE, las combinaciones con este compuesto tienen una capacidad clínica ocasional para poder eficientemente tener un efecto terapéutico sobre las enzimas BLEE. Las razones de esta paradoja residen en que las BLEE hidrolizan óptimamente a la amoxicilina y el efecto del ácido clavulánico se pierde en este contexto. Este fenómeno es especialmente importante en las enzimas tipo SHV que se asocian a *K. pneumoniae* más que a *E. coli* y por ello, los inhibidores tienen menor actividad en esta especie. La combinación de amoxicilina con ácido clavulánico tiene actividad sobre la mayor parte de las cepas productoras de BLEE en orina (>90%) debido a las mayores concentraciones locales de estos compuestos que superan los valores CIM requeridos (<32 + 16 µg/mL para amoxicilina y clavulánico, respectivamente). En contraste, la capacidad de inhibición sobre aislados de infecciones sistémicas no supera el 20% ya que las concentraciones en plasma no permiten llegar a los niveles de CIM que requieren estas cepas (> 16 + 8 µg/mL). Por razones de mercado (patentes que involucran diferentes compañías) no se dispone de combinaciones ideales tales como ceftazidima o cefotaxima con clavulánico o incluso de cefepime con clavulánico. Teóricamente, estos tres compuestos en combinación con ácido clavulánico podrían administrarse tres veces al día.

Nuevos problemas. Recientemente se han descrito enzimas tipo AmpC en *K. pneumoniae*, lo que rompe las asociaciones tradicionales vigentes por muchos años. Debe sospecharse cuando una cepa resistente a ceftazidima no es inhibida en el laboratorio por clavulánico.

Carbapenemasas. Estas enzimas son infrecuentes en las cepas hospitalarias y tienen la habilidad de permitir la degradación de todos los compuestos beta-lactámicos, incluyendo los carbapenémicos, que se comportan en forma estable ante las beta-lactamasas comunes. Las carbapenemasas pertenecen al grupo molecular B (metalo beta-lactamasas) y también hay algunas pertenecientes al grupo A.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE DIFERENTES TIPOS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

	LÍNEA TEM Y SHV	CTX-M
Clase o grupo	A	A
Actividad preferencial	Sobre ceftazidima	Sobre cefotaxima o ceftriaxona
Evolución	Modificación sitio activo	Modificación sitio activo
Inhibición	Posible	Posible. Tazobactam de preferencia
Diseminación	Amplia, por plasmidios	Amplia, por plasmidios

- Carbapenemasas grupo B (metaló beta-lactamasas). Estas enzimas no pueden ser antagonizadas por sulbactam, tazobactam o ácido clavulánico. Aztreonam es el único compuesto relacionado que mantiene actividad contra cepas portadoras de esta enzima. Las enzimas del grupo B pueden ser encontradas habitualmente en la especie *Stenotrophomonas maltophilia* donde es codificada a nivel cromosomal y en forma constitutiva (tabla 6). Este tipo de enzimas se han detectado ocasionalmente en plasmidios de cepas de *P. aeruginosa*, *S. marcescens* y *K. pneumoniae* y puede ser de-

tectado fenotípicamente mediante la adición de EDTA al medio de cultivo, compuesto que permite la quelación de zinc, un cofactor importante en su funcionamiento. Algunas denominaciones conocidas son VIM, IMP y GIM.

- Carbapenemasas grupo A. Suceden ocasionalmente, han sido descritas en *K. pneumoniae* y denominadas por ello KPC. Aparecieron en Chile el año 2012. Otros exponentes conocidos son las enzimas IMI, NMC y SME (tabla 6). Pueden ser inhibidas por avibactam.

TABLA 6. RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS

MECANISMO	CARBAPENEMASA	CARBAPENEMASA	MUTACIÓN PORINA + HIPERPRODUCCIÓN AMP _c
Grupo o Clase	Grupo o clase B	Grupo o clase A	
Denominación	Metaló beta-lactamasas	KPC	
Especies asociadas	<i>S. maltophilia</i> (100%), <i>P. aeruginosa</i> (VIM, <20%) Otras especies	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Espectro	Todos los beta-lactámicos	Todos los beta-lactámicos	Todos los beta-lactámicos

FIGURA 2. ANTIBIOGRAMAS HIPOTÉTICOS PARA *E. coli*

A. COMPUESTO	S/R	B. COMPUESTO	S/R
Ampicilina	S	Ampicilina	R
Ampicilina-sulbactam	S	Ampicilina-sulbactam	S
Cefalosporina 1 ^a G	S	Cefalosporina 1 ^a G	R
Cefalosporina 2 ^a G	S	Cefalosporina 2 ^a G	S
Cefalosporina 3 ^a G	S	Cefalosporina 3 ^a G	S
Piperacilina-tazobactam	S	Piperacilina-tazobactam	S
Imipenem	S	Imipenem	S
Meropenem	S	Meropenem	S
C. COMPUESTO	S/R	D. COMPUESTO	S/R
Ampicilina	R	Ampicilina	R
Ampicilina-sulbactam	R	Ampicilina-sulbactam	R
Cefalosporina 1 ^a G	R	Cefalosporina 1 ^a G	R
Cefalosporina 2 ^a G	R	Cefalosporina 2 ^a G	R
Cefalosporina 3 ^a G	R	Cefalosporina 3 ^a G	R
Piperacilina-tazobactam	S	Piperacilina-tazobactam	R
Imipenem	S	Imipenem	S
Meropenem	S	Meropenem	S

Figura 2. Antibioqramas hipotéticos para *E. coli* con diferentes mecanismos de resistencia para beta-lactámicos, cuyo espectro se explica por el círculo respectivo. A. Cepa de *E. coli* no portadora de beta-lactamasas. B. Cepa portadora de beta-lactamasas tipo TEM 1 o SHV 1 de espectro limitado. C. Cepa portadora de BLEE. Tómesese nota que la susceptibilidad ante inhibidores de beta-lactamasas como en el caso de piperacilina-tazobactam no siempre ocurre debido a que las enzimas BLEE derivadas de la línea SHV son más difíciles de inhibir, o hay una mayor copia de plasmidios con mayor cantidad relativa de enzima o existen alteraciones de permeabilidad asociadas (Caso D).

FIGURA 3. ANTIBIOGRAMAS HIPOTÉTICOS PARA *P. aeruginosa*

A. COMPUESTO	S/R	B. COMPUESTO	S/R
Ceftazidima	S	Ceftazidima	R
Cefepime	S	Cefepime	S o R
Piperacilina-tazobactam	S	Piperacilina-tazobactam	R
Imipenem	S	Imipenem	S
Meropenem	S	Meropenem	S
C. COMPUESTO	S/R	D. COMPUESTO	S/R
Ceftazidima	S	Ceftazidima	R
Cefepime	S	Cefepime	R
Piperacilina-tazobactam	S	Piperacilina-tazobactam	R
Imipenem	R	Imipenem	R
Meropenem	R	Meropenem	R
E. COMPUESTO	S/R		
Ceftazidima	R		
Cefepime	R		
Piperacilina-tazobactam	R		
Imipenem	R		
Meropenem	R		

Figura 3. Antibiógramas hipotéticos para *P. aeruginosa* con diferentes mecanismos de resistencia para beta-lactámicos, cuyo espectro se explica por el círculo respectivo. A. Cepa portadora enzima AmpC en estado basal sin hiperproducción. B. Cepa hiperproductora de la enzima AmpC. Según el nivel de enzima puede haber susceptibilidad o resistencia a cefepime. C. Cepa con mutación de porina sin hiperproducción de enzima AmpC. D. Cepa con mutación de porina e hiperproducción de AmpC. E. Cepa portadora de carbapenemasa. Los antibiógramas de los casos D y E son indistinguibles. Tómesese nota que tazobactam no actúa sobre AmpC y que el efecto sobre *P. aeruginosa* depende exclusivamente de piperacilina.

Resistencia a compuestos carbapenémicos en *P. aeruginosa*.

A pesar de que las carbapenemasas pueden explicar la resistencia a este tipo de compuestos, la resistencia observada a ellos (meropenem o imipenem), es generalmente ocasionada por otro mecanismo y no por una enzima del grupo B.

El mecanismo más frecuente tras la resistencia a carbapenémicos nosocomiales es la mutación de una porina específica en la pared celular de *P. aeruginosa*. En estos casos, la resistencia queda sólo restringida a los carbapenémicos, pero no incluye otros beta-lactámicos. Estos mismos aislamientos suelen ser también resistentes a cefalosporinas mediante hiperproducción de la enzima AmpC lo que genera resistencia a cefalosporinas (hiperproducción) junto a resistencia a carbapenémicos (mutación porina). Aproximadamente en no más de un 20%, la resistencia a todos los beta-lactámicos y carbapenémicos es explicada por la existencia de carbapenemasas tipo VIM (<20%) (tabla 6). En las figuras 2 y 3 se representan ejemplos de antibiógramas asociados a diferentes mecanismos de resistencia para beta-lactámicos.

Avibactam, un inhibidor excepcional. Recientemente se ha descrito el inhibidor NX104 conocido también como avibactam, que inhibe

enzimas del tipo A, AmpC e incluso carbapenemasas del grupo A. No es activo contra metalcarbapenemasas (grupo B). Ofrece grandes ventajas terapéuticas y se ofrece en conjunto con una cefalosporina de 5ª G.

El problema en *Acinetobacter baumannii*. Todas las clases moleculares han sido descritas en esta especie aunque no con la misma prevalencia. La mayor parte de las cepas de *A. baumannii* tiene la enzima AMPc y la sintetiza en forma inducible o desreprimida y se han descrito cepas con BLEE y enzimas del grupo B. En la resistencia a compuestos beta-lactámicos participan también alteraciones en la permeabilidad. El análisis fenotípico del antibiógrama no es fácil en esta especie para predecir los mecanismos más importantes. Sulbactam tienen un efecto inhibitorio intrínseco y por ello, compuestos combinados muestran actividad (cefoperazona-sulbactam o ampicilina-sulbactam).

Aminoglucósidos. Al igual que la resistencia ante beta-lactámicos, la resistencia a aminoglucósidos es mediada en bacilos Gram negativos generalmente por mecanismos enzimáticos. Diversas enzimas de este tipo han sido descritas, las que difieren en la modificación química realizada sobre el aminoglucósido (adenilación, fosforilación o acetilación) (tabla 7).

TABLA 7. VARIANTES DE ENZIMAS MODIFICANTES DE AMINOGLUCÓSIDOS Y SU ESPECTRO DE ACCIÓN

ENZIMAS	ESTREPTOMICINA	GENTAMICINA	AMIKACINA
<i>Acetiltransferasas</i>			
AAC-6'	—	—	+
AAC-2'	—	+	—
AAC-3'	—	+	—
<i>Fosfotransferasas</i>			
APH-3'	—	—	V
APH-2"	—	+	V
APH-3"	+	—	—
APH-6	+	—	—
<i>Enzimas adenilantes</i>			
ANT-2"	—	+	—
ANT-4'	—	—	+

V: variable, no presente en todas las isoformas

El espectro de acción de estas enzimas es más bien limitado y específico. Varias de estas enzimas pueden inactivar gentamicina pero sólo unas pocas son activas contra amikacina. La especificidad de su espectro de acción explica por qué la resistencia a estos compuestos no se da en forma cruzada. De la misma manera, la multiresistencia ante aminoglucósidos obedece habitualmente a la presencia de enzimas con diferentes mecanismos de acción en forma simultánea (tabla 7).

En la tabla 7 se puede observar que la resistencia simultánea a estreptomicina, gentamicina y amikacina sólo puede ser explicada por el concurso simultáneo de diferentes tipos de enzimas. La suma de diferentes genes permite la expansión del espectro de resistencia ante los aminoglucósidos, lo que contrasta con el modelo de las beta-lactamasas, donde el aumento de espectro se da por cantidad o por cambios evolutivos en el sitio activo de la enzima.

La resistencia ante amikacina es infrecuente en comparación a los otros compuestos de esta familia debido a que existen pocas enzimas activas contra ella (tabla 7). La resistencia mediada por mutaciones ribosomales es infrecuente en aislamientos clínicos, excepto en la resistencia a estreptomicina observada en *M. Tuberculosis*.

Quinolonas. La resistencia a quinolonas es ocasionada por mutaciones en las subunidades de la DNA girasa (subunidades A o B). La resistencia a ciprofloxacino genera resistencia cruzada a otras fluoroquinolonas. La resistencia por mutaciones de la DNA girasa es cromosomal y no transferible. Sin embargo, recientemente se han descrito 3 mecanismos de resistencia residente en plasmidios: proteínas de resistencia a quinolonas (Qnr) que protegen a la DNA girasa; la enzima modificante de aminoglucósidos Aac(6')-Ib-cr que confiere también resistencia cruza-

da a quinolonas (bifuncional); y finalmente un sistema de eflujo (QepA efflux). Por ahora la frecuencia de estos mecanismos es muy baja.

Sulfonamidas y cloranfenicol. Estos compuestos inhiben competitivamente la incorporación del ácido para-aminobenzoico en el ácido tetrahidropterico, un precursor del ácido fólico, mediante la interferencia de la enzima involucrada (dihidropteroato sintetasa). La resistencia a sulfonamidas es producida ya sea por a) un aumento de la síntesis del ácido para-aminobenzoico; b) mutaciones en la dihidropteroato sintetasa o; c) la existencia de enzimas alternativas codificadas en plasmidios que hacen inefectiva la acción de las sulfonamidas. La resistencia a las sulfonamidas es de tipo cruzada. El compuesto trimetoprim actúa en la etapa metabólica posterior al lugar de acción de las sulfonamidas inhibiendo la dihidrofolato reductasa bacteriana. La resistencia a este compuesto puede ser cromosomal o plasmidial. En el primer caso por mutaciones en la enzima que hacen inefectiva la acción de trimetoprim o por hiperproducción de la misma enzima sin mutaciones. En el segundo caso por la expresión de enzimas alternativas codificadas en plasmidios, las que no son inhibidas por este compuesto.

La resistencia ante cloranfenicol es mediada generalmente por un mecanismo enzimático (acetilación). Se han descrito variantes de esta enzima y los genes respectivos pueden residir a nivel cromosomal o plasmidial.

Resistencia en bacterias anaerobias. Con excepción de *Bacteroides fragilis* que posee una beta-lactamasa cromosomal del grupo A expresada constitutivamente, las diferentes especies de anaerobios son en general sensibles a penicilina o amoxicilina. Las enzimas de esta especie actúan sobre penicilina, amoxicilina y cefalosporinas y son antagonizable por inhibidores de beta-lactamasas. La presencia de *B. fragilis* es habitual y característica en la microbiota de vísceras huecas debajo del

diafragma y muy ocasional sobre él. Esta distribución determina que las infecciones por anaerobios sobre el diafragma sean sensibles a penicilina o amoxicilina y las que ocurren bajo esta membrana, sean potencialmente resistentes a estos compuestos por la presencia de *B. fragilis*. Los aislamientos son sensibles a combinaciones con inhibidores debido a que esta enzima pertenece al grupo A (tabla 8). Se debe recordar que numerosas especies de anaerobios bajo el diafragma son sensibles a penicilina (por ej. *Clostridium perfringens*) o a otros compuestos alternativos (clindamicina, metronidazol, cloranfenicol).

No se dispone en Chile de cefalosporinas estables a las beta-lactamasas de microorganismos anaerobios tales como cefoxitina o cefotetan. En nuestro medio, la única forma de utilizar cefalosporinas sobre bacterias anaerobias es mediante la combinación con inhibidores de beta-lactamasas (por ej. Cefoperazona-sulbactam) alternativamente por otros beta-lactámicos con inhibidores (por ej. Piperacilina-tazobactam).

Resistencia en cocáceas Gram positivas. A diferencia de los bacilos Gram negativos, la resistencia en este grupo está predominantemente asociada a cambios estructurales en la pared celular o en componentes citosólicos como los ribosomas y no a mecanismos enzimáticos. Los ejemplos más emblemáticos se señalan en la tabla 9 y ellos incluyen al neumococo, estafilococo y enterococo. Las estructuras involucradas en la resistencia de estos tres grupos no son las mismas. La acumulación de resistencia se ha dado para algunos de estos casos en etapas históricas bien definidas.

Neumococo. La emergencia de la resistencia a penicilina (PNC) en esta especie, obedece principalmente al uso irracional de antibióticos en cuadros respiratorios virales. Es un fenómeno ahora frecuente en aislamientos obtenidos de pacientes pediátricos y menos relevante pero progresivo en aislamientos de pacientes adultos. La resistencia a la penicilina limita la eficacia terapéutica de este compuesto en casos de meningitis y en forma más discutible en otras infecciones fuera del sistema nervioso central.

La penicilina está contraindicada en caso de infecciones del SNC por neumococo con susceptibilidad intermedia o resistente a este compuesto. Sin embargo, ello es discutible en infecciones extrameningeas en que la CIM para PNC se mantiene $\leq 4 \mu\text{g/mL}$. Además la resistencia a PNC no determina una resistencia cruzada a amoxicilina.

La aparición de resistencia a PNC en aislados de *neumococo* se ha dado en forma escalonada, con aislamientos con resistencia intermedia y otros con alto nivel de resistencia, siendo predominantes los primeros. Esta resistencia no es explicada por mecanismos enzimáticos, sino por modificaciones en las proteínas ligantes de penicilina en la propia pared celular (denominadas PBP en la literatura anglosajona). Estas proteínas se han modificado en forma secundaria a fenómenos de transformación genética, lo que ha permitido la recombinación con genes foráneos y el reemplazo de fragmentos de los genes codificantes. Este reemplazo fragmentario y parcial (mosaicismo genético) altera las propiedades de la PBP y modifica la afinidad de la penicilina por ella. La resistencia en *neumococos* a PNC en adultos es infrecuente en Chile actualmente (<1%).

El resultado es la menor actividad de penicilina sobre la función de estas PBP y la aparición de resistencia. Sin embargo, varias PBP deben sufrir este cambio antes de que se exprese la resistencia intermedia o de alto nivel a penicilina (tabla 9). Se requieren 3 PBP alteradas para la aparición de resistencia intermedia a penicilina y cuatro para una resistencia de alto nivel. En Chile coexisten aislamientos resistentes que se han seleccionado en nuestra propia comunidad con aquellos que se han diseminado desde otras partes del globo.

Cuando estas modificaciones involucran a 2 PBP específicas, aparece resistencia a cefalosporinas (tabla 9), la que en la práctica es infrecuente y aparece sólo en un subconjunto de aislados que ya expresan resistencia a PNC. Por ello, para la mayor parte de los casos de neumococos resistentes a PNC en nuestro país, aún se mantiene la actividad antimicrobiana y aplicabilidad clínica de las cefalosporinas. La resistencia a

TABLA 8. RESISTENCIA EN ANAEROBIOS E IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS EN INFECCIONES POTENCIALES O ESTABLECIDAS

ASPECTO	SOBRE EL DIAFRAGMA	BAJO EL DIAFRAGMA
Presencia de <i>B. fragilis</i>	Muy infrecuente	Habitual
Resistencia a penicilinas	Infrecuente	Presente
Alternativas terapéuticas para su manejo (penicilina, cloranfenicol, metronidazol, clindamicina, cefalosporinas con inhibidores de beta-lactamasas, algunas quinolonas tigeciclina)	Todas aplicables*	Combinaciones de amoxicilina, ampicilina o piperacilina con inhibidores de beta-lactamasas u otras alternativas antianaeróbicas tradicionales

* Excepto clindamicina en infecciones del SNC.

TABLA 9. ESPECIES BACTERIANAS DE COCÁCEAS GRAM POSITIVAS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA DE MAYOR IMPORTANCIA TERAPÉUTICA

GÉNERO/ESPECIE	MECANISMO
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Modificaciones en PBP mediante mosaicismo genético (adquisición de fragmentos desde otras especies en los genes respectivos). Modificaciones en 4 PBP (1a, 2x, 2a y 2b) para lograr resistencia de alto nivel a penicilina. Modificaciones en sólo 3 PBP para resistencia intermedia a penicilina. Cambios simultáneos en 2 PBP específicas (1a y 2x) para lograr resistencia a cefalosporinas, la que aparece en un sunconjunto de aislados ya resistentes a PNC.
<i>Staphylococci</i> Primera etapa: resistencia a Penicilina por mecanismo Enzimático (40')	Pocos años después de la incorporación terapéutica de la penicilina se describe resistencia a este compuesto en esta especie mediada por beta-lactamasas. La cloxacilina permite obviar este problema por su estabilidad ante esta enzima.
Segunda etapa: resistencia a Cloxacilina (metililina) en Hospitales (80') por mecanismo Estructural	La resistencia a cloxacilina o metililina (SAMR) es explicada por la expresión de una PBP alternativa denominada PBP2a, que impide el efecto de cloxacilina. Esta PBP es codificada en el cromosoma por un bacteriofago integrado al genoma de esta especie. La alternativa terapéutica es vancomicina que no actúa sobre ninguna PBP sino que sobre la cadena pentapeptídica del peptidoglicano.
Tercera etapa: aparición de Resistencia intermedia a glicopéptidos (<i>estafilococo VISA</i>), 1997	Resistencia explicada probablemente por alteraciones en la permeabilidad que dificultan entrada de vancomicina
Cuarta etapa: aparición de resistencia a glicopéptidos	Resistencia explicada por adquisición de mecanismo Van A desde <i>enterococo</i>
<i>Enterococcus</i> Primera etapa: resistencia a beta-Lactámicos y/o aminoglucósidos en aislamientos nosocomiales	Especie normalmente tolerante a beta-lactámicos y aminoglucósidos (efecto bacteriostático pero no bactericida). Requiere combinación de ambos tipos de compuestos para lograr efecto bactericida (sinergia). La resistencia a beta-lactámicos por mecanismos enzimáticos (beta-lactamasas) y/o aminoglucósidos limita esta posibilidad.
Segunda etapa: aparición de Resistencia a vancomicina en aislamientos nosocomiales	Reemplazo de D-alanina-D-alanina en la cadena pentapeptídica del péptidoglicano por D-ala-D-lactato genera resistencia a vancomicina.

penicilinas o cefalosporinas no confiere resistencia cruzada a vancomicina o teicoplanina (glicopéptidos), pues estos compuestos actúan por otro mecanismo en la pared celular de las cocáceas Gram positivas (ver más adelante).

Resistencia a beta-lactámicos en *Staphylococcus aureus*. La resistencia a beta-lactámicos en esta especie se ha dado en forma escalonada. Inicialmente mediante un mecanismo enzimático y posteriormente por alteraciones estructurales (tabla 9 y figura 4).

La mayor parte de los aislamientos de *S. aureus* de la comunidad poseen beta-lactamasas que permiten su resistencia ante penicilina. Este mecanismo de resistencia fue detectado poco después de la masificación en el uso de este antibiótico en los años 40. Este fenómeno de resistencia fue contrarrestado médicamente mediante la utilización de compuestos estables a las enzimas de *S. aureus*, siendo la cloxacilina el

más conocido de ellos. Algunas cefalosporinas de primera generación así como las de segunda o tercera generación son también estables a este tipo de enzimas. Estas enzimas son codificadas a nivel plasmidial y son antagonizables con combinaciones con inhibidores (por ejemplo amoxicilina-clavulánico) (tabla 10).

En una segunda etapa y asociado básicamente a aislamientos hospitalarios, aparecen cepas resistentes a cloxacilina (químicamente cercana a metililina), denominadas también como *S. aureus* resistentes a metililina (SAMR).

Este fenómeno se extiende desde los años 80 a nivel mundial. En esta oportunidad la resistencia es mediada por una nueva PBP con menor afinidad por la cloxacilina, lo que impide su efecto antimicrobiano. Esta PBP, denominada PBP2a o PBP2' es codificada por un gen adquirido por transferencia genética horizontal desde otra especie. Los aislamientos

FIGURA 4. EVOLUCIÓN DE LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA EN *S. aureus*

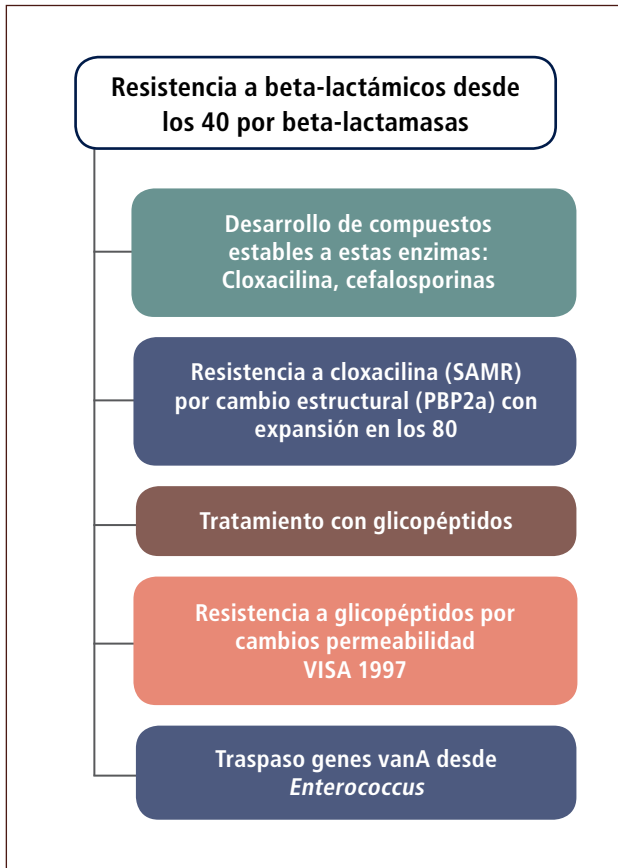


TABLA 10. ALGUNOS ASPECTOS RELEVANTES DE LAS BETA-LACTAMASAS DE *S. aureus*

- Presencia ubicua en aislamientos comunitarios de *S. aureus* (>90%)
- Enzimas antagonizables por inhibidores de beta-lactamasas
- Genes codificados en plasmidios

Alternativas terapéuticas:

- Cloxacilina
- Cefalosporinas de primera generación (excepto en hiperproducción de enzima)
- Cefalosporinas de segunda generación
- Combinaciones de amoxicilina-clavulánico
- Otros compuestos no beta-lactámicos

tos SAMR poseen ambos mecanismos de resistencia, uno enzimático (beta-lactamasa) y otro estructural (PBP2a). Terapéuticamente, estos aislamientos pueden ser tratados con glicopéptidos (vancomicina o teicoplanina), los que actúan en un lugar diferente al sitio de acción de la

cloxacilina, inhibiendo también la síntesis de péptidoglicano. Cerca de la mitad de los aislamientos nosocomiales de esta especie en Chile son resistentes a cloxacilina.

Aproximadamente un 10% de los aislados de SAMR son resistentes a cloxacilina por hiperproducción de beta-lactamasas del grupo A (activa contra PNC) y no por cambio de PBP. Estos aislados son susceptibles a amoxicilina-clavulánico pero no son detectados en los laboratorios en forma rutinaria.

Los glicopéptidos actúan impidiendo la formación de enlaces cruzados entre aminoácidos del péptidoglicano. Específicamente impiden la formación de enlaces covalentes cruzados entre dos moléculas de D-alanina ubicadas en cadenas paralelas de aminoácidos. Ello ocurre por la unión directa de vancomicina o teicoplanina en estos aminoácidos terminales impidiendo directamente la formación de los enlaces.

En una tercera y más reciente etapa (tabla 9 y figura 4), también bajo condiciones de presión selectiva, se han identificado aislamientos SAMR resistentes en grado moderado a los glicopéptidos. Este fenómeno fue descrito en 1997, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a terapias con vancomicina. Los aislamientos de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina o glicopéptidos (VISA o GISA), han sido descritos en diferentes países del mundo aunque todavía en forma muy ocasional. La resistencia parece ser explicada por una disminución de la permeabilidad a la vancomicina y no es de carácter plasmidial. La etapa más reciente está definida por la adquisición del mecanismo de resistencia Van A desde enterococo, tornando totalmente resistentes a los aislados de *S. aureus*. Estas cepas no han sido identificadas en Chile aún, pero sí en Brasil.

Resistencia en enterococo. Los aislamientos comunitarios de *enterococo* son normalmente tolerantes a beta-lactámicos y aminoglucósidos, es decir, estos compuestos pueden lograr un efecto bacteriostático por separado pero no bactericida a las concentraciones farmacológicas habituales. La combinación de ambos compuestos permite un efecto bactericida. Este efecto sinérgico es fundamental en infecciones sistémicas graves.

Las presiones selectivas propias de los ambientes hospitalarios han permitido la selección de cepas resistentes a beta-lactámicos y/o aminoglucósidos, lo que impide un efecto sinérgico y bactericida. Los mecanismos de resistencia a beta-lactámicos difieren entre las dos especies clínicamente importantes de este género: *E. faecalis* o *E. faecium*. En el primer caso, la resistencia está mediada por beta-lactamasas y en el segundo por hiperexpresión de una PBP constitutiva (PBP5), los que limitan el efecto de este tipo de compuestos. La resistencia a aminoglucósidos está asociada a enzimas modificantes.

La resistencia a beta-lactámicos puede ser manejada alternativamente con glicopéptidos y de esta manera recuperar el efecto bactericida siempre y cuando no exista resistencia simultánea a aminoglucósidos.

En una etapa posterior y también en el escenario selectivo de los hospitales, aparecen cepas resistentes a vancomicina y/o teicoplanina. Estos aislamientos se denominan enterococos resistentes a vancomicina (ERV). La resistencia a estos antimicrobianos reside en el reemplazo de D-alanina por D-lactato en las cadenas pentapeptídicas del péptidoglicano. Este reemplazo impide la unión de vancomicina (o teicoplanina) a este lugar, genera resistencia a este compuesto y es codificado por genes adquiridos. Las alternativas terapéuticas son escasas debido a la multiresistencia de estos enterococos. En Chile se han descrito infecciones por este tipo de agente y existe un programa nacional para contener su diseminación.

CONCLUSIONES

- La resistencia antimicrobiana es un fenómeno progresivo presente en muchas especies bacterianas.
- El uso irracional de antimicrobianos ha promovido la selección de bacterias resistentes y su presencia ubicua.
- La resistencia antimicrobiana ha complicado las alternativas terapéuticas y ha encarecido los costos de tratamiento tanto a nivel comunitario como nosocomial.
- Los mecanismos que participan en la resistencia a beta-lactámicos son predominantemente enzimáticos o estructurales, predominando los primeros en bacilos Gram negativos y los segundos en cócáceas Gram positivas.
- Los mecanismos enzimáticos habitualmente involucran beta-lactamasas y enzimas modificantes de aminoglucósidos. Los mecanismos estructurales generalmente incluyen modificaciones o aparición de nuevas proteínas ligantes de penicilina, reemplazos de algunos aminoácidos en la cadena del peptidoglicano o mutaciones en porinas.
- Una diversidad de beta-lactamasas ha sido seleccionada y ellas se agrupan en cuatro grandes grupos moleculares. Dos de ellos tienen importancia cotidiana y difieren en una serie de características funcionales de importancia terapéutica.
- En general las beta-lactamasas de agentes bacterianos presentes en la comunidad son de espectro reducido. En contraste, repetidos procesos de selección genética sobre beta-lactamasas nosocomiales han permitido ampliar su espectro de resistencia. Este mayor espectro obedece a una plasticidad funcional o cuantitativa de estas enzimas.
- La resistencia mediada por enzimas modificantes de aminoglucósidos es originada por genes de espectro reducido. La ampliación del espectro de resistencia se debe habitualmente a la suma de diferentes genes.
- La resistencia en cócáceas Gram positivas se ha manifestado en forma escalonada a lo largo de varias décadas, con la aparición de nuevos mecanismos de resistencia para cada una de las estrategias terapéuticas aplicadas.
- Hasta ahora las bacterias comunes han presentado una reserva inagotable de estrategias defensivas ante numerosos antimicrobianos.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Silva F, Cifuentes M, Pinto ME, Grupo colaborativo de resistencia antimicrobiana. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: consolidando una red. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28:19-27.
2. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum b-lactamases by mutation. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 11–32.
3. Cifuentes M, García P, San Martín P, Silva F, Zúñiga J, Reyes S, et al. Primer caso de detección de blaKPC en Chile: desde Italia a un hospital público de Santiago. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29:224-228.
4. PAHO. Carbapenemases of type New Delhi metallo-β-lactamase (NDM). *Epidemiological Update* 7 march 2014. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24471
5. Sjölund-Karlsson M, Howie R, Rickert R, Krueger A, Tran TT, Zhao S, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance among Non-Typhi Salmonella enterica isolates, USA. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:1789-91.
6. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-Resistant Enterococci: Colonization, infection, detection, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:529-536.
7. Fica A, Jemenao MI, Bilbao P, Ruiz G, Sakurada A, Pérez de Arce E, et al. Emergencia de infecciones por Enterococcus sp resistente a vancomicina en un hospital universitario en Chile. *Rev Chilena de Infectol*. 2007; 24:462-71.
8. PAHO. Epidemiological alert: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. 27 June 2013. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22187&Itemid

Conflicto de interés. El autor ha efectuado conferencias sobre antimicrobianos con pago de honorarios para Laboratorios Saval.

TOXICIDAD ANTIBACTERIANOS: FARMACOCINÉTICA-FARMACODINAMIA: PREVENCIÓN Y MANEJO

ANTIBACTERIAL TOXICITY: PHARMACOKINETICS-PHARMACODYNAMICS: PREVENTION AND MANAGEMENT

QF. MARCELA PALAVECINO C. (1)

1. Farmacéutico Clínico. Centro de Pacientes Críticos. Clínica Las Condes.

Email: mpalavecino@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La utilización de antibióticos es común entre pacientes hospitalizados. De la mano con su utilización, se presentan reacciones adversas y potenciales toxicidades que es necesario prevenir, identificar y manejar. La multiplicidad de medicamentos y condiciones subyacentes de los pacientes, afectan la identificación y manejo de las reacciones adversas. De ser posible, se debe emplear el menor número de agentes necesarios y se debe seleccionar aquellos con un mejor perfil de seguridad e interacciones.

Este artículo describe los efectos secundarios, toxicidad e interacciones más importantes de los antibióticos más utilizados en pacientes hospitalizados, presentados por sistemas, tal como se presentan en la práctica clínica habitual y posteriormente de acuerdo a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares, que permitan establecer herramientas de prevención y manejo.

Palabras clave: antibióticos, reacciones adversas, toxicidad de antibióticos, farmacocinética y farmacodinamia.

SUMMARY

Antibiotics use of is common among hospitalized patients. With its use, adverse reactions and potential toxicities are presented, which is necessary to prevent, identify and

manage. The multiplicity of drugs and patients underlying conditions, affect the identification and management of adverse reactions. If possible, it should use the minimum number of agents required, and it must select those with a better safety profile and interactions.

This article describes the side effects, toxicity, and most important interactions of antibiotics commonly used in hospitalized patients, presented by system, as presented in routine clinical practice and subsequently according to their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics tools that establish prevention and management

Key words: Antimicrobial therapy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, antimicrobial toxicity.

INTRODUCCIÓN

Una Reacción Adversa a Medicamento (RAM) se define como todo efecto que es perjudicial y no deseado y que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. Las RAM constituyen un problema significativo y preocupante puesto que son causa de morbilidad, mortalidad y aumento de los costos de la atención de salud (1).

En Estados Unidos muchos pacientes son hospitalizados por año a causa de RAM. Reacciones potencialmente mortales incluyen arritmias, toxicidad hepática, falla renal aguda y acidosis láctica por tratamiento

antirretroviral (2). Más de 100.000 de las reacciones adversas serias en pacientes hospitalizados en Estados Unidos, fueron mortales. Pacientes añosos (3) e infectados por VIH (4) son especialmente susceptibles.

Recientemente fue publicado un estudio comparativo transnacional de la tasa de eventos adversos a medicamentos en hospitales de Inglaterra, Alemania y Estados Unidos, en el que uno de cada 20 pacientes hospitalizados sufren un evento adverso a medicamentos en el momento del ingreso o durante la estadía en el hospital. El evento adverso más frecuente en todos los países fue la enterocolitis por *Clostridium difficile*, el segundo más frecuente en Alemania y los Estados Unidos fue la trombocitopenia secundaria a fármacos y luego la intoxicación por drogas. También destacan la neutropenia, agranulocitosis y la anemia aplásica principalmente por el uso de quimioterapia (5).

En Chile en 1995 se inició un programa nacional de farmacovigilancia, cuya finalidad es fomentar la notificación por parte de todo el personal de salud de las sospechas de RAM al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) del Instituto de Salud Pública (ISP). Este informe es voluntario, lo que implica una subnotificación importante. Entre enero y octubre de 2013 fueron ingresadas 6.313 notificaciones, de las cuales el 12% (766 casos) correspondieron a reacciones graves, que causaron la muerte o prolongación de la estadía en el hospital. Según esta misma fuente, las reacciones adversas gastrointestinales y dermatológicas serían las más habituales, seguidas de reacciones del sistema nervioso central (6).

Más del 70% de los pacientes críticos reciben antibióticos como tratamiento o profilaxis, la mayoría de forma empírica y más de la mitad, reciben múltiples agentes. La probabilidad de experimentar una reacción adversa secundaria al uso de antibióticos es importante y si habitualmente no es fácil atribuir una reacción adversa a un antibiótico específico, en este escenario puede ser extremadamente difícil, porque involucra varios factores que operan al unísono (7).

En términos generales, las RAM incluyen las alergias, los efectos secundarios y la toxicidad (8).

- Una alergia es una reacción de hipersensibilidad a un fármaco.
- Los efectos secundarios incluyen reacciones adversas a medicamentos que no son ni inmunológicamente mediadas ni relacionadas con niveles tóxicos de la droga.
- La toxicidad se debe a que el medicamento se encuentra en cantidades superiores a las que pueden ser manejadas fisiológicamente por el organismo, ya sea por excesiva dosificación o por el deterioro del metabolismo y/o eliminación del fármaco por insuficiencia hepática o renal (8).

Este artículo describe los efectos secundarios, toxicidad e interacciones más importantes de los antibióticos. Se centra en los agentes más utilizados, analizados por sistemas y órganos afectados, tal como se presentan en la práctica clínica habitual y luego, desde la perspectiva de la prevención y manejo por grupos de antibióticos de acuerdo a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares.

I. EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

Diarrea y colitis

Que los antibióticos pueden causar diarrea es un hecho conocido desde el comienzo del uso de estos agentes. Además de ser una molestia en sí misma, la diarrea puede resultar en otras complicaciones como deshidratación, desbalance electrolítico, malnutrición, contaminación de úlceras por presión y ocasionalmente, perforación intestinal y muerte (9).

La causa más común de diarrea nosocomial es el *Clostridium difficile* sin embargo, en la mayoría de los casos de diarrea asociada a antibióticos no se encuentra implicado este microorganismo. Existen otros factores de riesgo para la diarrea por *Clostridium difficile* como la hospitalización prolongada, cirugía gastrointestinal previa, enfermedad grave y comorbilidades, neoplasias y quimioterapia. Las tasas varían drásticamente entre hospitales y dentro de una misma institución, llegando a más de 30 pacientes por cada 1.000 altas (10).

El uso de antibióticos altera la flora del colon permitiendo el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* que produce diarrea a través de la liberación de toxinas A y B, que promueven la apoptosis celular, inflamación, y secreción de fluidos en el colon (11).

Los antibióticos más implicados en la diarrea por *Clostridium difficile* son las cefalosporinas, fluoroquinolonas, clindamicina, y ampicilina, aunque todos han sido asociados (11). Generalmente la diarrea comienza la primera semana de administración del antibiótico, pero también puede desarrollarse semanas después. La presentación clínica es altamente variable, pasando desde un portador asintomático a un shock séptico por bacteremia secundaria (12). Los casos más graves se asocian con colitis pseudomembranosa, perforación intestinal o shock séptico (13). Los pacientes pueden tener varias causas de diarrea, dolor abdominal, fiebre o leucocitosis; luego es necesario reconocer algunos elementos para sospechar de un paciente con colitis por *Clostridium difficile*: (a) inicio de la diarrea después de seis días del inicio de los antibióticos; (b) estadía hospitalaria de más de 15 días; (c) presencia de leucocitos fecales en deposiciones y; (d) heces semi-formadas (14). El diagnóstico se realiza a través de inmunoensayo enzimático, cultivo de tejido o por el hallazgo de pseudomembranas en la endoscopia (15).

Se debe evitar el uso de agentes antimotilidad (loperamida, opioides) y suspender el antibiótico causante. El tratamiento óptimo dependerá de la gravedad de la enfermedad. En casos leves a moderados, tanto metronidazol como vancomicina por vía oral, han mostrado similares tasas de respuesta clínica. En los casos severos y refractarios vancomicina oral es la terapia de elección (16, 17). En casos especialmente graves, con riesgo de perforación de colon, se recomienda la combinación de altas dosis de metronidazol por vía intravenosa e infusiones nasogástricas o enemas de vancomicina. Se encuentran en estudio la terapia con inmunoglobulinas intravenosas y enemas de heces (18). Con el uso de tigeciclina, las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos). Considerando este hecho, pacientes con

diarrea en tratamiento con el antibiótico, no debieran iniciar empíricamente metronidazol o vancomicina oral (19).

Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad asociada a fármacos representa entre el 18% y el 27% de todos los casos de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en hospitales de Estados Unidos (20). Las dos principales causas de IRA son la Necrosis Tubular Aguda (NTA) y la enfermedad pre-renal, seguidas de la falla renal aguda sobre crónica, obstrucción urinaria, glomerulonefritis y nefritis intersticial aguda (21,22).

Numerosos fármacos son capaces de afectar la función renal (tabla 1), disminuyendo la filtración glomerular, causando NTA, nefritis intersticial, y cristalización en los túbulos renales. La probabilidad de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con comorbilidades o que reciben varios nefrotóxicos (23).

Los aminoglicósidos son un típico grupo de antibióticos asociados con IRA (7-25%), pero otros agentes incluyen sulfonamidas, b-lactámicos, y aciclovir. El daño se presenta como NTA, normalmente no oligúrica y la mayoría de las veces completamente reversible. Algunos pacientes requieren diálisis temporal y menos común, diálisis crónica. (24). Factores que contribuyen a la nefrotoxicidad por aminoglicósidos incluyen la dosis, la duración del tratamiento, el uso concomitante de otros nefrotóxicos, y elevados niveles valle. Incluso con niveles en rangos recomendados puede haber nefrotoxicidad (25). La dosificación una vez al día en adultos con función renal normal es la mejor estrategia para el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos, con mejores tasas de respuesta clínica y menor toxicidad (26).

Los b-lactámicos, fluoroquinolonas, sulfonamidas, vancomicina y rifampicina en ocasiones pueden causar nefritis intersticial, generalmente tras altas dosis o terapias prolongadas (27). La nefritis intersticial por antibióticos puede ser variable en su presentación clínica y por ello, se debe sospechar de cualquier paciente con un agente potencialmente ofensivo que desarrolla disfunción renal aguda. La presencia de eosinófilos en orina apoyan el diagnóstico, pero está presente en menos de la mitad de los casos. La biopsia renal es el único elemento de diagnóstico concluyente (28).

Las sulfonamidas y aciclovir pueden cristalizar en los túbulos renales causando insuficiencia renal aguda. Las sulfonamidas también pueden bloquear la secreción tubular de creatinina, aumentando su valor plasmático, sin alterar la tasa de filtración glomerular (29).

La reacción adversa más frecuente para el colistin es la nefrotoxicidad y aunque el mecanismo exacto no está del todo claro, se propone un aumento en la permeabilidad de membrana de las células tubulares renales. La efluencia de cationes, aniones y agua causarían edema y lisis celular. Las tasas de nefrotoxicidad han oscilado desde el 100% en estudios más antiguos a un 0% en los más recientes. Las teorías que pueden explicar esta falta de coherencia incluyen estudios con di-

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS QUE INDUCEN INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

ETIOLOGÍA	AGENTES
PRERENAL	
	Aines, Inhibidores de COX2, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, Agentes bloqueadores del Receptor de Angiotensina, Ciclosporina, Tacrolimus, Medios de contraste, Diuréticos
INTRÍNSECA	
Necrosis tubular aguda	Aminoglicósidos, Anfotericina, Medios de contraste, Antiretrovirales, Cisplatino, Zolendronato, Cocaína
Nefritis intersticial aguda	Antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, ciprofloxacino, vancomicina, macrólidos, tetraciclinas y rifampicina) Aines, Inhibidores de COX2, Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol) Anticonvulsivantes (fenitoína, ácido valproico) ranitidina, diuréticos, cocaína
Glomerulonefritis	Aines, Ampicilina, Rifampicina, Litio, Hidralazina, Sales de oro, Mercurio, Heroína
POSTRENAL	
	Aciclovir, Metotrexato, Sulfadiazina, Foscarnet, Indinavir, Tenofovir, Sulfonamidas, Triamtereno, Vit. C en altas dosis, Efedrina
OTROS	
Nefritis osmótica	Inmunoglobulinas IV, Almidones, Medios de contraste, Manitol

ferentes poblaciones de pacientes, dosis variables y diferencias en el producto utilizado. La frecuencia y gravedad de nefrotoxicidad es consistente entre pacientes críticos con no-críticos. Además se observó que la mayoría de los casos son leves y reversibles. Existe un estudio preliminar que demuestra que la co-administración de ácido ascórbico tendría un efecto protector contra la nefrotoxicidad y la apoptosis inducida por colistin (30-32).

Hepatotoxicidad

Alteraciones en las pruebas de función hepática son comunes en pacientes hospitalizados. Estas pueden traducirse predominantemente en hepatitis, colestasia o tener un patrón mixto (33-35).

Numerosos antibacterianos se han asociado con injuria hepática (tabla 2). Aunque es poco frecuente para el grupo de los b-lactámicos, la penicilina con ácido clavulánico, es frecuente causa de hepatotoxicidad. Generalmente dentro de las cuatro semanas de iniciado el tratamiento y caracterizado por síntomas clínicos de enfermedad colestásica, como náuseas, vómitos, fatiga, fiebre, e ictericia (33, 34).

Ceftriaxona en altas dosis o por tiempo prolongado, puede causar hepatitis y colestasia con formación de barro biliar (33-35).

Significativa hepatotoxicidad se ha asociado con agentes antituberculosos, específicamente isoniazida y rifampicina. En ambos casos la toxicidad se desarrolla dentro de los primeros meses de su inicio y es caracterizado por elevación de transaminasas. Mayor precaución se requiere con el uso de rifampicina que causa hepatitis ocasionalmente grave (33-35).

TABLA 2. PATRÓN CLÍNICO E HISTOLÓGICO DE INJURIA HEPÁTICA POR ANTIBIÓTICOS (35)

PATRÓN DE PRESENTACIÓN	ANTIBIÓTICO
Necrosis hepatocelular y hepatitis aguda	Isoniazida, nitrofurantoína
Colestasia aguda	Eritromicina, sulfametoxazol/trimetoprim, amoxicilina/ácido clavulánico
Falla hepática aguda	Isoniazida, rifampicina, nitrofurantoína, sulfametoxazol/trimetoprim, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino
Hepatitis crónica o colestasia	Nitrofurantoína, sulfametoxazol/trimetoprim, minociclina, flucloxacilina
Autoinmune o inmunoalérgica	Sulfametoxazol/trimetoprim, minociclina
Esteatosis y esteato-hepatitis	Tetraciclinas EV
Granulomas	Sulfametoxazol/trimetoprim, amoxicilina/ácido clavulánico, pirazinamida

Pancreatitis

Pancreatitis aguda por medicamentos es una causa relativamente infrecuente que representa aproximadamente el 0,1% a 2% de todos los casos de pancreatitis aguda (aunque la incidencia puede ser más alta en poblaciones específicas). La pancreatitis inducida por fármacos suele ser leve y autolimitada, aunque 5% a 15% de los pacientes tienen un curso

fulminante que puede estar asociado a una morbi-mortalidad significativa. El diagnóstico suele ser basado en la presencia de síntomas (dolor abdominal, náuseas y vómitos) y elevación de las enzimas pancreáticas (36).

Las sulfonamidas producen pancreatitis a través de mecanismos inmunológicos y un efecto tóxico directo. Pentamidina y tetraciclina producirían pancreatitis por acumulación de un metabolito tóxico (36).

Cardiotoxicidad

Una de las reacciones adversas más temidas a nivel cardíaco es la prolongación del QT con arritmia ventricular, ya que en pacientes con enfermedad coronaria o trastornos electrolíticos, se puede producir torsión de punta y muerte (37). La arritmia de causa farmacológica frecuentemente va precedida de prolongación del QT. La prolongación del QT inducida por fármacos no siempre se traduce en torsión de puntas. Los antibióticos que pueden prolongar el QT incluyen macrólidos, quinolonas y pentamidina. Se debe considerar el uso de antibióticos alternativos en pacientes con un intervalo QT corregido superior a 500 ms. Si el QTc aumenta por intervalos de 30 a 60 ms o a más de 500 ms, se debe considerar la sustitución del agente (37).

Existen reportes de depresión miocárdica, hipotensión y muerte súbita con la administración rápida de vancomicina en el período perioperatorio (38).

REACCIONES ADVERSAS DERMATOLÓGICAS

Reacciones adversas cutáneas a fármacos son comunes y afectan del 2% al 3% de los pacientes hospitalizados. Se estima que uno de cada 1.000 pacientes hospitalizados tiene una reacción cutánea grave a medicamentos (39), siendo el uso de antibióticos sistémicos una causa importante de ello. La selección de antibióticos alternativos y el manejo de pacientes infectados con una reacción dermatológica grave, resulta ser todo un reto (40).

Comúnmente se presenta como *rash* que puede ser inocuo a potencialmente mortal. El problema radica en que las anomalías de la piel pueden ser causadas por múltiples factores y la identificación del agente agresor es difícil debido al gran número de medicamentos administrados a los pacientes y las dificultades en la asociación temporal de la reacción con la iniciación de cualquier agente individual. Los antibióticos más frecuentemente implicados son b-lactámicos, sulfonamidas, fluoroquinolonas y vancomicina, que después del quinto día de terapia producen erupciones maculopapulares que a menudo se generalizan y son pruriginosas (41-43).

Sólo en aquellos casos leves o moderadamente graves producidos por penicilina, es seguro usar cefalosporinas. Los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina pueden recibir con seguridad aztreonam, que es un monobactámico cuyos estudios *in vitro* y pruebas de la piel han demostrado no tener reactividad cruzada con la penicilina (44).

Se debe sospechar de una reacción grave en presencia de edema facial,

urticaria, alteración de las mucosas, púrpura palpable o extensa, ampollas, fiebre o linfadenopatía. La presencia de eosinofilia también se asocia con una enfermedad más grave. Lo más importante es identificar e interrumpir el agente causal (45).

El síndrome de *Stevens-Johnson* es el eritema multiforme con compromiso de las mucosas de los ojos, de la boca, del tracto gastrointestinal, y genitourinario. Aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina) y sulfonamidas son los antibióticos más frecuentemente implicados. El inicio es típicamente entre la primera y tercera semana de tratamiento y clínicamente la erupción se puede presentar como lesiones simétricas, placas maculopapulares y urticaria, o lesiones vesiculares. La mortalidad es hasta 5%. El diagnóstico puede ser hecho por biopsia (45).

El síndrome de *Stevens-Johnson* puede evolucionar a Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) aumentando la mortalidad hasta un 30%. Las sulfonamidas son las más frecuentemente asociadas con NET. A pesar de no haber sido demostrados los beneficios de la terapia con corticoesteroides, a menudo se utilizan para el tratamiento (46).

El Síndrome de Hombre Rojo es una reacción transitoria asociada a la administración de vancomicina, caracterizado por prurito y erupción eritematosa en la cara, cuello y la parte superior del torso. Con menor frecuencia puede asociarse hipotensión y angioedema y en casos severos los pacientes se quejan de dolor torácico, disnea y toxicidad cardíaca severa. A menudo los signos aparecen en los primeros minutos de una infusión rápida (menos de una hora) de la primera dosis de vancomicina, pero puede ocurrir por primera vez después de varias dosis o pueden comenzar al final de una infusión lenta de 90 o 120 minutos en pacientes con terapia por más de siete días. Como primera medida, los protocolos de administración deben indicar la infusión en mínimo 60 minutos. Antagonistas de histamina pueden contrarrestar el síndrome en pacientes que no pueden suspender la terapia y que siguen haciendo el cuadro a pesar de la administración lenta (47-49). El Síndrome de Hombre Rojo también se ha relacionado con la administración intraperitoneal y oral de vancomicina (50).

Otra reacción a considerar en pacientes hospitalizados es la flebitis o inflamación de las venas. Se han identificado como antibióticos flebiticos la penicilina potásica, cefalosporinas, vancomicina y cloxacilina. Un problema particularmente difícil es poder diferenciar entre flebitis séptica y química. La primera se produce por infección y la segunda por irritación causada por el material del catéter o por la infusión de una droga. Ambas cursan con enrojecimiento, calor local y aumento de volumen; si es infecciosa, se retira el catéter y se administran antibióticos, pero si se trata de una irritación química, se retira el catéter, se aplica calor húmedo y se disminuye la velocidad de administración del agente (51).

REACCIONES ADVERSAS HEMATOLÓGICAS

Leucopenia

La leucopenia y agranulocitosis inducida por fármacos es generalmente reversible y es raro que los pacientes desarrollen una infección producto

de la disminución en los leucocitos funcionantes (52). Se ha reportado con la mayoría de los b-lactámicos, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol y flucitosina (53).

Neutropenia severa se desarrolla entre el 5% y el 15% de los pacientes con b-lactámicos en tratamiento por más de 10 días, dosis altas y con disfunción hepática grave. En tanto que cae a menos de 1% al utilizar cursos cortos en pacientes con función hepática normal (54).

La vancomicina produciría neutropenia después de dos semanas de tratamiento intravenoso y sería a través de la destrucción periférica o el secuestro de mielocitos circulantes (55).

Trombocitopenia

Los antibióticos producen trombocitopenia por destrucción periférica inmunomediada de plaquetas o por una disminución en el número de megacariocitos (56).

El linezolid es el antimicrobiano con más probabilidades de causar destrucción inmunomediada de plaquetas, aunque potencialmente también podría ser a través de mielosupresión directa. La incidencia fluctúa entre un 2% y un 35% en pacientes con función renal normal y tendría directa relación con la duración de la terapia. Los recuentos de plaquetas pueden continuar disminuyendo después de la suspensión, pero se recuperan entre 4 a 13 días después. La insuficiencia renal puede aumentar el riesgo de trombocitopenia (57-60).

La vancomicina puede estimular la producción de anticuerpos anti plaquetarios, provocando trombocitopenia y hemorragia grave. Los estudios sugieren que el recuento de plaquetas alcanza su nadir alrededor del octavo día de tratamiento, llegando la recuperación aproximadamente después de ocho días de interrumpida la terapia o más, en presencia de insuficiencia renal (61).

Las sulfonamidas, rifampicina, fluorquinolonas y menos los b-lactámicos (incluyendo penicilina, ampicilina, meticilina, cefazolina y piperacilina) han reportado inducir la destrucción de las plaquetas (62).

La trombocitopenia inducida por cloranfenicol es dosis dependiente y si no está asociado con anemia aplásica, es reversible tras la discontinuación del fármaco (63).

Anemia

Linezolid y cloranfenicol causan anemia mediante la supresión de la eritropoyesis (63, 64).

El cloranfenicol en aproximadamente uno de cada 25.000 pacientes provoca anemia aplásica irreversible idiosincrática, si las concentraciones del fármaco exceden los límites recomendados (63).

Los b-lactámicos, nitrofurantoína y en raras ocasiones los aminoglucósidos, pueden causar anemia hemolítica. Aquellos pacientes que poseen déficit de 6-fosfato glucosa-deshidrogenasa tienen mayor pre

disposición a desarrollar anemia hemolítica por sulfonamidas y por doxiciclina (65).

Alteraciones de la coagulación

Condiciones como malnutrición, insuficiencia renal y hepática, tumores malignos y medicamentos, pueden predisponer a los pacientes al sangrado (66).

Antibióticos como las penicilinas pueden causar disfunción de la agregación plaquetaria a través del bloqueo de los sitios de unión en la superficie de las plaquetas. La reacción es dosis dependiente y puede ser exacerbada por insuficiencia renal. Se debe sospechar esta causa en pacientes con hemorragia aunque no hayan alteraciones en el INR o en el TTPA (67).

Los antibióticos pueden prolongar el INR al afectar la flora gastrointestinal normal y con ello deteriorar la absorción de vitamina K. Otros antibióticos causan hemorragia con prolongación del INR, como la cefoperazona, que contiene un grupo N-metil- tiotetrazol, que puede interferir con la síntesis de protrombina hepática (68, 69).

Neurotoxicidad

La ototoxicidad inducida por fármacos puede resultar en la pérdida de la audición o disfunción vestibular. La eritromicina y la azitromicina pueden causar pérdida de audición bilateral o disfunción laberíntica, dosis dependiente y normalmente reversible dentro de las dos semanas de discontinuado el agente, pero también pueden provocar pérdida permanente de la audición o vértigo. Estas complicaciones por lo general se producen en presencia de disfunción renal o hepática (70-72).

Los aminoglicósidos causan ototoxicidad o disfunción vestibular en el 10% al 22% de los pacientes, pudiendo ser permanente. Favorecen la disfunción la dosis acumulada, la frecuencia de administración, la duración del tratamiento, la edad avanzada, fiebre, anemia, *clearance* de creatinina basal y uso concomitante de otros agentes ototóxicos (73).

La ototoxicidad asociada al uso de vancomicina se encuentra entre el 1% y 12%. Reportes preliminares que asociaron la vancomicina con ototoxicidad, fueron atribuidos a impurezas en la formulación sin embargo un estudio piloto de 2009 reportó un 12% de pérdida de audición, detectada por audiometría (74).

Los antibióticos también pueden ocasionalmente causar disfunción de nervio periférico o convulsiones. Neuropatía periférica se produce con la administración prolongada de antibióticos como metronidazol. Alucinaciones y convulsiones pueden ser causadas por penicilinas, imipenem-cilastatina, ciprofloxacino y rara vez, por otros b-lactámicos. El mecanismo propuesto es la interferencia de los b-lactámicos con la función inhibitoria del ácido g-aminobutírico (75, 76).

La penicilina G intravenosa puede causar neurotoxicidad cuando se administran más de 20 a 50 millones de unidades por día, pero también

puede existir neurotoxicidad en dosis más bajas en pacientes con función renal alterada, en presencia de hiponatremia o lesiones cerebrales preexistentes (76).

La incidencia de convulsiones de imipenem-cilastatina fluctúa entre 0,1% a 0,15%. La dosis máxima en adultos con función renal normal es de 4g por día y la recomendación es no emplear dosis mayores a 2g por día a menos que se trate de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (77).

El uso de fluoroquinolonas se ha asociado con efectos adversos que incluyen cefalea y convulsiones en 1 a 2% de los pacientes. También se han observado alucinaciones, dificultad para hablar y confusión, que se resuelven una vez suspendido el antibiótico (78).

Bloqueo neuromuscular con parálisis aguda y apnea, se ha reportado con la mayoría de los aminoglicósidos y colistin y su uso debe evitarse en pacientes con miastenia gravis (75, 79). El uso de trimetoprim-sulfametoxazol puede precipitar meningitis aséptica (75).

Fiebre

Hasta un tercio de los pacientes hospitalizados experimentan fiebre comúnmente no infecciosa. El manejo de la fiebre nosocomial sigue siendo controversial y aunque se recomienda una restricción de antibióticos, éstos deben iniciarse de manera empírica en pacientes inmunosuprimidos o con inestabilidad hemodinámica (80, 81).

Los b-lactámicos y sulfonamidas (especialmente en pacientes infectados por el VIH) comúnmente causan fiebre. El diagnóstico se hace sobre la base de una fuerte sospecha clínica, exclusión de otras causas y ante la resolución después de la suspensión del agente sospechoso, aunque esto pueda tomar días, ya que dependerá de la tasa de metabolismo y eliminación. La presencia de *rash* o eosinofilia también favorece el diagnóstico. (81, 82).

Alteraciones electrolíticas

La sal potásica de Penicilina G contiene aproximadamente 1,7 mEq K⁺ por millón de unidades. Con dosis de más de 20 millones de Penicilina U/día, especialmente aquellos pacientes con insuficiencia renal, pueden desarrollar hiperkalemia clínicamente importante que puede conducir a debilidad muscular, parálisis y falla respiratoria. Si el riesgo es significativo, debería emplearse una preparación sódica de penicilina G (83, 84).

Los aminoglicósidos producen hipokalemia e hipomagnesemia. La secuela fisiológica más grave asociada a la hipokalemia es la arritmia cardíaca incluyendo taquicardia y fibrilación ventricular. La hipomagnesemia favorece la debilidad muscular que puede retardar la salida del ventilador mecánico (84).

El trimetoprim/sulfametoxazol produce hiperkalemia e hiponatremia. Esto se atribuye a que la estructura farmacológica de la droga es similar a la de los diuréticos ahorradores de potasio. Especial precaución en presencia de disfunción renal (84).

La piperacilina/tazobactam contiene 2.79 mEq (64 mg) de sodio por gramo de piperacilina, por lo tanto, cada frasco aporta 11,16 mEq (256 mg) de sodio. Precaución en aquellos pacientes con restricción de sodio (85).

Toxicidad muscular

El uso de daptomicina puede estar asociado a un aumento en la incidencia de miopatía, sobre todo a dosis y/o frecuencias de administración mayores a las recomendadas. Se debe discontinuar la terapia en pacientes con signos y síntomas y un aumento en la valor de creatina quinasa (CK) por sobre cinco veces el normal o en pacientes asintomáticos con valores de CK por sobre 10 veces lo normal. Se recomienda vigilancia de CK durante la terapia y mayor precaución en pacientes recibiendo de manera concomitante otras drogas asociadas a miopatía como las estatinas (86).

II. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Los conceptos Farmacocinéticos-Farmacodinámicos (PK-PD) fueron identificados en la década de 1940, en los primeros tiempos de la terapia antimicrobiana y desde entonces se ha buscado establecer la mejor asociación entre la forma de administrar los antibióticos y tasas de cura más rápida con menor toxicidad para el paciente (87). El PK-PD ha permitido identificar las relaciones entre la exposición al antibiótico y la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno con la clínica y/o los resultados microbiológicos empleando diferentes técnicas matemáticas, haciendo que hoy en día, nos beneficiemos de esta información para prácticamente cada clase de antibacteriano (88-90).

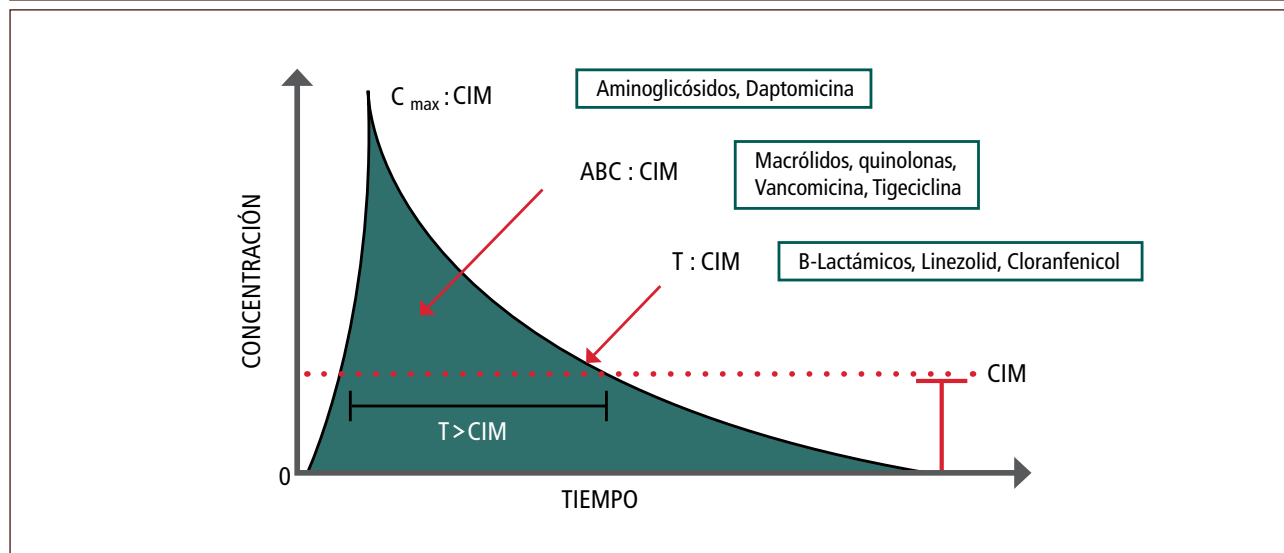
La Farmacocinética (PK) describe la evolución temporal del fármaco desde el sitio de administración hasta el lugar de su actividad farmacológica y su eliminación (figura 1). Estos procesos se describen a menudo con la sigla ADME: absorción, distribución, metabolismo y eliminación (90, 91).

La Farmacodinamia (PD) describe todo lo que el fármaco produce en el organismo (90, 91). Por medio de la curva Concentración vs Tiempo (figura 2), se pueden describir los tres principales grupos de antimicrobianos de acuerdo a sus características PK-PD:

FIGURA 1. FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIBIÓTICOS



FIGURA 2. CURVA CONCENTRACIÓN VS TIEMPO



Donde:

ABC = Área Bajo la Curva de concentración vs tiempo.

CIM = Concentración Inhibitoria Mínima.

Cmax = Concentración máxima o concentración plasmática peak.

Cmin = Concentración mínima o concentración plasmática valle.

1. Dependientes del tiempo en que exceden la CIM del microorganismo. Por ejemplo: beta-lactámicos, linezolid, cloranfenicol.

2. Dependientes de la concentración máxima sobre la CIM del microorganismo. Por ejemplo: aminoglicósidos, daptomicina, metronidazol.

3. Aquellos en que su eficacia depende tanto de la exposición como del tiempo, es decir, del **Área Bajo la Curva (ABC)** sobre la CIM. Por ejemplo: vancomicina, macrólidos, quinolonas, clindamicina y tetraciclinas (90, 91).

Existe evidencia que cuando se utiliza el PK-PD mejora la probabilidad de un resultado clínico positivo. La manera de disminuir la probabilidad de toxicidad para el paciente sin afectar la eficacia, se encuentra entre otros, en el adecuado conocimiento y manejo de las características PK-PD para los distintos grupos de antibióticos, que

permitan seleccionar el mejor esquema terapéutico para cada paciente (90, 91).

Interacciones con otros medicamentos

Como cualquier fármaco, los antibióticos pueden ser el precipitante o el objeto de una interacción medicamentosa. Estas interacciones pueden ser beneficiosas o perjudiciales, pudiendo alterar la eficacia del tratamiento o precipitar toxicidad, como se resume en la tabla 3.

Optimización PK-PD por grupos

1. Beta lactámicos

Su acción se relaciona con el tiempo (T) que las bacterias son expuestas a una concentración de antibiótico que excede la CIM, $T > CIM$. Las penicilinas requieren aproximadamente 50% del tiempo sobre la CIM, mientras que las cefalosporinas y carbapenémicos requieren alrededor del 70% y 40% respectivamente (91, 95).

TABLA 3. INTERACCIONES PERJUDICIALES DE LOS ANTIBIÓTICOS (92 - 94)

ANTIBIÓTICO	INTERACCIÓN CON	EFEECTO
Macrólidos Quinolonas	Otros agentes que prolonguen el QT: Amiodarona, haloperidol, diltiazem, metadona	Mayor riesgo de Torsión de puntas y muerte
Aminoglicósidos, sulfonamidas, b-lactámicos, aciclovir, fluoroquinolonas, vancomicina, rifampicina, colistin	Otros agentes nefrotóxicos: medios de contraste, Aines, ciclosporina, cisplatino	Aumentan el riesgo de falla renal aguda
Aminoglicósidos, Colistin	Bloqueadores neuromusculares	Aumenta el riesgo de parálisis muscular
Tetraciclinas, doxiciclina fluoroquinolonas	Iones multivalentes: Al^{+3} , Fe^{+2} , Ca^{+2} , Zn^{+2} y Mg^{+2}	Disminución de la absorción del antibiótico
Todos los antibióticos	Flora gastrointestinal con disminución de la síntesis de vitamina K	Prolongación del INR, aumentando riesgo de sangrado
Inhibidores potentes CYP450: Isoniazida, Macrólidos	Sustratos enzimáticos: amiodarona, warfarina, lovastatina y simvastatina, midazolam, ciclosporina y tacrolimus, fenitoína, teofilina	Riesgo de toxicidad por acumulación de los sustratos enzimáticos
Inductores potentes de CYP450: Rifampicina	Sustratos enzimáticos: warfarina, midazolam, ciclosporina y tacrolimus, teofilina, glucocorticoides, algunos azoles, antirretrovirales inhibidores de proteasa	Disminución de la respuesta terapéutica con riesgo de falla de los sustratos enzimáticos
Inhibidores de la p-glicoproteína intestinal: rifampicina, macrólidos	Dogoxina	Disminución de la excreción de digoxina
Linezolid (inhibidor débil de la monoamino oxidasa)	Inhibidores de la monoamino oxidasa: antidepresivos tricíclicos, triptanos, meperidina, bupropión	Favorece el riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico

La administración por infusión prolongada alcanza concentraciones sobre la CIM por mayor tiempo en comparación con la administración intermitente por lo tanto, extender el tiempo de infusión es la estrategia de optimización de b-lactámicos que se está aplicando en la práctica clínica, por medio de infusiones continuas (24 horas) o de infusiones prolongadas en el intervalo de dosificación (91, 95). Deben ser empleadas adecuadas dosis de carga para evitar la exposición prolongada a concentraciones sub-terapéuticas (95).

En un estudio retrospectivo en pacientes críticos con *P. aeruginosa*, el uso de infusiones prolongadas de piperacilina-tazobactam demostró una mejora en la supervivencia a 14 días (12,2% vs 31,6%, $p = 0,04$) en la subpoblación de pacientes más graves (APACHE II > 17) en comparación con una cohorte histórica (96).

En el primer estudio multicéntrico en pacientes críticos que compara los efectos de la administración continua e intermitente de b-lactámicos, se reporta una diferencia significativa en tasas de cura clínica de la administración continua versus intermitente para piperacilina-tazobactam, meropenem y ticarcilina-clavulánico (70% vs 43%; $P = 0.037$) (97).

Recientemente fue publicado un estudio realizado a través de 68 UCIs, donde se muestra que la mayoría de los pacientes están por debajo del objetivo PK-PD, sugiriendo a los médicos de UCI ajustar las estrategias de dosificación, ya que con la significativa variabilidad observada, no es posible asegurar una adecuada exposición a estos antibióticos b-lactámicos (98).

2. Aminoglicósidos

Son los agentes de concentración dependientes por excelencia. A medida que aumenta la concentración, lo hace la tasa de muerte bacteriana (91, 99).

Una relación C_{max}/CIM de 10 es el objetivo, guiado por los datos de CIM conocida o de antibiograma locales. Para ello se recomienda administrar aminoglicósidos una vez al día en infusión de 30 minutos, pese a que aún así se obtienen valores de C_{max} que no permiten alcanzar el objetivo de C_{max}/CIM de 10 para muchos patógenos incluidos en el rango de sensibilidad (91, 99).

Los aminoglicósidos han limitado su utilización debido a sus efectos adversos. Un factor clave es que el transporte activo renal, proceso que conduce a la nefrotoxicidad, es saturable. Con la administración una vez al día, hay una absorción reducida de la molécula, disminuyendo la probabilidad de toxicidad. Por el contrario, múltiples dosis diarias producen mayor absorción y más rápida manifestación de nefrotoxicidad (100).

La gran variabilidad y potencial de efectos adversos hace mandatoria la monitorización terapéutica de niveles plasmáticos. Mientras que inicialmente el propósito era minimizar la toxicidad, midiendo un nivel valle, la monitorización cada vez más se especifica también para

maximizar la eficacia de este grupo de antibióticos, a través del nivel máximo. El C_{max} o peak debe ser controlado 30 minutos después de finalizar la infusión intravenosa de 30 minutos. La C_{min} o valle debe ser controlado inmediatamente previo a la administración de la siguiente dosis (99-101).

Los aminoglicósidos son moléculas hidrofílicas para los que un aumento del volumen de distribución, como ocurre en pacientes sépticos y quemados, disminuye su concentración máxima, reduciendo su capacidad de alcanzar un C_{max} objetivo. El ajuste de dosis en insuficiencia renal se realiza mediante la extensión de la frecuencia de administración (cada 36, 48 y 72 horas o más). Aquellos pacientes con eliminación renal y extrarrenal aumentada (quemados) pueden requerir de una frecuencia de dosificación más acortada (102).

3. Glicopéptidos

Aunque una variedad de parámetros PK-PD se han sugerido para vancomicina, la relación ABC/CIM parece ser el mejor predictor de su respuesta. Se debe buscar una relación ABC/CIM 400 o superior, pero como el ABC no se obtiene de forma rutinaria en la práctica clínica, se ha utilizado la concentración mínima o valle (C_{min}), demostrándose que está bien correlacionada con el ABC, considerándose un enfoque más práctico (99, 103).

Al utilizar una dosis de carga de vancomicina de 30 mg/kg de peso total y dosis de mantención de 15 mg/kg cada 12 horas en pacientes con función renal normal, es posible alcanzar el objetivo de C_{min} entre 15-20 mg/L. (95, 99, 100, 103).

En neumonía por *estafilococo* con CIM de 0,5 mg/L, una dosis estándar de vancomicina de 1g cada 12 horas alcanza el objetivo en un 90%, pero cuando el valor de CIM aumenta a 1,0 o 2,0 mg/L, la probabilidad de éxito terapéutico cae a 70% y 22% respectivamente.

Esto promueve el aumento de la dosis total diaria a 3g o incluso 4g por día y refuerza el uso de las dosis de carga, cuyo único objetivo es asegurar concentraciones terapéuticas rápidamente. Aunque la nefrotoxicidad por vancomicina se produce sólo en el 5% de los pacientes y es reversible, es importante la monitorización terapéutica del nivel valle para minimizarla. El control de niveles se obtiene inmediatamente previo (o máximo 30 minutos antes) de la administración de la cuarta dosis de mantención desde el inicio del tratamiento o de una modificación de dosis (95, 99, 100, 103).

4. Colistin

Colistin es un antibiótico péptido que se presenta bajo la forma de una sal, denominada comúnmente como CMS, que es un profármaco sin actividad antibacteriana intrínseca, menos tóxico y que se hidroliza a colistin, potente agente antimicrobiano que causa rápida muerte bacteriana dependiente de la concentración (140, 141).

Aunque CMS se elimina predominantemente por vía renal, el colistin

hidrolizado sufre una extensa reabsorción tubular renal y después se elimina por mecanismos no renales. Por ende, una mejora en la función renal no necesariamente mejorará la eliminación de colistin. El aumento del Vd común en los pacientes críticos provoca una prolongación del tiempo de vida media. Estas características apoyan el uso de una dosis más grande con menos frecuencia (104-105).

Un reciente estudio pequeño, de 18 pacientes críticos, mostró que la máxima concentración plasmática en estado estacionario, dosificado según recomendación del fabricante, fue de 2,3 mg/L, valor ligeramente por encima del punto de corte de sensibilidad de 2 mg/L para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* establecido tanto por Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (104, 105).

En otro pequeño estudio se evaluó la utilización de una dosis de carga en pacientes críticos con bacterias Gram negativas multiresistentes, demostrando reducir significativamente el tiempo de erradicación bacteriana comparado con la terapia de mantenimiento sola, sin informar significativa nefrotoxicidad.

En base a estos antecedentes, la mejor estrategia de empleo es utilizar una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento cada 8-12 horas en pacientes con función renal normal y ajuste de dosis disminuyendo la frecuencia de administración (105).

CONCLUSIÓN

La mejor estrategia para aumentar la probabilidad de tener una terapia antibiótica eficaz con mínimos efectos adversos, debe incluir el manejo de las herramientas PK-PD y extender la duración de la terapia antibiótica al menor tiempo posible. Se deben conocer los efectos adversos asociados a la utilización de un determinado agente, permitiendo la prevención y el manejo precoz de los signos de toxicidad, eliminando el agente causal, lo que generalmente revierte el proceso sin secuelas permanentes.

Al mismo tiempo es muy importante fomentar el reporte de eventos adversos dentro de la institución, para identificar las tendencias, fallas en el proceso e intervenir. El continuo desarrollo de sistemas de detección de estos eventos adversos permitirá implementar nuevas herramientas de mejora de calidad y estrategias de prevención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. why health professionals need to take action. Genova 2002.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PH. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200–5.
3. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:997–1004.
4. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:311–6.
5. Stausberg, J. *BMC Health Services Research* 2014; 14:125.
6. Reacciones Adversas CENIMEF, Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública. Disponible en: www.ispch.cl
7. Roder BL, Nielsen SL, Magnussen P, et al. Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:633–42.
8. Granowitz E, Brown R. Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions. *Crit Care Clin* 2008; 24: 421–442
9. Riddle D, Dubberke E. Clostridium difficile Infection in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23: 727–743.
10. Lo Vecchio A, Zacur G. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:1–9.
11. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006;145:758–64.
12. Wolf LE, Gorbach SL, Granowitz EV. Extraintestinal Clostridium difficile: 10 years' experience at a tertiary-care hospital. *Mayo Clin Proc* 1998;73:943–7.
13. Triadafilopoulos G, Hallstone AE. Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1991;101:685–91.
14. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RC, et al. Clostridium difficile colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995;123:835–40.
15. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739–50.
16. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):302.
17. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431.
18. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe Clostridium difficile colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):690.
19. Mullangi P, Pankey G. Tigecycline in Critical Care. *Crit Care Clin* 2008; 24:365–375.
20. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 Nov;7(6):679-90.
21. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA,

- et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613.
22. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):43.
 23. Taber SS, Mueller BA. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin.* 2006 Apr;22(2):357-74.
 24. Sawyers CL, Moore RD, Lerner SA, et al. A model for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *J Infect Dis* 1986;153:1062-8.
 25. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-25.
 26. Barza M, Ioannidis JP, Capelleri JC. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-44.
 27. Alexopoulos E. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1998;20:809-19
 28. Perazella MA. Diagnosing drug-induced AIN in the hospitalized patient: A challenge for the clinician. *Clin Nephrol.* 2014 Apr 2. [Epub ahead of print]
 29. Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother.* 2012 May;67(5):1271-7.
 30. Doshi N, Mount K, Murphy C. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy* 2011;31(12):1257-1264.
 31. Rocco M, Montini L, Elisa Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Critical Care* 2013, 17:R174.
 32. Yousef J, Chen G, Hill P, Nation R, Jian Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 452-459.
 33. Brown SJ, Desmond PV. Hepatotoxicity of antimicrobial agents. *Semin Liver Dis* 2002;22:157-67.
 34. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
 35. Polson J. Hepatotoxicity Due to Antibiotics. *Clin Liver Dis* 11 (2007) 549-561
 36. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut.* 1995;37(4):565.
 37. Kao LW, Furbee RB. Drug-induced Q-T prolongation. *Med Clin North Am* 2005;89:1125-44.
 38. Southorn PA, Plevak DJ, Wright AJ, et al. Adverse effects of vancomycin administered in the perioperative period. *Mayo Clin Proc* 1986;61:721-4.
 39. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272.
 40. Lin YF, Yang CH, Sindy H, Lin JY, Rosaline Hui CY, Tsai YC, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions Related to Systemic Antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2014 Apr 8. [Epub ahead of print].
 41. Badia M, Serviá L, Casanova JM, Montserrat N, Vilanova J, Vicario E, et al. Classification of dermatological disorders in critical care patients: a prospective observational study. *J Crit Care* 2013; 28:220.e1-220.e8.
 42. Torres MJ, Blanca M. The Complex Clinical Picture of b-Lactam Hypersensitivity: Penicillins, Cephalosporins, Monobactams, Carbapenems, and Clavams. *Med Clin N Am* 94 (2010) 805-820.
 43. Pichler W, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin N Am* 94 (2010) 645-664.
 44. Fonacier L, Hirschberg R, Gerson S. Adverse drug reactions to cephalosporins in hospitalized patients with a history of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:135-41.
 45. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-85.
 46. Harr T, French L. Severe Cutaneous Adverse Reactions: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Med Clin N Am* 94 (2010) 727-742
 47. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Critical Care* 2003, 7:119-120
 48. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J: Clinical investigations: antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999, 27:1732-1737.
 49. Korman T, Turnidge J, Grayson M: Risk factors for cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1997, 39:371-381.
 50. Nallasivan M, Maher F, Murthy K. "Rare case of "red man" syndrome in a female patient treated with oral vancomycin for Clostridium difficile diarrhoea. *BMJ Case Rep.* 2009; bcr03.2009.1705.
 51. Skillman JJ, Kent KC, Porter DH, Kim D. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. *J Vasc Surg.* 1990;11:818-824.
 52. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999;159(4):369.
 53. Andres E, Maloisel F. Antibiotic-induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases. *Arch Intern Med* 2001;161:2610.
 54. Singh N, Yu VL, Miele LA, et al. b-Lactam antibiotic-induced leukopenia in severe hepatic dysfunction: risk factors and implications for dosing patients with liver disease. *Am J Med* 1993;94:251-6.
 55. Kesarwala HH, Rahill WJ, Amaram N. Vancomycin-induced neutropenia. *Lancet* 1981;1:1423.
 56. Brown RB, Sands M, Ryczak M. Antibiotics and bleeding. *Infect Med* 1987;4:386-92.
 57. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al: Hematologic effects of linezolid: Summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2723-2726.
 58. Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003;37:517-20
 59. Attasi K, Hershberger E, Alam R, et al: Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:695-698
 60. Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, et al: Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:98-99.
 61. Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, et al: Vancomycin-induced immune mediated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 356:904-910.
 62. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357: 580-7.
 63. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 1969;208:2045-50
 64. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001;285:1291.
 65. Wautier JL, Rouger P. Drug-induced hemolytic anemia. *Transfus Clin Biol.* 2001 Aug;8(4):377-80.

66. Brown RB, Klar J, Teres D, et al. Prospective study of clinical bleeding in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1988;16:1171–6
67. Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT, et al. Platelet-induced bleeding caused by broad-spectrum antibiotics. *J Infect Dis* 1987;155:1242–8.
68. Shevchuk YM, Conly JM. Antibiotic-associated hypoprothrombinemia: a review of prospective studies 1966–1988. *Rev Infect Dis* 1990;6:1109–26.
69. Lipsky JJ. N-methyl-thio-tetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: possible mechanism for antibiotic-associated hypoprothrombinemia. *Lancet* 1983; 2:192–3.
70. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, et al. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis* 1992;165:1026–32.
71. Wallace MR, Miller LK, Nguyen MT, et al. Ototoxicity with azithromycin. *Lancet* 1994; 343:241.
72. Umstead GS, Neumann KH. Erythromycin ototoxicity and acute psychotic reaction in cancer patients with hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1986;146:897–9.
73. Gatell JM, Ferran F, Araujo V, et al. Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1383–7.
74. Forouzesah A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 483–486.
75. Snaveley SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. *Arch Intern Med* 1984;101:92–104.
76. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:649–53.
77. File TM, Tan JS. Recommendations for using imipenem-cilastatin the most broad spectrum antibiotic. *Hosp Formul* 1987;22:534–42.
78. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41:S144–57.
79. US Food and Drug Administration (FDA). Information for Healthcare Professionals: Colistimethate (marketed as Coly-Mycin M and generic products). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124896.htm>.
80. McGowan JE, Rose RC, Jacobs NF, et al. Fever in hospitalized patients. *Am J Med* 1987; 82:580–6.
81. Arbo MJ, Fine MJ, Hanusa BH, et al. Fever of nosocomial origin: etiology, risk factors, and outcomes. *Am J Med* 1993;95:505–12
82. Mellors JW, Horwitz RI, Harvey MR, et al. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Arch Intern Med* 1987;147: 666–71.
83. Thiele A, Rehman HU. Hyperkalemia caused by penicillin. *Am J Med*. 2008;121(8):e1-2.
84. Buckley M, LeBlanc J, Cawley M. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38[Suppl.]:S253–S264.
85. Product Information: ZOSYN(R) intravenous injection, piperacillin tazobactam intravenous injection . Wyeth Pharmaceuticals Inc. (FDA), Philadelphia, PA, 2013
86. Tedesco KL and Rybak MJ, “Daptomycin,” *Pharmacotherapy*, 2004, 24(1):41-57.
87. Eagle H, Fleischman R, Levy M. “Continuous” vs. “discontinuous” therapy with penicillin: the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med* 1953; 248:481–8.
88. Craig WA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1–12.
89. Dudley MN, Ambrose PG. Pharmacodynamics in the study of drug resistance and establishing in vitro susceptibility breakpoints: ready for prime time. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3:515–21.
90. Quintiliani R, Quintiliani R, Jr. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for Critical Care Clinicians. *Crit Care Clin* (2008); 24: 335–348.
91. Levison M, Levison J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin N Am* (2009); 23: 791–815.
92. Pai MP, Momary KM, Rodvold KA. Antibiotic drug interactions. *Med Clin North Am* 2006;90:1223–55.
93. Mann H. Drug-Associated Disease: Cytochrome P450 Interactions. *Crit Care Clin* 22 (2006) 329– 345.
94. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis* 2006;42:1578–83.
95. Udy A, Roberts J, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013; 39:2070–2082.
96. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357–63.
97. Dulhunty J, Roberts J, Davis J, et al. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind. *Clin Infect Dis* 2013;56 (2):236–44.
98. Roberts J, Paul S, Akova M, Bassetti M, De Waele J, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(8):1072–83.
99. Roberts J, Norris R, Peterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;73:1 /27–36 .
100. Lodise T, Drusano G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Optimal Antimicrobial Therapy in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2011; 27:1–18.
101. Rea RS, Capitano B, Bies R, et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 674–81.
102. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49:1–16.
103. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009;29:1275–9.
104. Plachouras D, Karvanen M, Friberg L, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; 53:3430–3436.
105. Roberts J, Lipman J. Closing the Loop-A Colistin Clinical Study to Confirm Dosing Recommendations From PK/PD Modeling. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):1727–29.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

LOS PACIENTES TRASLADADOS DESDE OTRO CENTRO: FUENTE DE INFECCIÓN DE MICROORGANISMOS MULTIRESISTENTES. RESULTADOS DE SEIS AÑOS DE PROGRAMA DE VIGILANCIA ACTIVA

PATIENTS TRANSFERRED FROM ANOTHER HOSPITAL: SOURCE OF INFECTION OF MULTIRESTANT MICROORGANISMS. RESULTS OF SIX YEARS OF ACTIVE SURVEILLANCE PROGRAM

DRA. BEATRICE HERVÉ E. (1), DRA. GIANNINA IZQUIERDO, DRA. MAY CHOMALI, DR. RODRIGO BLAMEY, EU. CECILIA GUTIÉRREZ, EU. MARIANA LUNA, EU. JEANETTE RIVAS, TM. SARA HORMAZABAL, TM. VALERIE CORVALÁN

1. Comité de Prevención y Control de Infecciones asociadas a atención de Salud CLC. Sección de Microbiología del Laboratorio Clínico CLC.

Email: bherve@clc.cl

RESUMEN

Las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (IAAS) por Microorganismos Multirresistentes (MOMR), son una realidad generadora de brotes intrahospitalarios difíciles de erradicar. Dentro de las formas de manejo internacionalmente aceptadas destacan el uso racional de antimicrobianos y el aislamiento de los casos detectados. Para detectar los casos, CLC realiza simultáneamente tres tipos de vigilancia y frente a la presencia de MOMR en cualquiera de estas vigilancias, se establecen medidas de aislamiento de contacto. El objetivo del presente trabajo es evaluar el estado de colonización por MOMR en pacientes trasladados desde otro centro asistencial, mediante cultivo nasal y rectal.

Material y método: Se definió como paciente trasladado, cualquier paciente que estuvo hospitalizado o que haya recibido atención en un Servicio de Urgencia de cualquier centro asistencial y desde el cual fue trasladado a CLC. Se analizó el 100% de las muestras estudiadas de pacientes trasladados sujetos a búsqueda activa de MOMR en el período entre julio de 2007 y diciembre de 2012.

Resultados: En los años estudiados la tasa de positividad para MOMR osciló entre 16,4% y 9,8%. La distribución por MOMR, para el conjunto de los años en estudio, fue

la siguiente: SAMR un 20-25%; ERV, entre 35 y 49% y; B Gram negativos un 38-60%. Por otro lado, la sensibilidad del sistema de vigilancia evaluada durante el primer semestre de 2010 fue de un 91% para aislamiento y de un 93% para los cultivos. En base a los resultados obtenidos durante primer semestre de 2011 de características de pacientes colonizados, se estableció el 2012 un algoritmo que considera: centro de origen, edad, tiempo de permanencia en centro de origen y unidad de destino, para definir la necesidad de dejar o no a un paciente trasladado con medidas de aislamiento. Esto permite realizar una acción más racional y costo-efectiva para el control de MOMR en nuestro establecimiento, reduciendo la carga de aislamientos y cultivos en un 20%.

Palabras clave: Infecciones nosocomiales, microorganismos multiresistentes, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina, bacilos Gram negativo multirresistentes, control de infecciones, sistema de vigilancia intrahospitalario.

SUMMARY

Healthcare Associated Infections (HAI) by multidrugresistant microorganisms (MDRO), are nosocomial infections difficult to eradicate. The internationally accepted forms of

management are: rational use of antimicrobials, and isolation of cases detected. To identify cases, CLC performs three types of monitorization: a) search for rectal colonization with VRE, as national legislation; b) From July 2007, actively seeks these microorganisms in patients transferred from another medical center, by nasal and rectal culture at entry; and c) laboratory active surveillance reporting MDROs found in clinical samples as critical value by telephone. When an MDRO was present in any of the three types of surveillance, contact isolation measures were established. The aim of this study is to assess the colonization status with MDRO in patients transferred from another medical center by nasal and rectal culture. *Material and methods:* We defined as transferred patient, any patient who had been hospitalized or has received attention in any health center and has been transferred to CLC. The total of transferred patients in the period July 2007 to June 2012 were analyzed. *Results:* In the years studied, the rate of positivity for MDRO of patients transferred from another institution ranged between 16.4% and 9.8%. The proportion of MDRO for all the years of study was: 20-25% MRSA, 35-49% VRE, and 38-60% Gram negative bacilli. Furthermore, the sensitivity of the surveillance system evaluated during the first half of 2010 stood at 91% for isolation, and 93% for culture. Based on the results obtained, we defined in 2012 an algorithm that considered: center of origin, age, time spent in center of origin and destination to determine the need to leave or not a patient transferred on isolation measures. This allows for a more rational action and control MDRO in our establishment, reducing the burden of isolation and cultures by 20%.

Key words: Nosocomial infections, multiresistant microorganisms, methicillin resistant staphylococcus, vancomycin resistant enterococci, multidrug resistant bacilli, infection control, surveillance system.

INTRODUCCIÓN

Las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS) por microorganismos multirresistentes (MOMR), es una realidad cada vez más frecuente en las instituciones hospitalarias (oscilando entre 20% de *E. coli* BLEE+ en pacientes hospitalizados, hasta un 75% de *E. faecium* resistentes a Vancomicina en pacientes de Unidades Críticas) (1). Lo anterior constituye un desafío para el manejo antimicrobiano así como para los equipos de Prevención y Control de Infecciones, ya que de no ser detectados a tiempo pueden generar brotes intrahospitalarios con consecuencias económicas y de morbimortalidad no deseados (2-4). Se ha estimado que al menos un 70% de las bacterias que causan una IAAS son resistentes a uno o más antimicrobianos utilizados habitualmente para su tratamiento (5). Entre éstas, las que presentan mayor relevancia, tanto por su frecuencia como por su patogenicidad, se encuentran:

- 1) *Enterococcus spp.* resistente a Vancomicina (ERV);
- 2) *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (SAMR);
- 3) Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (blee+) y en el último tiempo también productoras de carbapenemasas.
- 4) bacilos Gram negativos no fermentadores (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, etc.), multirresistentes y pan-resistentes (MR) (6-9). Por otra parte, existe evidencia de que el estado de portación previo por un MOMR, favorece el desarrollo posterior de un cuadro infeccioso propiamente tal por ese MOMR (4-6).

Las formas internacionalmente aceptadas para controlar la presencia de estos microorganismos y evitar su diseminación incluyen, por un lado, el uso racional de antimicrobianos y por otro, el aislamiento de los casos que son detectados como portadores o infectados, ya sea por vigilancia activa o cultivos clínicos (10-13). En 2006, CDC publicó recomendaciones para el manejo de MOMR en pacientes hospitalizados, las cuales consideran como elemento central la realización de cultivo de vigilancia a los pacientes que provengan de otra institución, manteniéndolos en aislamiento de contacto hasta que se descarte su estado de portador (14-17).

Considerando los antecedentes expuestos y con el objetivo de detectar pacientes que estén colonizados o infectados por MOMR, en Clínica las Condes se realiza desde julio de 2007 la búsqueda activa de éstos en pacientes trasladados desde otro centro asistencial, mediante cultivo nasal y cultivo rectal al momento del ingreso.

A continuación se presenta la metodología utilizada para realizar vigilancia activa y los resultados obtenidos desde el inicio del programa en julio de 2007.

MATERIAL Y MÉTODO

a) Se definió como paciente trasladado, cualquier paciente que estuvo hospitalizado o haya recibido atención en un Servicio de Urgencia de cualquier centro asistencial y que desde ese centro asistencial haya sido trasladado a CLC.

b) El paciente trasladado queda con medidas de aislamiento de contacto en la unidad donde ingresa y se obtienen muestras nasal y rectal, que son enviadas al laboratorio de microbiología para cultivo y estudio de susceptibilidad.

c) Las muestras, una vez ingresadas al laboratorio, son estudiadas mediante inoculación de tórula en Agar sangre, Agar McConkey y Agar Cromógeno VRE. La identificación de microorganismos recuperados en estos medios, se realiza mediante pruebas bioquímicas convencionales o tarjeta de identificación Vitek 2 Compact. El estudio de susceptibilidad se realiza mediante difusión en disco (Kirby-Bauer), E-test o tarjeta AST Vitek2 Compact, según protocolos establecidos en la institución, para

cada microorganismo identificado. La detección de betalactamasas de espectro extendido se realiza mediante método de doble difusión en disco, según recomendaciones de CLSI. Desde 2012 se realiza además *screening* de carbapenemasas, mediante la incorporación de disco de Ertapenem en el estudio de susceptibilidad de enterobacterias.

d) Se definió como MOMR en vigilancia: ERV (*Enterococcus spp.* resistente a Vancomicina), SAMR (*Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina), Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro expandido (principalmente *K.pneumoniae*, *E.coli* y *Proteus spp.* BLEE+), y Bacilos No Fermentadores (BNF) con resistencia a tres o más grupos de antimicrobianos con efectividad comprobada contra ese BNF. Para efectos de análisis, se sumó las enterobacterias BLEE+ y los BNF Multirresistentes en un solo grupo, ya que ambos tipos de bacterias corresponden a Bacilos Gram Negativo Multirresistentes(BGN MR).

e) Frente a la detección de un MOMR en cualquiera de las muestras procesadas, se mantienen las medidas de aislamiento de contacto durante toda la hospitalización.

f) Se analizó el 100% de las muestras estudiadas de pacientes trasladados sujetos a búsqueda activa de MOMR en el período comprendido entre julio de 2007 y diciembre de 2012.

g) Con el objeto de evaluar la sensibilidad de esta vigilancia, durante el primer semestre de 2010 y de 2011, se revisaron los registros del 100% de los traslados buscando:

1. La existencia de aislamiento al ingreso.
2. La toma de cultivos de acuerdo al protocolo.

h) Posteriormente, durante el primer semestre de 2011 se evaluó la correlación entre positividad de cultivos y: tipo de establecimiento de procedencia (público o privado); grupo etario (adulto, pediátrico, Recién Nacido); tiempo de permanencia en centro de procedencia (mayor o menor a 24 hrs.); y tipo de unidad a la que viene destinado (unidad crítica o no crítica), con el objetivo de definir con mayor precisión los criterios para dejar o no con medidas de aislamiento a un paciente trasladado, al momento de su ingreso en CLC.

i) Solamente se determinó la frecuencia de portación o colonización, expresado en porcentaje del total de pacientes estudiados para cada grupo, sin realizar análisis de significancia estadística de las diferencias observadas.

RESULTADOS

- Entre 2007 y 2012 el número de pacientes trasladados aumentó progresivamente y la positividad para MOMR de los pacientes trasladados desde otra institución osciló entre 9,8% y 16,61% (gráficos 1 y 2).
- El cumplimiento del programa de aislamiento de pacientes traslada-

dos desde otra institución y cultivos de vigilancia activa, evaluado en 2010 y 2011, fue de 93% y 90% respectivamente.

- La distribución por MOMR para el conjunto de los años en estudio fue: SAMR 20 a 25%, ERV 35 a 49% y Gram negativos MR 38 a 60% (tabla 1 y gráfico 3).

- Existe un porcentaje de pacientes (hasta 26% de los pacientes colonizados), que vienen colonizados con más de un MOMR, en su mayoría incluye un bacilo Gram negativo MR. Esta información está disponible sólo desde 2011.

GRÁFICO 1. NÚMERO DE PACIENTES TRASLADADOS Y COLONIZADOS POR UNO O MÁS MOMR, POR AÑO ENTRE 2007 Y 2012

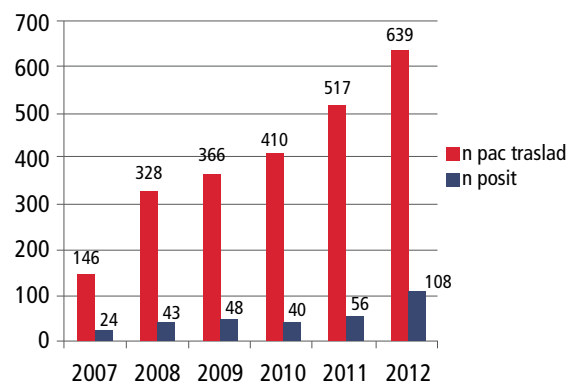


GRÁFICO 2. PORCENTAJE DE PACIENTES COLONIZADOS DETECTADOS CON UNO MÁS MOMR. 2007-2012

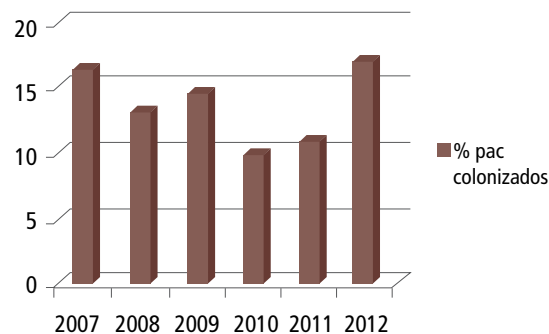
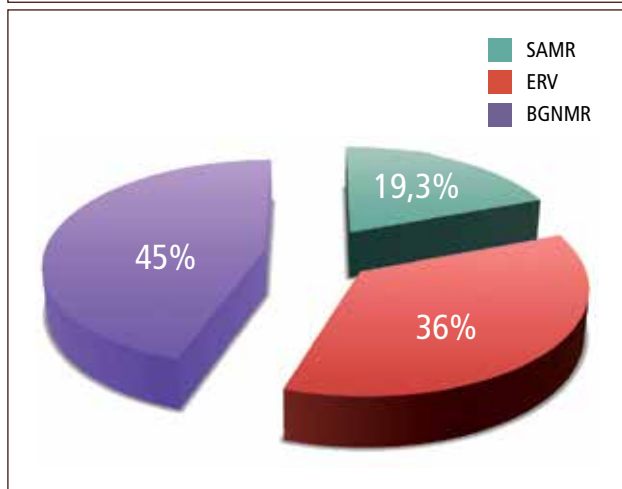


TABLA 1. DISTRIBUCIÓN MOMR ENCONTRADOS EN PACIENTES TRASLADADOS ENTRE 2007 Y 2012

Año	SAMR	ERV	BGNMR	mixto
2007	7	3	14	
2008	17	13	13	
2009	7	18	11	
2010	3	18	24	
2011	15	25	32	13 (23%)*
2012	21	54	68	30 (28%)*

* En 85 - 90% casos mixtos, hay al menos un BGNMR.

GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL MOMR ENCONTRADOS EN PACIENTES TRASLADADOS ENTRE 2007 Y 2012



• Se analizó las características y factores asociados del 100% de pacientes que venían trasladados desde otra institución e ingresaron a CLC, entre enero y agosto de 2011 (359 pacientes consecutivos), obteniéndose los siguientes resultados (tablas 2, 3, 4 y 5):

a) En relación a grupo etario, los adultos trasladados presentan un porcentaje de colonización por MOMR más alto que los niños y que los Recién Nacidos (12,4%; 3,7%; y 6,3% respectivamente) (Tabla 2).

b) En cuanto a tipo de Servicio al que llegan (UTI o no UTI), los pacientes de Unidades Críticas presentan mayor grado de colonización (adultos 16,8% y niños 5,9 %) (Tabla 2).

c) No se observa diferencia entre pacientes provenientes de regiones y de Región Metropolitana. Los pacientes que vienen del extranjero presentan mayor porcentaje de colonización (tabla 3).

d) Se observa que pacientes provenientes de centros privados en general presentan porcentaje de colonización menor que los provenientes del sistema público de salud (1,4% vs 12,4%) (tabla 3).

e) A mayor tiempo de permanencia en el centro de origen, mayor probabilidad de estar colonizado por un MOMR, con cero casos detectados en pacientes que permanecieron menos de 24 hrs. en el centro de origen (tabla 4 y 5).

• Según los resultados obtenidos en 2011, se creó un algoritmo que considera centro de origen y tiempo de permanencia en él, edad y unidad de destino para definir la necesidad de aislamiento (tabla 6).

TABLA 2. RELACIÓN ENTRE GRUPO ETARIO Y TIPO DE SERVICIO Y POSITIVIDAD

GRUPO ETARIO Y TIPO DE UNIDAD	% CUMPL	% POSIT
Adulto	95	12,4
Adulto UTI	97,1	16,8
Ped	91,6	3,7
Ped UTI	97,1	5,9
Neo	86,5	6,3

TABLA 3. RELACIÓN ENTRE TIPO DE CENTRO DE PROCEDENCIA Y POSITIVIDAD

PROCEDENCIA	% CUMPL	% POSIT
Regiones	88	10,5
RM	92	9,3
Extranjero	100	16,7
Público	93	12,4
Privado	87,5	1,4
Institucional	67	25

TABLA 4. RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE PERMANENCIA EN CENTRO DE ORIGEN Y POSITIVIDAD EN PACIENTES ADULTOS

ADULTOS	N°	% CUMPL	% COLONIZADOS
Menos de 24 hrs	61	95,1	0
1-7 d	73	97,3	11,3
8-15 d	12	100	50
16-30	7	100	57,1
>30 ds	2	100	50

TABLA 5. RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE PERMANENCIA EN CENTRO DE ORIGEN Y POSITIVIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

ADULTOS	N°	% CUMPL	% COLONIZADOS
Menos de 24 hrs	58	89,7	0
1-7 d	41	95,1	5,1
8-15 d	4	100	0
16-30	2	100	50
>30 ds	1	100	100

TABLA 6. ALGORITMO A SEGUIR PARA AISLAMIENTO Y CULTIVOS DE VIGILANCIA EN PACIENTES TRASLADADOS DESDE OTRA INSTITUCIÓN, AL INGRESO EN CLC

Servicio de Origen	ADULTOS				NIÑOS				RECIEN NACIDOS													
	Público		Privado		Público		Privado		Público		Privado											
Servicio de destino	CPC y Cevim	MQ y Mater	CPC y CEVIM	MQ y Mater	UTI	no UTI	UTI	no UTI	UTI	no UTI	UTI	no UTI										
Tiempo de permanencia en origen	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d	<1d	≥1d
¿Debe quedar en aislamiento?	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	si	si	si	si	no	no	no	no

COMENTARIOS

• Los pacientes que llegan trasladados desde otras instituciones son fuente de contagio de MOMR, ya que uno de cada siete llega colonizado, siendo potencial generador de brote. La distribución por MOMR fue para el conjunto de los años en estudio de: SAMR un 20-25%, ERV, entre 35 y 49% y de B Gram negativos osciló entre 38-60%. Hay un porcentaje de pacientes (hasta 26%) que vienen colonizados con más de un MOMR. En más del 90% de los casos de colonización mixta, hay un bacilo gram negativo involucrado. Esto está descrito en la literatura (18,19).

• Por otro lado, la sensibilidad del sistema de vigilancia evaluada durante el primer semestre 2010 y 2011 fue de 93 y 90 % respectivamente.

• En base a los resultados obtenidos durante el primer semestre de 2011 de características de pacientes colonizados, se estableció en 2012 un algoritmo

que considera: centro de origen, edad, tiempo de permanencia en centro de origen y unidad de destino, para definir la necesidad de dejar o no a un paciente trasladado con medidas de aislamiento. Esto permite realizar una acción más racional y costo-efectiva para el control de MOMR en nuestro establecimiento, reduciendo la carga de aislamientos y cultivos en un 20%.

• Cabe destacar que no se encontró diferencia entre pacientes provenientes de regiones y de Región Metropolitana, pero sí hubo una diferencia de casi diez veces entre el porcentaje de colonización observado en pacientes provenientes del sistema público al compararlo con el sistema privado. Esto muy posiblemente refleja la disponibilidad de recursos para implementar medidas de aislamiento en las diferentes realidades del país.

• Llama la atención que en el grupo de pacientes analizados, ningún paciente que haya permanecido menos de 24 hrs. en el centro de origen

venía colonizado con algún MOMR, y como era de esperar, a mayor número de días de permanencia en el centro de origen, se observó mayor frecuencia de colonización. Sin embargo, con posterioridad al estudio, se han encontrado en forma aislada en nuestra institución, casos de pacientes que habiendo permanecido menos de 24 hrs. en el centro de origen, llegaron colonizados con MOMR. Existe evidencia en la literatura respecto de la mayor probabilidad de estar colonizado, a mayor tiempo de permanencia en un centro asistencial (20).

- Los ERV vigilados de acuerdo a la normativa del Minsal (vigilancia activa de ERV mensual en pacientes de unidades críticas con más de cinco días de hospitalización), representan solo el 36,6% de los MOMR generadores de Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria. Los bacilos Gram negativos multirresistentes también constituyeron un posible riesgo que

conviene seguir vigilando, ya que un 45 % de los pacientes trasladados que llegaron colonizados, vinieron con uno de estos microorganismos MR.

- La mayor parte de las publicaciones y del desarrollo tecnológico para detectar pacientes colonizados (mediante técnicas de biología molecular), están orientados a cocáceas Gram positivo (ya sea ERV o SAMR), posiblemente debido a una mayor dificultad para detectar multirresistencia en Gram negativos comparado con la detección de una sola resistencia (vancomicina o metilicina, según sea el caso).
- Por último, como Comité de Prevención y Control de IAAS, consideramos que es necesario avanzar como país en el estudio de otros MOMR, y no focalizarse exclusivamente en las bacterias Gram positivas como se ha hecho hasta ahora (21).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva F, Cifuentes M, Pinto ME. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Rev Chil Infectol* 2011; 28(1):19-27.
2. Maragakis L. Recognition and Prevention of Multidrug-resistant Gram Neagative Bacteria in the Intensive Care unit. *Crit Care Med* 2010 vol 38 (8): S345-352.
3. Khan AS, Dancer SJ, Humphreys H. Priorities in the Prevention and Control of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in Hospitals. *J Hosp infect.* 2012. 82: 85-93.
4. Huskins WC, Huckabee Ch, O'Grady N, Murray P, Kopetskie H, et al. Intervention to Reduce transmisión de resistant bacteria in Intensive Care. *NEJM* 2011 364 (5):1407-1418.
5. Marschall J, Agniel D, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK. Gram negative bacteraemia in non -ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J antimicrob Chemother.* 2008;61:1376-83.
6. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandenbroucke-graals CM, Meester MH, et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in The Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect.* 2004;56:321-5.
7. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, Tarabela J. Surveillance cultures and duration of carriage of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J of Clin Microbiol* May 2007: 1551-1555.
8. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infect Dis.* 2011, Vol 17 (10): 1791-1799.
9. Magiorakos A, srinivasan A, carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. Multidrug-resistant, Extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an International expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and infection.* 2011, 1-14.
10. McGinagle KL, Gourlay ML, Buchanan IB. The Use of Active surveillance cultures in adult Intensive Care Units to reduce Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*- Related Morbidity, Mortality and costs: a systematic review. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 1717-1725.
11. Santos RP, Mayo TW, Siegel JD. Active Surveillance Cultures and Contact Precautions for Control of Multidrug-Resistant Organisms: Ethical Considerations. *Clinical infectious Diseases* 2008; 47:110-6.
12. Jansen WTM, VandrBruggenJT, Verhoef J, FluitAC. Bacterial resistance: a sensitive issue. Complexity of the challenge and containment strategy in Europe. *Drug Resistance Updates.* 2006; 9: 123-33.
13. Backman C, Taylor G, Sales A, Marck PB. An integrative review of infection prevention and control programs for multidrug resistant organisms in acute care hospitals: a socio-ecological perspective. *Am J Infect Control.* 2011; 39:368-78.
14. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Management of Multidrug-resistant Organisms in Healthcare settings, 2006. *Am J infect Control* 2007;35 (suppl 2):S165-93.
15. Pogorzelska M, Stone, PW, Larson EL. Wide variation in adoption of screening and infection control interventions for multidrug-resistant organisms: a national study. *Am J Infect control.* 2012 October: 40(8):696-700.
16. Harris D, Mc Gregor J, Furuno J. What Infection Control Interventions should be Undertaken to control Multidrug resistant gram negative bacteria? *CID* 2006;43:S57-S61.
17. Strausbaugh L, Siegel JD; Weinstein RA. Preventing Transmission of Multidrug Resistant Bacteria in Health care Settings: a Tale of Two guidelines. *CID* 2006: 42:828-835.
18. Ofallon E, Gautam S, D'Agata E. Colonization with multidrug-resistant gram negative bacteria: prolonged Duration and Frequent Co colonization. *CID* 2009. 48:1375-81.
19. Snyder G, Ofallon E, Dágata E. co-colonization with multiple different species of multidrug resistant gram-negative bacteria. *Am J Infect Control* 2011, 1-5.
20. Buke C, Armand-Lefevre L, Iolom I, Guerinet W, et al. Epidemiology of Multidrug-resistant Bacteria in Patients with long hospital stays. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, 28:1255-1260.
21. Calfee D, Salgado D, Classen D, arias K, Podgorny K, et al. Strategies to Prevent transmisión of methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Acute Care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29:S62-S80.
21. Norma Minsal ERV. Circular 4C del año 2000: Vigilancia, Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias por Enterococos Resistentes a Vancomicina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

ETIOLOGÍA Y MANEJO DE LA GASTROENTERITIS AGUDA INFECCIOSA EN NIÑOS Y ADULTOS

ETIOLOGY AND MANAGEMENT OF ACUTE INFECTIOUS GASTROENTERITIS IN CHILDREN AND ADULTS

DRA. YALDA LUCERO A. (1)

1. Gastroenteróloga Infantil. Profesora Asistente. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente-Hospital Luis Calvo Mackenna. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: ylucero@med.uchile.cl

RESUMEN

La Gastroenteritis Aguda (GEA) infecciosa es una patología frecuente y de alto impacto, especialmente en niños menores de cinco años y adultos mayores. En nuestro medio, la causa más frecuente es viral (rotavirus y norovirus) seguido de Salmonella, Shigella, E.coli diarreogénicas y Campylobacter. Habitualmente son cuadros autolimitados que no requieren estudio de laboratorio específico y cuyo manejo debe centrarse en la reposición hidro-electrolítica de acuerdo al grado de deshidratación. Existe evidencia sobre beneficio sintomático del uso de probióticos (Lactobacillus GG y S.boulardii); racecadotril en cuanto a la diarrea; y ondasetrón para los vómitos. En caso de sospecha de agente invasor (bacteria o parásito) debe realizarse un estudio etiológico e iniciar terapia antimicrobiana de acuerdo al microorganismo identificado. La prevención de contagio mediante medidas de saneamiento y adecuada manipulación de agua y alimentos es fundamental. Actualmente se dispone de vacunas efectivas contra algunos de los agentes involucrados (ej. rotavirus), que deben recomendarse en grupos de riesgo.

Palabras clave: Diarrea, gastroenteritis aguda, disentería, enfermedad transmitida por alimentos.

SUMMARY

Acute infectious gastroenteritis (AIGE) is a frequent and high burden disease, especially in children less than five years and

elder patients. In Chile, it predominates viral etiology (rotavirus and norovirus), followed by Salmonella, Shigella, diarrheogenic E. coli and Campylobacter. Most of AIGE episodes are self-limited, do not need laboratory workup and their management must be centered on hydroelectrolytic restitution according to dehydration severity. Evidence suggests symptomatic benefit of the use of probiotics (Lactobacillus GG and S. boulardii) and racecadotril for diarrhea and ondasetron for vomits. Etiologic study is indicated whenever an invading agent (bacterium or parasite) is suspected and antimicrobial therapy should be directed against the identified pathogen. Prevention by environmental sanitation measures and appropriate water and food manipulation is crucial for control of AIGE. Currently effective vaccines against some of the agents involved in AIGE (ej. rotavirus) are available and should be recommended in high risk groups.

Key words: Diarrhea, dysentery, gastroenteritis, foodborne diseases.

DEFINICIÓN E IMPACTO DE LA GASTROENTERITIS AGUDA INFECCIOSA

Se define Gastroenteritis Aguda (GEA) como aquel cuadro de menos de dos semanas de evolución caracterizado por diarrea (deposiciones de menor consistencia y mayor frecuencia que la habitual; operacionalmente se define como ≥ 3 deposiciones anormales en 24 hrs.), que puede o no ir acompañado de vómitos, dolor abdominal y/o fiebre (1).

Si bien en los últimos 30 años la mortalidad por GEA Infecciosa (GEAI) ha disminuido significativamente producto de mejorías en las condiciones sanitarias, nutricionales y terapia de rehidratación, en la actualidad esta entidad sigue siendo causa importante de morbilidad. Este impacto es particularmente relevante en los extremos de la vida. Se estima que cada año ocurren alrededor de 1.700 millones de episodios de GEAI y 700 mil muertes por esta causa en niños menores de cinco años a nivel mundial (2). De éstos, la mayoría se presentan en lactantes de países en vías de desarrollo, grupo en el cual aún representa la segunda causa de muerte infecciosa (3, 4). En adultos, la mayor incidencia y severidad de GEAI se presenta en adultos mayores institucionalizados; en este contexto puede producir deshidratación severa, insuficiencia renal y eventualmente la muerte (5). En niños mayores y adulto medio, la relevancia de la GEAI está dada principalmente por la pérdida de funcionalidad transitoria y ausentismo escolar/laboral.

ETIOLOGÍA DE LA GASTROENTERITIS AGUDA INFECCIOSA EN NIÑOS Y ADULTOS

Existe una diversidad de bacterias, virus y parásitos que puede causar GEAI (1,6). Los agentes más frecuentemente involucrados varían de acuerdo a las condiciones socioeconómicas y sanitarias de la región y con la edad del paciente (6,7). En países con mejores condiciones sanitarias, como sería el caso de Chile, tiende a predominar la etiología viral, mientras que las bacterias y parásitos son más frecuentes en zonas

menos desarrolladas (1,6). Las variaciones por edad se explicarían por los cambios en hábitos alimentarios y conductas (fuente de contagio), adquisición de respuesta inmune efectiva y presencia de co-morbilidades. En aproximadamente 45-60% de los casos no es posible identificar el agente infeccioso responsable (1).

En la tabla 1 se muestran los agentes más frecuentes según grupo etario y según presentación clínica (diarrea acuosa vs disentería) (1, 6 - 9). En la tabla 2 se resumen los principales elementos epidemiológicos y clínicos que orientan a la sospecha de cada agente (10 - 22).

De acuerdo a la información disponible en nuestro país, podemos decir que Rotavirus y Norovirus son la principal causa de GEAI endémica en niños menores de cinco años (10, 23); en niños mayores y adultos *Escherichia coli* diarreogénica, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Campylobacter jejuni* y *Norovirus* serían las causas más frecuentes (24, 25); en adultos mayores se agrega a estas causas *Clostridium difficile* (26, 27).

En situación de brote de GEA, los agentes más frecuentes son Norovirus y *Salmonella sp.*, independiente de la edad (24). *Vibrio cholerae* es causa frecuente de diarrea aguda severa en países en vías de desarrollo sin embargo, en Chile se ha logrado controlar muy eficientemente la transmisión de este agente. No se han observado brotes desde 1998 y sólo ocasionalmente se reportan casos importados desde zonas endémicas (28).

TABLA 1. AGENTES MÁS FRECUENTES DE GASTROENTERITIS AGUDA INFECCIOSA SEGÚN GRUPO ETARIO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA (1, 6-9)*

	DIARREA ACUOSA			DISENTERÍA		
	Niños <5 años	Niños mayores y adultos	Adultos mayores	Niños <5 años	Niños mayores y adultos	Adultos mayores
VIRUS	Rotavirus Norovirus Sapovirus Adenovirus entéricos Astrovirus	Norovirus Rotavirus	Norovirus	--	--	--
BACTERIAS	EPEC† EPEC‡ <i>Salmonella sp.</i> <i>Shigella sp.</i> <i>V. cholerae</i>	ETEC¶ Salmonella sp. <i>Shigella sp.</i> <i>Campylobacter sp.</i> EPEC† <i>Vibrio cholerae</i> <i>Clostridium difficile</i>	ETEC¶ EPEC† Clostridium difficile <i>Salmonella sp.</i> <i>Shigella sp.</i> <i>Vibrio cholerae</i>	Shigella sp. EHEC‡ <i>Salmonella sp.</i> <i>Campylobacter sp.</i>	<i>Shigella sp.</i> <i>Salmonella sp.</i> <i>Campylobacter sp.</i> EHEC (STEC)‡ <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Clostridium difficile</i>	Clostridium difficile <i>Salmonella sp.</i> <i>Shigella sp.</i> <i>Campylobacter sp.</i> EHEC‡ <i>Yersinia enterocolitica</i>
PARÁSITOS	Cryptosporidium sp. <i>Giardia intestinalis</i>	<i>Giardia intestinalis</i> <i>Cryptosporidium sp.</i>	<i>Giardia intestinalis</i> <i>Cryptosporidium sp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>

* Los agentes se presentan en orden de frecuencia y los más frecuentes se expresan con fuente de mayor tamaño y en negrita.

¶ ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigénica.

† EPEC: *Escherichia coli* enteropatógena.

‡ EHEC (STEC): *Escherichia coli* enterohemorrágica (*E. coli* productora de Shiga-toxina).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS AGENTES MÁS FRECUENTES DE GASTROENTERITIS AGUDA (GEA)

ETIOLOGÍA	EPIDEMIOLOGÍA	PRESENTACIÓN CLÍNICA
VIRUS: Rotavirus	Causa más frecuente de GEA severa en niños < 5 años. Responsable de 20-40% de las hospitalizaciones por GEA en este grupo (10-12).	Incuba 1-3 días; se presenta con fiebre, vómitos y diarrea acuosa que habitualmente dura 3-7 días (12).
Norovirus	Causa más frecuente de brotes de GEA, puede afectar todas las edades. Se asocia a 10-20% de las GEA que requieren hospitalización en niños <5 años (10, 13).	Incuba 12-48 hrs.; se presenta con vómitos y diarrea que habitualmente duran 2-5 días; ocasionalmente fiebre (10).
BACTERIAS: Shigella spp.	Causa más frecuente de disentería en niños <5 años de países en desarrollo (14).	Incuba 12-48 hrs. Fiebre alta, anorexia, náuseas, dolor abdominal y diarrea (acuosa y/o disintérica)(15). Ocasionalmente puede asociarse a encefalopatía y convulsiones.
Salmonella spp.	Zoonosis. Causa frecuente de brotes de GEA asociada a alimentos. La variante <i>S. enteritidis</i> es la más frecuente (16). Alta frecuencia de resistencia a antibióticos.	Incuba 6-72 hrs; luego comienzo agudo. Fiebre, dolor abdominal y diarrea (habitualmente acuosa y autolimitada). La disentería es menos frecuente que en <i>Shigella</i> y <i>ECEH</i> . Puede asociarse a enfermedad invasora en inmunocomprometidos (58).
Escherichia coli diarreogénica	En conjunto representan 15-30% de las GEA que requieren hospitalización. Actualmente se reconocen 6 patotipos: ECET, ECEP, ECEH, ECEA, ECEI, ECAD. La frecuencia de cada uno varía de acuerdo a la región (17, 18).	La mayoría de los patotipos se asocia a diarrea acuosa, que puede llegar a ser severa, asociada a vómitos. ECEH puede producir diarrea con sangre y eventualmente desencadenar síndrome hemolítico urémico (17).
Campylobacter spp.	Zoonosis. Mayor frecuencia en países desarrollados (5-20% de GEA hospitalizados) que en vías de desarrollo. La especie más frecuente es <i>C. jejuni</i> , seguida por <i>C. coli</i> (19).	Incuba 1-7 días. Puede producir diarrea acuosa o disentería. Puede asociarse a compromiso sistémico, fiebre e intenso dolor abdominal (puede confundirse con apendicitis aguda). Posteriormente puede desencadenar Síndrome de <i>Guillan Barré</i> .
Clostridium difficile	Causa frecuente de brotes de GEA en hospitales y asilos, afectando especialmente a adultos mayores, inmunosuprimidos y pacientes tratados recientemente con antibióticos de amplio espectro. En los últimos años ha emergido una variante denominada "hipervirulenta" (NAP1/BI/027) que se asocia a brotes de GEA severa (20, 21).	Se asocia a diarrea acuosa o disentería, eventualmente podrían aparecer pseudomembranas en las deposiciones. En pacientes debilitados puede dar fiebre y deshidratación severa (21).
PARÁSITOS: Cryptosporidium parvum	Zoonosis, transmisión por consumo de agua y alimentos contaminados. 3-20% de diarrea aguda en <5 años de países en desarrollo. Frecuente en inmunosuprimidos (22).	Incuba 3-12 días; luego comienzo agudo de diarrea acuosa que puede ser profusa, fiebre, vómitos y dolor abdominal. Duración habitual de la diarrea 7-10 días, puede prolongarse hasta un mes. Diarrea crónica en inmunosuprimidos (22).

ECET: *E.coli* enterotoxigénica; ECEP: *E.coli* enteropatógena; ECEH: *E.coli* enterohemorrágica; ECEA: *E.coli* enteroagregativa; ECEI: *E.coli* enteroinvasora; ECAD: *E.coli* de adherencia difusa.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

En la evaluación inicial es necesario determinar tres puntos principales:

- 1) Confirmar que estamos frente a un cuadro de GEA (y que no es un cuadro crónico o una infección extradigestiva).
- 2) Determinar su severidad (grado de deshidratación) y posibles complicaciones.
- 3) Distinguir la causa más probable.

Respecto al primer punto, debemos recordar que se habla de GEA cuando el cuadro tiene una duración menor a dos semanas, gastroenteritis

prolongada cuando dura entre dos y cuatro semanas y crónica cuando dura más de cuatro semanas. Las causas más frecuentes difieren entre estas tres entidades. Especialmente en lactantes y ancianos deben buscarse elementos que sugieran una infección extra-intestinal como causa indirecta de la diarrea aguda y/o vómitos, como son otitis media aguda (particularmente en lactantes), neumonía e infección urinaria.

En relación a la severidad, es importante evaluar el inicio, la frecuencia, la cantidad y las características de los vómitos y la diarrea, evaluar la ingesta reciente de líquidos e identificar signos de deshidratación. Las

recomendaciones internacionales actuales proponen un manejo individualizado de la GEA de acuerdo al grado de deshidratación (29, 30); de ahí la importancia de determinarlo de la manera más precisa posible. En niños, el patrón de oro es la determinación del porcentaje de pérdida de peso. Sin embargo, habitualmente no se encuentra disponible un valor de peso cercano al inicio del episodio de diarrea. Si se tiene la información de la última curva de peso-para-edad del niño, podría extrapolarse el peso actual para usarlo como referencia (30, 31). En caso contrario, deben buscarse en el examen físico signos de deshidratación (tabla 3) y complicaciones. Deben evaluarse temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, tiempo de llene capilar, turgencia de la piel (pliegue cutáneo), nivel de fontanela anterior, hidratación de mucosas (ocular y bucal) y estado mental. Estudios dirigidos a relacionar la presencia de signos clínicos con el peso después de lograr la rehidratación, indican que los primeros signos de deshidratación recién son evidentes cuando la pérdida de peso alcanza el 3-4%. En la medida que la deshidratación aumenta en severidad, se incrementa también el número de hallazgos al examen físico; el compromiso hemodinámico es un signo tardío que se hace evidente sólo después pérdidas de fluidos >10% (30, 32). De acuerdo a las guías internacionales más recientes para manejo de GAE (*European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, ESPGHAN; *Center for Disease Control and Prevention*, CDC) se distinguen tres categorías de severidad: **deshidratación mínima o ausente** (con <3% de pérdida de peso), **deshidratación leve a moderada** (3-9% de pérdida de peso) y

deshidratación severa (>9% pérdida de peso) (30, 31). La tabla 3 resume los hallazgos principales que caracterizan cada nivel de deshidratación. La presencia de sólo un signo de deshidratación severa es suficiente para ser asignado a esa categoría y dos o más signos de deshidratación leve a moderada son necesarios para ser clasificado en ese grupo (30, 31). En un análisis sistemático sobre la exactitud de los signos clínicos para detectar deshidratación por GEA en niños menores de cinco años, la presencia de llene capilar enlentecido, pliegue cutáneo enlentecido y un patrón respiratorio anormal se relacionan con alta probabilidad con una pérdida de peso >5%, con un *likelihood* ratio positivo (LR+) de 4,1, 2,5 y 2,0 respectivamente (33). La presencia de deshidratación severa constituye un factor de riesgo de complicaciones y muerte por GEA y por ende, exige un manejo más agresivo (30).

Deben descartarse condiciones asociadas que puedan aumentar el riesgo de deshidratación o complicaciones, como son desnutrición, prematuridad, inmunodeficiencia, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal (30). En niños y ancianos no autovalentes debe explorarse la capacidad de los cuidadores para proporcionar el apoyo adecuado en casa, especialmente la administración de líquidos y la facilidad para acceder a control médico en caso de ser necesario (30).

También debe explorarse la presencia de síntomas asociados que pudieran necesitar un manejo específico, incluyendo fiebre, vómitos y dolor abdominal.

TABLA 3. EVALUACIÓN CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD DE DESHIDRATACIÓN EN NIÑOS CON GASTROENTERITIS AGUDA (30, 31)

	Deshidratación mínima o ausente (<3% de pérdida de peso)	Deshidratación leve a moderada (3-9% de pérdida de peso)	Deshidratación severa (>9% de pérdida de peso)
Estado mental	Bien, alerta	Normal, fatigado o inquieto, irritable	Letárgico, nivel de conciencia disminuida
Sed	Bebe normalmente, podría rechazar líquidos	Sediento, avidez por los líquidos	Bebe con dificultad, incapaz de beber
Frecuencia cardíaca	Normal	Normal a aumentada	Taquicardia, bradicardia en los casos más severos
Calidad del pulso	Normal	Normal a disminuido	Débil, filiforme o no palpable
Patrón respiratorio	Normal	Normal a rápido	Profundo
Ojos	Normal	Levemente hundidos	Profundamente hundidos
Lágrimas	Presentes	Disminuidas	Ausentes
Boca y lengua	Húmedas	Secas	Agrietadas
Pliegue cutáneo	Recuperación instantánea	Recuperación en <2 segundos	Recuperación en >2 segundos
Llene capilar	Normal	Prolongado	Prolongado, mínimo
Extremidades	Tibias	Frías	Frías, moteadas, cianóticas
Flujo urinario	Normal a disminuido	Disminuido	Mínimo

Finalmente debe abordarse la búsqueda de etiología, particularmente de causas que requieran tratamiento o control epidemiológico específico. Deben buscarse posibles causas no infecciosas de diarrea aguda como fármacos e intolerancias a alimentos. Frente a la sospecha de causa infecciosa debe interrogarse respecto a la presencia de sangre, mucosidad y/o pus en las deposiciones (disentería) o fiebre alta que orienten a una causa bacteriana o parasitaria probablemente invasora. Debe interrogarse respecto a contacto con otros individuos que hayan presentado un cuadro similar (en la casa, jardín infantil, colegio, o lugar de trabajo), la identificación de una fuente potencial de infección (agua o alimento), viajes a países extranjeros, y las vacunas recibidas, con énfasis en la vacuna anti-rotavirus en niños menores de tres años.

La mayoría de los casos de GEAI son leves a moderados, autolimitados y se puede establecer una sospecha etiológica en base a la epidemiología y clínica, por lo que no requieren estudio de laboratorio. En la tabla 4 se resumen las situaciones clínicas en las cuales son de utilidad realizar un estudio de laboratorio.

TABLA 4. SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS CUALES ES RECOMENDABLE REALIZAR ESTUDIO ETIOLÓGICO DE GASTROENTERITIS AGUDA

Diarrea con sangre
Fiebre alta persistente y/o compromiso de estado general severo
Diarrea persistente >7 días
Uso reciente de antibióticos (descartar <i>C. difficile</i>)
Paciente inmunocomprometido
Situación de brote

En los casos en que se sospecha sepsis o debe hacerse diagnóstico diferencial con infección urinaria o neumonía (principalmente lactantes y adultos mayores), se debe realizar hemograma, proteína C reactiva, hemocultivos, examen de orina, urocultivo y/o radiografía de tórax según corresponda.

En casos severos o que han tenido fracaso de la rehidratación oral es de utilidad la determinación de gases en sangre venosa, electrolitos plasmáticos y creatininemia/nitrógeno ureico en sangre para evaluar la repercusión de las pérdidas y definir el plan de reposición hidroelectrolítica. Son orientadores de deshidratación severa la presencia de acidosis metabólica y elevación de creatininemia/nitrógeno ureico (31, 34, 35).

En pacientes con disentería, fiebre alta y compromiso de estado general importante, en los que se sospeche un agente bacteriano invasor, la búsqueda de leucocitos fecales y lactoferrina en deposiciones puede ser útil. De acuerdo a un meta-análisis realizado por Gill y colaboradores, el rendimiento de estas pruebas sería mayor en países industrializados que en vías de desarrollo. El LR+ de leucocitos fecales para detección de pa-

tógeno invasor fue 4,6 y 2,9 mientras que el LR- fue 0,3 y 0,6 en países industrializados y en vías de desarrollo, respectivamente. En el caso de la lactoferrina, el LR+ fue 1,3 y LR- de 0,2 en países en desarrollo, comparado con 4,3 y 0,1 en países industrializados respectivamente (36). Los motivos para esta diferencia pueden incluir menos acceso a tecnología y manejo inadecuado de las muestras, que podrían explicar los falsos negativos; y la mayor incidencia de GEAI bacteriana, parasitaria y deficiencia de vitaminas que podrían relacionarse con falsos positivos en países en vías de desarrollo.

En los casos en que el paciente se beneficiaría del uso de antimicrobianos o con fines de control epidemiológico, se justifica la búsqueda de patógenos en deposiciones. Para la detección de bacterias se dispone ampliamente de coprocultivo corriente y en medios específicos. En caso de identificar alguna bacteria debe realizarse antibiograma, debido a la alta frecuencia de resistencia a antibióticos en nuestro medio (37-39). La detección de toxina-Shiga mediante test inmunológicos en deposición resulta de utilidad en caso de sospecha de *E. coli* enterohemorrágica, particularmente en presencia de diarrea con sangre (40).

En el caso de los virus (rotavirus y adenovirus) la detección de antígenos en deposición mediante test inmunológicos tiene adecuada sensibilidad, especificidad y también se encuentran ampliamente disponibles.

El examen parasitológico seriado de deposiciones, si bien tiene baja sensibilidad y es operador dependiente, sigue siendo el examen de primera línea frente a la sospecha de este grupo de agentes.

Algunos centros cuentan además con reacción de polimerasa en cadena para detección de patógenos específicos (*Shigella sp*, *E. coli* diarrogénico, *Salmonella sp*, *Campylobacter sp*, rotavirus, norovirus, adenovirus entérico, astrovirus, entre otros). Este examen tiene mayor sensibilidad que el coprocultivo, pero por su costo se sugiere reservarlo para casos severos e inmunosuprimidos.

Sólo debería realizarse determinación de pH y cuerpos reductores en deposiciones en caso de diarrea acuosa persistente en la que se sospeche intolerancia a la lactosa secundaria (30).

TRATAMIENTO DE LA GEAI

El principal objetivo de la terapia, aun antes de conocer la etiología del cuadro, es evitar o en su defecto compensar la deshidratación. Es así como los esfuerzos deben concentrarse en reponer las pérdidas de agua y electrolitos que ocurren por vía intestinal y no en la administración de antimicrobianos (30).

1) Manejo hidroelectrolítico. Para planificar la terapia debe determinarse el estado de hidratación y tolerancia oral del paciente. En los casos en que se ha mantenido una hidratación adecuada, las pérdidas deben reponerse con cualquier líquido que el paciente tolere, idealmente con solución para hidratación oral hipo-osmolar (con 40-60mEq/L de

sodio) (29-31). En los niños alimentados al pecho, debe priorizarse la lactancia materna fraccionada y frecuente.

En caso de constatarse deshidratación deben utilizarse fórmulas diseñadas para rehidratar. Si la deshidratación es leve a moderada y la tolerancia oral es adecuada, puede intentarse rehidratación oral con una solución con 60mEq/L de sodio, ya que el aporte electrolítico de esta fórmula es similar a las pérdidas por deposiciones de la mayoría de las infecciones gastrointestinales (excepto el cólera que requiere reposición con fórmulas con 90mEq/l de sodio). Una revisión sistemática reciente de Cochrane concluyó que en niños con deshidratación leve a moderada, la rehidratación oral es la primera elección, considerando dentro de sus ventajas que es menos invasiva, menos costosa y tiene similar eficacia clínica que la vía endovenosa en este grupo (41). La base del éxito de esta terapia es administrar la solución en volúmenes pequeños y repetidos. Recientemente se han realizado estudios para comparar la eficacia de la solución de rehidratación oral estándar (con glucosa y 60mEq/L de sodio) con diversas soluciones modificadas en base a la adición de endulzantes (sucralosa), polímeros de glucosa (arroz), zinc, prebióticos y péptidos (isoleucina). Hasta ahora no se ha demostrado mayor eficacia clínica de estas nuevas soluciones respecto a la estándar (42).

Los pacientes con deshidratación severa y/o vómitos persistentes en los que fracasa la fase de rehidratación oral inicial deben ser hospitalizados, al menos transitoriamente, para reposición de líquidos por vía enteral o endovenosa. En niños con deshidratación moderada e hiperemesis puede administrarse la misma solución de rehidratación oral, con 60mEq/L de sodio, pero a goteo continuo por sonda nasogástrica (gastroclisis). Los que ingresen con deshidratación severa, shock hipovolémico o que no toleren la gastroclisis deberán hidratarse por vía endovenosa.

La revisión exhaustiva de la terapia de rehidratación va más allá del objetivo de este artículo y se invita a los lectores interesados a revisar los artículos de King y colaboradores (30), Guarino y colaboradores (31) y Pieścik-Lech y colaboradores (42).

2) Régimen. El objetivo debe ser optimizar la nutrición de acuerdo a la tolerancia. En pacientes sin deshidratación debe mantenerse la alimentación a tolerancia; no se ha demostrado la efectividad de excluir la fibra en reducir la duración de la diarrea. La leche materna no debe suspenderse ni limitarse en lactantes. En casos de deshidratación debe suspenderse la alimentación durante las primeras horas de rehidratación, pero ésta debe reiniciarse tan pronto como el paciente se encuentre estable y con tolerancia adecuada (4 hrs. en deshidratación leve a moderada y según estabilidad clínica en deshidratación severa) (42). Sólo ocasionalmente se requerirá utilizar fórmulas lácteas sin lactosa, cuando una diarrea acuosa (especialmente por rotavirus) se prolonga >7 días, frente a la sospecha de una intolerancia secundaria a la lactosa.

3) Antieméticos. En caso de vómitos persistentes, existe evidencia de que la administración de ondansetrón, ya sea por vía oral o endo-

venoso, mejora el éxito de la fase de rehidratación oral, disminuyendo la necesidad de hospitalización y administración de líquidos intravenosos (43). En una revisión sistemática reciente de Freedman y colaboradores, que incluyó cuatro ensayos clínicos realizados en servicios de urgencia pediátricos, se evidenció la superioridad de ondansetrón oral comparado con placebo en cuanto a disminuir la necesidad de hospitalización (RR 0,40 IC95% 0,19-0,83; NNT 17) y la necesidad de rehidratación endovenosa (RR 0,41 IC95% 0,29-0,59; NNT 5)(41). Este beneficio se mantendría hasta 72 hrs. luego de la consulta en urgencia. En esta misma revisión se analizaron dos ensayos clínicos pediátricos que compararon ondansetrón endovenoso versus placebo. De acuerdo a los autores, los pacientes que recibieron ondansetrón ev disminuyeron su probabilidad de hospitalización significativamente (RR 0,21; IC95% 0,05-0,93; NNT 7). Se ha reportado un aumento de la frecuencia de deposiciones en los pacientes que reciben ondansetrón (41, 43). Por otra parte, este fármaco puede potencialmente prolongar el intervalo QT, por lo que debería utilizarse con precaución y previa realización de ECG en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas y otros factores de riesgo de arritmia (42). Hasta ahora no se ha demostrado la utilidad de otros antieméticos, como metoclopramida, dexametasona y dimenhidrinato (43, 44).

4) Probióticos. Se han realizado numerosos ensayos clínicos para determinar la utilidad de diversas cepas de probióticos en GEA. Dada la heterogeneidad de los estudios, hasta ahora ha sido difícil interpretar su eficacia global. La evidencia sugiere que el efecto de los probióticos sería especie específica, y en el caso de la GEAI los que han demostrado eficacia son *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus GG* (45, 46). El análisis agrupado de diversos estudios pediátricos sugiere que estos probióticos reducirían la duración de la diarrea (acortan el cuadro aproximadamente un día; IC 95% en 16-34 hrs.), disminuyen el riesgo de diarrea ≥ 4 días, reducen la severidad del episodio y en los casos más severos, acortan el tiempo de hospitalización (en promedio 1,12 días la estadía) (41, 47).

5) Anti-secretorios. Existe evidencia sobre los beneficios clínicos de racecadotril en GEAI en niños. Este fármaco es un inhibidor de las encefalinas intestinales, que disminuye la producción de AMPC, a través de lo cual se controlaría el componente secretor de la diarrea. En un meta-análisis de Leher y colaboradores, que incluyó nueve ensayos clínicos y 1.348 pacientes menores de 15 años con GEA, se comparó el efecto de racecadotril versus placebo y se evidenció una reducción significativa de la frecuencia de deposiciones (razón de promedios de deposiciones por día racecadotril/placebo 0,59 y 0,63 para pacientes hospitalizados y ambulatorios, respectivamente); y de la duración de la diarrea (2,8 días y 1,7 días respectivamente). También se evidenció una disminución en la tasa de re-consultas y necesidad de líquidos endovenosos (48).

6) Zinc. En países en vías de desarrollo con alta prevalencia de desnutrición y por ende, de déficit de zinc, se ha demostrado la eficacia de la suplementación de zinc (10-40mg/d dependiendo de la edad del paciente) para disminuir la frecuencia de deposiciones, duración de la

diarrea y riesgo de evolucionar hacia diarrea prolongada (49). Por este motivo, la OMS recomienda la suplementación de zinc durante 10-14 días en niños con GEA (29). Sin embargo, este efecto beneficioso no ha sido replicado hasta ahora en países desarrollados, donde el déficit de zinc es poco frecuente (50). En nuestro medio, la prevalencia de desnutrición actualmente es baja y probablemente la de déficit de zinc también lo sea, por lo que la utilidad poblacional de la suplementación de zinc es cuestionable. No obstante, estaría indicada en pacientes con sospecha de déficit de zinc.

7) Antiespasmódicos. Salvo excepciones, su uso está contraindicado ya que puede dar una falsa sensación de término de la diarrea y favorecer complicaciones, incluso fatales, como el megacolon tóxico.

8) Antimicrobianos. Su uso debe reservarse para casos de disentería y/o diarrea acuosa severa con etiología bacteriana o parasitaria documentada. En la tabla 5 se señalan las opciones de terapia empírica según bacteria identificada. Idealmente el tratamiento debería ser guiado o ajustado de acuerdo al resultado de un antibiograma. En el caso de la infección por ECEH, no está indicado el uso de antibióticos y existen datos que sugieren que su administración en estos pacientes podría aumentar el riesgo de desarrollar Síndrome Hemolítico Urémico.

TABLA 5. TERAPIA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA SUGERIDA SEGÚN BACTERIA IDENTIFICADA (6)*

ETIOLOGY	1° LÍNEA	2° LÍNEA
<i>Shigella spp.</i>	Ciprofloxacino Azitromicina	Cloranfenicol Cotrimoxazol
<i>E. coli</i> diarreogénicos ECET ECEH	Cefalosporina de 3 ^{ra} generación Ciprofloxacino Debería evitarse el uso de antibióticos por posible aumento de riesgo de síndrome hemolítico urémico	Cotrimoxazol
<i>Salmonella spp</i> **	Cefalosporina de 3 ^{ra} generación Ciprofloxacino	Cloranfenicol Cotrimoxazol
<i>Campylobacter spp.</i>	Azitromicina Eritromicina	Ciprofloxacino Gentamicina
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol	Vancomicina oral
<i>V. cholera</i>	Doxiciclina Cotrimoxazol	Ciprofloxacino Cloranfenicol Furazolidona

* La terapia debe ajustarse de acuerdo a resultado de antibiograma.

** El tratamiento antibiótico debe reservarse para casos severos.

PREVENCIÓN

Las medidas de saneamiento ambiental, lavado de manos y manipulación adecuada de alimentos, constituyen herramientas fundamentales para prevenir la transmisión de agentes causantes de GEAI. En caso de pacientes con GEA en lugares cerrados, como hospitales, guarderías o casas de reposo, es primordial evitar el contagio mediante aislamiento de contacto. El aseo de superficies con cloro permite eliminar tanto agentes bacterianos como virales y disminuir la probabilidad de propagación (51). Debe recordarse que los brotes de enfermedad transmitida por alimentos (incluye GEA) son de Notificación Obligatoria e inmediata en nuestro país, de acuerdo a lo establecido en el Decreto Supremo 158, emitido en 2005. El objetivo de esta regulación es identificar precozmente la fuente de infección de manera de controlarlos forma oportuna (52).

Actualmente se encuentran licenciadas dos vacunas anti-rotavirus de probada eficacia contra episodios moderados a severos de GEA por este agente; ambas vacunas han probado ser seguras en lactantes (53, 54). Se recomienda la administración de alguna de estas vacunas en lactantes menores de seis meses, idealmente iniciando el esquema entre las seis y ocho semanas de vida. Dado que ambas vacunas son en base a virus atenuados (una de ellas contiene una variante humana y la otra es recombinante de cinco variantes bovino/humano) no deberían administrarse a pacientes inmunosuprimidos (55, 56). Si bien estas vacunas han sido incorporadas en los programas de vacunación de diversos países, en Chile es de indicación extra-programática.

También se cuenta en la actualidad con una vacuna licenciada contra *Vibrio cholerae*, de probada eficacia y seguridad. Hasta ahora, esta vacuna es de costo elevado, lo que ha limitado su uso en áreas endémicas. Se reserva para administración en caso de brotes y grupos vulnerables, incluidos viajeros a zonas endémicas (57).

Se encuentran en fase de investigación vacunas contra norovirus, *Shigella spp.*, ECET y *C.jejuni* (31).

CONCLUSIONES

La GEAI sigue siendo una patología de alto impacto en Salud Pública debido a su incidencia y eventuales complicaciones (relacionadas con deshidratación), especialmente en los extremos de la vida. Su manejo general debe ser por lo tanto, de resorte de todo el equipo de salud, particularmente a nivel de atención primaria y urgencia. El ideal es su prevención, mediante medidas de saneamiento ambiental y adecuada manipulación de alimentos. El surgimiento de vacunas abre una oportunidad para prevenir estos cuadros en grupos de mayor riesgo (ej: rotavirus en lactantes; *Vibrio cholerae* en viajeros).

El diagnóstico debe centrarse sobre todo en determinar el estado de hidratación pues eso comandará las decisiones terapéuticas. Habitualmente son cuadros autolimitados, que no requieren estudio de laboratorio específico ni terapia antimicrobiana. En los últimos años ha sur-

gido evidencia que apoya el beneficio, si bien aun modesto, del uso de probióticos (*Lactobacillus GG* y *S.boulardii*) y racecadotril en cuanto a la diarrea y ondasetrón para los vómitos. El uso de suplementos de zinc debería reservarse para casos con sospecha de déficit de éste. En caso de sospecha de agente invasor (bacteria o parásito), debe realizarse estudio etiológico e iniciar terapia antimicrobiana de acuerdo al

microorganismo identificado.

Las investigaciones actuales están dirigidas tanto a determinar el rol epidemiológico de cada agente (con fines de racionalizar terapia y prevención), como a optimizar la terapia de rehidratación (especialmente oral) y el desarrollo de nuevas vacunas contra los microorganismos más frecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kotloff, K. L. et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*, v. 382, n. 9888, p. 209-22, Jul 2013. ISSN 1474-547X. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680352> >.
- Walker, C. L. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*, v. 381, n. 9875, p. 1405-16, Apr 2013. ISSN 1474-547X. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582727> >.
- Parashar, U. D. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*, v. 9, n. 5, p. 565-72, May 2003. ISSN 1080-6040. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12737740> >.
- Lanata, C. F. et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*, v. 8, n. 9, p. e72788, 2013. ISSN 1932-6203. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023773> >.
- Sansone, S. et al. Nosocomial diarrhoea in adult medical patients: the role of *Clostridium difficile* in a North Italian acute care teaching hospital. *J Prev Med Hyg*, v. 50, n. 2, p. 117-20, Jun 2009. ISSN 1121-2233. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099443> >.
- O'Ryan, M. et al. An update on management of severe acute infectious gastroenteritis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*, v. 8, n. 6, p. 671-82, Jun 2010. ISSN 1744-8336. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521895> >.
- Kolling, G.; Wu, M.; Guerrant, R. L. Enteric pathogens through life stages. *Front Cell Infect Microbiol*, v. 2, p. 114, 2012. ISSN 2235-2988. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937528> >.
- Fischer Walker, C. L.; Sack, D.; Black, R. E. Etiology of diarrhea in older children, adolescents and adults: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 4, n. 8, p. e768, 2010. ISSN 1935-2735. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689809> >.
- Hilmarsdóttir, I. et al. Enteropathogens in acute diarrhea: a general practice-based study in a Nordic country. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v. 31, n. 7, p. 1501-9, Jul 2012. ISSN 1435-4373. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057365> >.
- O'Ryan, M. L. et al. Prospective characterization of norovirus compared with rotavirus acute diarrhea episodes in Chilean children. *Pediatr Infect Dis J*, v. 29, n. 9, p. 855-9, Sep 2010. ISSN 1532-0987. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581736> >.
- Matson, D. O. et al. Burden of rotavirus hospitalisations in young children in three paediatric hospitals in the United States determined by active surveillance compared to standard indirect methods. *J Paediatr Child Health*, v. 48, n. 8, p. 698-704, Aug 2012. ISSN 1440-1754. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22530784> >.
- (CDC), C. F. D. C. A. P. Rotavirus surveillance --- worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v. 60, n. 16, p. 514-6, Apr 2011. ISSN 1545-861X. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527889> >.
- Hall, A. J. et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis*, v. 19, n. 8, p. 1198-205, Aug 2013. ISSN 1080-6059. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876403> >.
- Pfeiffer, M. L.; Dupont, H. L.; Ochoa, T. J. The patient presenting with acute dysentery--a systematic review. *J Infect*, v. 64, n. 4, p. 374-86, Apr 2012. ISSN 1532-2742. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266388> >.
- Ashkenazi, S. Shigella infections in children: new insights. *Semin Pediatr Infect Dis*, v. 15, n. 4, p. 246-52, Oct 2004. ISSN 1045-1870. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494948> >.
- García-Huidobro, D. et al. [Clinical and epidemiological description of severe outbreak of foodborne infection by *Salmonella* Enteritidis]. *Rev Chilena Infectol*, v. 29, n. 2, p. 132-7, Apr 2012. ISSN 0716-1018. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689025> >.
- Nataro, J. P.; Kaper, J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*, v. 11, n. 1, p. 142-201, Jan 1998. ISSN 0893-8512. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457432> >.
- Cohen, M. B. et al. Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *J Pediatr*, v. 146, n. 1, p. 54-61, Jan 2005. ISSN 0022-3476. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15644823> >.
- Pitkänen, T. Review of *Campylobacter* spp. in drinking and environmental waters. *J Microbiol Methods*, v. 95, n. 1, p. 39-47, Oct 2013. ISSN 1872-8359. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810971> >.
- Pacheco, S. M.; JOHNSON, S. Important clinical advances in the understanding of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*, v. 29, n. 1, p. 42-8, Jan 2013. ISSN 1531-7056. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23207596> >.
- Lessa, F. C.; Gould, C. V.; McDonald, L. C. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis*, v. 55 Suppl 2, p. S65-70, Aug 2012. ISSN 1537-6591. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752867> >.

22. Huang, D. B.; White, A. C. An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Gastroenterol Clin North Am*, v. 35, n. 2, p. 291-314, viii, Jun 2006. ISSN 0889-8553. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880067> >.
23. Minsal, E. Diarreas agudas en menores de 5 años. Situación epidemiológica Enero-Junio 2013. http://epi.minsal.cl/epi/html/AtlasInteractivos/AtlasBET/ABET_02/Diarrea_BET2.pdf 2013.
24. Vidal, R. et al. Caliciviruses and foodborne gastroenteritis, Chile. *Emerg Infect Dis*, v. 11, n. 7, p. 1134-7, Jul 2005. ISSN 1080-6040. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16022799> >.
25. Bresee, J. S. et al. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. *J Infect Dis*, v. 205, n. 9, p. 1374-81, May 2012. ISSN 1537-6613. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454468> >.
26. Jagai, J.; Naumova, E. *Clostridium difficile*-associated disease in the elderly, United States. *Emerg Infect Dis*, v. 15, n. 2, p. 343-4, Feb 2009. ISSN 1080-6059. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193291> >.
27. Keller, J. M.; Surawicz, C. M. *Clostridium difficile* infection in the elderly. *Clin Geriatr Med*, v. 30, n. 1, p. 79-93, Feb 2014. ISSN 1879-8853. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267604> >.
28. Departamento De Epidemiología, M. D. S., Chile. Informe de Situación Cólera (SE 1 a SE 32 del 2013) http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/repotes/Colera/Colera_SE322013.pdf 2013.
29. Organization, W. H. The Treatment of diarrhoea: A manual for physicians and other senior health workers: Geneva, Switzerland: World Health Organization 2005.
30. King, C. K. et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*, v. 52, n. RR-16, p. 1-16, Nov 2003. ISSN 1545-8601. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627948> >.
31. Giarino, A. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 46 Suppl 2, p. S81-122, May 2008. ISSN 1536-4801. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460974> >.
32. Duggan, C. et al. How valid are clinical signs of dehydration in infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 22, n. 1, p. 56-61, Jan 1996. ISSN 0277-2116. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8788288> >.
33. Steiner, M. J.; DEWALT, D. A.; BYERLEY, J. S. Is this child dehydrated? *JAMA*, v. 291, n. 22, p. 2746-54, Jun 2004. ISSN 1538-3598. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187057> >.
34. Parkin, P. C. et al. Clinical and laboratory assessment of dehydration severity in children with acute gastroenteritis. *Clin Pediatr (Phila)*, v. 49, n. 3, p. 235-9, Mar 2010. ISSN 1938-2707. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487761> >.
35. Hayajneh, W. A. et al. Comparison of clinical associations and laboratory abnormalities in children with moderate and severe dehydration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 50, n. 3, p. 290-4, Mar 2010. ISSN 1536-4801. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644395> >.
36. Gill, C. J. et al. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries. *Clin Infect Dis*, v. 37, n. 3, p. 365-75, Aug 2003. ISSN 1537-6591. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12884161> >.
37. Fullá, N. et al. Surveillance for antimicrobial resistance profiles among *Shigella* species isolated from a semirural community in the northern administrative area of Santiago, Chile. *Am J Trop Med Hyg*, v. 72, n. 6, p. 851-4, Jun 2005. ISSN 0002-9637. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964975> >.
38. Marcoleta, A. et al. [Antibiotic susceptibility patterns among *Shigella sonnei*, isolated during three different periods in Región Metropolitana, Chile]. *Rev Chilena Infectol*, v. 30, n. 6, p. 616-21, Dec 2013. ISSN 0716-1018. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522304> >.
39. Fresno, M. et al. Identification of diverse *Salmonella* serotypes, virulotypes, and antimicrobial resistance phenotypes in waterfowl from Chile. *Vector Borne Zoonotic Dis*, v. 13, n. 12, p. 884-7, Dec 2013. ISSN 1557-7759. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107205> >.
40. Gould, L. H. et al. Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR Recomm Rep*, v. 58, n. RR-12, p. 1-14, Oct 2009. ISSN 1545-8601. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19834454> >.
41. Freedman, S. B. et al. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health*, v. 8, n. 4, p. 1123-37, Jul 2013. ISSN 1557-6272. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877938> >.
42. Pieścik-Lech, M. et al. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 37, n. 3, p. 289-303, Feb 2013. ISSN 1365-2036. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190209> >.
43. Decamp, L. R. et al. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 162, n. 9, p. 858-65, Sep 2008. ISSN 1538-3628. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762604> >.
44. Carter, B.; Fedorowicz, Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. *BMJ Open*, v. 2, n. 4, 2012. ISSN 2044-6055. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22815462> >.
45. Szajewska, H. et al. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 38, n. 5, p. 467-76, Sep 2013. ISSN 1365-2036. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841880> >.
46. Szajewska, H.; Skórka, A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 30, n. 9, p. 960-1, Nov 2009. ISSN 1365-2036. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807726> >.
47. Salari, P.; Nikfar, S.; Abdollahi, M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy Drug Targets*, v. 11, n. 1, p. 3-14, Feb 2012. ISSN 2212-4055. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22309079> >.
48. Lehart, P. et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis*, v. 43, n. 9, p. 707-13, Sep 2011. ISSN 1878-3562. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514257> >.
49. Lazzarini, M.; Ronfani, L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 1, p. CD005436, 2013. ISSN 1469-493X. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440801> >.
50. Patro, b.; Szymański, H.; Szajewska, H. Oral zinc for the treatment of

acute gastroenteritis in Polish children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, v. 157, n. 6, p. 984-988.e1, Dec 2010. ISSN 1097-6833. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619853> >.

51. Division Of Viral Diseases, N. C. F. I. A. R. D., Centers For Disease Control And Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Recomm Rep*, v. 60, n. RR-3, p. 1-18, Mar 2011. ISSN 1545-8601. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368741> >.

52. Ministerio De Salud, R. D. C. Decreto 158 sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria. 2005.

53. Ruiz-Palacios, G. M. et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*, v. 354, n. 1, p. 11-22, Jan 2006. ISSN 1533-4406. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394298> >.

54. Vesikari, T. et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, v. 354, n. 1, p. 23-33, Jan 2006. ISSN 1533-4406. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394299> >.

55. Patel, N. C. et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*, v. 362, n. 4, p. 314-9, Jan 2010. ISSN 1533-4406. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107217> >.

56. (CDC), C. F. D. C. A. P. Addition of severe combined immunodeficiency as a contraindication for administration of rotavirus vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v. 59, n. 22, p. 687-8, Jun 2010. ISSN 1545-861X. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535093> >.

57. Chaignat, C. L.; MONTI, V. Use of oral cholera vaccine in complex emergencies: what next? Summary report of an expert meeting and recommendations of WHO. *J Health Popul Nutr*, v. 25, n. 2, p. 244-61, Jun 2007. ISSN 1606-0997. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17985828> >.

58. Haeusler, G. M.; CURTIS, N. Non-typhoidal Salmonella in children: microbiology, epidemiology and treatment. *Adv Exp Med Biol*, v. 764, p. 13-26, 2013. ISSN 0065-2598. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23654054> >.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*: EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

INFECTION: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES

DRA. LITAL MEYER S.(1), DR. RICARDO ESPINOZA A. (2), DR. RODRIGO QUERA P. (3)

1. Servicio de Urgencia. Clínica Las Condes.
2. Departamento de Medicina Interna. Clínica las Condes.
3. Departamento de Gastroenterología. Clínica las Condes.

Email: lemeyer@clc.cl

RESUMEN

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea infecciosa en pacientes hospitalizados. Su incidencia ha cambiado durante las últimas décadas, con un alarmante aumento tanto de la incidencia como de la severidad de presentación del cuadro clínico. Los pacientes pueden ser portadores asintomáticos o presentar desde una diarrea leve a una colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, sepsis y muerte. El enfrentamiento de la ICD sigue presentando puntos de controversia, tanto en la elección del mejor método diagnóstico como en el tratamiento. El objetivo de esta revisión es entregar una información actualizada sobre la patogénesis, diagnóstico y estrategias terapéuticas sobre el manejo de la ICD.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, infección por *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa.

SUMMARY

Clostridium difficile infection (CDI) is the leading cause of hospital acquired diarrhea. The incidence of *Clostridium difficile* has changed the last decades, with an alarming

increase of the frequency and severity of the clinical manifestations. The patients can be asymptomatic carriers or present a mild diarrhea, a pseudomembranous colitis, toxic megacolon, sepsis and death. The approach of the CDI continues presenting points of controversy in the choice of the best method of diagnosis and also in the treatment. The aim of this review is to provide an update on the pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies on the management of the CDI.

Key words: *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* infection, pseudomembranous colitis.

INTRODUCCIÓN

El *Clostridium difficile* (CD) es el principal patógeno responsable de la diarrea adquirida en pacientes hospitalizados, entidad conocida como infección por CD (ICD) (1-3). La incidencia de la ICD ha ido en aumento, tanto en pacientes hospitalizados como en la comunidad. Esto se debe en parte a la aparición de cepas hipervirulentas, pero también a la mejora en los métodos diagnósticos disponibles y al uso a veces indiscriminado de antibióticos, en particular en relación al uso de fluoroquinolonas (2-7).

PATOGENIA

El organismo actualmente conocido como CD se describió por primera vez en 1930, pero recién en 1978 se identificó como agente causal de la colitis pseudomembranosa, aislada en las deposiciones de un paciente en tratamiento con clindamicina (2, 3).

El CD es una bacteria anaerobia Gram positiva, formadora de esporas y es transmitida vía fecal-oral, frecuentemente por contacto con personas infectadas sintomáticas o asintomáticas (3, 8, 9). La mayoría de las formas vegetativas de CD ingeridas son eliminadas en el estómago y sólo un 1% del inóculo llega al intestino delgado. Sin embargo, las esporas de CD son resistentes a la acidez del estómago y pueden germinar en el intestino delgado con la exposición a las sales biliares, reactivándose a su forma vegetativa. Cuando estas formas vegetativas llegan al ambiente anaerobio del ciego y colon en un hospedero susceptible, proliferan y colonizan la mucosa (3, 8-10). La alteración de la microbiota intestinal normal permite que las células en su forma vegetativa penetren la mucosa y se adhieran a la superficie del epitelio (9).

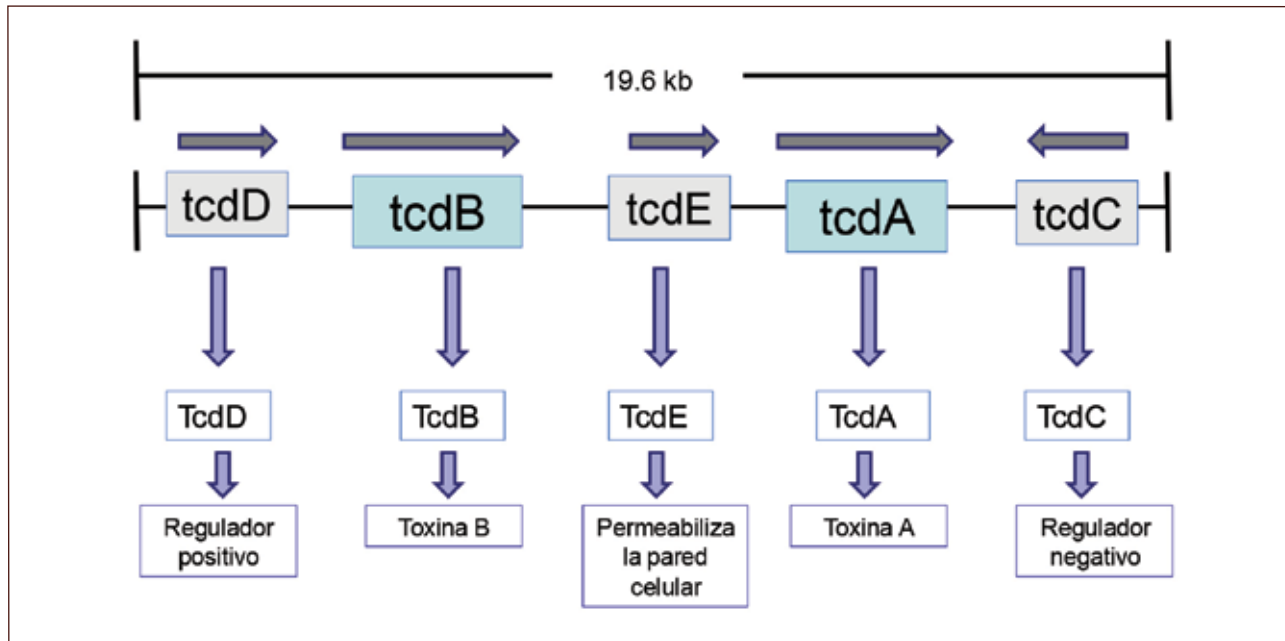
Diversos factores de virulencia se asocian al desarrollo de la enfermedad. Los más conocidos son las toxinas A y B, codificadas por los genes *tcdA* y *tcdB*, respectivamente. Juntos a dos genes regulatorios (*tcdC* y *tcdD*) y un gen porina (*tcdE*) forman el *locus* de patogenicidad cromosómica (PaLoc) (figura 1). La expresión de *tcdA* y *tcdB* está regulada en forma positiva por *tcdD* y en forma negativa por el gen *tcdC*. Los polimorfismos o deleciones parciales de *tcdC* pueden llevar a una producción aumentada de las toxinas A y B. El gen *tcdE* facilitaría la liberación de las

toxinas mediante la permeabilización de la pared celular del CD (3, 10, 11). Se ha estudiado en extenso la función por separado de las toxinas A y B, pero en concreto, todas las cepas toxigénicas de CD producen la toxina B, pero no necesariamente la toxina A, sugiriendo estos hallazgos que la toxina B jugaría un rol predominante en la ICD (9).

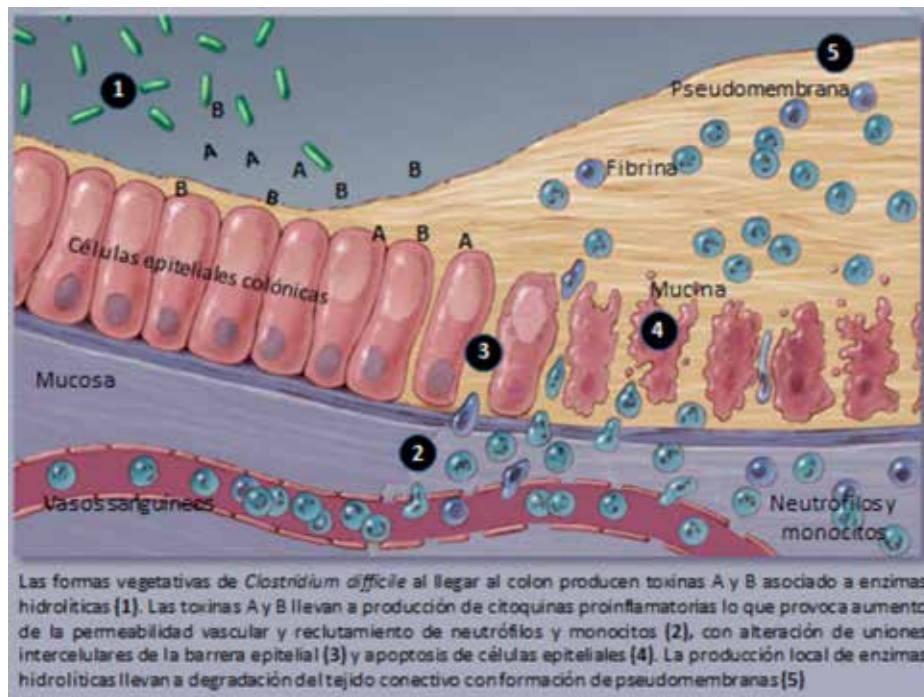
Otros factores de virulencia que se han descrito son la toxina binaria y las proteínas de superficie que median la adherencia de CD a las células epiteliales del hospedero. La presencia de estas varía en las diferentes cepas de CD y podrían influir en la capacidad del patógeno de unir al epitelio del colon, actuando en forma sinérgica con las toxinas A y B (3, 9, 11, 12).

Las toxinas A y B provocan inflamación a nivel de intestino grueso, aunque se ha descrito aumento de la incidencia de inflamación por CD en la mucosa ileal con formación de pseudomembranas en pacientes sometidos a colectomía (13). Las toxinas generan aumento de la permeabilidad epitelial, producción de citoquinas, infiltración de neutrófilos, producción de intermediarios reactivos del oxígeno, activación de mastocitos, producción de sustancia P y daño directo a la mucosa intestinal (3, 9). Uno de los eventos más importantes atribuidos a las toxinas durante la colitis pseudomembranosa es su capacidad para alterar las uniones intercelulares estrechas de la barrera epitelial. Esta pérdida de integridad del epitelio favorece la migración de neutrófilos al lumen intestinal, lo que contribuye en forma significativa a la formación de pseudomembranas (figura 2). Estas últimas tienen una apariencia característica de placas adherentes sollevantadas blancas amarillentas intercaladas con mucosa inflamada que en ocasiones confluyen, formando las clásicas

FIGURA 1. LOCUS DE PATOGENICIDAD CROMOSÓMICA DE *Clostridium difficile*



Adaptado de Voth DE y colaboradores (3).

FIGURA 2. PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

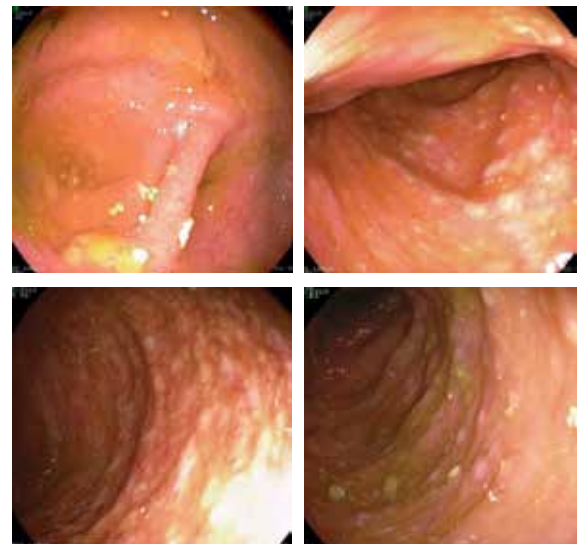
Adaptado de Poutamen SM et al (10).

pseudomembranas (figura 3). Histológicamente, las pseudomembranas corresponden a neutrófilos, fibrina, mucina y restos celulares (3, 10, 13). Gran protagonismo en la fisiopatología de la ICD ha tomado la microbiota intestinal. Está bien establecido que su indemnidad previene la ICD y su recurrencia (14), pero se ha visto que hay metabolitos específicos de la microbiota alterada que pueden promover la ICD. Los antibióticos no sólo disminuyen la biodiversidad de la microbiota intestinal, también se asocian a disminución de los niveles de ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos y sales biliares primarias. Los ácidos grasos de cadena corta regulan múltiples procesos, incluyendo la proliferación y diferenciación celular, activación de respuesta inflamatoria y reclutamiento de neutrófilos. Las sales biliares juegan un importante rol en la regulación de la germinación de esporas de CD (9, 15).

Tanto los factores de virulencia de CD como las alteraciones de la microbiota intestinal y la incapacidad del hospedero de mostrar una efectiva respuesta inmune ante el CD se relacionan con la elevada tasa de recurrencia de la ICD (2, 13, 16).

EPIDEMIOLOGÍA

Durante la última década se han presentado brotes intrahospitalarios graves en Norteamérica y Europa, alcanzando la ICD una incidencia de hasta 92 por 100.000 habitantes. En Estados Unidos la incidencia de

FIGURA 3. COLONOSCOPIA DONDE SE MUESTRAN LESIONES EN COLON COMPATIBLES CON UNA COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

diarrea por CD en pacientes adultos hospitalizados se dobló de 5,5 casos por 10.000 habitantes a 11,2 por 10.000 habitantes en 2005. La tasa de hospitalización por CD aumentó aproximadamente 23% por año entre 2000 y 2005, destacando un incremento entre las personas mayores de 65 años, con una incidencia cinco veces más alta en comparación a personas entre 45 y 64 años (4, 6, 12).

Los agentes etiológicos de los brotes en Quebec y en varios hospitales de Estados Unidos fueron cepas hipervirulentas casi idénticas de CD, conocidas como ribotipo 027, NAP1 (*North American pulsed-field gel electrophoresis type 1*). Esta cepa presenta una variación en el gen represor *tcdC* (figura 1), lo que se manifiesta en hiperproducción de toxinas A y B. Estos brotes tuvieron menor respuesta a la terapia estándar, con mayor necesidad de colectomías de urgencia por colitis fulminante, mayor frecuencia de recurrencia y mayor mortalidad (2, 5, 13, 17-20). Loo y colaboradores (21) describió en su estudio realizado en 12 hospitales de Quebec una mortalidad a 30 días atribuible a CD de 6,9%. Con el reconocimiento de los brotes de CD, se implementaron medidas de control de la infección, con lo cual la incidencia disminuyó de 22,5 por cada 1.000 ingresos a 12,4 por cada 1.000 ingresos (12).

Las infecciones asociadas a CD poseen una elevada tasa de recurrencia, desde 15-30% después de un primer episodio de diarrea por CD. Luego de una primera recurrencia, las tasas de recurrencia llegan a 40% y sobre 60% después de dos o más recurrencias (1, 8, 16, 22). De estos pacientes, entre un 3-5% tendrán hasta más de seis recurrencias (1). Generalmente estos episodios se presentan dentro de los primeros dos a 21 días posterior a la suspensión de los antibióticos, con un promedio de seis días (1, 17).

El principal reservorio de CD incluye pacientes colonizados o infectados junto con ambientes y superficies contaminadas, ya sea en hospitales o instituciones relacionadas con la atención de salud. Se ha relacionado el riesgo de colonización por CD en forma directa con la duración de la hospitalización (10).

La Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA) recomiendan diferenciar para vigilancia epidemiológica los casos de infección por CD como se detalla a continuación: (18)

- **Asociada a centros de salud:** paciente que desarrolla diarrea 48 horas posterior al ingreso al hospital hasta el alta o dentro de las cuatro semanas posterior al alta.
- **Comunitaria:** infección por CD que ocurre en la comunidad o en las primeras 48 horas de hospitalización, sin hospitalización en un período mayor a 12 semanas.
- **Indeterminada:** aquellos pacientes con infección por CD que se desarrolla en la comunidad entre 4 y 12 semanas del alta hospitalaria.

FACTORES DE RIESGO

Cualquier factor relacionado con la alteración de la microbiota colónica normal aumenta el riesgo de colonización por CD posterior a la expo-

sición al patógeno y eventual diarrea. El factor de riesgo más conocido para el desarrollo de la ICD es el uso de antibióticos (tabla 1). El tiempo entre la exposición al antibiótico y el desarrollo de síntomas puede ir desde un día a 10 semanas (10, 12, 13). La hospitalización reciente es también un factor de riesgo importante a considerar (13, 14).

TABLA 1. ANTIBIÓTICOS RELACIONADOS A INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

MUY FRECUENTES	FRECUENTES	POCO FRECUENTES
Ampicilina	Quinolonas	Vancomicina
Amoxicilina	Macrólidos	Metronidazol
Cefalosporinas	Tetraciclinas	Aminoglucósidos
Clindamicina	Cloranfenicol	Rifampicina
	Trimetoprim	Teicoplanina

La ICD afecta principalmente a adultos mayores, quienes además tienen mayor riesgo de una enfermedad severa y complicada (7, 20). También son de mayor riesgo aquellos pacientes con múltiples comorbilidades e inmunosuprimidos, éstos son aquellos con presencia de malignidad, quimioterapia, corticoterapia, trasplante de órgano y cirróticos (2, 8, 10, 13, 16, 20).

Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) tienen mayor riesgo de desarrollar una ICD, especialmente colitis ulcerosa; independiente de la exposición a antibióticos, probablemente en relación a la alteración que presentan en su microbiota intestinal. En estos pacientes la inmunosupresión, específicamente el uso de corticoides, se asocia a tres veces mayor riesgo de ICD. No se ha encontrado que el efecto de los corticoides sea dosis o duración dependiente (8, 13, 16). Junto con esto, la EII se ha relacionado con formas fulminantes de presentación de la ICD (13).

Otros factores de riesgo comúnmente citados son la cirugía digestiva, sondas nasogástricas y uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas de receptores de histamina (8, 10, 14). En relación a los IBP, hay resultados controvertidos. En un metaanálisis, éstos se asocian a dos veces más riesgo de infección por CD (23), lo que se podría relacionar a que la supresión de la acidez gástrica aumentaría el paso de CD en su forma vegetativa, favoreciendo la llegada de CD al intestino grueso (8, 24). Sin embargo, un estudio retrospectivo reciente en 849 pacientes hospitalizados con ICD tratados en forma concomitante con IBP, no demostró asociación con recurrencia de ICD (25). Pese a esto, la FDA (*US Food and Drug Administration*) puso recientemente una advertencia que asocia a los IBP con mayor riesgo de desarrollar una ICD (20).

Se ha señalado que pacientes que no se consideraban en grupos de riesgo, jóvenes y previamente sanos, también pueden desarrollar una

ICD sin haber estado hospitalizados ni haber recibido tratamiento anti-biótico, situación que es importante de considerar ya que facilita el diagnóstico y tratamiento precoz en este subgrupo de pacientes (13, 18, 20).

Hay factores de riesgo independientes para la recurrencia de la infección por CD, destacando aquellos pacientes >65 años, comorbilidades y la exposición a antibióticos posterior a diarrea por CD (10, 13, 25).

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la infección por CD va desde portadores asintomáticos a una diarrea leve, colitis o una colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico con riesgo vital (10, 16, 18, 26). La ICD se clasifica según su severidad. Esta clasificación es fundamental ya que entrega las directrices del tratamiento que se utilizará (tabla 2) (2, 16, 19).

La ICD severa y complicada ocurre en 3-10% de los pacientes (19, 27). Aunque la diarrea generalmente está presente, cuando hay un megacolon tóxico con íleo los pacientes pueden no tener diarrea e incluso presentar cuadro de constipación, situación que muchas veces se asocia a diagnóstico tardío de la ICD (19). Las complicaciones incluyen perforación colónica y peritonitis. La mortalidad asociada al megacolon tóxico es alta, llegando incluso al 38% (10, 16, 18).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN SEGÚN SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

Leve - moderado	Menos de 6 deposiciones al día Leucocitosis < 15000/mm ³
Severo	Diarrea profusa (> 6 deposiciones al día) Que desarrolle en el curso de la diarrea: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis >15.000/mm³ • Dolor abdominal (no abdomen agudo) • Hipoalbuminemia (albúmina < 3 gr/dl)
Severo complicado	ICD severa asociada a: (7) <ul style="list-style-type: none"> • Ingreso a unidad de paciente crítico • Hipotensión con o sin DVA • Fiebre > 38,5°C • Ileo • Compromiso de conciencia • Leucocitosis >35.000/mm³ o < 2.000 /mm³ • Lactato > 2,2 mmol/l • Cualquier evidencia de falla de órgano

Se considera como recurrencia a la infección por CD que ocurra dentro de las ocho semanas de inicio de un episodio primario, tras haber finalizado el tratamiento antibiótico adecuado, existiendo un período asintomático (18, 20).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la ICD se hace en función al cuadro clínico y al estudio de deposiciones positivo o menos frecuente, en relación a los hallazgos de la colonoscopia (20). El tratamiento empírico sin pruebas de diagnóstico es inapropiado si existen pruebas de diagnóstico disponibles. Esta sugerencia se basa en que incluso en un ambiente epidémico, no más de un 30% de los pacientes hospitalizados que tengan diarrea asociada a antibióticos será secundaria a CD (1).

El diagnóstico de una ICD en un tiempo corto y de manera certera es fundamental tanto en el manejo del paciente como en la toma de medidas de aislamiento, limitando el riesgo de un brote nosocomial (11, 18, 28). Sin embargo, las estrategias óptimas para proporcionar resultados oportunos, económicos y precisos continúa siendo tema de controversia (tabla 3).

La muestra de laboratorio adecuada para el diagnóstico de CD es la materia fecal líquida no formada, la cual debe ser entregada rápidamente al laboratorio (figura 4). Excepto en raras ocasiones, en las que un paciente tiene íleo sin diarrea, las muestras en hisopo no son aceptables debido a que la portación de CD es alta (16, 18).

El procesamiento de una sola muestra de un paciente al inicio de un episodio sintomático generalmente es suficiente. Diversos estudios han demostrado que repetir la prueba posterior a un resultado negativo obtiene resultados positivos en menos del 5% de los casos y junto con esto, presenta la posibilidad de resultados falsos positivos. Por ende se debe evitar repetir el estudio de deposiciones en busca de CD (8, 10, 16, 18).

No es necesario realizar pruebas microbiológicas para confirmar que el paciente se ha curado si ya no presenta síntomas (13, 16, 18).

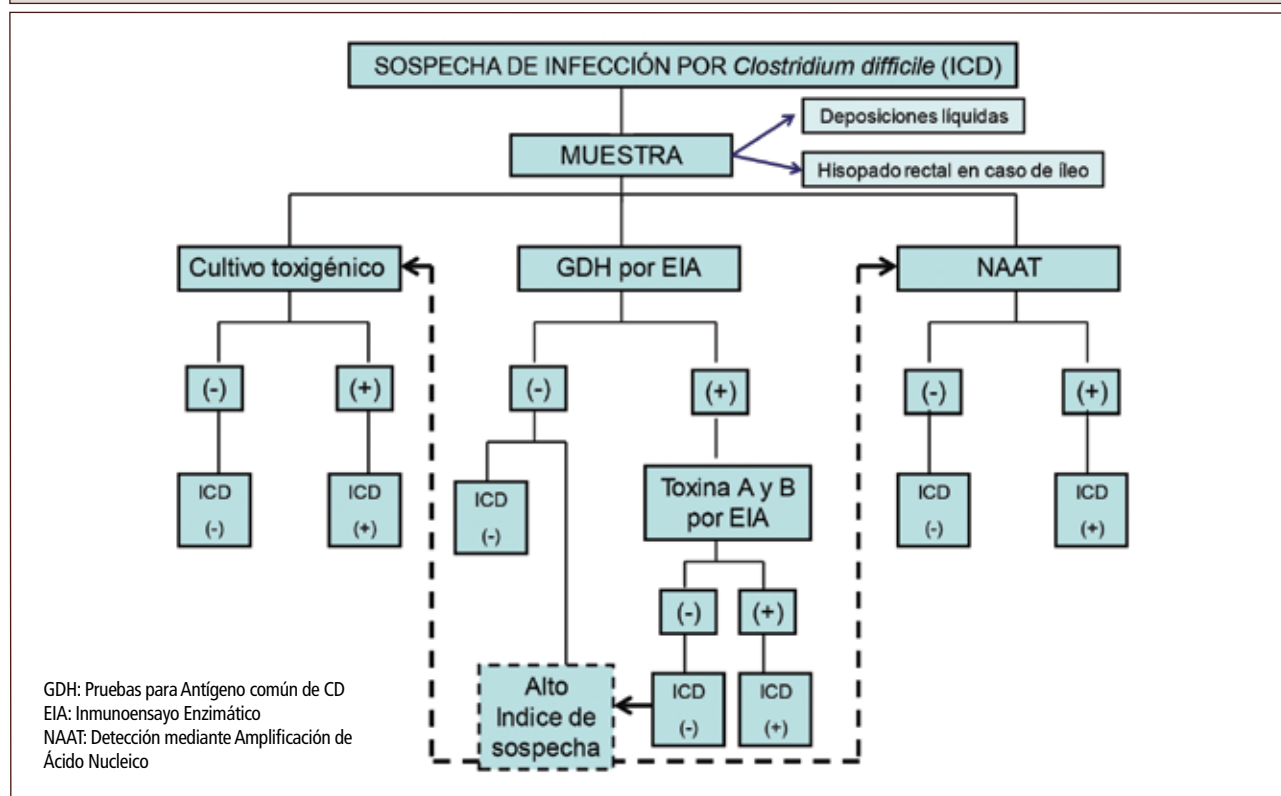
Análisis de Citotoxicidad en Cultivo Celular o Neutralización de Citotoxina. Identifica el efecto citopático inducido por toxina B en muestras fecales en cultivo de fibroblastos, observada como un halo característico alrededor de la célula y la neutralización de este efecto con antiseros (13, 18). Por mucho tiempo este método diagnóstico fue considerado el estándar de oro para el diagnóstico de CD. Publicaciones han mostrado que esta prueba tiene insuficiente sensibilidad para la detección de cepas productoras de toxinas, debido a la degradación de la toxina en el tiempo (11). En comparación con el cultivo toxigénico, la detección de citotoxicidad celular tiene una sensibilidad de un 67% (18, 29).

Cultivo Toxigénico en deposiciones. Se cultiva la muestra en un medio selectivo en anaerobiosis y luego de aislar las cepas de CD, se realiza la detección de la producción de toxinas. Por su gran sensibilidad

TABLA 3. TABLA RESUMEN DE DIFERENTES PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA *Clostridium difficile*

PRUEBA	EXPERIENCIA TÉCNICA E INFRAESTRUCTURA	COSTO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Cultivo toxigénico (Estándar de oro)	+++	++++	94-100	84-100
Citotoxicidad	+++	+++	64-76	99-100
EIA de toxina A/B	+	+	48-96	75-99
Prueba de dos pasos	+	++		
PCR	++	+++	84-96	96-99
Lamp	++	+++	92-98	98

FIGURA 4. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*



ha reemplazado el análisis de citotoxicidad como el método de referencia en la mayoría de los estudios, siendo el actual estándar de oro. El cultivo toxigénico permite además tipificar las cepas de CD para investigación (11, 13, 17, 18, 29).

Inmunoensayo Enzimático (EIA) de toxina A o toxinas A y B. En la actualidad es el método más utilizado para el diagnóstico de CD. Existen pruebas de EIA disponibles comercialmente que detectan ya sea únicamente la toxina A o ambas toxinas, A y B. La mayoría de los ensayos

en que se usaba EIA eran comparados con el análisis de citotoxicidad celular, por lo que aparentemente tenían adecuada sensibilidad para el uso rutinario. Sin embargo, estudios recientes en que se comparó con el cultivo toxigénico como método de referencia, han mostrado que este método tiene sensibilidad no superior al 60%, por ende no se recomienda su uso como método único de diagnóstico (11, 13, 16, 29).

Pruebas para Antígeno Común de CD (GDH) por EIA. GDH es un antígeno enzimático producido por CD y ocasionalmente otras especies

de *Clostridium*. Se propuso como método de *screening* sensible, pero no específico de CD en deposiciones. Los kit comerciales de GDH demoran entre 15 y 45 minutos en estar listos, por lo que se usa en múltiples laboratorios. Tiene un alto valor predictivo negativo, lo que la convierte en útil para detección rápida, si se combina con otro método que detecte toxinas (11, 29).

Algoritmo de dos pasos. Se basa en la detección de GDH, que es el primer paso. Un resultado negativo se considera negativo para el patógeno, pero un resultado positivo requiere de análisis posterior para determinar si la cepa de CD es toxigénica. La prueba de confirmación ha sido EIA de toxina A y B o cultivo con prueba de citotoxina en cultivo celular como prueba de confirmación (8, 10, 11, 18). Las guías de la SHEA-IDSA recomiendan el estudio en deposiciones líquidas usando inicialmente GDH por EIA y confirmación de un resultado positivo, ya sea con análisis de citotoxicidad celular o cultivo toxigénico (18). Sin embargo, esta aproximación requiere de varios días para obtener resultados y estos métodos no están disponibles en forma rutinaria en laboratorios clínicos. Otra alternativa es la confirmación con EIA de toxina A y B, pero la sensibilidad de esta estrategia es inferior a la detección mediante amplificación de ácido nucleico (11, 16, 17).

Se ha puesto en duda la utilización de este algoritmo debido a que la detección de GDH por EIA muestra gran variabilidad en su rendimiento, dependiendo de la prevalencia de la ICD, con hasta 15% de falsos negativos (11, 16). Esta variabilidad en los métodos de detección por EIA, especialmente GDH y toxinas A y/o B, se puede deber a la degradación de las toxinas en el transporte o durante su almacenamiento previo a su testeo. La toxina A y especialmente la toxina B son tiempo-dependiente en su degradación debido a la proteólisis y a los efectos del pH. Son generalmente estables en deposiciones a 4°C; ésta no es la temperatura ambiental del tracto gastrointestinal en el cual probablemente la degradación es un proceso continuo. Las muestras de deposiciones pueden permanecer desde minutos a horas a temperatura ambiente antes de ser situadas en un contenedor de transporte y enviadas al laboratorio para su procesamiento, existiendo así múltiples oportunidades para la degradación de las toxinas previo a su llegada al laboratorio. Otra explicación posible para la variación en la sensibilidad es el secuestro de las toxinas por polímeros en el intestino, ya sea de la dieta o fármacos como el sucralfato, que pueden unir toxinas, reduciendo su detección. Una tercera explicación para la disparidad de los resultados se relaciona a la diversidad genética de las proteínas blanco, particularmente la variación antigénica de las toxinas, lo que puede disminuir la sensibilidad de los ensayos basados en anticuerpos, dependiendo de la cepa de CD presente (11).

Detección mediante Amplificación de Ácido Nucleico (AAN). Estas pruebas requieren de 45 minutos a tres horas y varían de complejidad, desde tres a 13 pasos. Este método es superior a la detección de toxinas por EIA y al algoritmo de dos pasos con GDH y posterior toxina por EIA, por ende pese a que no está disponible en todos los centros, es el método diagnóstico de elección (11, 16).

Existen dos tipos:

- **Ensayos moleculares por Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) para detección de toxinas.** Identifica el gen *tcdB* que codifica la toxina B. Se ha planteado que es el método más sensible y específico para la detección de CD, siendo actualmente recomendado como método diagnóstico (11, 16, 18, 28). El valor predictivo positivo va de un 80-95% y aumenta al aumentar la prevalencia, alcanzando un 95% para una prevalencia \geq 20%. El valor predictivo negativo es de 96-99% (11,28).

El 2008 la FDA aprobó el primer kit comercial para PCR en tiempo real para detección de las toxinas de CD. La mayoría de las cepas variantes muestran mutación de los genes *tcdA* y *tcdB*. Los kit de PCR disponibles comercialmente detectan correctamente la mayoría de las cepas variantes de CD y están diseñados para detectar una región conservada de *tcdB* (29).

- **Ensayos moleculares por LAMP (*loop mediated isothermal amplification*).** Consiste en una reacción isotérmica de AAN que no requiere instrumentación de alto costo para su implementación. Los kit comerciales detectan el gen *tcdA* del *locus* de patogenicidad. Tiene alta sensibilidad y especificidad, pero es controversial el hecho de que detecte *tcdA* ya que existen cepas toxina A negativas. Estas últimas tienen una prevalencia de entre 0,2-8% (30, 31). Se ha descrito que este subtipo de CD tendría secuencias vestigiales de *tcdA* que sería suficiente para la amplificación de la señal. Faltan estudios para avalar su uso (11, 28, 29).

La detección mediante AAN representa un problema en pacientes colonizados, en que un resultado positivo puede llevar a tratar pacientes que no lo requieran. Es por esto que este método de detección se debe reservar para pacientes con cuadro clínico sugerente. Se requieren mayores estudios para determinar si la identificación de pacientes colonizados con CD toxigénico se debiese realizar para control de infección en un intento de prevenir la transmisión (16, 32).

Otros métodos de pruebas diagnósticas. La colitis pseudomembranosa se puede diagnosticar únicamente mediante visualización directa de las pseudomembranas en una colonoscopia o mediante un examen histopatológico, aunque este método diagnóstico no se usa en general para el diagnóstico inicial de una ICD (10, 16, 18, 20). La visualización de las pseudomembranas es patognomónico de ICD (figura 3), sin embargo éstas se visualizan en el 50-60% de las ICD (19).

Se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis en pacientes con infección por CD complicada (16). El hallazgo más común y que se puede visualizar precozmente en la TC es el engrosamiento parietal del colon, mayor a cuatro milímetros asociado a edema. Se puede observar también ascitis, estricción de la grasa pericólica y con menos frecuencia distensión colónica. El valor predictivo positivo de la TC para diagnóstico de la colitis por CD es de hasta 88%. La TC puede ser útil como diagnóstico diferencial de otras causas de dolor abdominal (19).

Estudios han mostrado que las toxinas por EIA y el cultivo toxigénico pueden permanecer positivos por hasta 30 días en pacientes con resolución de los síntomas, por ende no se recomienda el estudio posterior a la cura clínica (16, 18).

TRATAMIENTO

Se debe evitar la exposición a otros antibióticos no seleccionados para tratar la ICD, a menos que estén absolutamente indicados (8, 10, 16, 18). Un metanálisis de 12 estudios observacionales y ensayos clínicos randomizados mostró que el uso continuado de antibióticos para infecciones diferentes a ICD se asociaba a mayor riesgo de recurrencia (33). Junto con esto, se recomienda evitar el uso de agentes antiperistálticos ya que pueden enmascarar los síntomas y precipitar un megacolon tóxico (16, 18, 19).

El tratamiento a indicar se basa en la estratificación de la severidad de la ICD (tabla 4). Para el episodio de diarrea leve a moderado, el antibiótico de elección es Metronidazol por un período de 10 días. Esta indicación surge de un ensayo clínico prospectivo doble ciego en que se randomizaron 150 pacientes con ICD para tratamiento ya sea con Vancomicina o Metronidazol. De los pacientes con enfermedad leve, presentó cura clínica un 90% de los tratados con Metronidazol y un 98% de los tratados con Vancomicina ($p=0,36$). Sin embargo, en el grupo de ICD severa, la respuesta a Vancomicina fue significativamente mejor que con Metronidazol (97% vs 76%, $p = 0,02$) (34).

En relación a la duración es común prescribir 10-14 días de tratamiento para la ICD. Sin embargo, no hay evidencia que señale una mayor efectividad con el uso prolongado de antibióticos, por ende no se recomienda el tratamiento por 14 días para la ICD leve a moderada cuando ya ha

habido respuesta al tratamiento al décimo día. Si no responde a la terapia con Metronidazol a los 5-7 días, se debe escalar a Vancomicina vía oral (16, 35, 36).

Para la ICD severa, no se debe suspender la alimentación vía oral o enteral en pacientes sin íleo o distensión abdominal significativa, ya que los carbohidratos fermentables, éstos son fórmulas que contengan fibra o prebióticos, son cruciales para la microbiota intestinal y pueden contribuir a su normalización (5, 16, 37). El tratamiento de elección es Vancomicina vía oral por 14 días; indicación demostrada en múltiples ensayos clínicos (2, 16, 34). No hay estudios disponibles para guiar la recomendación en relación a la dosis exacta de Vancomicina (tabla 4). Las recomendaciones son extrapoladas de la experiencia clínica y de consideraciones como la alteración en la motilidad gastrointestinal o el íleo que ocurre en estos pacientes.

Cuando la ICD es severa y complicada, se debe manejar al paciente en una unidad de paciente crítico, con adecuado aporte de volumen y reposición de electrolitos (16). En relación al tratamiento antibiótico (tabla 4), se debe asociar Vancomicina oral, por sonda nasointestinal o vía rectal como enema de retención en caso de íleo o gran distensión abdominal junto con Metronidazol endovenoso por 14 días (8, 10, 16, 18).

Es un desafío médico predecir en qué pacientes con colitis fulminante la terapia médica fracasará. El manejo quirúrgico de la ICD severa y complicada ha sido la colectomía total con ileostomía terminal, que ha mostrado tener una mejor sobrevida en comparación a los pacientes no sometidos a cirugía. Sin embargo, la mortalidad postoperatoria descrita es de 35-80%. Esta alta mortalidad se debe principalmente al retraso de la intervención quirúrgica y a la falta de consenso en relación

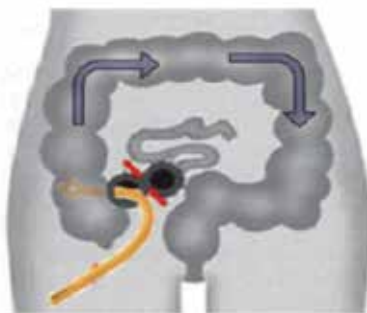
TABLA 4. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

PRIMER EPISODIO	
Infeción leve a moderada	Metronidazol 500 mg 3 veces al día VO por un período de 10 días
Infeción severa	Vancomicina 125-500 mg 4 veces al día VO por 14 días o Fidaxomicina 200 mg 2 veces al día VO por 10 días
Infeción severa y complicada	Vancomicina 125-500 mg 4 veces al día VO o por sonda nasointestinal o 500 mg en 500 ml de suero fisiológico 4 veces al día vía rectal como enema de retención en caso de íleo o distensión abdominal significativa junto con Metronidazol 500 mg 3 veces al día EV por 14 días
PRIMERA RECURRENCIA	Mismo esquema que primer episodio, estratificando al paciente según severidad de la diarrea
SEGUNDA RECURRENCIA	Vancomicina 125 mg 4 veces al día VO por 14 días, seguido de 125 mg dos veces al día VO por 7 días, seguido de 125 mg cada 48 horas VO por 7 días, seguido de 125 mg cada 72 horas al día VO por 14 días, o Vancomicina 125 mg cuatro veces al día VO por 10 días seguido por pulsos de Vancomicina 125 mg cada 3 días por 10 veces
TERCERA O MÁS RECURRENCIAS	Transplante de microbiota fecal

VO: vía oral; EV: endovenoso

a la selección del paciente adecuado (14, 19, 27). Es por esto que la evaluación por cirugía debe ser precoz, en pacientes con hipotensión pese a drogas vasoactivas, sepsis y falla multiorgánica, compromiso de conciencia, lactato > 5 mmol/l, leucocitosis > 50.000 /mm³ y ausencia de respuesta a los cinco días de antibióticos (16). La cirugía precoz se ha asociado a mejoría en la supervivencia sin embargo, puede haber resistencia inicial a este tratamiento por parte del médico tratante, paciente y/o sus familiares, debido a la morbimortalidad asociada, considerando que los pacientes que sobreviven a la cirugía muchas veces requerirán de una ileostomía en forma permanente. Se ha descrito como alternativa quirúrgica la ileostomía en asa vía laparoscópica con lavado de colon con polietilenglicol o solución de electrolitos de manera anterógrada con instilación de Vancomicina por la ileostomía (figura 5). Esta alternativa disminuyó la mortalidad a un 19% (en comparación con controles históricos) y preservación del colon en un 93% de los pacientes (27). Dado que esta técnica conlleva el concepto de preservación del colon y reversibilidad, podría asociarse a mayor aceptación del paciente y/o familiares en la realización de esta cirugía de manera más precoz que las otras opciones quirúrgicas (19, 27).

FIGURA 5. ILEOSTOMÍA EN ASA VÍA LAPAROSCÓPICA



1. Creación de una ileostomía en asa.
2. Lavado colónico anterógrado intraoperatorio con 8 litros de PEG o solución de electrolitos vía ileostomía.
3. Enemas anterógrados postoperatorios con Vancomicina (500 mg en 500 ml) vía ileostomía por 10 días.

Adaptado de Neal MD y colaboradores (27).

RECURRENCIA

El primer episodio de recurrencia se puede tratar con Metronidazol o Vancomicina según la severidad de la ICD, sin alterar la probabilidad de una segunda recurrencia (2, 16, 18).

Se han usado nuevos antibacterianos como Rifaximina y Fidaxomicina. El primero es muy activo contra CD *in vitro* y no genera gran desbalance

en la microbiota intestinal (38). Ha sido efectivo en reducir la recurrencia al ser administrado por dos semanas luego de un curso de dos semanas de Vancomicina oral. Se trata sin embargo, de estudios pequeños y faltan ensayos clínicos que permitan dar una recomendación clara. Junto con esto, parece presentar un elevado desarrollo de resistencia (13, 14, 16, 38). Fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico de primera clase con actividad bactericida frente a CD, aprobado en varios países para el tratamiento de la ICD. En dos ensayos clínicos doble ciego de no inferioridad fase III multinacionales (39, 40), Fidaxomicina a dosis de 200 mg dos veces vía oral no fue inferior a Vancomicina en relación a las tasas de cura clínica. Además al compararlo con Vancomicina, se asoció a una menor tasa de recurrencia, diferencia que se dio solo en ICD por cepas no hipervirulentas. En estos estudios se excluyeron pacientes con ICD severa y complicada, EII o más de una recurrencia de ICD. Fidaxomicina tiene un perfil farmacocinético favorable, con bajo potencial de resistencia y no confiere resistencia cruzada a otros antibióticos. Tiene mínima absorción sistémica, manteniéndose en el tracto gastrointestinal con impacto mínimo en la microbiota intestinal, alcanzando altas concentraciones fecales (13, 39-41). Fidaxomicina es un antibiótico emergente, efectivo y bien tolerado en pacientes adultos para el primer episodio o primera recurrencia de ICD sin embargo, es de alto costo en comparación a Metronidazol o Vancomicina y que en la actualidad no está disponible en Chile (38, 41). Se requieren más estudios para evaluar la efectividad de Fidaxomicina en pacientes con ICD severa y complicada y aquellos con múltiples recurrencias.

Otros antibióticos que se han usado son Tigeciclina para la ICD severa y refractaria. Teicoplanina que tendría mejor respuesta que Vancomicina en estudios iniciales. Doxiciclina y Linezolid que serían protectores contra la ICD y Nitazoxanida como terapia alternativa. La experiencia con estos fármacos es limitada y faltan ensayos clínicos para poder recomendar su uso (38).

Para las siguientes recurrencias existe gran controversia. Hay consenso en que no se debe volver a usar Metronidazol por el riesgo de neuropatía con su administración repetida (16, 18). De primera línea para la segunda recurrencia la Sociedad de Infectología Americana ha planteado el uso de Vancomicina oral por períodos prolongados y con reducción progresiva de la dosis (1, 18, 22). Esta recomendación surge de un ensayo clínico de probióticos asociados a antibióticos en pacientes que tenían más de una recurrencia. En la rama de pacientes en que se utilizó placebo más antibiótico se evaluó el éxito a diferentes estrategias de tratamiento en una cohorte de 163 pacientes con ICD recurrente. Los pacientes que tenían un tratamiento estándar con Vancomicina por 10 a 14 días tenían una tasa de recurrencia de 54%. El tratamiento con Vancomicina en dosis decrecientes resultó en disminución de las recurrencias a un 31% ($p= 0,01$) y el tratamiento de Vancomicina en pulsos cada 2-3 días a un 14,3% ($p= 0,02$), concluyendo así que las dosis decrecientes y en pulsos de Vancomicina podrían resultar en mejores tasas de cura de la recurrencia por ICD. Esta recomendación no ha sido estudiada en estudios clínicos randomizados (22). Surawicz y colaboradores por otro lado, propone un régimen simple y costo-efectivo: un

curso de Vancomicina 125 mg 4 v/d por 10 días seguido por pulsos de Vancomicina de 125 mg al día cada tres días por 10 veces que conlleva a inhibir las formas vegetativas de CD mientras se recupera la microbiota intestinal, pero sin ensayos que avalen su uso (16, 36).

Para la tercera y futuras recurrencias, así como después de al menos dos episodios de recurrencia severa, el trasplante de microbiota fecal (TMF) ha tenido resultados promisorios, con reducción significativa de síntomas y prevención de la recurrencia, teniendo esta alternativa la mayor tasa de éxito, > 90% en comparación con otras terapias, incluso en cepas de CD NAP1/BI/027 (16, 43).

Hay creciente evidencia de que la alteración de la microbiota colónica es un factor determinante en la fisiopatología de la recurrencia de la infección por CD, teniendo este grupo de pacientes una marcada disminución en la diversidad de la microbiota intestinal (37, 43, 44). La reintroducción de bacterias normales mediante la donación de heces corrige este desequilibrio, restaurando la riqueza filogenética y la resistencia a la colonización (14, 16, 45). Un estudio clínico randomizado de TMF administrado por infusión duodenal asociado a lavado intestinal (45), mostró efectividad significativa al ser comparado con Vancomicina y con Vancomicina más lavado intestinal sin TMF. El estudio debió ser interrumpido tras el análisis interino considerando no ético continuarlo, ya que la tasa de cura para TMF fue de 81% posterior a la primera infusión comparado con Vancomicina sola (23%) y Vancomicina más lavado intestinal (31%).

El TMF se ha descrito como un procedimiento seguro y sin efectos adversos o complicaciones atribuidas directamente al procedimiento (43-46), pero recientemente publicamos un caso de bacteremia posterior a TMF en un paciente con Enfermedad de Crohn e ICD recurrente (47), por lo que este procedimiento no está exento de riesgos. El potencial de transmisión de infecciones es una preocupación, pero hay publicaciones que han normado en forma rigurosa el estudio previo al trasplante en sangre y deposiciones del donante en busca de enteropatógenos bacterianos y virales comunes (16, 18, 43, 44). Un metaanálisis y revisión sistemática reciente sugiere que el TMF realizado vía colonoscopia es preferible, pero no existen ensayos clínicos que comparen la efectividad de las diferentes vías de administración (46). Se debe considerar que los estudios a largo plazo de TMF son limitados. Son necesarios ensayos clínicos randomizados para determinar la vía más óptima de administración y establecer la seguridad del TMF. La creación de una comunidad bacteriana definida para bacterioterapia que reemplace el TMF es prometedora y está en actual desarrollo (44).

El rol de los probióticos en la ICD es de gran controversia. Aunque existen numerosos ensayos clínicos en relación a la efectividad de *Saccharomyces boulardii* en la prevención de diarrea asociada a antibióticos (16, 22, 48, 49), Pillai y colaboradores, en una revisión de Cochrane (50), concluyó que la evidencia para la efectividad de este probiótico en el tratamiento de diarrea por CD como adyuvante al antibiótico es débil y se requieren más estudios. En relación a lo anterior descrito, no existe evidencia sólida que avale el uso de probióticos en el tratamiento de la ICD inicial o severa ni su recurrencia. Hay casos publicados de fungemia por *Saccharomyces*

boulardii en pacientes con catéter venoso central, por ende su uso en UCI o en pacientes inmunocomprometidos no se recomienda (16, 18).

Con respecto a inmunoterapia, la inmunoglobulina intravenosa no tiene rol por sí sola en el tratamiento de la ICD recurrente, pero podría ser útil en los pacientes con hipogammaglobulinemia. El grado de evidencia en relación a su uso es débil, principalmente descripción y series de casos, todos con variados criterios de inclusión, edad, dosis de tratamiento indicado y duración de terapia. Varios usaron además la terapia estándar, siendo los datos difíciles de interpretar (16).

Se ha utilizado anticuerpos monoclonales contra las toxinas A y B asociado a los antibióticos, disminuyendo la tasa de recurrencia de ICD de forma significativa y mostrando tener gran potencial sin embargo, aún no hay recomendación formal para su uso (16, 17, 38). Es prometedora la inmunización activa de CD mediante el desarrollo de vacunas. Se ha probado en voluntarios sanos una vacuna que contenía toxina A y B, registrando niveles de IgG contra la toxina A más altos que los presentados posterior a la infección. Están en desarrollo una variedad de vacunas que podrían representar una estrategia costo-efectiva en la prevención de la ICD (16, 17, 36).

La Colestiramina puede disminuir la diarrea, pero puede además ligar Vancomicina, siendo una contraindicación relativa para su uso. No hay evidencia que agregar Colestiramina a la terapia disminuya futuras recurrencias (8, 13, 16, 18).

SITUACIONES ESPECIALES

En pacientes embarazadas o con lactancia materna está contraindicado el uso de Metronidazol, por ende el tratamiento de elección será con Vancomicina (16).

El diagnóstico diferencial entre una exacerbación de una EII y la diarrea por CD como causa de una crisis puede ser difícil y por lo tanto, requiere de un alto índice de sospecha. Junto con esto, los pacientes con EII presentan cuadros más severos de infección por CD, con mayor frecuencia de colectomía y muerte atribuible a CD en comparación a pacientes sin EII. Es así como se debe solicitar estudio de CD a todo paciente con EII que presente una crisis sin haber suspendido su tratamiento, independiente que no haya utilizado tratamiento antibiótico los últimos tres meses. Esto incluye a los pacientes con reservorio posterior a una colectomía. El tratamiento de elección de la ICD en pacientes con EII es la Vancomicina, independiente de la severidad del episodio. Los medicamentos inmunosupresores se pueden mantener, pero se debe evitar escalar esta terapia si no se ha descartado la infección por CD (8, 13, 16).

CONTROL Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

Los programas de control de infección en los hospitales ayudan a disminuir la incidencia de ICD. No se recomienda la pesquisa de rutina de

CD en pacientes hospitalizados sin diarrea y/o tratamiento a portadores asintomáticos de CD (8, 10, 13, 16, 18, 32).

La higiene de manos y las precauciones de barrera, que incluyen guante y pechera, deben ser implementadas tanto por el personal de salud como por los visitantes del paciente con sospecha o infección por CD. La precaución de contacto en un paciente con diarrea por CD se debe mantener al menos hasta la resolución de la diarrea. En los pacientes con ICD se recomienda la hospitalización en pieza individual y en caso de ser compartida, que sea con pacientes con ICD documentada (10, 16, 22). Las esporas de CD son resistentes al calor y al alcohol junto con otros agentes antisépticos, y pueden permanecer viables en el ambiente hospitalario por semanas. La desinfección de las superficies con potencial de contaminación por CD se debe realizar meticulosamente con agentes efectivos contra las esporas como soluciones en base a hipoclorito (8, 10, 16, 17, 18,39).

Las estrategias para prevenir el desarrollo de la diarrea por CD, inclu-

yen principalmente la restricción de antibióticos, detección precoz de pacientes infectados, cumplimiento de medidas de control y prevención de ICD y la inmunización activa y pasiva, éstas últimas aún en desarrollo (8, 10, 13, 16, 18).

CONCLUSIÓN

La ICD ha cambiado en su epidemiología, destacando su aparición en pacientes sin factores de riesgo. Es por esto que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente con diarrea, incluso en ausencia de los factores de riesgo. Es fundamental la detección precoz, el tratamiento adecuado y oportuno según las características clínicas del paciente y la implementación de medidas de control de la infección en el hospital o clínica. El uso de otras opciones como la Fidaxomicina permitirá obtener mejores resultados en el manejo de estos pacientes. Aunque la literatura avala el TMF en el tratamiento de la ICD recurrente, esta estrategia sólo debe ser indicada después de al menos dos episodios de recurrencia severo o tres leves y una vez que otros tratamientos hayan fracasado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartlett JG. Antibiotic - Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346, No 5: 334 - 339.
2. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *New Engl J Med*. 1978; 298:531-534.
3. Voth DE, Ballard JD. Action and Role in Disease Clostridium difficile Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease. *Clin Microbiol. Rev.* 2005, 18(2):247-63
4. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile - More Difficult Than Ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-40.
5. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in Adult Clostridium difficile-related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United States, 2000–2005. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jun; 14 (6) 929-31.
6. Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of Clostridium difficile infection in inpatient and outpatient settings. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010 Aug;4(4) 409-416.
7. Kee VR. Clostridium Difficile Infection in Older Adults: A Review and Update on Its Management. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012 Feb;10(1):14-24.
8. Diggs NG, Surawicz CM. Evolving Concepts in Clostridium difficile Colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11:400-405.
9. Penichea AG, Savidge TC, Dann SM. Recent insights into Clostridium difficile pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 2013, 26:447-453.
10. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ.* 2004 July 6; 171(1): 51-58.
11. Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, Persing DH. Laboratory Diagnosis of Clostridium difficile Infection. Can Molecular Amplification Methods Move Us Out of Uncertainty? *J Mol Diagn* 2011; 13: 573-582.
12. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409-415.
13. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por Clostridium difficile. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 165-185.
14. Pacheco SM, Johnson S. Important clinical advances in the understanding of Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2013, 29:42-48.
15. O'Keefe S. Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota. *Curr Opin Gastroenterol* 2008, 24:51-58.
16. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of Clostridium difficile Infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478-498.
17. Hernandez-Rocha C, Naour S, Alvarez-Lobos M y col. Infecciones causadas por Clostridium difficile: una visión actualizada. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 434-445.
18. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (5): 431-455.
19. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, Alverdy JC. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant Clostridium difficile colitis. *Surg Infect.* 2010 Jun; 11(3):299-305.
20. Khanna S, Pardi DS. Clostridium difficile Infection: New Insights Into Management. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(11):1106-1117
21. Loo VG, Poirier L, Miller MA et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of Clostridium difficile –Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9.
22. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the Cycle: Treatment

Strategies for 163 Cases of Recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769- 75 IQUAL AL 13

23. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Therapy and *Clostridium difficile* Infection in a Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:225-233.
24. Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DN. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:2359-63.
25. Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Among Inpatients. *Am J Gastroenterol*. 2013 Nov;108(11):1794-801.
26. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The Epidemiology of Community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012 January; 107(1): 89-95.
27. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage. An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated *Clostridium difficile* Associated Disease. *Ann Surg* 2011; 254:423-429.
28. O'Horo JC, Jones A, Sternke M, Harper C, Safdar N. Molecular Techniques for Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87 (7): 643-651.
29. Calderaro A, Buttrini M, Martinelli M, et al. Comparative analysis of different methods to detect *Clostridium difficile* infection. *New Microbiol*. 2013 Jan; 36 (1):57-63.
30. Lalande V, Barrault L, Wadel S, Eckert C, Petit JC and Barbut F. Evaluation of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Diagnosis of *Clostridium difficile* Infections. *J Clin Microbiol*. 2011 July; 49(7): 2714-2716.
31. Kim J, Pai H, Seo M, Kang JO. Clinical and microbiologic characteristics of tcdA-negative variant *Clostridium difficile* infections . *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 109.
32. Su WY, Mercer J, Van Hal SJ, Maley M. *Clostridium difficile* testing: have we got it right? *J Clin Microbiol*. 2013 Jan; 51(1):377-8.
33. Kyne L, Merry C, O'Connell B et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing* 1999; 28: 107-13.
34. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* -associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302- 7.
35. Musher DM, Aslam S, Logan N et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1586-90
36. Dupont HL. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;11(10):1216-23.
37. O'Keefe S. Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16(2): 139-142.
38. Ritter AS, Petri WA. New developments in chemotherapeutic options for *Clostridium difficile* colitis. *Curr Opin Infect Dis* 2013, 26:461-470.
39. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-89.
40. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364:422-431.
41. Lesley J. Scott. Fidaxomicin: A Review of Its Use in Patients with *Clostridium difficile* Infection. *Drugs* (2013) 73:1733-1747.
42. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769- 75.
43. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-9.
44. Koenigsnecht MJ, Young VB. Faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: current promise and future needs. *Curr Opin Gastroenterol* 2013, 29:628-632.
45. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
46. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:500-508.
47. Quera R, Espinoza R, Estay C, Rivera C. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis*. 2013 Oct 31. pii: S1873-9946(13)00353-X.
48. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for prevention of antibiotic associated diarrhea and treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 1010: 812- 22.
49. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16 : 2202-22.
50. Pillai A, Nelson RL. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile* - associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004611.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

INFECCIONES POR PARÁSITOS MÁS FRECUENTES Y SU MANEJO

FREQUENTLY PARASITE INFECTIONS AND THEIR MANAGEMENT

DR. WERNER APT B. (1)

1. Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes. Programa de Biología Celular y Molecular; Instituto de Ciencias Biomédicas; Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: wapt@med.uchile.cl

RESUMEN

Las enfermedades parasitarias constituyen un problema de salud pública por su alta frecuencia en países en vías de desarrollo y por la presencia en países desarrollados, debido a la migración de personas provenientes de países del Tercer Mundo y por su alta morbilidad.

*Se calcula que existen 2.800 millones de personas infectadas por geohelminths. De acuerdo a la OMS existen 200 millones de individuos infectados con esquistosomas: 120 con filariasis linfática y 37 con oncocercosis *O.volvulus* (ceguera de los ríos). Un 20 a 30% de la población mundial está infectada con *Toxoplasma gondii*. Al año se originan entre 300 y 500 millones de nuevos casos de malaria, período en el que fallecen más de un millón de niños menores de cinco años por esta parasitosis. Hay entre 10-15 millones de individuos infectados por *Trypanosoma cruzi* en Latinoamérica, zoonosis que se ha extendido a Europa, Asia, Oceanía y Norteamérica, debido a la migración de personas infectadas de zonas endémicas a dichos continentes. Sólo la sarna origina más de 300 millones de personas infestadas al año.*

Debido a estos antecedentes creímos que sería útil revisar la epidemiología y clínica de las principales parasitosis del mundo y, a través de tablas, destacar el diagnóstico de laboratorio y la terapia tanto de las enteroparasitosis como las histo-hemoparasitosis y las originadas por artrópodos.

Palabras clave: Enfermedades parasitarias, Epidemiología, Aspectos clínicos, tratamiento antiprotozoos, antihelmínticos, antiartrópodos, fármacos.

SUMMARY

Parasitic diseases are a Public Health problem because of its high frequency in countries in process of development and the presence in developed countries by the migration of people from Third World countries, and their high morbidity.

*It is estimated that there are 2,800 millions of individuals infected by geohelminths: *Ascaris lumbricoides*, 1.2 millions, 795 *Trichiuris trichiura* and hookworm 740 millions. According to WHO there are 200 millions people with schistosomes, 120 with lymphatic filariasis and 38 millions with *Onchocerca volvulus* (river blindness). 20 to 30% of the world population is infected with *Toxoplasma gondii*. Between 300-500 millions of new cases of malaria each year are originate, during which more than one millions children under 5 years die for this parasitosis. There are between 10-15 millions people infected with *Trypanosoma cruzi* in Latin America, zoonosis that has spread to Europe, Asia, Oceania and North America by the migration of infected people from endemic zones to these continents or countries. Only scabies causes more than 300 millions of infested persons per year. On this background we thought it would be useful to review the epidemiology and clinical aspects of the main parasitic diseases of the world and through tables highlight the laboratory diagnosis and treatment of the enteroparasites, histo-hemoparasites and those caused by arthropods.*

Key words: Parasitic disease, epidemiology, clinical aspects, treatment, antiprotozoa, antihelmintic, antiarthropods, drugs.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad las enfermedades parasitarias constituyen un problema de salud pública debido a su alta prevalencia en países en vías de desarrollo en Asia, África y Latinoamérica; por su frecuencia en países desarrollados dada la migración de personas provenientes de países del Tercer Mundo y su alta morbilidad.

Se calcula que existen 2.800 millones de individuos infectados por geohelminetos: 1.200 por *Ascaris lumbricoides*, 795 por *Trichuris trichiura* y 740 millones por uncinarias: *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*. Según la OMS existirían 200 millones de personas con esquistosomas, 120 con filariasis linfática y 37 millones con *Onchocerca volvulus* (ceguera de los ríos). Entre un 20 a 30% de la población mundial presenta una infección por *Toxoplasma gondii*.

En relación a la malaria se producen anualmente entre 300 y 500 millones de nuevos casos al año y en ese período fallece más de un millón de menores de cinco años por esa zoonosis. Hoy en día hay 8-10 millones de individuos infectados con *Trypanosoma cruzi* en Latinoamérica, pero esta parasitosis autóctona de ese continente se ha extendido por la migración de personas infectadas de zonas endémicas a países de Europa, Asia y Oceanía. Al año se originan 1.5 a 2 millones de casos de leishmaniasis cutánea y 500.000 de la forma visceral. Los artrópodos parasitosis mantienen actualmente su importancia ya sea como vectores biológicos, mecánicos, parásitos o provocando envenenamiento (artrópodos ponzoñosos). Sólo la sarna origina más de 300 millones de personas infestadas al año. La magoterapia utiliza larvas de moscas en el tratamiento de personas diabéticas para eliminar los tejidos necrosados y así poder posteriormente, realizar implantes de piel sana, evitando las amputaciones. Los parásitos se utilizan en investigación ya que muchos modelos con parásitos permiten conocer mejor la tríada ecológica parásito-hospedero-medio ambiente, así como diversos procesos de importancia en genética, inmunología y biología celular.

A continuación nos referiremos a las infecciones parasitarias más frecuentes y a su tratamiento (1-3).

ENTEROPARÁSITOS (PARASITOSIS DEL TUBO DIGESTIVO)

DEFINICIÓN

Las parasitosis digestivas son originadas por protozoos y helmintos que comprometen fundamentalmente el intestino (delgado y grueso) y, excepcionalmente, otras partes del tubo digestivo. En los niños pueden ser causa de diarrea y enfermedades recurrentes. El daño que producen depende de la tríada ecológica agente, hospedero y medio ambiente. Cuando existe equilibrio lo habitual es que el cuadro curse en forma subclínica, y si predominan factores del parásito se desarrollará la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien en nuestro país no existen encuestas masivas recientes, se puede señalar que las geohelmintiasis en zonas urbanas han disminuido

en forma importante (ascariasis y tricocefalosis, por ejemplo). En cambio aquellas parasitosis del tubo digestivo que no son influenciadas por el medio ambiente externo como la oxuriasis, han mantenido una prevalencia alta. En pacientes inmunodeprimidos con SIDA, cáncer, linfomas, trasplantados, etc., se presentan en aumento los coccidios intestinales: cistoisporiasis, ciclosporiasis, criptosporiasis, microsporidiasis.

CLÍNICA

• Protozoos

-Giardiasis (*Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*). Parasitosis del intestino delgado. Muy importante como causa de diarrea aguda e infecciones recurrentes en niños. Puede producir diarrea crónica y mala absorción en lactantes, preescolares y escolares. Los pacientes habitualmente tienen dolor abdominal, meteorismo y náuseas. No tiene mayor prevalencia en inmunodeprimidos.

-Amebiasis (*Entamoeba histolytica*). Parasitosis del intestino grueso. Su prevalencia ha disminuido en los últimos años y es inferior al 5% en niños y al 10% en adultos. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, menos del 5 al 10% tienen sintomatología destacando la diarrea aguda. Cuadros disintéricos, colitis fulminantes y amebomas tienen baja frecuencia. El absceso hepático amebiano es actualmente una rareza. Las amebas pueden originar diarrea crónica, entidad que es más frecuente en adultos que en niños. Hasta la fecha no se ha demostrado que esta parasitosis tenga mayor prevalencia en inmunodeprimidos.

-Balantiasis (*Balantidium coli*). Parasitosis del intestino grueso de muy baja frecuencia y que tiene relación con la crianza y manipulación de cerdos. En niños puede originar diarrea aguda, crónica o constituir una entidad subclínica.

-Blastocistiasis (*Blastocystis hominis*). Actualmente se considera una parasitosis que es capaz de originar en niños diarrea aguda, excepcionalmente crónica.

-Criptosporidiasis (*Cryptosporidium parvum*, *C.hominis*, *C.spp*). En inmunocompetentes se localiza en el intestino delgado y en inmunodeprimidos puede originar colangitis esclerosante y localizarse fuera del intestino. En personas con inmunidad conservada origina una diarrea aguda con fiebre y dolor abdominal que dura 5 a 7 días. En inmunodeprimidos provoca diarrea crónica secretora con o sin mala absorción, muy difícil de controlar, especialmente en niños con SIDA.

-Ciclosporiasis (*Cyclospora cayetanensis*). Coccidio que se localiza en el intestino delgado. Origina diarrea aguda. No tiene mayor prevalencia en inmunodeprimidos.

-Cistoisporiasis (*Isospora belli*). Se localiza en el intestino delgado. Origina diarrea aguda en inmunocompetentes. En inmunodeprimidos, diarrea crónica. Los pacientes presentan habitualmente baja de peso,

deshidratación, dolor abdominal. Los niños con inmunidad conservada presentan eosinofilia y cristales de *Charcot Leyden* en heces.

-Sarcocistosis. Se localiza en el intestino delgado. Zoonosis que se adquiere al ingerir carne cruda o mal cocida de cerdo o de vacuno con quistes de *Sarcocystis sui hominis* o *bov hominis*. La parasitosis origina una diarrea aguda o subaguda en inmunocompetentes (al igual que cisticercosis).

-Microsporidiasis. En la actualidad se considera que estos organismos están más cerca de los hongos que de los protozoos. Hay varias especies que afectan al paciente inmunodeprimido, originando cuadros intestinales y extraintestinales de difícil tratamiento. Las más importantes son:

Enterocytozoon bieneusi.
Encephalitozoon intestinalis.
Encephalitozoon cuniculi.
Encephalitozoon hellen.

• Helminths

Nemátodos (Gusanos redondos):

-Oxiuriasis (*Enterobius vermicularis*): Se localiza en el intestino grueso. Infección familiar que origina prurito anal, nasal y genital. Como su ciclo es intradomiciliario y no es afectado por el medio ambiente externo, constituye una parasitosis prevalente en colegios e internados.

-Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*). Gusano redondo, se ubica en el intestino delgado. Es prevalente en niños de procedencia rural del centro sur del país. Sus larvas pueden originar síntomas respiratorios (ciclo de Loos en el pulmón) y los adultos del intestino, cuadros inespecíficos de diarrea y dolor abdominal. Ocasionalmente hay expulsiones de las vermes por boca, nariz y ano. Excepcionalmente pueden originar un síndrome de obstrucción intestinal.

-Tricocefalosis: (*Trichuris trichiura*). Se ubica en el intestino grueso. Los niños desnutridos con infecciones masivas pueden presentar prolapso rectal, disentería y/o diarrea.

-Anisakidosis (*Anisakis simples* o *Pseudoterranova spp*). Los niños se infectan al ingerir pescado de agua salada, crudo o mal cocido, que contiene larvas del parásito, estas se introducen en la mucosa gástrica o intestinal. Pueden provocar dolor abdominal, vómitos y ocasionalmente íleo o perforación intestinal.

Cestodos (Gusanos planos):

Himenolepiasis (*Hymenolepis nana v. nana H. v. fraterna*). Es la cestodiasis más frecuente del niño. Origina síntomas digestivos inespecíficos al ingerir huevos embrionados que contaminan el medio ambiente. La parasitosis se mantiene por una autoinfección interna y externa. Los niños excepcionalmente pueden infectarse con otros cestodos: *Hymenolepis diminuta* propia de roedores y por *Dipylidium caninum*, propio del perro. En estos últimos casos la infección constituye un ac-

cidente al ingerir pulgas infectadas con larvas (cisticercoides).

Teniasis (*Taenia saginata, T.solium*). Los niños infrecuentemente se infectan al ingerir carne cruda o insuficientemente cocida de vacuno (*T.saginata*) o de cerdo (*T.solium, T.asiatica*).

Las parasitosis es más frecuente en adultos. No sabemos si *T.asiatica* existe en el continente americano.

La importancia de *T.solium* radica en que el hombre puede albergar fuera de las formas adultas a las larvas: cisticercosis (*Cysticercus cellulosae*). Alrededor del 10% de los pacientes con teniasis tienen además cisticercosis.

-Difilobotriasis (*Diphyllobothrium latum, D. pacificum, D. dendriticum*). Los niños y adultos se pueden infectar al ingerir peces de agua dulce (*Diphyllobothrium latum, D. dendriticum*) o de mar (*D. pacificum*) crudos, ahumados o mal cocidos. La sintomatología digestiva es inespecífica, excepto la anemia tipo perniciosa (magaloblastico) que se presenta en el 3% de los casos.

HISTOPARÁSITOS (PARÁSITOS DE LOS TEJIDOS)

TOXOPLASMOSIS

Definición: Zoonosis parasitaria cosmopolita originada por el protozoo *Toxoplasma gondii*, que en personas con inmunidad conservada cursa por lo general en forma subclínica, pero en inmunodeprimidos produce cuadros graves con compromiso del SNC. La infección congénita tiene gran importancia clínica ya que los recién nacidos se pueden presentar como aparentemente sanos o desarrollar cuadros de infecciones generalizadas.

Epidemiología. La toxoplasmosis es la zoonosis más frecuente en el mundo. Es universal y afecta a todos los animales de sangre caliente incluyendo al hombre. El gato y otros felinos (jaguarundi, gato montés, etc.) son los únicos que albergan la forma adulta sexuada en su intestino, ellos y todos los otros animales (incluyendo el hombre) presentan las formas asexuadas extraintestinales. El hombre se infecta al ingerir carne cruda o insuficientemente cocida que tenga quistes (clásicos) del parásito o por el consumo de frutas y hortalizas que estén contaminadas con ooquistes de *T.gondii* eliminados por las heces de gatos jóvenes infectados.

En Chile la infección adquirida comienza al año o año y medio de vida y va aumentando con la edad, de modo tal que el 40% de las población mayor de 21 años presenta la parasitosis. De acuerdo a la experiencia mundial se produce un caso congénito por c/1.000 partos. En nuestro país la inmensa mayoría de los gestantes tiene una toxoplasmosis crónica (subclínica) y, por consiguiente, presentan inmunidad y no existe la posibilidad de transmisión congénita excepto que adquieran el SIDA y se reactive la toxoplasmosis crónica con generalización de la parasitosis.

Clínica. Las formas adquiridas por lo general cursan una forma subclínica, menos del 10% presenta sintomatología que fluctúa de acuerdo al órgano comprometido. La forma más conocida es la linfoganglionar, que compromete los ganglios del cuello y de la base del cráneo, más infrecuentemente los ganglios axilares e inguinales. El cuadro se presenta en adolescentes o adultos jóvenes que presentan ganglios de dos a tres cms., duros, indoloros no adheridos a planos superficiales ni profundos, que no fistulizan. Habitualmente los pacientes presentan compromiso del estado general, destacando adinamia, fiebre o febrícula.

Las formas congénitas se originan en un tercio de las primoinfecciones de las embarazadas. La infección es más frecuente en el tercer trimestre de la gestación, pero es más grave en el primer trimestre ya que el producto por lo general muere. Una vez que se ha formado el feto y el *T.gondii* atraviesa la placenta, el compromiso fetal es similar a la toxoplasmosis adquirida, es decir, habría una fase generalizada seguida de una etapa subaguda y posteriormente un período crónico o de secuelas. Si la infección se produce cerca del parto, el recién nacido (RN) puede nacer aparentemente sano y posteriormente desarrollar un cuadro agudo. Si la infección se realiza a comienzos del noveno mes, el cuadro agudo se produce en el útero y el RN presentaría un cuadro subagudo, caracterizado por encefalitis. Por último, si la infección de la gestante es del quinto a sexto mes las etapas agudas (septicemia) y subaguda (encefalitis) se desarrollan en útero y el RN puede presentar secuelas, que incluyen la tríada de Sabin: coriorretinitis, calcificaciones cerebrales e hidrocefalia, o uno de los elementos de la tríada o simplemente retardo mental. La relación entre los cuadros congénitos generalizados, los subagudos y las secuelas es de 1:10:100.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

Definición: Zoonosis parasitaria originada por un protozoo flagelado, el *Trypanosoma cruzi* que infecta a mamíferos y a triatomíneos. La enfermedad de Chagas puede ser adquirida o congénita, comprometiendo en grado variable diversos órganos y síntomas, especialmente el corazón y el tubo digestivo.

Epidemiología. En la naturaleza el parásito circula en dos ciclos básicos: el silvestre y el doméstico. La enfermedad existe desde el sur de los Estados Unidos hasta la Patagonia argentina. En nuestro país existe desde el límite con el Perú en el norte hasta la mitad de la Provincia de Colchagua. En Latinoamérica hay más de 10 millones de personas infectadas. En Chile hay alrededor de 150 mil personas con enfermedad de Chagas. Los vectores más importantes son *Triatoma infestans* (ciclo doméstico), *Mepraia spinolai* (ciclo silvestre) y *M.gajardoi* que habita en la zona costera de la I – III regiones. En 1999 Chile fue declarado libre de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas por *T.infestans*, de modo tal que la infección humana actualmente se produce por vectores silvestres, la forma congénita y excepcionalmente por la vía oral (aún no observada) y por trasplantes. La infección a través de sangre infectada se controla a nivel nacional en los bancos de sangre del país.

Clínica. La enfermedad de Chagas tiene características clínicas regio-

nales, así por ejemplo en el norte de Argentina (Chaco) las formas adquiridas agudas son frecuentes. En Chile esto es excepcional. En Brasil la megaformación más frecuente en los casos crónicos digestivos es la acalasia del esófago, en Chile es el megacolon.

Las formas adquiridas agudas presentan síntomas en alrededor del 5%: chagoma de inoculación en la piel o signo de Romaña si la infección es de la región periorbitaria. Edema bupalpebral unilateral con adenopatías preauricular y dacrioadenitis. Esta forma es más frecuente en niños. Los niños menores de dos años pueden presentar hepatoesplenomegalia, adenopatías, fiebre, anasarca, diarrea y cardiomegalia. Excepcionalmente presentan una meningoencefalitis y/o una carditis que agrava el pronóstico.

La forma crónica indeterminada o latente se desarrolla después de 10 o más años de infección, es asintomática con exámenes rutinarios normales, radiografía de tórax, ECG, perfil bioquímico, hepático, orina, etc.

La forma crónica cardíaca la presenta en Chile un 30% de los pacientes, puede ser asintomática (sólo con ECG alterado) al comienzo y posteriormente, presentan sintomatología evolutiva que lleva a una cardiopatía dilatada con arritmias, y a la insuficiencia cardíaca y procesos tromboembólicos. La forma digestiva se traduce en megaesófago (acalasia) que produce disfagia lórica, pirosis y dificultad en la deglución. Los pacientes con megacolon presentan dificultad en la defecación, constipación rebelde y puede complicarse con volvulus.

En Chile el 60% al 70% presentan la forma crónica indeterminada; 30% la forma crónica determinada cardíaca y menos del 5% presentan la forma aguda.

En la forma congénita, el parásito atraviesa la placenta después del primer trimestre de la gestación en embarazadas asintomáticas, que presentan por lo general el período crónico latente de la enfermedad de Chagas. La mayoría de los RN son de término. Excepcionalmente pueden nacer prematuros con hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, carditis y alteraciones de la conjuntiva. A diferencia de la toxoplasmosis, en la enfermedad de Chagas la infección aguda se puede repetir en embarazos sucesivos.

La enfermedad de Chagas crónica en período indeterminado en pacientes que adquieren SIDA u otra enfermedad inmunosupresora (leucemia, Hodgking, cáncer, etc.), es grave ya que se puede originar una reactivación de la enfermedad con compromiso cardíaco (pancarditis) y del SNC, meningoencefalitis de mal pronóstico y difícil tratamiento.

ARTRÓPODOS (ECTOPARÁSITOS)

SARNA

Definición: La sarna o escabiosis es una ectoparasitosis cosmopolita del hombre originada por el ácaro *Sarcoptes scabiei* variedad *hominis*,

que se transmite principalmente por contacto directo de persona a persona. Se caracteriza por producir intenso prurito.

Epidemiología. La sarna constituye un problema de salud pública mundial que afecta principalmente a países pobres y en vías de desarrollo. Es una parasitosis familiar o de grupos cerrados, el 73%-85%, de los contagios se origina en estos grupos.

Existe transmisión sexual. Un mecanismo secundario de la infección es por fómites, como sábanas, toallas, etc. La parasitosis aumenta en otoño e invierno. La sarna es más prevalente en niños. En el mundo existen alrededor de 300 millones de personas infestadas. En Chile menos del 1% de la población tiene sarna.

Clínica. La sarna abarca todo el cuerpo, excepto la cabeza y espalda en niños, adolescentes y adultos. En lactantes hay compromiso de la cabeza, cara, palmas, y plantas, cuello, espalda y regiones retroauriculares. Es frecuente observar en ellos los nódulos acarinos junto a un engrosamiento de la piel. El niño está irritable por la falta de sueño por el prurito y las sobreinfecciones frecuentes.

En pacientes inmunocomprometidos se desarrolla la sarna costrosa o sarna noruega; en ella la infección es intensa, hay aumento de inmunoglobulina IgE y existe eosinofilia periférica.

En la sarna hay dos tipos de lesiones:

1. Lesiones producidas por los ácaros: surco acarino y la vesícula perlada de Bazin.

Las primeras son surcos lineales, tortuosos, eritematosos de unos pocos milímetros hasta un centímetro y que corresponden al trayecto que realiza la hembra cuando orada el túnel. La vesícula perlada es una lesión inflamatoria con vesículas de un milímetro de diámetro producida en el sitio donde la hembra cava el túnel.

2. Lesiones indirectas o por hipersensibilidad: por lo general son lesiones levemente solevantadas, papulosas, eritematosas, de dis-

tribución bilateral, simétrica y generalizada. Los nódulos acarinos son lesiones granulomatosas pequeñas de pocos milímetros de diámetro, muy pruriginosas, que se ubican en axilas, codos, flancos, escroto, pene y pliegues sub e interglúteos, originados también por hipersensibilidad.

PEDICULOSIS

Definición: Ectoparasitosis específica y permanente del hombre por *Pediculus capitis* (piojo de la cabeza), *P. corporis* o *vestimentis* (piojo del cuerpo) y *Phthirus pubis* (piojo del pubis). Son insectos hematófagos que originan lesiones por la picadura y sensibilización a derivados de éste. *P.vestimentis* es vector biológico de *Rickettsia prowazeki* (tifus exantemático) y de *Borrelia recurrentis* (fiebre recurrente epidémica).

Epidemiología. La pediculosis de la cabeza es más frecuente en niños, en cambio *P.vestimentis* es más prevalente en adultos, y *P.capitis* predomina en el sexo femenino, posiblemente por el pelo largo. La transmisión es por contacto directo de persona a persona y por este motivo predomina en familias o personas que mantienen una estrecha convivencia como por ejemplo en colegios, internados, etc. *E. P.pubis* se transmite sexualmente por contacto directo entre la persona infestada y la sana.

Clínica: En la pediculosis de la cabeza los piojos y las lesiones se ubican de preferencia en la región occipital y retroauricular. Hay huellas de grataje en el cuero cabelludo, muchas veces infectadas. Las lesiones de *P.vestimentis* se encuentran más frecuentemente en la región dorsal, de la cintura hacia arriba, en axilas y pliegues submamaros.

En la Pitiriasis (*P.pubis*) las lesiones se ubican en el vello genital, pliegues inguinales y los genitales.

Agradecimientos: Este estudio fue financiado parcialmente por los proyectos Fondecyt 1120382 y 1100768.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apt W, Arribada A, Zulantay I, Rodríguez J, Saavedra M, Muñoz A. Treatment of Chagas' disease with itraconazole: electrocardiographic and parasitological conditions after 20 years of follow-up. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2164-9.
2. Apt W. Parasitología Humana. Ed Mc Graw Hill 2013. México. 800 páginas. www.mhhe.com/med/apt_ph1e

3. Apt W. Parasitosis. Carlos Saieh. Manual de Pediatría ambulatoria. Parte cap. 40 Parasitología. Ed. Mediterraneo. Santiago, Chile. 2013. Páginas 501-11.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LOS ENTEROPARÁSITOS

PARASITOSIS	MÉTODO DE ELECCIÓN	MÉTODO ALTERNATIVO	OTROS
PROTOZOOS			
Giardiasis	PSH*	Sondeo duodenal	Biopsia intestino delgado
Amebiasis	PSH	Serología: Invasión tisular	Biopsia
Balantidiasis	PSH		Biopsia de colon
Blastocistosis	PSH		
Criptosporidiasis	PSH técnica flotación y tinción Z. Neelsen		Biopsia intestino delgado
Ciclosporiasis	PSH técnica flotación y tinción Z. Neelsen	Luz ultravioleta	Biopsia intestino delgado
Cistoisporiasis	PSH técnica flotación y tinción Z. Neelsen		
Sarcocistosis	PSH		
Microsporidiasis	PSH técnica flotación y tinción tricromica		Biopsia intestino delgado
HELMINTOS			
Anisakidosis	Observación por endoscopia		Estudio pieza operatoria
Ascariasis – Tricocefalosis	PSH	Examen directo de vermes	
Difilobotriasis	PSH		
Himenolepiasis	PSH		
Oxiuriasis	Test de Graham	Observación durante colonoscopia	
Teniasis	Exámen de proglótidas	Huevos en heces	

* PSH= Examen parasitológico seriado de heces.

TABLA 2. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LOS HISTOPARÁSITOS

PARASITOSIS	MÉTODO DE ELECCIÓN	MÉTODO ALTERNATIVO	OTROS
Toxoplasmosis	Serología: Sabin y Feldman, IFI y ELISA	ELISA Avidéz	PCR, biopsias ganglionares (formas adquiridas) y cerebrales p. Ej.: SIDA o en sangre del cordón umbilical en infección congénita
Enfermedad de Chagas			
Adquirida aguda	Exámenes de sangre al fresco Frotis Gota gruesa		
Congénita	1, 2, 3 Microstrout (microhematocrito) PCR seriado		
Adquirida crónica	Serología: ELISA, IFI, PCR	Xenodiagnostico	Biopsia (endomiocárdica)

TABLA 3. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LOS ARTRÓPODOS

PARASITOSIS	MÉTODO DE ELECCIÓN	MÉTODO ALTERNATIVO
Sarna	Acaro test	Tinta china (surco acarino)
Pediculosis Pediculus capitis	Observación de liendres (huevos), adultos	
P.corporis	Adultos en pliegues de la ropa	
Phthirus pubis	Observación de liendres y adultos	

TABLA 4. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS - PARASITOSIS DEL TUBO DIGESTIVO - PROTOZOOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
AMEBIASIS AGUDA <i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol	Suspensión De 125mg por c/5cc	Niños: 30-50mg		3 veces al día	Oral	10 días	Es carcinógeno en ratas y ratones, y mutágeno en bacterias. No debe administrarse a embarazadas. Efecto disulfirán.
	o	Comprimidos de 250mg	Adultos: 30mg		750mg	Oral	10 días	El consumo de alcohol está contraindicado durante la terapia.
		Ampollas de 500mg			3 veces al día	Endovenosa		
	Tinidazol	Suspensión de 200mg/cc	Niños: 30-60mg		Una sola toma	Oral	2-3 días	Efecto antabus (disulfirán). Tiene los mismos efectos secundarios del metronidazol.
	o	Comprimidos de 500mg y de 1g	Adultos:	2g	Una sola toma	Oral	2 días	"
	Secnidazol	Suspensión de 500mg 715cc. Gránulos de 500 y 900mg	Niños: 30mg		Dosis única	Oral	1 día	"
	Más	Comprimidos de 250, 500 y 1000mg	Adultos:	2g	Dosis única	Oral	1 día	"
	Emetina Clorhidrato	Ampollas de 1cc, 2 concentraciones 0.02 y 0.04g/cc	1mg	Máxima 60mg	2 o 3 inyecciones diarias	Subcutánea profunda	5-10 días (dosis total máxima 600mg)	Frecuentemente provoca arritmias, dolor precordial y celulitis en el sitio de la inyección.
	o							
	Dehidroemetina	Comprimidos de 250mg	Adultos: 30mg		750mg	Oral	5-10 días (dosis total máxima 600mg)	A causa de los efectos tóxicos sobre el corazón, los pacientes deben controlarse mediante ECG y hacer una vida sedentaria.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
AMEBIASIS CRÓNICA Y PORTADORES	Metronidazol	Indicada anteriormente	Indicada anteriormente		Niños: 3 veces al día	Oral	10 días	Indicada Anteriormente.
	o				Adultos: 500mg 3 veces al día	Oral	10 días	Indicada Anteriormente.
<i>Entamoeba histolytica</i>	Ornidazol	Comprimidos de 250 y 500mg	Niños: 25mg		2 veces al día	Oral	5 días	No tiene efecto disulfirán.
	o		Adultos:	1.5g	3 veces al día	Oral	3 día	
	Teclozán	Suspensión de 500mg/5cc	Niños:		>8 años:500mg, 3 veces al día 3-8 años: 25mg 3 veces al día <3 años: 75mg, 3 veces al día	Oral	5 día	
	o	Comprimidos de 500mg	Adultos:	Máxima 1.5g	500mg, 2 veces al día			
	Etofamida	Suspensión de 100mg/5cc	Niños 20mg Adultos		2 veces al día (500mg c/12 hrs)	Oral	3-5 días	Efectos secundarios: náuseas, constipación, meteorismo.
	Cefamida	Suspensión de 100mg/5cc	Niños: 20mg Adultos:		3 veces al día	Oral	10 días	
	Furoato de Diloxamida	Comprimidos de 500mg	Adultos:		500mg 3 veces al día	Oral	10 días	
	Diyodhidro-xiquinoileina	Tabletas de 200mg	Niños: 30-60mg Adultos:		3 veces al día 600mg 3 veces al día	Oral	10-20 días	
	o					Oral		

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
	Quinifamida o	Tabletas de 50, 100 y 300mg	Niños: Adultos:		< 6 años: 50mg, 3 veces al día o una dosis única de 150mg. 6-12 años 75mg, 3 veces al día o una sola dosis de 225mg 100mg, 3 veces al día o en una sola dosis de 300mg	Oral Oral	1 día 1 día	Efectos secundarios: náuseas, vómitos, meteorismo.
	Paramomicina	Jarabe de 125mg/5cc Cápsulas de 250mg	Niños: 25mg Adultos:		3 veces al día 500mg, 3 veces al día	Oral Oral	5 días 5 días	Fármaco de elección en EUA.
	Alternativo: Tetraciclina	Cápsulas de 250mg	Máxima 2g		4 veces al día	Oral	10 días	No debe administrarse durante el embarazo, ni a menores de 8 años (por la alteración que origina en la dentición).
BLASTOCISTOSIS <i>Blastocystis hominis</i>	Metronidazol o	Indicada anteriormente	Niños: 30-50mg Adultos: 30mg		3 veces al día 3 veces al día	Oral Oral	10 días 10 días	
	Ornidazol	Indicada Anteriormente	25mg		3 veces al día	Oral	10 días	
BALANTRIDIASIS <i>Balantidium coli</i>	Tetraciclina Alternativo: Ampicilina o Amoxicilina	Jarabe de 125mg por cada 5cc Cápsulas de 250mg Jarabe de 250 y 500mg por cada 5cc Cápsulas de 250 y 500mg	Niños 50mg Adultos	Máxima 2g	4 veces al día 500mg, 4 veces al día	Oral Oral	10 días 10 días	Indicadas anteriormente.
			30mg	Máxima 2g	3 veces al día	Oral	7 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
GIARDIASIS <i>Giardia intestinalis</i>	Metronidazol	Suspensión de 125mg por cada 5cc Comprimidos de 250mg y 500mg	Niños: 15mg Adultos: 30mg		3 veces al día	Oral	5 días 5 días	Excepcionalmente leucopenia transitoria. Contraindicado durante el embarazo y la lactancia. El alcohol está proscrito durante la terapia.
	Tinidazol o	Jarabe de 1000mg y de 500mg por cada 5cc Comprimidos 500mg y de 1000mg	Niños: 50-75mg Adultos:	2g	Dosis única Dosis única	Oral		Puede provocar alteraciones del aparato gastrointestinal.
	Secnidazol o	Suspensión de 500mg por 15cc Comprimidos de 250,500 y 1000 mg Gránulos de 500mg y 900mg	Niños: 30mg Adultos:	2g	Dosis única Dosis única	Oral	1 día	
	Nitazoxanida o	Suspensión de 100mg por 5cc Tabletas de 500mg Tabletas dispensables de 200mg	Niños: Adultos:	1-2 años 100mg 3-11 años 200mg 1g	2 veces al día 2 veces al día	Oral Oral	3 días 3 días	
	Ornidazol	Comprimidos de 500mg	25mg	1.5g	3 veces al día	Oral	5 días	No se debe administrar el fármaco a personas alérgicas a los imidazoles (Metronidazol, Tinidazol).
	Alternativo: Furozolidona o	Jarabe de 50mg y de 17mg por cada 5cc. Comprimidos de 100mg	Niños: 10mg Adultos:	400mg	4 veces al día	Oral	7 días	
	Albendazol	Jarabe de 200mg por cada 5cc Comprimidos de 200 y 400mg	Niños: 10mg Adultos:	400mg	1 vez al día	Oral	5 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
ISOSPORIASIS <i>Isospora belli</i> (<i>Cystoisospora belli</i>)	Trimetoprim (TMP) más	Suspensión de 40mg TMP y 200mg SMZ por cada 5cc y suspensión de 800mg TMO y 400mg SMZ por cada 5cc Tabletas de 80mg TMP y 400mg SMZ	Niños: TMP 6mg SMX 30mg	Máxima		Oral	7-10 días	En pacientes adultos inmunosuprimidos la dosis profiláctica es de 1 tableta tres veces por semana de TMP de 160mg y SMZ de 800mg.
	Sulfametoxazol (SMZ)	Tabletas de 160mg TMP y 800mg SMZ.	Adultos:	TMP 640mg SMZ 3200mg	4 veces al día	Oral		
CRIPTOSPORIDIASIS <i>Cryptosporidium hominis</i> <i>C. parvum</i> <i>C. spp</i>	Nitazoxanida o	Suspensión de 100mg por cada 5cc Tabletas de 500mg. Tabletas dispensables de 200mg	Niños: Adultos:	200mg 1g	2 veces al día 2 veces al día	Oral Oral	3 días	En pacientes adultos con SIDA la terapia es por 4 meses, 1gr. al día por 1 mes y luego 2gr al día. En niños 200mg/día por 1 mes y después 400mg. Por lo general los resultados son negativos o transitorios. Es el fármaco de elección de la FDA (EUA).
	Paramomicina o	Jarabe de 125mg cada 5cc	Niños: 25-35mg Adultos:		3 veces al día 500mg 3 veces al día	Oral	2-4 semanas 2-4 semanas	En pacientes inmunodeprimidos hay mejoría pero no curación. En inmunodeprimidos no es curativa.
	Azitromicina	Suspensión de 200mg por c/5cc Comprimidos de 500mg			500-1500mg diarios, 2-3 veces al día	Oral	4 semanas	
CICLOSPORIASIS <i>Cyclospora cayatanensis</i>	TMP más SMZ	Indicada anteriormente	Niños: 6mg TMP 30mg SMZ Adultos:		2 veces al día 2 tabletas de 80mg TMP y 400mg SMZ o 1 tableta de 160mg TMP y 800mg SMZ 2 veces al día	Oral Oral	7-10 días 7-10 días	En pacientes con SIDA la terapia se prolonga por 4 o más meses con una dosis mayor: TMP 10 días, luego se sigue con la mitad de la dosis, es decir, la misma dosis que en el inmunocompetente.

TABLA 5. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS - PARASITOSIS DEL TUBO DIGESTIVO - HELMINTOS TREMATODOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
FASCIOLOPSIASIS <i>Fasciolopsis buski</i>	Praziquantel	Tabletas de 150, 500 y 600mg	20mg	1,4g	2 veces al día	Oral	1 solo día	
HETEROFIASIS <i>Heterophyes heterophyes</i>	Praziquantel	Ya indicada	10-15mg		Dosis única	Oral	1 solo día	
METAGONIMIASIS <i>Metagonimus yokogawai</i>	Praziquantel	Ya indicada	10-15mg		Dosis única	Oral	1 solo día	
GASTRODISCIASIS <i>Gastrodiscoides hominis</i>	Praziquantel	Ya indicada	10mg		Dosis única	Oral	1 solo día	
ECHINOSTOMIASIS <i>Echinostoma spp</i>	Praziquantel	Ya indicada	10-25mg		Dosis única	Oral	1 solo día	
NANOFIETIASIS <i>Nanophyetus salmincola</i> <i>Nanophyetus spp</i>	Praziquantel	Ya indicada	10-25mg		Dosis única	Oral	1 solo día	
WATSONIASIS <i>Watsonius watsoni</i>	Praziquantel	Ya indicada	10-25mg		Dosis única	Oral	1 solo día	
FISCHOEDERIASIS <i>Fischoederius elongatus</i>	Praziquantel	Ya indicada	10-25mg		Dosis única	Oral	1 solo día	

TABLA 6. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS - PARASITOSIS DEL TUBO DIGESTIVO - HELMINTOS CESTODOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
TENIASIS (<i>Lombrices solitarias</i>) <i>Taenia solium</i> <i>T. saginata</i> <i>T. asiática</i>	Nicosamida o	Comprimidos de 500mg	Niños: 2 tabletas por 2 veces Adultos: 4 tabletas por 2 veces al día	2g 4g	2 veces al día 8:00 y 9:00 am	Oral	1 día 1 día	
<i>Diphyllobothrium latum</i> <i>D. pacificum</i> <i>Dipylidium caninum</i> <i>Hymenolepis diminuta</i> <i>Taenia taeniformis</i> (sin <i>T. infantis</i>)	Praziquantel	Tabletas de 150mg, 500mg y 600mg	100mg		Dosis única	Oral	1 día	
HYMENOLEPIASIS Por <i>Hymenolepis nana</i>	Nicosamida o	Comprimidos de 500mg	Niños: 11 a 34 kg: 2 tabletas Más de 34 kg: 3 tabletas Adultos:	1g 1.5g 4g	2 veces al día	Oral	5 días	
	Praziquantel	Tabletas de 150mg, 500mg y 600mg	25mg		Dosis única	Oral	1 día	
INERMICAPSIFERIASIS Y RAILLIETINIASIS <i>Inermicapsifer madagascaris</i> <i>Railletina spp</i>	Praziquantel	Ya indicada	10mg		Dosis única	Oral	1 día	
BERTELLIASIS <i>Bertiella stuederi</i> <i>B. mucronata</i>	Praziquantel	Tabletas de 150mg, 500mg y 600mg	10mg		Dosis única	Oral	1 día	

TABLA 7. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS - PARASITOSIS DEL TUBO DIGESTIVO - HELMINTOS NEMATODOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
ASCARIASIS <i>Ascaris lumbricoides</i>	Albendazol o	Jarabe de 200mg por cada 5cc Comprimidos de 200mg y 400mg		400mg	Dosis única	Oral	1 día	No debe administrarse a embarazadas, ya que ha demostrado ser teratogeno en animales.
	Flubendazol o	Jarabe de 200mg cada 5cc y Comprimidos de 400mg		400mg	Dosis única	Oral	1 día	Fármaco útil en casos de obstrucción intestinal por áscaris, ya que origina una parálisis flácida lo que facilita la expulsión de los vermes.
	Mebendazol o	Suspensión de 100mg por cada 5cc		500mg	2 veces al día	Oral	1 día	No debe administrarse a embarazadas ya que ha demostrado ser teratogeno en animales.
	Pamoato de Pirantel o	Suspensión de 250mg por cada 5cc. Comprimidos de 250mg		Máxima 1g	Dosis única	Oral	1 día	No debe administrarse a embarazadas ya que ha demostrado ser teratogeno en animales.
	Piperazina o	Jarabe al 10%, 500mg cada 5cc		Máxima 3g	3 veces al día	Oral	5-7 días	También es útil en embarazadas.
OXYURIASIS <i>Enterobius vermicularis</i>	Albendazol o	Jarabe de 200mg por 5cc Comprimidos de 200mg y 400mg		400mg		Oral	Repetir la terapia a los 15 días	Debe tratarse todo el grupo familiar. Para evitar reinfección se deben tomar medidas de higiene personal y contra la contaminación ambiental, único medio de eliminar el ambiente oxyuriótico que rodea a las personas infectadas.
	Flubendazol o	Indicada anteriormente		400mg	Dosis única	Oral	1 día	"
	Mebendazol o	Suspensión de 100mg por cada 5cc Comprimidos de 100mg		500mg	Dosis única	Oral	Repetir la terapia a los 15 días	"

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
	Pamoato de Pirantel	Suspensión de 250mg por cada 5cc Comprimidos de 250mg	10mg	Máxima 1g	Dosis única	Oral	En caso de fracaso, la terapia debe repetirse a los 15 días	Debe tratarse todo el grupo familiar. Para evitar reinfección se deben tomar medidas de higiene personal y contra la contaminación ambiental, único medio de eliminación el ambiente oxurítico que rodea a las personas infectadas.
	o Piperazina	Indicada anteriormente	50mg	3g	2-3 veces al día	Oral	5-7 días	
TRICHURIASIS o TRICOCEFALOSIS <i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol o	Indicada anteriormente		200mg	2 veces al día	Oral	3 días	Ya indicada
	Albendazol o			400mg	2 veces al día	Oral	3 días	Ya indicada
	Flubendazol	Indicada anteriormente		400mg	2 veces al día	Oral	3 días	
STRONGILOIDIASIS <i>Strongyloides stercoralis</i>	Ivermectina	Solución al 0,6% Tabletas de 6mg	1 gota 200ug (0,2mg)		Dosis única	Oral	2 días	En inmunosuprimidos la terapia se debe prolongar por 7 o más días.
	Tiabendazol	Jarabe con 500mg por cada 5cc Tabletas de 500mg	25-50 mg	Máximo 3g	3 veces al día	Oral	3 días	En casos diseminados la terapia debe aplicarse por un mínimo de 10 días.
TRICOSTRONGILIASIS <i>Trichostrongylus spp</i> <i>T. orientalis</i> <i>T. axei</i> <i>T. capricola</i> <i>T. columbriformis</i> <i>T. vitrinus</i>	Tiabendazol	Ya indicado	25-50 mg	Máximo 3g	3 veces al día	Oral	3 días	
UNCINARIASIS <i>Necator americanus</i> <i>Ancylostoma duodenale</i>	Albendazol o	Indicada anteriormente		400mg	Dosis única		3 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
UNCINARIASIS <i>Necator americanus</i> <i>Ancylostoma duodenale</i>	Flubendazol o	Indicada anteriormente		400mg	Dosis única		3 días	
	Pamoato de Pirantel	Indicada anteriormente	10mg		2 veces al día		3 días	
ANISAKIDIASIS <i>Anisakis simplex</i> <i>Pseudoterranova decipiens</i> <i>Contracaecum osculatium</i>	Albendazol o	Indicada anteriormente	Indicada anteriormente		Dosis única	Oral	1 día	
	Ivermectina	Indicada anteriormente	200ug (0.2mg)		Dosis única	Oral	1 día	
CAPILARIASIS <i>Capillaria philippinensis</i>	Mebendazol o	Indicada anteriormente		400mg	2 veces al día	Oral	20 días	
	Albendazol	Indicada anteriormente		400mg	1 vez al día	Oral	10-15 días	
FISALOPTERIASIS <i>Physaloptera caucásica</i> <i>P. tránsfuga</i>	Albendazol	Indicada anteriormente		400mg	1 vez al día	Oral	1 día	
ESOFAGOSTOMOSIS <i>Oesophagostomum spp</i>	Albendazol o	Ya indicada	Ya indicada	400mg	1 vez al día	Oral	1 día	Los granulomas se tratan quirúrgicamente.
HAEMONCHIASIS <i>Haemonchus contortus</i>	Ivermectina	Ya indicada	200ug (0.2mg)		1 vez al día	Oral	1 día	
MACROANTORINICOSIS* <i>Macrocanthorhynchus hirudinaceus</i>	Levamisol	Tabletas de 25mg y 50mg	2.5mg	Niños: 40-80mg	1 vez al día	Oral	1 día	En caso de perforación intestinal, la terapia es quirúrgica
MONILIFORMIASIS* <i>Moniliformis moniliformis</i>	Levamisol	Tabletas de 25mg y 50mg		Adultos: 150mg	1 vez al día	Oral	1 día	

* Acantocéfalos

TABLA 8. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS PARASITOSIS DE LOS TEJIDOS, SANGRE, VÍAS URINARIAS Y OTRAS LOCALIZACIONES PROTOZOOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
TOXOPLASMOSIS* <i>Toxoplasma gondii</i>	Pirimetamina más	Comprimidos de 25mg	Niños: 2mg por 2 a 3 días, luego 1mg hasta completar la terapia Adultos: 2 tabletas de 25mg por 2 a 3 días, luego 1 tableta al día	Máxima 50mg	1 a 2 veces al día por 3-4 semanas (la dosis total de la cura no debe sobrepasar los 750mg)	Oral	21 a 30 días	Puede provocar depresión medular y anemia por déficit de ácido fólico. Por este motivo es necesario efectuar controles hematológicos semanales durante la terapia. Los efectos hematológicos colaterales del fármaco se neutralizan administrando ácido fólico (leucovorina) 10mg al día por 3 días. Puede provocar alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómito y diarrea. No se debe administrar el fármaco en el primer trimestre de la gestación. Frecuentemente provocan reacciones alérgicas (erupciones, foto sensibilidad y fiebre).
	Sulfadiazina	Tabletas de 500mg	Niños: 0.1-0.2mg Adultos: 4 tabletas al día (2g)		3 a 4 veces al día	Oral	3 a 4 semanas	
	Trimetoprim (TMP) más Sulfametoxazol (SMZ)	Ya indicada	10-50mg (15-75mg)** 7.5-37.5mg		3 veces al día	Endovenosa u oral	3-5 días	Indicado en pacientes con SIDA y encefalitis por T. gondii. En pacientes en coma se administran 15-75mg/kg/día EV, y después se continúa con 7.5-37.5mg/kg/día por vía oral por 4-6 semanas.
	Alternativo: Espiramicina o	Comprimidos de 500mg	Niños: 50-100 mg Adultos:	2 a 4g	3-4 veces al día	Oral	3 a 4 semanas	Fármaco de elección en el primer trimestre del embarazo.
	Azitromicina o	Suspensión 200mg por cada 5cc Cápsulas de 250mg Comprimidos de 500mg	Niños: 15mg Adultos:	500mg	1 vez al día	Oral	3 a 4 semanas	

* En la toxoplasmosis ocular o cardíaca, a la terapia combinada de Pirimetamina y "sulfa" o de Espiramicina y sulfa o de Azitromicina, debe agregarse corticoides. Vg: betametasona 0.5mg/kg/día por 10-15 días. En los cuadros oculares el tratamiento se debe prolongar por 6 semanas o más.

** Dosis inicial de pacientes en coma. Se administra por vía EV durante 3-5 días y después se continúa con 7.5-37.5 mg/kg/día por vía oral. En pacientes que no están en coma se inicia el tratamiento con TMP+SMZ por vía oral 10-50mg/kg/día por 3-5 días y se continúa con 7.5-37.5mg/kg/día hasta completar 4 semanas. Por último se administra una tableta de TMP+SMZ al día como profilaxis secundaria.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
TOXOPLASMOSIS* <i>Toxoplasma gondii</i>	C lindamicina*** o	Cápsulas de 300mg Ampollas de 300mg por cada 2cc y de 600mg por cada 4cc	Adultos: 32-40mg	2 a 4g	4 veces al día	Oral	2 meses	30% de los pacientes presentan colitis pseudomembranosa por <i>C. difficile</i> . Náuseas, vómitos, rash, urticaria.
	Claritromicina*** o	Tableta de 250 y 500mg	Adultos: 15mg	1-2g	2 veces al día	Oral	2 meses	Efectos secundarios: rash, urticaria.
	Doxicilina*** o	Comprimidos de 100mg y 200mg		400mg	2 veces al día	Oral	2 meses	Efectos secundarios: rash, urticaria.
	Atovaquone***	Suspensión oral de 750mg por cada 5cc Tabletas de 250mg		3g	4 veces al día	Oral	4 meses	Efectos secundarios: rash, prurito, cefalea, náuseas.
ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO <i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol más	Suspensión de 125mg por cada 5cc Comprimidos de 250mg y 500mg Ampollas de 500mg	Niños: 25-50mg Adultos: 750mg por 3 veces al día		3 veces al día	Oral Endovenosa	10 días	Indicadas anteriormente.
	Emetina Clorhidrato o	Ampollas de 1cc, dos concentraciones 0.02 y 0.04g	1mg	Máximo 60mg	2 inyecciones diarias	Subcutánea profunda	6-8 días (dosis total: 0,01g. por kg/peso)	Efectos tóxicos cardiovasculares y neuromusculares. Lo ideal es hospitalizar al paciente. Si se ha completado el tratamiento y persiste sintomatología, debe continuarse con Cloroquina.
	Dehidroemetina	Ya señalada	1-1.5mg	Máximo 60mg	2 inyecciones diarias	Intramuscular	5-10 días	Indicada anteriormente.

*** En pacientes con toxoplasmosis y SIDA que no toleren la "sulfa", se pueden reemplazar éstas por clindamicina o claritromicina o doxicilina o atovaquone.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
ENFERMEDAD DE CHAGAS <i>Trypanosoma cruzi</i>	Nifurtimox o	Comprimidos de 120mg	RN y lactantes: 12-15mg Adultos: 8mg	Máximo 70mg	3-4 veces al día 3-4 veces al día	Oral Oral	60 días 60 días	En los niños debe asociarse a la terapia barbitúrica en dosis sedante durante los primeros 15 días, ya que el nifurtimox tiene cierto efecto convulsivante. Es recomendable efectuar cada 15 días controles de hemograma, test de diagnóstico diferencial de las ictericias y exámenes de orina. Frecuentemente produce anemia hemolítica en personas con deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Ocasionalmente produce neutropenia y trastornos gastrointestinales. Provoca efectos colaterales en 1/3 de los casos, especialmente en adultos: alteraciones cutáneas y/o del SNC.
	Benznidazol	Comprimidos de 100mg	Niños: 7.5mg Adultos: 5mg		3 a 4 veces al día	Oral	60 días	El benznidazol origina efectos colaterales en el 30% de los casos; rash cutáneo, náuseas y compromiso del SNC. Ocasionalmente exantema petequeal. Excepcionalmente en terapias prolongadas y a mayores dosis que las prescritas se observan parestias y neuritis. Tanto el exantema como el compromiso del SNC obliga a suspender la terapia. Es recomendable efectuar los mismos controles de laboratorio que para el nifurtimox. Al igual que éste no debe administrarse a embarazadas.
	Alternativo: Primaquina	Comprimidos de 26.3mg (15mg de base)	Niños: 0.3mg de base Adultos: El primer día (30mg de base), seguido de 1 comprimido (15mg de base al día)		1 vez al día	Oral	21 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
TRIPANOSOMIASIS AFRICANA (Enfermedad del sueño) <i>Trypanosoma brucei-gambiense</i> <i>T. brucei rhodesiense</i>	T.b. gambiense Estadio I Pentamidina	Frasco con 200 y 300mg	4-6mg		Diario o día por medio	Intramuscular	7-20 días	Debe monitorizarse el pulso y la presión arterial después de administrar el fármaco. Efectos secundarios: hipotensión, taquicardia, shock. Ocasionalmente disfunción hepática y pancreática. Neurotoxicidad. Polineuropatía periférica. Depresión médula ósea.
	Alternativos: Suramin o	Frascos con 1.5g/5cc	20mg	Máximo 1g	1 ^{er} día, 3, 10, 17, 24 y 31 día	Intramuscular	Después de la dosis inicial y 3er día, se administra c/7 días hasta completar 6 dosis. Total: 31 días	Efectos secundarios: pirexia, reacciones de hipersensibilidad precoz, shock, náuseas, de hipersensibilidad tardía, dermatitis exfoliativa, anemia hemolítica.
	Melarsoprol	Solución para inyección al 3.6% en propileno glicol	2.2mg		Diario	Intramuscular	10 días	Efectos adversos; encefalopatía, pirexia, neurotoxicidad, polineuropatía sensorial o motora. Reacciones dermatológicas: prurito, urticaria, dermatitis exfoliativa, cardiotoxicidad.
	Estadio II Eflornitina	Envase con 20.000mg en 100cc(*) solución madre	100mg		4 veces al día	Endovenosa	14 días	Reacciones adversas: náuseas, diarrea, vómitos. Efectos tóxicos sobre médula ósea: anemia, leucopenia, trombocitopenia(*). Antes de su aplicación, se toman 25cc de la solución madre que se diluyen en 10cc de suero fisiológico. En total se tiene 4 frascos con 5.000mg en 125cc.
	Alternativo: Melarsoprol más	Ya indicado	Ya indicado		Ya indicado		10 días	Por lo general los pacientes presentan dolores abdominales y vómitos. Compromiso neurológico: polineuropatía, convulsiones, alteraciones de la función del cerebro. Reacciones cutáneas.
	Nifurtimox	Ya indicado	5mg		3 veces al día	Oral	30 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
	T. b. rhodesiense Estadio I Suramin	Ya indicado	20mg	Máx. 1g	1 ^{er} día, 3, 10, 17, 24 y 31 días	Ya indicado	Después de la dosis inicial y la del 3er día, el fármaco se administra cada 7 días hasta completar 6 dosis en total en 31 días	Ya indicado
	Alternativo: Melarsoprol	Ya indicado	2.2mg				10 días	
	Estadio II Melarsoprol	Ya indicado	2.2mg				10 días	
	Alternativo: Melarsoprol más	Ya indicado	2.2mg				10 días	
	Nifurtimox	Ya indicado	5mg		3 veces al día		30 días	
LEISHMANIASIS VISCERAL Complejo Leishmania donovani (<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i> , <i>L. chagasi</i>) <i>L. tropica</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. amazonensis</i>	Antimoniales Pentavalentes N-metilglucamina o Miltefosina o	Frascos con 1.5g por cada 5cc Cápsulas de 50mg	20mg Niños: 2.5mg Adultos:	100mg	2 a 3 veces al día	Endovenosa o intramuscular Oral	28 días	Por los efectos secundarios del antimonial es necesario monitorizar las funciones cardíacas, renales y hepáticas durante la terapia.
	Antifotérica B-liposomal	Frasco con 50mg de polvo base para disolver	3-4mg		2 a 3 veces al día	endovenosa	10-21 días	En EUA se administra 3mg/kg/día por 5 días. Se repite la dosis a los 14 y 21 días. En pacientes con SIDA se administra la misma dosis por 7 días que se repite a los 10, 17, 24, 31 y 28 días.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA Y LEISHMANIASIS CUTÁNEA DEL VIEJO MUNDO	Antimoniales Pentavalentes N-metilglucamina o Estibogluconato sódico o	Ya indicado Frascos con 100mg por cada cc	20mg 20mg			Intramuscular o endovenosa Intramuscular o endovenosa	20 días 28 días (cutáneo mucosa)	Si las lesiones persisten a los 6 meses se debe repetir la dosis.
	Pentamidina o	Ya indicada	4mg			Intramuscular	15 días	La dosis se puede administrar día por medio, siempre que se completen 15 dosis. Se debe realizar monitoreo permanente por la posibilidad de inducción de una diabetes mellitus.
	Paramomicina al 15% más Metilbencetonio al 12%	Pomada				Dérmica	20-30 días	Ha sido útil en lesiones cutáneas por L. major en Israel.
MALARIA <i>Plasmodium falciparum</i> No complicada. Acceso malárico en zonas sensibles (América Central, Haití, Medio Oriente)	Cloroquina fosfato	Tabletas de 250mg (150mg base) Tabletas 500mg (250mg base)			1er día 600mg (base) Inicio: 300mg base y a las 6 horas 300mg 2do y 3er día: 300mg (base) 4to día: 10mg/kg 5to día: 10mg/kg 6to día: 5mg/kg	Oral	6 días	
No complicada en zonas resistentes a Cloroquina o multiresistente	Arteméter + Lumefantrina o	Tabletas con: Arteméter 20mg Lumefantrina 120mg			4 tabletas al efectuar el diagnóstico. Seguir 8 horas después con otras 4 tabletas. Después 4 tabletas c/12 hrs. por dos días. Total: 24 tabletas	Oral	3 días	
	Artesunato más	Artesunato: tabletas de 50mg	Artesunato: 4mg más		1 vez al día	Oral	3 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
	Mefloquina o	Mefloquina: tabletas con 250mg de base	Mefloquina 25mg	1000mg	750mg al inicio y 8 hrs. después 250mg			
	Artesunato más	Tabletas de 50mg	4mg		1 vez al día	Oral	3 días	
	Amodiaquina o	Tabletas con 153mg de base	10mg				3 días	
	Artesunato más	Tabletas de 50mg	4mg		2 veces al día	Oral	3 días	
	Sulfadoxina/ Pirimetamina	Tabletas de 500mg Tabletas de 25mg	25mg 1.25mg		Dosis única		1 día	
	Alternativo: Quinina sulfato más	Tabletas de 120, 200 y 300mg		1800mg	3 veces al día	Oral	7 días	
	Doxicilina	Comprimidos de 100 y 200mg		1000mg	1 vez al día	Oral	7 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
MALARIA GRAVE (*) <i>P. falciparum</i>	Quinina, sulfato más Doxicilina o	Ya indicada Comprimidos de 100 y 200mg.		20mg/kg en las primeras 4 hrs, después 10mg/kg al día 200mg	Cada 8 horas	Endovenosa	7-10 días 23 días	Si la parasitemia desciende al 3er o 4to día, se puede suspender la terapia por 1 día y reiniciarlo con el esquema Mefloquina a dosis habituales. Seguir con el fármaco vía oral a partir del 4to día si las condiciones del paciente lo permiten.
	Arteméter o		Niños:	3.2mg/Kg el 1er día Seguir 1.6mg/ Kg	Cada 12 hrs.	Intramuscular	5 días	(*) En la malaria grave después de la administración de fármacos por vía parenteral, se debe siempre completar la terapia con tratamiento oral de Quinina+Doxicilina o derivados de la Arteméter+Amodiaquina.
	Artesunato	Ampollas con 60mg de ácido Artesunico(**)	4mg			Endovenosa, intramuscular o por vía rectal	3 días	(**) El ácido artesunico debe diluirse en 1ml de solución de bicarbonato al 5% inmediatamente antes de su aplicación (así se produce el artesunato de sodio).
MALARIA POR <i>Plasmodium vivax</i> (***) <i>P. malariae</i> <i>P. ovale</i>	Cloroquina Alternativo: (<i>P. vivax</i> resistente, Oceanía y Sudamérica) Quinina más Doxicilina o	Tabletas de 250mg (con 150mg de base)		Dosis inicial 10mg/ kg (base), seguido a las 6, 24 hrs. Por 5mg/kg, 10mg/ kg 2 días y 5mg/kg el 3er día		Oral	3 días	(***) Para evitar recidivas en <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> , se debe administrar primaquina 1 tableta diaria para los adultos con 5mg de base y en niños 0.25mg de base(kg/peso/día durante 14 días). La primaquina viene en tabletas con 15mg de base (26.3mg) o 45mg de base (79mg).
		Ya indicada		650mg	2-3 veces al día	Oral	3 a 7 días	Antes de prescribir primaquina, es importante determinar que los pacientes con malaria no tengan un déficit de la G6PDH (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa).
		Ya indicada		100mg	1 vez al día		3 a 7 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
	Doxicilina más	Ya indicada		100mg	1 vez al día		3 a 7 días	
	Mefloquina	Ya indicada			750mg al inicio y 8 hrs. Después 250mg	Oral	3 días	
BABEBIOSIS o PIROPLASMOSIS	Azitromicina más Atovaquone	Ya indicada Ya indicada		2000mg el 1er día, seguido de 250mg 4 veces al día siguiente 750mg	500mg 4 veces al día, el 1er día, seguido de 250mg, 4 veces al día 2 veces al día	Oral Oral	7 a 10 días	En casos graves con parasitismo sobre el 10%, se debe efectuar exanguinotransfusión.
<i>Babesia microti</i> <i>B. bovis</i> <i>B. divergens</i> <i>B. spp</i>	Alternativo: Clindamicina más	Ya indicada		1200mg	3 veces al día	Endovenosa	7 días	
	Quinina o	Ya indicada		1950mg	3 veces al día	Endovenosa		
	Azitromicina más	Ya indicada		2000mg el 1er día seguido de 1000mg los días siguientes	4 veces al día	Oral		
	Quinina	Ya indicada		1950mg	3 veces al día	Oral		

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
AMEBAS DE VIDA LIBRE <i>Meningitis amebiana</i> <i>Primaria (MAP)</i> <i>Naegleria fowleri</i> <i>N. spp</i>	Anfoterina B más Miconazol más Rifampicina	Ya señalada Cápsulas de 150mg	0.7-1.5mg Niños: 10-20mg Adultos: 8-12mg		Cada 8 horas	Endovenosa intratecal Oral Oral	10 días 10 días 10 días	No se ha comprobado la eficacia de la terapia.
Encefalitis Amebiana <i>Granulomatosa (EAG)</i> <i>Acanthamoeba castellanii</i> <i>A. spp</i> <i>Balamuthia mandrillaris</i> <i>B. spp</i>	Ketoconazol o Rifampicina o Sulfametoxazol Trimetoprim	Comprimidos de 200mg Ya indicada Ya indicada	Niños: 3mg Adultos: Ya indicada	200-400mg	Cada 12 o 24 hrs.	Oral Oral	10 días 10 días	No se ha comprobado la eficacia de esta terapia.
Queratitis por <i>Acanthamoeba castellanii</i> <i>A. spp</i>	Polihexametil-biguanida (PHMB) más Isotianato de propamida o Clorhexidina más Pentamidina	Solución al 0.2% Solución al 0.1% Solución al 0.02% Ya indicada				Tópica Tópica Tópica Sistémica	10-15 días	Alto porcentaje de curación cuando la terapia se aplica precozmente.
MICROSPORIDIASIS <i>Encephalitozoon cuniculi</i> <i>E. intestinalis</i> <i>(sin Septata intestinal)</i>	Albendazol	Ya indicada	12-15mg	Adultos: 800mg	2-3 veces al día	Oral	21 días	En pacientes con SIDA la terapia diaria de 800mg debe prolongarse por 2-4 meses, hasta que los linfocitos CD4 estén sobre 200 células por cm ³ por la triple terapia retroviral. Después se puede discontinuar el tratamiento. Rendimiento 100%.
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Fumagilina	Comprimidos o cápsulas con 5mg y con 100mg		60mg	3 veces al día (20mg por 3)	Oral	15 días	Es necesario monitorizar la terapia por los efectos secundarios del fármaco.
<i>Encephalitozoon hellen</i>	Albendazol	Ya indicada	12-15mg	Adultos: 800mg	2 a 3 veces al día	Oral	21 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
<i>Vittafora corneae</i>	Fumagilina tópica	Gotas con 0.001-3%		1-2 gotas	Cada 4 horas	Ocular, tópica	2 a 3 meses	Cuando existe compromiso ocular es necesario efectuar queratoplastia.
<i>Pleitophora ronneaffei</i>								Hasta la fecha no existe tratamiento.
MICROSPORIDIASIS <i>Trachipleistophora hominis</i> <i>T. anthropophthera</i>								Hasta la fecha no existe tratamiento.
<i>Anncalia algerae</i> (antes <i>Nosema algerae</i> y <i>Brachiola algerae</i>)								Hasta la fecha no existe tratamiento etiológico.
<i>A. Connori</i> (antes <i>Nosema connori</i>)								Hasta la fecha no existe tratamiento etiológico.
<i>A. vesicularum</i> (antes <i>Brachiola vesicularum</i>)								Hasta la fecha no existe tratamiento etiológico.
PNEUMOCISTOSIS <i>Pneumocystis jirovecii</i> (¿Hongos?)	Trimetoprim más Sulfametoxazol	Ya indicada	(TMP) 20mg (SMZ) 100mg		4 veces al día	Oral o endovenosa	12-14 días	En pacientes con SIDA la terapia debe prolongarse.
	Alternativo: Isotianato(****) de Pentamidina	Frasco con 200 y 300mg	4mg		1 vez al día	Intramuscular	12-14 días	En pacientes con SIDA la terapia debe prolongarse. (****) Agregar 3cc de agua destilada estéril para la inyección IM de los frascos con 300mg.
TRICOMONIASIS	Metronidazol	Ya indicada	10mg		3 veces al día	Oral	10 días	Indicada anteriormente. Debe tratarse a la pareja. En la mujer se agrega a la terapia 1 comprimido vaginal de metronidazol (500mg) al día.
	Timidazol	Tabletas de 500mg y de 100mg		2g	Dosis única	Oral		

TABLA 9. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS PARASITOSIS DE LOS TEJIDOS, SANGRE, VÍAS URINARIAS Y OTRAS LOCALIZACIONES HELMINTOS TREMATODOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
FASCIOLIASIS o DISTOMATOSIS HEPATICA <i>Fasciola hepatica</i>	Triclabendazol	Tabletas de 250mg	20mg	1.4gr	2 curas de 10mg/kg con el desayuno y el almuerzo	Oral	1 solo día	Se debe realizar control de bilirrubinemia, fosfatasas alcalinas y transaminas, ya que el TBZ se metaboliza en el hígado.
CLONORQUIASIS <i>Clonorchis sinensis</i>	Praziquantel	Tabletas de 150, 500 y 600mg	20-25mg		2-3 veces al día	Oral	1 solo día	El fármaco puede originar náuseas, vómitos y vértigo. En pacientes que además presentan neurocisticercosis se debe tener cuidado con las reacciones post destrucción de los quistes que pueden originar síntomas cerebrales serios.
OPISTORCHIASIS <i>Opistorchis viverrini</i> <i>Opistorchis felineus</i>	Praziquantel		25mg o 40-50mg		3 veces al día	Oral	1 solo día	La dosis alta se utiliza con éxito en terapias de masas.
DRICOCELIASIS <i>Dricrocoelium dendriticum</i>	Praziquantel		25mg	1.8gr	3 veces al día	Oral	Por 3 días	Ya indicado.
PARAGONIMIASIS <i>Paragonimus westermani</i> <i>P. miyasakii</i> <i>P. heterotremus</i> <i>P. skrjabini</i> <i>P. africanus</i> <i>P. uterobilateralis</i> <i>P. spp</i>	Praziquantel	Ya indicada	25-30 mg		Dosis única	Oral	2-4 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
ESQUISTOSOMIASIS (<i>Bilharziasis</i>) <i>Schistosoma mansoni</i>	Oxamniquina	Cápsulas de 250mg	Niños: 20mg Adultos: 15mg		Dosis única	Oral	1 solo día	Lo ideal es dar el fármaco después de cenar. Efectos adversos: cefalea, temblores, somnolencia, náuseas. Un 0,5% de los pacientes presentan alucinaciones y/o convulsiones, por este motivo el reposo en casa es importante por lo menos durante 48 hrs. La curación es de 80-85% en adultos y 65-70% en niños. La terapia puede repetirse al 3er mes si ha fracasado el primer tratamiento.
<i>S. japonicum</i> <i>S. mekongi</i> <i>S. intercalatum</i>	Praziquantel	Ya indicada	Niños: 65mg Adultos: 50mg		Dosis única	Oral	1 solo día	En terapias masivas se utilizan dosis de 40mg/kg/peso.
<i>S. haematobium</i>	Praziquantel		60mg		Dosis única	Oral	1 solo día	

TABLA 10. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS PARASITOSIS DE LOS TEJIDOS, SANGRE, VÍAS URINARIAS Y OTRAS LOCALIZACIONES HELMINTOS CESTODOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
CISTICERCOSIS <i>Cysticercus cellulosae</i>	Albendazol o	Tabletas de 200mg y 400mg Jarabe de 200mg por cada 5cc	10-15mg		3 veces al día	Oral	14-21 días	Existen trabajos con curas de 8 días con buenos resultados. Es importante hospitalizar a los pacientes durante 3-5 días y ver necesidad de asociar corticoesteroides. Si hay buena tolerancia se puede continuar la terapia en forma ambulatoria.
	Praziquantel	Tabletas de 500mg	50mg		3 veces al día	Oral	14 días	
	Alternativo: Cirugía							
HIDATIDOSIS UNIOCULARIS (Larva de <i>Echinococcus granulosus</i>)	Cirugía o Terapia farmacológica con Albendazol o	Ya indicada	Ya indicada		Ya indicada	Oral		En pacientes fuera del alcance quirúrgico o con hidatidosis múltiple o para evitar hidatidosis secundarias por rotura de quistes durante la operación, se puede aplicar terapia con albendazol a dosis 10mg/kg/día por 30 días. Puede repetirse la dosis 2-3 veces con periodos de descanso de 15-30 días entre cada una.
	PAIR (PA)							(Punción y aspiración). Sólo se utiliza en quistes hidatídicos visibles bajo laparoscopia con pantalla. El paciente recibe ABZ 3 días antes de hacer laparoscopia y a las 48-72 hrs. se va a su casa. Se continúa con ABZ por 3 meses (cada cura de 1 mes con 15-30 días de descanso entre cada dosis).
HIDATIDOSIS ALVEOLAR o MULTIOCULARIS (Larva de <i>E. alveolaris</i>)	Cirugía o							Se extirpa todo el parásito.
	Terapia farmacológica con Albendazol	Ya indicada	Ya indicada		Ya indicada	Oral		

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
HIDATIDOSIS POLIQUISTICA (Larva de <i>E. vogeli</i>)	Cirugía o							
	Terapia farmacológica con Albendazol	Ya indicada	Ya indicada		Ya indicada	Oral		Señalada anteriormente.
HIDATIDOSIS por Larva de <i>E. oligarthus</i>	Cirugía o terapia farmacológica con Albendazol	Ya indicada	Ya indicada		Ya indicada	Oral		Señalada anteriormente.
ESPARGANOSIS								En el síndrome de larva migrante cutánea por esparganos, la terapia es quirúrgica. Se puede congelar a las larvas con cloruro de etilo o nitrógeno líquido y luego extraerla.
<i>Spirometra mansoni</i> <i>Spirometra arenacei</i>								
<i>D. pacificum</i>								
<i>Diphyllobothrium dendriticum</i>								

TABLA 11. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS PARASITOSIS DE LOS TEJIDOS, SANGRE, VÍAS URINARIAS Y OTRAS LOCALIZACIONES HELMINTOS NEMATODOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
TRICHINELLOSIS o TRIQUINOSIS <i>Trichinella spiralis</i> <i>T. nativa</i> <i>T. britovi</i> <i>T. nelsoni</i> <i>T. murreli</i> <i>T. pseudospiralis</i> <i>T. papuae</i> <i>T. spp</i>	Albendazol o	Ya indicada		400mg	Dosis única	Oral	5-7 días	Útil en la fase intestinal. Podría ser eficaz al comienzo de la penetración de las larvas en la musculatura. No se ha demostrado que sirve en las formas ya enquistadas.
	Mebendazol	Ya indicada		600-1200mg	2 veces al día		5-7 días 3-5 días	Sólo sirve en la fase intestinal, ya que el fármaco se absorbe poco.
	Alternativo: Ácido acetil salicílico o	Tabletas de 100 y 500mg			1-2 veces al día	Oral		
	AINES, Vg: Meloxicam o	Comprimidos de 7,5 y 15mg		7.5-15mg	1 vez al día	Oral	3-5 días	Sirven para aliviar las mialgias y el síndrome toxialérgico, vale tanto para meloxicam como para prednisona.
	Prednisona	Tabletas de 5mg	1mg		2 o 3 veces al día	Oral	3 – 5 días	
ANGIOSTRONGILIASIS ABDOMINAL <i>Angiostrongylus costaricensis</i>	Mebendazol	Ya indicada						Tratamiento quirúrgico. No es recomendable la terapia medicamentosa.
ANGIOSTRONGILIASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (<i>Meningitis eosinofílica</i>) (<i>Angiostrongylus cantonensis</i>)	o Albendazol	Ya indicada	Ya indicada Ya indicada		Ya indicada	Oral Oral	5 días 3 días	Algunos pacientes curan espontáneamente. Por lo general la terapia es sintomática.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
FILARIASIS LINFÁTICAS (<i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i> , <i>Brugia timori</i>)	Metrifonato Tabletas y cápsulas de 250mg o Ivermectina más	Solución al 0.6% indicada Tabletas 6mg Ya indicada	7.5mg 200ug (0.2mg)	3 veces al día 14-20mg	Dosis única	Oral	Cada 2 semanas (en total 3 dosis)	Ocasionalmente origina cefaleas, vértigo y náuseas. Disminuye la actividad colinérgica del plasma, por este motivo no debe ser utilizado en personas que trabajen en ambientes con insecticidas órgano fosforados.
	Albendazol	Ya indicada	Ya indicada	Ya indicada	Ya indicada	Ya indicada	Ya indicada	
	Alternativo: Albendazol más	Ya indicada	Ya indicada	Ya indicada				No debe utilizarse en países donde existe oncocercosis.
	Dietilcarbamazina (DEC)	Tabletas de 50mg	2mg	2 veces al día		Oral	Cada 3 meses por 2 años	
FILARIASIS CUTÁNEAS <i>Onchocerca volvulus</i>	Ivermectina más Doxicilina	Ya indicada Ya indicada	200ug (0.2mg) Ya indicada	14-20mg	Dosis única	Oral		Se debe administrar la dosis cada 6 meses hasta los 8 años, periodo en el cual se eliminan los vermes adultos. La doxicilina elimina la wolbachia, simbionte indispensable para las filarias adultas. Se administra solo una vez.
<i>Dracunculus medinensis</i>								Extracción quirúrgica del verme adulto. Extracción mecánica manual, pasando un palito debajo del gusano y por torsión extraerlo.
<i>Loa loa</i>	Dietilcarbamazina (DEC) más Ivermectina	Tabletas de 50mg Ya indicada	2mg	2 veces al día		Oral	Cada 3 meses durante dos años	Extracción quirúrgica cuando el helminto está en el ojo.
<i>Mansonella streptocerca</i>	Ivermectina	Ya indicada						
FILARIASIS DE SEROSAS <i>Mansonella ozzardi</i> <i>Mansonella perstans</i>	Ivermectina	Ya indicada	0.2µg	Dosis única	Dosis única	Oral		Una dosis de ivermectina suprime la microfilariasis por 1 año.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
FILARIASIS DE ANIMALES QUE INFECTAN AL HOMBRE <i>Dirofilaria immitis</i> <i>D. repens</i>								La mayoría de los casos son hallazgos radiológicos (formas pulmonares) o quirúrgicas (oculares).
SINDROME LARVA MIGRANS CUTÁNEA por: <i>Ancylostoma braziliensis</i>	Albendazol o		Niños: 20mg Adultos:	800mg	2 veces al día	Oral	3-5 días	Se puede agregar terapia local congelando larvas con spray de cloruro de etilo o nitrógeno líquido.
<i>Ancylostoma caninum</i>	Ivermectina		200ug (0.2mg)		Dosis única	Oral	1 solo día	
POR ESPARGANOS O PLEROCERCOIDES DE: <i>Spirometra mansoni</i> <i>S. mansonioides</i> <i>S. erinacei</i> <i>Diphyllobothrium latum</i> <i>D. pacificum</i> <i>D. dentriticum</i>								Terapia ya indicada en esparganosis.
POR FORMAS ADULTAS DE: <i>Dracunculus medinensis</i>								Tratamiento señalado en las filarias cutáneas.
SINDROME LARVA MIGRANTE VISCERAL por: <i>Toxocara canis</i> <i>Toxocara cati</i> , <i>Baylisascaris procyonis</i>	Albendazol o Ivermectina	Ya indicada Ya indicada	Niños: 20mg Adultos: 200ug (0.2mg)	800mg	2 veces al día 2 veces al día Dosis única	Oral Oral Oral	5 días 5 días	

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
CAPILARIASIS <i>Capillaria hepatica</i>	Tiabendazol o Albendazol o	Ya indicada				Oral	15 días	Los mejores resultados se han obtenido utilizando dos fármacos.
		Ya indicada				Oral	15 días	
	Ivermectina	Ya indicada	200ug (0.2mg)	14-20mg	Dosis única	Oral	1 día	La mayor eficacia se obtiene con ivermectina más tiabendazol o albendazol junto a corticosteroides para disminuir los procesos inflamatorios originados por la desintegración de los gusanos.
Capillaria aerophila	Tiabendazol o Albendazol o	Ya indicada						
		Ya indicada						
	Ivermectina	Ya indicada	200ug (0.2mg)	14-20mg	Dosis única	Oral	1 día	
GNASTOSTOMIASIS <i>Gnathostoma spinigerum</i>	Albendazol o	Ya indicada	Ya indicada Niños: 10mg Adultos 400mg			Oral	7-21 días	La terapia definitiva es la extirpación de la larva, pero esto sólo se puede realizar en muy pocos casos.
	Ivermectina	Ya indicada	200ug (0.2mg)		1 vez al día	Oral	1 solo día	Ya indicada.
LAGOCHILASCARIASIS <i>Lagochilascaris minor</i>	Albendazol o	Ya indicada	Niños: 100mg Adultos: 200ug	400mg	2 veces al día	Oral	30-36 días	Impide la embriogénesis de los huevos, pero no actúa sobre los embriones dentro de los huevos.
	Ivermectina	Ya indicada	200ug		4 veces por semana (1 dosis en la mañana y en la tarde)			Después de la dosis semanal inicial, se descansa 1 mes sin terapia y posteriormente se administra una dosis mensual durante 6 meses. La resección quirúrgica del tejido fibroso es un complemento de la terapia. Ni el albendazol ni la ivermectina evitan las recidivas, ya que no son fármacos con los que se obtiene una curación parasitológica.

TABLA 12. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS PARASITOSIS DE LOS TEJIDOS, SANGRE, VÍAS URINARIAS Y OTRAS LOCALIZACIONES ANÉLIDOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
HIRUDINIASIS Hirudo medicinalis H. tractina								Las formas adultas se extraen con pinzas, previa colocación de alcohol, sal, calor o vinagre, para evitar que la boca del parásito quede incrustada. Las formas juveniles se extraen con pinzas quirúrgicas, previa anestesia (Halzoun).
PENTASTOMIASIS VISCERAL <i>Armiflifer armillatus</i> y <i>Linguatula serrata</i>								Por lo general son hallazgos de autopsias.
PENTASTOMIASIS ORO-NASOFARINGEA <i>Linguatula serrata</i>								La terapia consiste en la extracción quirúrgica.

TABLA 13. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS. ARTRÓPODOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
MYIASIS Primarias Secundarias Accidentales Forunculoide (<i>Dermatobia hominis</i>)								Extracción cuidadosa de las larvas, previo aseo local. Eliminar las larvas por arrastre líquido o con pinzas, evitando romperlas. Extracción mecánica manual de la larva, precedido de oclusión del orificio respiratorio para obligarla a salir en búsqueda de oxígeno.
Myiasis subcutáneas								Igual que en el recuadro anterior.
Myiasis lineal rampante	Albendazol o	Ya indicada	5-6mg	400mg	Dosis única	Oral	3 días	Se puede repetir la dosis a los 7 días.
	Ivermectina	Ya indicada	200ug (0.2mg)	4mg	Dosis única	Oral	1 solo día	Se puede repetir la dosis a los 7 días.
PEDICULOSIS	Lindano o	Shampoo al 1% Loción al 1% Crema al 1%			Dosis única	Tópica (cuero cabelludo)		El fármaco debe permanecer en el pelo por 12 horas (loción o crema). Shampoo: 4 minutos. Se debe repetir la terapia a los 7 días. Es necesario remover mecánicamente la mayoría de las liendres con un peine fino (liendreras). No debe aplicarse a personas que tengan soluciones de continuidad en la piel ni a embarazadas ni a menores de 2 años. En EUA y varios países del mundo está prohibido.
Del cuero cabelludo (<i>Pediculus capitis</i>)	Permetrina o Piretrina o	Loción al 2% Loción, Shampoo o gel al 3%				Tópica (cuero Cabelludo)		Se debe dejar el producto durante 10 minutos, lavar. La terapia se repite a los 7 días. Las liendres muertas deben extraerse con un peine fino (liendreras). No debe administrarse a niños menores de 2 años, a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
	Decametrina o	Loción o Shampoo al 0.02%				Tópica (cuero cabelludo)		Friccionar el cuero cabelludo con la loción la primera noche, lavar con shampoo a la mañana siguiente.
	Malathion	Loción al 0.5% en alcohol isopropílico al 78%						

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
Del cuero cabelludo (<i>Pediculus capitis</i>)	Alternativo: Benzoato de Bencilo	Loción o shampoo al 20%						
	o Ivermectina	Loción y shampoo al 0.8%	400ug (0.4mg)	28mg	Dosis única	Tópica (cuero cabelludo)	1 solo día	Dejar el producto por 10 minutos o más (hasta 12 horas), se lava. Se puede repetir a los 10 días.
Pediculosis del cuerpo <i>Pediculus corporis vestimentis</i>		Tabletas con 6mg Solución con 6mg cc	200ug (0.2mg)	14 mg	Dosis única	Oral	1 solo día	Se puede utilizar en niños <1 año. No tiene contraindicaciones.
	Malathion	Polvo al 1%				Ropa de vestir y de cama	1 sola vez	
	Permetrina	Polvo al 0.5%						
	o Temefos	Polvo al 2%						
	Yodofenfos	Polvo al 5%			Dosis única	Ropa de vestir y de cama	1 sola vez	
	o Propoxur	Polvo al 1%						
	Carbanilo	Polvo al 5%						
	o Ivermectina	Tabletas de 6mg Gotas con 6mg/cc	200ug (0.2mg)	14mg	Dosis única	Oral	1 sola vez	En caso de epidemia de tifus exantemático se debe hacer terapia en masa.
Pediculosis de las pestañas	Permetrina o Vaselina	Pomada al 5% Vaselina estéril de 5, 10 y 20cc			Aplicación 4 veces al día	Tópica	8-10 días	Se puede repetir la terapia a los 7 días.
Pediculosis del pubis (<i>Phthirus pubis</i>)								La terapia es idéntica que la del piojo del cuero cabelludo. Rasurar el vello pubiano ayuda a la terapia. Se deben tratar los contactos.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
SARNA <i>Sarcoptes scabiei</i>	Lindano o	Loción al 1% Loción al 0.3%			Dosis única	Cutánea		Se aplica desde el mentón hasta los pies. El fármaco debe permanecer durante 12 horas sobre la piel. EUA: 12-18 horas después la persona se puede bañar. Chile: El baño se efectúa al quinto día. Se puede repetir la terapia utilizando lindano al 0.3% diariamente por 3 días o lindano al 1% a los 7 días. En lactantes, niños menores y embarazadas, es recomendable utilizar otros fármacos. Se deben tratar todos los contactos. En muchos países está proscrito.
	Crotamiton o	Loción y crema al 10%		Aplicar desde el mentón a los pies	Diariamente	Cutánea	5 días	La persona se puede cambiar de ropa diariamente. El baño se recomienda al término del quinto día. Se deben tratar todos los contactos.
	Vaselina azufrada o	al 6%			Diariamente	Cutánea	3 días	Dar de preferencia a lactantes y embarazadas. Al término del tercer día la persona se puede bañar. Se deben tratar todos los contactos.
	Decametrina o	Loción al 0.02%			Diariamente	Cutánea	2 días	No bañarse hasta 48 hrs. después de la aplicación del fármaco. Se puede repetir a los 7 días. Se deben tratar todos los contactos.
	Ivermectina	Loción al 0.8%	400ug (0.4mg)	Aplicar desde el mentón a los pies	Dosis única	Tópica cutánea		No tiene contraindicaciones importantes. Se deben tratar todos los contactos.
		Tabletas de 6mg		14-28 mg	Dosis única	Oral		No tiene contraindicaciones importantes. Se deben tratar todos los contactos.
		Solución con 6mg/cc	200ug (0.2mg)			Tópica cutánea		Se deben tratar todos los contactos.
	Fármacos alternativos: Benzoato de bencilo al 10 o 20%	Principio activo del bálsamo del Perú en solución acuosa que tiene como dispersante al twen 80 al 4% complementado con benzocaina al 3% (ovicida)				Tópica cutánea		Se aplica sobre toda la piel por 12 horas y se repite a los 14 días. No es recomendable en niños por su acción irritante.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
Sarna Noruega o Costrosa	Ivermectina más Queratolíticos tópicos: urea al 40% o ácido salicílico al 5-10% más Antibióticos si hay infección secundaria.	Tabletas de 6mg Solución con 6mg/ml	200ug (0.2mg)	14mg	Dosis única	Oral		Se debe descontaminar la ropa de vestir y de cama, toallas, etc., lavarlas a máquina con ciclo caliente o limpieza en seco. Aislamiento del paciente. Uso de botas y guantes para el personal sanitario. Terapia de los contactos, visita y miembros de la familia. Al inicio se administran corticoides: prednisona 1mg/kg que se bajan paulatinamente. Antihistamínicos son útiles.
Sarna no humana por <i>Cheyletiella spp</i> y por <i>Sarcoptes scabiei v. canis</i>	Benzoato de bencilo al 10 o 20%	Ya descrita				Tópica cutánea		Por lo general la infestación es autolimitada, ya que los ácaros si bien infestan al hombre, no se pueden reproducir.
<i>Trombiculosis</i> por <i>Trombiculidae spp</i> o por ácaros de plantas o de aves de corral	Benzoato de bencilo al 10 o 20%	Ya descrita						Infestación autolimitada, ya que los ácaros no se reproducen en el hospedero humano.
PULICOSIS o PULICIASIS	Antihistamínicos: clorfenamina y clorferinamina o	Jarabe con 2.5mg por cada 5cc Comprimidos de 4mg Ampollas de 10mg por 1cc		Máxima: Niños 2-5 años: 4mg, 6-12 años: 8mg Adultos: 12mg	3-4 veces al día 3-4 veces al día 2-3 veces	Oral Oral Intramuscular o endovenosa		Se debe efectuar una buena higiene de la vivienda, desparasitación de los ambientes (incluyendo a animales domésticos) para controlar la infestación.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DOSIS DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
	Loratadina o	Jarabe con 5mg por 5cc Comprimidos de 10mg	Niños: <30 kgs: 5mg >30 kgs: 10mg Adultos: 10mg	40mg	1 vez al día 1 vez al día 1 vez al día	Oral Oral Oral		
	Cetirizina más	Solución oral con 1mg por cc Gotas con 10mg por cc Comprimidos de 10mg		Niños: 2-5 años: 3mg 6-12 años: 6mg Adultos: 10mg	1 vez al día	Oral		
	Glucocorticoides Tópicos, Vg: Betametasona, dipropionato o	Crema ungüento con 0.05g			2 veces al día	Tópico dérmico	5 días	
	Glucocorticoides sistémicos, Vg: Prednisona	Comprimidos de 5mg	0,2-5mg		Cada 8 o 12 hrs.	Oral	3-5 días	
PICADURA POR MOSQUITOS O ZANCUDOS (<i>Anopheles, Culex, Aedes</i>)	Antihistamínicos más Glucocorticoides tópicos o sistémicos	Ya indicada			Ya indicada		3-5 días	Para el control de las larvas se preconiza aseo de los depósitos y cursos acuáticos que sirven de criadero (drenaje de pantanos, de colecciones de agua). En el caso de domiciliación de alguna especie (<i>Aedes aegypti</i>), que se cría en residuos acuáticos de piscinas, estanques, o acúmulo de agua en tarros, neumáticos, tinas, etc., es necesario limpiarlas y mantenerlas tapadas (estanques). La educación sanitaria es fundamental. Para el control de las formas adultas son útiles las rejillas en las ventanas, mosquito-tero impregnado de insecticida residual en las camas, aplicación de insecticidas residuales en las viviendas.

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
Picadura por <i>Phlebotomus</i>	Antihistamínicos más Glucocorticoides tópicos o sistémicos	Ya indicada			Ya indicada			Limpieza de oquedades y/o cavemas naturales donde la hembra coloca sus huevos. Aplicación de insecticidas residuales en las viviendas.
Picaduras por Simúlidos (Jejenes)	Antihistamínicos más Glucocorticoides tópicos o sistémicos							Utilización de DEET (N, N-Dietil-m-toluamida) al 15-98% repelente de mosquitos, educación sanitaria.
Picaduras por tábanos	Antihistamínicos más Corticoides tópicos o sistémicos	Ya indicada			Ya indicada			
CIMIDIASIS (<i>Chinches de cama</i>) <i>Cimex lectularius</i>	Antihistamínicos más Corticoides tópicos o sistémicos	Ya indicada			Ya indicada			Educación sanitaria y empleo de insecticidas residuales en las viviendas y sitios de crianza: grietas de paredes, mobiliario de dormitorio, catres, etc. Ocasionalmente gallineros y madrigueras de ratas y ratones.

TABLA 14. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES PARASITOSIS HUMANAS. ARTRÓPODOS PONZOÑOSOS

ENFERMEDAD Y PARASITOSIS	FÁRMACO A ELECCIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS KG/PESO/DÍA	DIARIA	RITMO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA	PROLONGACIÓN TERAPIA	OBSERVACIONES
LATRODECTISMO <i>Latrodectus mactans</i> <i>Latrodectus spp</i>	Neostigmina metilsulfato	Ampollas de 1cc con 0.5mg		Máxima: 3mg	Cada 8 o 12 h	Intra-muscular	1-2 días	El suero antilactrodectus es útil si se aplica antes de 8-10 horas del inicio del cuadro. Tiene todos los riesgos de la suero terapia heteróloga.
LOXOSCELISMO Cutáneo necrótico <i>Loxosceles laeta</i>	Antihistamínicos, Vg: clorfeniramina o clorfenamida	Comprimidos de 15mg Ya indicada		Máxima: 45mg 10-40mg	Cada 8 o 12 h Cada 6-8 horas	Oral Intra-muscular	2-3 días 2-3 días	Al 3 ^{er} o 4 ^{to} día se administran antihistamínicos orales 1 comprimido (4mg) cada 4 o 6 horas por 7-10 días, según su evolución. La administración de dapsona (4,4 difenil diamino sulfona), un anti-leucocitario, se ha aplicado en algunos casos, pero no se utiliza rutinariamente por sus efectos tóxicos sobre el hígado y médula ósea. Además, no existen estudios randomizados que demuestren su efectividad. En relación a la colchicina tampoco existen investigaciones randomizadas que demuestren su utilidad.
Loxoscelismo cutáneo eritematoso y Loxoscelismo edematoso	Antihistamínico Clorfeniramina o	Ya indicada				Oral		Estas formas infrecuentes, se presentan en menos del 5% de las picaduras por <i>L. laeta</i> .
Loxoscelismo cutáneo visceral	Antihistamínico o Clorfenaramina o Clorfenamida o Loratadina o Cetrizina más	Ya indicada			Ya indicada	Intra-muscular		El paciente debe ser hospitalizado, tratar el shock y administrar antihistamínicos y corticoides parenterales. El suero anti loxosceles puede ser útil si se utiliza antes de las 6 hrs. de ocurrido el accidente. Tiene los inconvenientes de ser un suero heterólogo (anaflaxia), etc.
	Corticoides, Vg: Betametasona + o	Ampollas de 4mg en 1cc	0.025mg		Cada 6 hrs.	Endovenosa	2 días	
	Hidrocortisona o	Frasco ampollas con 100 y 500mg		400mg	Cada 6 horas	Endovenosa	2 días	En casos muy graves: pacientes en coma, anemia severa e insuficiencia renal, es necesario recurrir a la diálisis: hemodiálisis y/o peritoneo diálisis, oxigenoterapia, transfusiones.
	Betametasona	Ampollas de 1 cc con 4mg en 1cc	0.02-0.2mg		Cada 6 horas	Endovenosa	2 días	Se debe disminuir la terapia parenteral según evolución, por lo general a los 7-10 días se puede iniciar la terapia de corticoides por vía oral.

COMPLICACIONES SEVERAS DE INFECCIONES ODONTOGÉNICAS

SEVERE SEPTIC CONDITIONS OF ODONTOGENIC INFECTIONS

DRA. M^a DE LOS ÁNGELES FERNÁNDEZ T. (1), DR. PABLO GONZÁLEZ R.(2), DR. MARCELO MARDONES M. (1), DR. RODRIGO BRAVO A (1)

1. Cirujano Máxilo-Facial Clínica Las Condes, Universidad de Chile.

2. Odontólogo, Universidad de Valparaíso.

Email: mdfernandez@clc.cl

RESUMEN

Por su carácter de polimicrobianas, las infecciones odontogénicas pueden ser el origen de cuadros sépticos graves, ya que por su ubicación se pueden difundir a través de los espacios anatómicos desde la cavidad oral hasta el tórax o hacia la bóveda craneana.

Las complicaciones revisadas en este artículo, corresponden a episodios diagnosticados y manejados en equipos multidisciplinarios en nuestro centro hospitalario.

Palabras clave: Infecciones odontogénicas, fascitis necrotizante, mediastinitis necrotizante descendente, absceso cerebral, sinusitis.

SUMMARY

Due to its polymicrobial properties, odontogenic infections can be the source of severe septic conditions. Because of its location, the infection can spread through anatomical spaces from the oral cavity to the thorax or toward the cranial cavity.

The complications reviewed in this article were episodes diagnosed and treated by multidisciplinary teams in our hospital center.

Key words: Odontogenic infections, necrotizing fasciitis, descending necrotizing mediastinitis, brain abscess, sinusitis.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones odontogénicas son todas aquellas infecciones que encuentran su origen en las estructuras dentarias o los tejidos de soporte del diente.

Éstas tienen su génesis habitualmente a partir del flujo constante de microorganismos provenientes de la flora oral hacia los tejidos periapicales. La vía de entrada de las bacterias a los tejidos pueden ser un diente cariado o desvitalizado, un tratamiento endodóntico mal realizado, inflamación gingival o un saco periodontal profundo, entre otras (1). En una etapa primaria, los tejidos periapicales son el sitio inicial de proliferación bacteriana, que resulta en un foco infeccioso que induce a una respuesta inmune en el paciente (1, 4).

De manera habitual, el sistema inmune de forma individual o en conjunto con un tratamiento (por ejemplo dental o antibióticos) es suficiente para combatir la infección. En otros casos la infección no es capaz de restringirse a los tejidos locales y se disemina a lo largo de la vía de menor resistencia, afectando en primer lugar a espacios maxilofaciales superficiales, pudiendo llegar a comprometer espacios anatómicos profundos (1). Existen reportes de casos de abscesos cerebrales (19), me-

diastinitis necrotizante descendente (20, 22), fascitis necrotizante (23, 24), celulitis orbitaria (25), absceso orbitario subperióstico y absceso infraorbitario (25), abscesos cerebrales y meningitis entre otros, todos de origen odontogénico.

DIAGNÓSTICO

La causa más común de las infecciones de espacios profundos de cabeza y cuello son de origen odontogénico (1, 2, 5-10) y en la mayoría de los casos el responsable es un molar mandibular (8-12).

Al realizar la anamnesis, síntomas como el dolor de la zona del cuello, disfagia, odinofagia y disfonía son frecuentes de encontrar.

En cuanto a los signos clínicos más comunes destacan el aumento de volumen de la zona del cuello, trismus, fiebre, aumento de volumen facial o inflamación de los tejidos intraorales, entre otros (26).

En lo que compete a los exámenes de laboratorio se esperaría encontrar un aumento en la serie blanca (26).

Para complementar se puede tomar una tomografía axial computarizada con contraste para identificar la extensión de la colección y poder realizar el diagnóstico. La ubicación de dicha colección determinará el riesgo y premura del tipo de tratamiento a aplicar.

En un estudio elaborado por Thomas R. Flynn se propone una clasificación de severidad para la infecciones odontogénicas complejas, según el riesgo de afectar la vía aérea o estructuras vitales. De esta forma, clasifica como Severidad 1 a los espacios con bajo riesgo (vestibular, subperióstico, cuerpo de la mandibular, infraorbitario y bucal); Severidad 2, a los espacios de riesgo moderado (submandibular, submentoniano, sublingual, pterigomandibular, submaseterino, temporal superficial e infra temporal) y Severidad 3, a los que presentan un alto riesgo (laterofaríngeo, retrofaríngeo, pretraqueal, mediastino, intracraneal).

De lo espacios anteriormente mencionados, los que se ven más frecuentemente comprometidos son el submandibular, bucal y el espacio pterigomandibular (3, 26, 27).

TRATAMIENTO

El tratamiento de estas infecciones depende mucho del compromiso sistémico que tenga el paciente, realizando incluso en ciertos casos, procedimientos de urgencia bajo anestesia general (3).

La mayoría de estos pacientes son tratados en primer lugar con antibióticos endovenosos, se elimina el foco causal del proceso infeccioso y, de ser necesario, se realiza un drenaje del espacio anatómico comprometido luego de tener evidencia clínica o radiológica de colección o en casos que la sepsis presente riesgo vital (1, 3).

En el caso de la terapia antibiótica, en forma empírica, se usan las penicilinas debido a su alta efectividad en el territorio orofacial variando la dosis según el paciente; también se usan asociaciones de antibióticos para ampliar el espectro. En caso de alergia a las penicilinas, está

documentada la eficiencia de la clindamicina, aunque se ha descrito resistencia de hasta un 11% en cepas anaerobias para esta droga, por lo que se está postulando el uso de moxifloxacin, como alternativa para pacientes alérgicos a penicilinas (13-18, 27).

En términos generales, se decide cambiar el esquema antibiótico empírico en caso que: 1) el paciente desarrolle una reacción alérgica o tóxica al antibiótico luego de su administración; 2) desarrollo de fascitis necrotizante, en este caso se indica cambiar a un antibiótico de mayor espectro o; 3) que no exista una mejoría en la temperatura, conteo de leucocitos o el aumento de volumen después de 48 horas de tratamiento endovenoso continuo (3). Al tener aislados los gérmenes causales, el antibiograma se ajusta el esquema de ser necesario.

COMPLICACIONES

Toda infección odontogénica de espacios profundos representa un desafío para el cirujano máxilofacial. Hoy en día gracias al avance de la medicina existen cada vez menos complicaciones asociadas a éstas, sin embargo su desarrollo es difícil de prever.

Se revisarán las complicaciones severas más frecuentes en nuestro medio que son: fascitis cervical necrotizante, mediastinitis necrotizante descendente, sinusitis de origen odontogénico y absceso cerebral.

1. FASCITIS CERVICAL NECROTIZANTE (FCN) Y MEDIASTITIS NECROTIZANTE DESCENDENTE (MND)

La Fascitis Necrotizante de Cabeza y cuello es una infección poco frecuente de los tejidos blandos de diseminación rápida, polimicrobiana, caracterizada por una necrosis extensa y formación de gas subcutáneo y bajo la fascia superficial. Evoluciona con necrosis muscular, moteado cutáneo y trombosis de los vasos circundantes en la medida que compromete planos subyacentes (23).

Se han descrito como predisponentes los cuadros de inmunosupresión, diabetes, enfermedad isquémica de pequeños vasos, alcoholismo.

Las características clínicas iniciales son muy inespecíficas, en la medida que empeora se puede observar en el TC aire en los espacios cervicales profundos, engrosamiento e infiltración del tejido celular subcutáneo, de la fascia cervical superficial y profunda y colecciones en los espacios cervicales (23, 29, 34).

Al ser de origen dentario, la FCN son polimicrobianas con combinación de aerobios, anaerobios facultativos y estrictos. Frecuentemente, encontramos en la flora oral *Streptococo B-hemolítico*, *Estafilococo*, *Protheus*; menos comunes son los *Bacteroides*, *coliformes*, *Peptoestreptococo*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*. Los principales comprometidos en la FCN, son los *Streptococo B-hemolítico* del grupo A, *Estafilococo* y anaerobios (23).

Una vez hecho el diagnóstico se maneja con antibioterapia de amplio espectro (según cultivo y antibiograma), debridación quirúrgica inme-

diata y defocación dentaria en caso que el foco dentario esté presente. Se ha descrito el uso de cámara hiperbárica con buenos resultados ya que aumentaría la tensión parcial de oxígeno en los tejidos, según Korhonen y colaboradores, pero aún faltan estudios multicéntricos concluyentes (23, 26, 27, 35).

Umeda y colaboradores encontraron tres factores clínicos que afectan la mortalidad en un análisis que realizaron a 125 casos: presencia de enfermedades asociadas (especialmente diabetes y alcoholismo); retraso en la cirugía y mediastinitis (23).

2. MEDIASTITIS NECROTIZANTE DESCENDENTE (MND)

La Mediastinitis Descendente Necrotizante (MND) se define como una infección grave del mediastino secundario que puede llevar a la diseminación de una infección severa de la región bucofaríngea a través de los espacios cervicales profundos. Se describió por primera vez en 1978 como una complicación de un cuadro orofaríngeo por Hendler y Quinn; y en 1990 por Wheatley y colaboradores, como una complicación de origen dentario (21,28).

La vía de diseminación es por compromiso de los espacios del cuello, partiendo en la región orofaríngea o submandibular, el espacio parafaríngeo limitado hacia medial por la fascia bucofaríngea, y el músculo constrictor superior de la faringe y lateralmente por la rama mandibular y los músculos pterigoideos. Del espacio parafaríngeo se difunde al lado contralateral a través de la pared parafaríngea posterior y desciende hacia el espacio pretraqueal por anterior y al espacio prevertebral por posterior.

Otra vía de diseminación es desde el espacio submandibular o pterigomandibular a través de la vaina carotídea hasta el mediastino y espacio pleural posterior.

Este descenso es facilitado por la gravedad, respiración y la presión torácica negativa (21). Ante la sospecha diagnóstica, la visualización en la TC de tórax de un ensanchamiento en el mediastino asociado a niveles líquidos y burbujas ectópicas, confirma el diagnóstico (21, 34).

Según la revisión de Sarna y colaboradores cuando la FCN se complica con una MND, aumenta la tasa de mortalidad de 7-26%, también se triplica el riesgo de desarrollar un *shock* séptico de 7-23% (29). Así mismo, la FCN con MND de origen odontogénico tiene una tasa de mortalidad del doble en comparación a si es de otro origen (41% vs 20%) (36). El diagnóstico precoz, cirugía de debridación temprana y antibioterapia según cultivos, determina la sobrevida de los pacientes. Hoy en día se diagnostica, al menos, un caso de FCN con MND en los grandes centros hospitalarios.

3. SINUSITIS DE ORIGEN ODONTOGÉNICO

La Sinusitis Maxilar de Origen Odontogénico constituye un 10-12% de los casos de sinusitis, siendo unilaterales. Esto ocurre cuando la membrana Schneideriana es perforada ya sea durante un procedimiento quirúrgico o por difusión de un proceso infeccioso de un diente vecino. Es

una infección polimicrobiana que incluye cocos aerobios Gram (+) y anaerobios, bacilos Gram (-) y *Enterobacteriae* (30, 31, 40).

Las raíces de los molares maxilares se relacionan íntimamente con el piso del seno maxilar, siendo el segundo molar el más cercano, seguido por el primer molar, tercer molar, segundo premolar y primer premolar (41). Muchas veces no existe cortical ósea entre el ápice dentario y la cavidad sinusal, quedando sólo la membrana Schneideriana, lo que explica que por extensión de los procesos se comprometa el seno maxilar. Por otro lado, el músculo elevador propio del labio superior y el músculo orbicular de los ojos se insertan directamente en la pared anterior del seno maxilar, la cual tiene un grosor promedio de 2-5 mm, lo que permite una difusión directa de las infecciones dentarias que se exteriorizan a la región geniana (41).

Las causas más frecuentes de la sinusitis odontogénica son las lesiones periapicales, resultantes de la desvitalización pulpar por caries principalmente y secundariamente, por compromiso endoperiodontal. Es cada vez más frecuente la complicación de implantes de titanio óseo integrados anclados en la cortical sinusal y la cirugía perimplantaria como el levantamiento del seno maxilar con alo o xenoinjertos, cuyo desplazamiento al seno maxilar actúa como cuerpo extraño (31). Por otro lado, existen complicaciones de tratamientos endodónticos, periodontales, comunicación buco-sinusal por extracción de molares antrales y desplazamiento de raíces dentarias al seno maxilar (31, 40).

La disminución del drenaje sinusal y el aumento de la presión intranasal, que ocurre durante la inflamación, reduce la tensión de oxígeno por la disminución de la irrigación sanguínea y la depresión de la acción ciliar. Todo esto reduce la tensión de oxígeno y el pH, dejando un potencial de óxido-reducción óptimo para el desarrollo de los gérmenes anaerobios (30, 40).

El diagnóstico se hace por la historia de tratamiento o sintomatología dental y la tomografía computarizada.

El tratamiento consta de eliminar la causa dentaria, ocasionalmente cirugía de permeabilización sinusal y antibioterapia según cultivo por 21-28 días (30, 31, 40).

Las comunicaciones buco-sinusales de cinco mm o menos cierran en forma espontánea una vez resuelto el cuadro sinusal. Cuando se instala una fístula, requiere manejo quirúrgico (40).

Cuando una sinusitis maxilar de origen odontogénico se complica, puede diseminarse a otros senos paranasales, constituyendo una pansinusitis; comprometer el tejido priorbitario y meninges, por vecindad, o por tromboflebitis de venas emisoras (seno cavernoso), llegando a producir meningitis o abscesos cerebrales (37, 38).

4. ABSCESO CEREBRAL

Se define como Absceso Cerebral (AC) una infección focal dentro del parénquima cerebral que inicia como área localizada de cerebritis y que

posteriormente, se convierte en una colección de pus dentro de una cápsula bien vascularizada (42). El origen odontogénico, constituye un 0,9%, siendo principalmente en lóbulo frontal y temporal (43).

Las vías de difusión de una infección odontogénica son a través de una pansinusitis por vecindad con las meninges o por una celulitis geniana anterior, alcanzando la vena angular, produciendo una trombosis del seno cavernoso (37-39).

Los gérmenes encontrados son *Streptococos*, *Bacteroides spp*, *Prevotella melanogénica*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, bacilos Gram (-), cocos Gram (+).

El tratamiento actual consta de drenaje o aspiración del contenido y antibioterapia de larga data.

CONCLUSIONES

Las infecciones odontogénicas son procesos de rápida y fácil resolución cuando se diagnostican y tratan a tiempo.

Al ser polimicrobianas y tener un flujo directo y constante de los microorganismos involucrados al torrente sanguíneo, en un huésped susceptible, pueden llevar a un cuadro séptico grave, que compromete la vida del paciente.

Ante una sepsis sin causa aparente, la evaluación acuciosa por un especialista calificado del aparato estomatognático en busca de un foco infeccioso, debe constituir una precoz vía de estudio, ya que constituyen una de las principales causas de las infecciones cérvicofaciales.

El manejo multidisciplinario debe basarse en antibioterapia endovenosa según cultivo y eliminación precoz de la causa además de drenajes y debridaciones quirúrgicas cuando está indicado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Igoumenakis D, Gkinis G, Kostakis G, Mezitis M, Rallis G. Severe Odontogenic Infections: Causes of Spread and Their Management. *Surg Infect* 2013 Oct 11 [Epub ahead of print].
- Dalla Torre D, Brunold S, Kislewsky I, Kloss F, Burtcher D. Life-threatening complications of deep neck space infections. *Wien Klin Wochenschr* 2013 Oct 22. [Epub ahead of print].
- Flynn T, Shanti R, Levi M, Adamo A, Kraut R, Trieger N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:1093-103.
- Brush J, Treister N. Oral infections. En: Brush J, Treister N, *Clinical Oral Medicine and Pathology*. 1ed New York. Humana Press, 2010: 83-88.
- Sato F, Hajala F, Filho F, et al. Eight-year retrospective study of odontogenic origin infections in a postgraduation program on oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1092-1097.
- Wang J, Ahani A, Pogrel M. A five-year retrospective study of odontogenic maxillofacial infections in a large urban public hospital. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:646-649.
- Boyanova L, Kolarov R, Galina G, et al. Anaerobic bacteria in 118 patients with deep-space head and neck infections from the University Hospital of Maxillofacial Surgery, Sofia, Bulgaria. *J Med Microbiol* 2006;55:1285-1289.
- Boscolo-Rizzo P, Stellin M, Muzzi E, et al. Deep neck infections: a study of 365 cases highlighting recommendations for management and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1241-9.
- Bakir S, Tanriverdi M, Gun R, et al. Deep neck space infections: a retrospective review of 173 cases. *Am J Otolaryngol*. 2011;33:56-63.
- Marioni G, Staffieri A, Parisi S, et al. Rational diagnostic and therapeutic management of deep neck infections: analysis of 233 consecutive cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119:181-7.
- Ungkanont K, Yellon R, Weissman J, et al. Head and neck space infections in infants and children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112:375-82.
- Huang T, Liu T, Chen P, et al. Deep neck infection: analysis of 185 cases. *Head Neck*. 2004;26:854-60.
- Rao DD, Desai A, Kulkarni RD, et al. Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:e7-e12.
- Kuriyama T, Williams D, Yanagisawa M, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2007;22:285-288.
- Warnke P, Becker S, Springer I, et al. Penicillin compared with other broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:462-467.
- Brook I, Lewis MAO, Sandor GKB, et al. Clindamycin in dentistry: More than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:550-558.
- Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, et al. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:600-608.
- Rega A, Aziz S, Ziccardi V. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:1377-1380.
- Haggerty C, Tender G. Actinomycotic brain abscess and subdural empyema of odontogenic origin: case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;70(3):e210-3
- Misthos P, Katsaragakis S, Kakaris S, Theodorou D, Skottis I. Descending necrotizing anterior mediastinitis: analysis of survival and surgical treatment modalities. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Apr;65(4):635-9
- González-García R, Risco-Rojas R, Román-Romero L, Moreno-García C, López García C. Descending necrotizing mediastinitis following dental extraction. Radiological features and surgical treatment considerations, *J Craniomaxillofac Surg*, 2011;39:335-339.
- Sandner A, Börgermann J, Kösling S, Silber RE, Bloching MB. Descending necrotizing mediastinitis: early detection and radical surgery are crucial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Apr;65(4):794-800.
- Umeda M, Minamikawa T, Komatsubara H, Shibuya Y, Yokoo S, Komori T. Necrotizing fasciitis caused by dental infection: a retrospective analysis of 9 cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Mar;95(3):283-90.

24. Quereshy FA, Baskin J, Barbu AM, Zechel MA. Report of a case of cervicothoracic necrotizing fasciitis along with a current review of reported cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Feb;67(2):419-23.
25. Vairaktaris E, Moschos MM, Vassiliou S, Baltatzis S, Kalimeras E, Avgoustidis D, Pappas Z, Moschos MN. Orbital cellulitis, orbital subperiosteal and intraorbital abscess: report of three cases and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009 Apr;37(3):132-6.
26. Marioni G, Rinaldi R, Staffieri C, Marchese-Ragona R, Saia G, Stramare R, Bertolin A, Dal Borgo R, Ragno F, Staffieri A. Deep neck infection with dental origin: analysis of 85 consecutive cases (2000-2006). *Acta Otolaryngol.* 2008 Feb;128(2):201-6.
27. Poeschl PW, Spusta L, Rusmueller G, Seemann R, Hirschl A, Poeschl E, Klug C, Ewers R. Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Aug;110(2):151-6.
28. Quereshy et al: Report of a case of cervicothoracic necrotizing fasciitis along with a current review of reported cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 67:419-423, 2009.
29. Sarna et al.: Cervical necrotizing fasciitis with descending mediastinitis: Literature review and a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 70:1342-1350, 2012.
30. Brook I.: Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. *Laryngoscope* 115:823-825, 2005.
31. Kyung Chul Lee and Sung Jin Lee.: Clinical features and treatments of odontogenic sinusitis. *Yonsei Med J* 51(6):932-937, 2010.
32. Haggerty C, Tender G.: Actinomycotic brain abscess and subdural empyema of odontogenic origin: Case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 70:e210-e213, 2012.
33. Bahu SJ, Shibuya TY et al. Craniocervical necrotizing fasciitis: An 11-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125:245, 2001.
34. Becker M. et al: Necrotizing fasciitis of the head and neck: Role of CT in diagnosis and management. *Radiology* 202:471, 1997.
35. Korhonen K. et al: Tissue gas tensions in patients with necrotizing fasciitis and healthy controls during treatment with hyperbaric oxygen: A clinical study. *Eur J Surg* 166:530, 2000.
36. Suehara AB et al: Deep neck infection: Analysis of 80 cases. *Braz J Otorhinolaryngol* 74:253, 2008.
37. Loftus CM, Osenbach RK. et al: Diagnosis and management of brain abscess. *Nerosurgery N.Y. Mc Graw-Hills* p 3228-3298, 1996.
38. Mampalam AM. et al: Trends in the management of bacterial brain abscess. A review of 102 cases over 17 years. *Neurosurgery* 23:451-458, 1998.
39. De Vicente-Rodríguez JC.: Celulitis maxilofaciales. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 9 suppl:s126-138, 2004.
40. Brook I.: Sinusitis of odontogenic origin. Review article. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 135:349-355, 2006.
41. Mehera P, Murad H.: Maxillary sinus disease of odontogenic origin. *Otolaryngol Clin North Am* 37:347-364, 2004.
42. Muzumdar D et al.: Brain abscess: An overview. *Int J Surg* 9:136-144, 2011.
43. Roy S., Ellenbogen JM.: Seizures frontal lob mass and remote history of periodontal abscess. *Arch Pathol Lab Med* 129:805, 2005.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

DR. RODRIGO BLAMEY D. (1)

1. Unidad de Infectología. Clínica Las Condes.

Email: rblamey.cl

RESUMEN

La Meningitis Bacteriana Aguda (MBA) de adquisición comunitaria es una enfermedad prevalente en todo el mundo; constituye siempre una emergencia médica y se asocia a una alta morbimortalidad. Su epidemiología es variable y los principales agentes en adultos son *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *L. monocitogenes*. En Chile existe un sistema de vigilancia recientemente implementado que permitirá un mejor diagnóstico epidemiológico. Las manifestaciones clínicas clásicas no siempre están presentes principalmente en adultos mayores. El diagnóstico requiere del estudio de líquido cefalorraquídeo, y las técnicas de biología molecular han significado un aporte relevante en los últimos años. El tratamiento antibiótico debe ser instaurado rápidamente para mejorar el pronóstico, mientras que la terapia coadyuvante con corticoides en adultos tiene sólo beneficios en etiología neumocócica. Se requieren mejores estrategias de prevención frente a una entidad que no ha cambiado su mortalidad a pesar del progreso de la medicina moderna.

Palabras clave: Meningitis bacteriana, epidemiología, líquido cefalorraquídeo, antibióticos, complicaciones.

SUMMARY

Community acquired acute bacterial meningitis is a life-threatening disease prevalent worldwide, it evolves with dynamic epidemiology and is associated with a high morbidity and mortality. Main agents involved in adult population are *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* and *L. monocitogenes*. Recently, a new surveillance system was implemented in Chile to improve epidemiological reports.

*Clinical clues are not always present, and diagnosis can be a challenge in elderly. Diagnosis is based in cerebrospinal fluid analysis, where nuclear acid amplification test has improved sensitivity of traditional microbiology tools. Antibiotics are mainstay of therapy and must be administered as soon as possible to improve prognosis. Steroids have a limited role specifically in *S. pneumoniae* meningitis. Better prevention strategies are required in face to the poor prognosis described despite progress in modern medicine.*

Key words: Bacterial meningitis, epidemiology, cerebrospinal fluid, antibiotics, complications.

INTRODUCCIÓN

La Meningitis Bacteriana Aguda (MBA) corresponde a la inflamación de las meninges por bacterias piógenas. Es una patología prevalente en todo el mundo, que siempre constituye una emergencia médica.

La epidemiología es variable, dependiendo de la edad, del agente y de la presencia de ciertos factores de riesgo en cada paciente. La MBA en adultos, comunitaria, será el objeto de esta revisión.

Los principales agentes descritos corresponden a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocitogenes*. La mayoría de los casos son de adquisición comunitaria mientras que otras bacterias como por ejemplo *Staphylococcus spp.* y bacilos gram negativos pueden provocar meningitis, pero habitualmente en contexto nosocomial (asociada a procedimientos médicos) o secundario a trauma.

A pesar de los progresos en la medicina intensiva y amplia gama de antibióticos disponibles, la mortalidad de la MBA se ha mantenido estable durante las últimas décadas, lo cual constituye un desafío permanente y refuerza la necesidad de incorporar mejores estrategias de prevención (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la MBA ha cambiado sustancialmente con la introducción de vacunas efectivas contra algunos de los principales patógenos y así ha sido demostrado en diferentes países. Desde la década de los 90 la introducción de vacunas conjugadas pediátricas contra *H. influenzae* tipo b, posteriormente para *S. pneumoniae* y para *N. meningitidis* serogrupo C, han hecho disminuir la incidencia de estos agentes, principalmente en los grupos vacunados así como en el resto de la población, debido al "efecto rebaño" que poseen este tipo de vacunas. Cifras recolectadas en Estados Unidos demuestran una reducción del 31% en la incidencia global de MBA desde 1998 a 2007 (2). Para el período 2003 - 2007, los principales agentes reportados para adultos en este mismo estudio fueron *S. pneumoniae* (71%), *N. meningitidis* (12%), *S. agalactiae* (7%), *H. influenzae* (6%) y *L. monocitogenes* (4%), destacando que la presencia de inmunosupresión se registró en el 22,5% de los casos y la presencia de enfermedades crónicas en 32,7% (2). Otros países como España también han reportado cambios epidemiológicos similares, atribuidos entre otros, al uso de vacunas, aumento de edad y de comorbilidades en la población (3).

El panorama global actual describe a *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* como los agentes de MBA más frecuentes en adultos. *S. pneumoniae* es el principal agente a nivel global en países europeos y americanos, con una elevada mortalidad asociada, de entre 16 y 33% (5, 6). Actualmente se han descrito 92 serotipos diferentes de *S. pneumoniae* de acuerdo al polisacárido capsular (7), pero sólo unos pocos de ellos son responsables de la mayoría de infecciones invasoras. Los serotipos de *S. pneumoniae* implicados en meningitis en adultos han variado en Estados Unidos después de la introducción de la vacuna heptavalente, con un incremento de los serotipos no vacunales. Se esperan nuevos cambios epidemiológicos con la reciente introducción de la vacuna con 13 serotipos (2). El mayor riesgo para enfermedad neumocócica invasora lo presentan pacientes mayores de 65 años, comorbilidades como insuficiencia cardíaca, enfermedades pulmonares, renales y hepáticas crónicas, diabetes mellitus, tabaquismo, alcoholismo e inmunodeficiencias tales como infección por VIH, mieloma múltiple, neoplasias, uso de inmunosupresores, esplenectomizados o con asplenia funcional, portadores de implantes cocleares y fistulas de LCR (8).

N. meningitidis se ha clasificado en 13 serogrupos; seis de los cuales son los principales causales de enfermedad (A, B, C, X, W-135 e Y) (9). Este agente se presenta con un patrón endémico y epidémico sin embargo, su epidemiología es variable e impredecible. La mayoría de países en América y Europa presentan baja endemia con epidemias esporádicas principalmente por serogrupos B y C, mientras que en África

subsahariana existe una alta endemia, con epidemias producidas por diferentes serogrupos como A, C y W-135, en lo que se conoce como el cinturón meningítico. Desde el año 2000 se ha producido una diseminación mundial de un clon W-135, hipervirulento, originalmente descrito en la peregrinación a La Meca, y que ha sido responsable de brotes en diferentes latitudes, incluyendo países sudamericanos como Argentina, Uruguay, Brasil y Chile (10, 11). Los factores de riesgo para enfermedad meningocócica incluyen a menores de un año, tabaquismo, contacto cercano con casos, inmunodeficiencias como esplenectomizados o con asplenia funcional, alteraciones del sistema del complemento, exposición ocupacional (laboratorios de microbiología) y viajeros a zonas de riesgo (12, 13).

En relación a *L. monocitogenes*, se han observado casos principalmente en brotes con mayor riesgo en embarazadas, neonatos y mayores de 60 años. Otros factores de riesgo son pacientes alcohólicos, diabéticos, oncológicos, usuarios de corticoides e inmunosupresores, usuarios de biológicos bloqueadores de TNF- α , nefrópatas, enfermedades hepáticas crónicas y estados de sobrecarga de hierro. Se han descrito brotes en relación a alimentos contaminados (vegetales, lácteos y carnes) (6).

En Chile no existía vigilancia de MBA hasta diciembre de 2011, año en que se inicia la vigilancia epidemiológica obligatoria por parte del Ministerio de Salud y cuyo organismo responsable es el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) (14). Sin embargo, los datos de esta vigilancia aún no han sido publicados. Hasta la fecha sólo existen datos publicados por separado de la vigilancia de enfermedad meningocócica y de la vigilancia de laboratorio de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* y por *H. influenzae*, por lo que no existe información confiable para MBA como tal.

En relación a la enfermedad meningocócica, existe en el país una baja endemia, con una tasa de incidencia en disminución durante la última década, hasta alcanzar 0,4/100.000 hab. en 2011. Han habido brotes esporádicos y acotados a ciertas ciudades por serogrupos B y C en los años 1980, 1993 y 2000. Desde 2011, hemos presenciado un cambio epidemiológico con aumento de la incidencia por sobre las cifras endémicas habituales, con un cambio en los serogrupos predominantes de *N. meningitidis*, ya que históricamente el serogrupo B fue el más importante (más del 60% de los casos), y ha sido desplazado por la emergencia del serogrupo W-135, que hasta 2013 alcanzó al 62,5% de los casos. Sin embargo, del total de 136 casos de enfermedad meningocócica, aproximadamente un tercio se registró como meningitis. Es interesante señalar que la incorporación de técnicas de biología molecular permitió realizar diagnóstico de *N. meningitidis* en LCR en 3,9% de las muestras con cultivo negativo (18/458) (15).

Los datos de vigilancia de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* demostraron que para el período 2007 - junio 2013, sólo el 10,3% de las 5.131 muestras estudiadas provenía de líquido cefalorraquídeo, implicando unos 80 a 100 casos anuales, lo que probablemente es un

subregistro que debiera corregirse con los datos del nuevo sistema de vigilancia de MBA (27).

Por último, la vigilancia de enfermedad invasora por *H. influenzae* registró para el período 2007 - junio 2012, un total de 68 cepas (incluyendo pediátricas y de adultos), de las cuales el 62% correspondieron a niños menores de cinco años, por lo que este agente no representa un problema de relevancia en MBA de adultos en Chile (28).

FISIOPATOLOGÍA

Habitualmente los agentes causales de MBA colonizan el epitelio nasofaríngeo e ingresan al sistema nervioso central por vía hematogena. La colonización epitelial es facilitada por diferentes mecanismos como son la lesión epitelial producida por infecciones respiratorias virales, el tabaquismo y por la producción de proteasas que destruyen la Ig A local (16). Sin embargo, la colonización no es suficiente para provocar infección y es así que por ejemplo, *N. meningitidis* es considerado principalmente un comensal del epitelio nasofaríngeo humano, siendo una incertidumbre los factores precisos que determinan la aparición de la enfermedad meningocócica.

Una vez en el torrente sanguíneo, la presencia de cápsula polisacárida es fundamental para evadir la fagocitosis y la lisis mediada por complemento, y es un factor de virulencia presente en *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. Si bien muchas bacterias son capaces de producir bacteriemia, sólo un número muy reducido de ellas tiene la capacidad de provocar meningitis. La penetración de la barrera hemato-encefálica por los diferentes patógenos ocurre por mecanismos hasta ahora no bien dilucidados sin embargo, se ha descrito que los tres principales patógenos utilizan la molécula de Receptor de Laminina (37 kDa) como receptor común para unirse al endotelio vascular cerebral (barrera hematoencefálica) mediante adhesinas de superficie (Cbpa en *S. pneumoniae*, PilQ y PorA en *N. meningitidis*, y OmpP2 en *H. influenzae*), y posteriormente mediante la unión de fosforilcolinas de la pared, se unirían al receptor del Factor Activador de Plaquetas (PAFr), activando un proceso de endocitosis mediada por β -arrestina, por supuesto mimetismo molecular con el PAF (4,17).

Una vez ocurrido este proceso, pueden multiplicarse en ausencia de leucocitos y otros componentes del sistema inmune, características del líquido cefalorraquídeo (LCR) normal. Una vez invadido el LCR, se gatilla la cascada inflamatoria con liberación de citoquinas, quimiotaxis de leucocitos y aumento de permeabilidad vascular, que finalmente determinan el grado de inflamación meníngea, edema cerebral y daño neuronal, todos elementos relacionados con la morbilidad asociada a la MBA (4,6). Es importante destacar el rol que poseen algunos componentes estructurales bacterianos, como ejemplo en *S. pneumoniae*, en gatillar los procesos inflamatorios en modelos experimentales de MBA, ya que esto ha permitido conocer que una parte de la injuria tisular producida es mediada por la acción bacteriolítica de los antimicrobianos y por la vigorosa respuesta inmune

del huésped y por lo tanto, podrían tener un rol relevante las terapias inmunomoduladoras (18).

Aspectos clínicos

La tríada clásica de la MBA comprende fiebre, cefalea y signos de irritación meníngea, a lo cual pueden agregarse signos de disfunción cerebral como confusión y alteración del nivel de conciencia. La cefalea es holocránea, y diferente a un cuadro de cefalea habitual. La frecuencia de estos signos y síntomas es variable, por lo que la ausencia de alguno de ellos no descarta la posibilidad de MBA. Además ocurren con menor frecuencia náuseas, vómitos, convulsiones y signos de déficit neurológicos que pueden traducir fenómenos isquémicos. Finalmente pueden aparecer los signos de hipertensión endocraneana como hipertensión arterial, bradicardia y coma (6).

Algunos datos semiológicos pueden orientar a la etiología, como la presencia de *rash*, artritis o la rápida instalación del *shock* en el caso de la meningococemia, o la presencia de ataxia, compromiso de pares craneales y *nistagmus* que pueden traducir una romboencefalitis por *L. monocytogenes* (6).

En adultos mayores la sospecha puede ser más difícil ya que la fiebre y los signos meníngeos pueden estar ausentes, debiendo sospechar el diagnóstico por el compromiso de conciencia. La frecuencia de discopatías y otras alteraciones en la columna cervical hacen difícil de pesquisar los signos de irritación meníngea y habitualmente el diagnóstico es más tardío asociándose a mayor mortalidad (16). Muchas veces el antecedente de infección ótica, sinusal o respiratoria previa puede hacer sospechar la etiología neumocócica.

La coexistencia poco habitual de MBA, neumonía y endocarditis debe hacer sospechar etiología neumocócica, configurando el Síndrome de Austrian, cuyo diagnóstico habitualmente es tardío (19).

Complicaciones y pronóstico

Las complicaciones suelen ocurrir precozmente en la evolución de las MBA. Las más frecuentes son la sordera sensorineural y la disfunción vestibular, que ocurren más frecuentemente asociadas a *S. pneumoniae*, con frecuencias del 14 al 54%, muchas veces no documentadas sino por audiometría (23).

Otras complicaciones más serias corresponden al edema cerebral con hidrocefalia y complicaciones vasculares como trombosis de senos venosos e infartos cerebrales. Los déficit neurológicos resultantes, principalmente motores, visuales y afasia, se describen en rango del 20 al 50% en las distintas series.

Complicaciones menos frecuentes que ocurren, comprenden colecciones subdurales infectadas (empiema) o estériles (higromas), abscesos cerebrales y ventriculitis.

Las secuelas a nivel neurocognitivo (deterioro intelectual) pueden ser más sutiles pero están descritas a largo plazo, afectando una propor-

ción importante de pacientes (32%), al igual que otras complicaciones, especialmente con MBA por *S. pneumoniae*.

La mortalidad de la MBA en adultos es más elevada según la edad del paciente. En estadísticas de Estados Unidos, con una mortalidad global para adultos en años recientes de 16.4%, el grupo de 18 a 34 años tuvo una mortalidad del 8.9% comparado con el 22.7% de los mayores de 65 años (2). Varios reportes concuerdan en la mayor mortalidad de la MBA producida por *S. pneumoniae* versus otros agentes.

Se ha establecido un modelo pronóstico en MBA de acuerdo a las características clínicas de ingreso, descrito en un estudio con 176 adultos y validado en otro grupo de 93 pacientes. Destaca la utilización de sólo tres factores clínicos: hipotensión, alteración del nivel de conciencia y convulsiones, los cuales fueron asociados con evolución desfavorable (mortalidad intrahospitalaria o secuela neurológica al alta) según el siguiente modelo (24):

- 1. Bajo riesgo** (ausencia de factores): 9% evolución desfavorable
- 2. Riesgo intermedio** (presencia de un factor): 33% evolución desfavorable
- 3. Alto riesgo** (presencia de dos o tres factores): 56% evolución desfavorable

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MBA se basa en la demostración de infección piógena en el LCR y por lo tanto, se debe estudiar el LCR mediante punción lumbar, para identificar el agente etiológico y conocer la susceptibilidad a los antibióticos (antibiograma).

Aunque no se mide habitualmente en nuestro medio, la presión del LCR se describe aumentada en casi todos los casos. La pleocitosis (1.000 - 5.000/μl) de predominio neutrofílico (>80%) es lo más característico, sin embargo, se describen recuentos normales o bajos en algunos casos, o a veces un predominio inicial de linfocitos. Un recuento bajo de leucocitos en presencia de gran cantidad de bacterias se asocia a mal pronóstico. La hipoglucorraquia menor a 40 mg/dL se ha descrito en 60% de los casos, y una relación LCR/sangre menor a 0.31 en un 70%. Otro elemento sugerente es la concentración elevada de proteínas (100 - 500 mg/dL), observada en la mayoría de los casos y una concentración de lactato mayor de 35 mg/dL (6).

La tinción de gram es un método fácil y rápido que permite visualizar las bacterias en el LCR en 60 a 90% de los casos, con una especificidad del 100%. Su positividad se correlaciona con la concentración bacteriana, ya que cifras de 1×10^3 UFC/ml se relacionan a un 25% de observaciones positivas, mientras que recuentos de más de 1×10^5 otorgan alrededor de 97% de positividad (20). Las morfologías bacterianas que son sugerentes corresponden a diplococos gram positivos (*S. pneumoniae*), diplococos gram negativos (*N. meningitidis*) y bacilos gram positivos (*L. monocitogenes*).

El cultivo es positivo entre el 70 al 85% de los pacientes. Se debe considerar que el rendimiento de la tinción de gram y del cultivo puede ser notablemente menor en pacientes que hayan recibido antibióticos previamente. Se debe recalcar también que la fácil adquisición de antibióticos por la población general, la frecuente prescripción de antibióticos sin diagnóstico definido en los servicios de emergencias y la variabilidad de los recursos de diagnóstico microbiológico en los distintos centros médicos del país, hacen que un porcentaje importante de MBA queden sin diagnóstico etiológico en nuestro medio.

La detección de antígenos bacterianos solubles en LCR mediante técnica de látex ha mejorado parcialmente la identificación de agentes bacterianos en MBA. Esta técnica puede detectar antígenos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b, *E. coli* y *S. agalactiae*. El impacto clínico ha sido menor del esperado y por lo tanto, no se recomienda de rutina (6,20).

El método que más ha contribuido al rendimiento diagnóstico del LCR en los últimos años ha sido la biología molecular. Se puede amplificar ácidos nucleicos para detección de cualquier bacteria, sin embargo, estudios con partidores para los agentes más frecuentes (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b), han mostrado excelentes valores de sensibilidad (100%) y valor predictivo negativo (mayor a 99%). En la experiencia de Brasil, con un promedio anual de 28.000 casos, se incorporó una técnica de PCR de tiempo real en la ciudad de Sao Paulo, con sensibilidades para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b, del 97.8%, 100% y 66.7% respectivamente, y especificidades del 98 al 100%. Esto significó un aumento del 52% en la detección para *S. pneumoniae*, de un 85% para *N. meningitidis* y de un 20% para *H. influenzae* tipo b, respecto a los métodos microbiológicos tradicionales (21). En nuestro país se ha implementado en algunos centros hospitalarios y en el ISP para la vigilancia epidemiológica.

En cuanto a imágenes, se recomienda la realización de TAC cerebral previo a la realización de punción lumbar para disminuir el riesgo de herniación cerebral, sólo en pacientes que posean alguna de las siguientes condiciones (20):

- 1-** Inmunosupresión
- 2-** Antecedentes de lesiones cerebrales
- 3-** Convulsiones de inicio reciente
- 4-** Edema de papila
- 5-** Compromiso de conciencia
- 6-** Déficit neurológico focal

Aunque no existen contraindicaciones absolutas para realizar una punción lumbar, se debe tener especial precaución cuando existe aumento de presión intracraneana (PIC), coagulopatía y sospecha de absceso epidural (22).

Siempre se deben tomar exámenes generales para cuantificar el síndrome inflamatorio y detectar disfunción de sistemas (recuentos hemato-

lógicos, coagulación, función renal, hepática, gases arteriales, lactato) y dos frascos de hemocultivos (de venopunciones diferentes), previo al inicio de terapia antibiótica, ante la posibilidad de retardo del estudio de LCR por diversos motivos.

TRATAMIENTO

Una vez sospechado el diagnóstico de MBA se debe hospitalizar al paciente en una unidad con monitoreo (unidad de cuidados intermedios), realizar los exámenes diagnósticos e iniciar el tratamiento antibiótico en forma inmediata. En caso que exista retraso en la posibilidad de realizar el estudio del LCR, se deben tomar los exámenes de sangre antes mencionados e iniciar tratamiento antibiótico en base a las características clínico-epidemiológicas del paciente. Esto se debe a que diversos estudios han demostrado un peor pronóstico, con mayor incidencia de secuelas neurológicas y mayor mortalidad en caso de retraso en el inicio de terapia antibiótica (6,20). En caso de una presentación clínica con criterios de disfunción orgánica múltiple, el paciente debe ser estabilizado y tratado en una unidad de cuidados intensivos, con eventual instalación de monitorización de la PIC y maniobras para bajar la PIC (ej. hiperventilación).

La recomendación de antibióticos se hace de acuerdo al diagnóstico etiológico presuntivo, sin tener aún los resultados de cultivos. Si hay sospecha etiológica por factores clínicos o en la tinción de gram para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* o *H. influenzae*, se debe iniciar trata-

miento con ceftriaxona 2 g. cada 12 hrs. iv. Si hay sospecha de listeriosis, se debe agregar ampicilina 2 g. c/ 4 hrs. iv.

Una vez determinado el agente etiológico y la susceptibilidad, se puede adecuar el tratamiento antibiótico de acuerdo a lo indicado en la tabla 1 (20).

En relación a los principales agentes etiológicos de MBA en el país, la vigilancia del ISP ha reportado para las cepas de *S. pneumoniae* (período 2007-2013) un 78% de susceptibilidad a penicilina y 98% a cefotaxima en el grupo de mayores de 15 años (27), mientras que para *N. meningitidis* (período 2013) hubo un 61% de susceptibilidad a penicilina y 100% para cefotaxima, ciprofloxacino, cloramfenicol y rifampicina (15). Se debe recordar que los puntos de corte en *S. pneumoniae* para la interpretación de susceptibilidad a penicilina corresponden a cepas de foco meníngeo, que son diferentes a los utilizados en cepas de focos extrameníngeos, donde los porcentajes de susceptibilidad son mayores (29).

El uso de corticoides como terapia adyuvante se ha utilizado por largo tiempo en modelos experimentales, mostrando beneficios en la reducción de la inflamación del territorio cerebral. Sin embargo, en estudios clínicos, sólo ha mostrado su utilidad en MBA de adultos por *S. pneumoniae*, donde ha disminuido la mortalidad y las secuelas neurológicas. En dicho contexto se recomienda usar dexametasona 10 mg cada 6 hrs. iv. durante cuatro días (25). Cabe señalar que los estudios que han demostrado beneficios fueron todos realizados en países desarro-

TABLA 1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA MBA

AGENTE ETIOLÓGICO	TERAPIA ELECCIÓN	TERAPIA ALTERNATIVA
<p><i>S. pneumoniae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● CIM PNC <0.06 ● CIM PNC ≥0.12 ● + CIM ceftriaxona <1.0 ● + CIM ceftriaxona ≥1.0 	<p>Penicilina sódica, ampicilina</p> <p>Ceftriaxona</p> <p>Vancomicina + ceftriaxona</p>	<p>Ceftriaxona, Cloranfenicol</p> <p>Cefepime, Meropenem</p> <p>Moxifloxacino</p>
<p><i>N. meningitidis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● CIM PNC <0.1 ● CIM PNC 0.1 – 1.0 	<p>Penicilina sódica, ampicilina</p> <p>Ceftriaxona</p>	<p>Ceftriaxona, cloranfenicol</p> <p>Cloranfenicol, fluorquinolonas, meropenem</p>
<p><i>H. influenzae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● β lactamasa negativo ● β lactamasa positivo 	<p>Ampicilina</p> <p>Ceftriaxona</p>	<p>Ceftriaxona, cloranfenicol, fluorquinolonas</p> <p>Cefepime, cloranfenicol, fluorquinolonas</p>
<p><i>L. monocitogenes</i></p>	<p>Ampicilina, PNC sódica</p>	<p>Cotrimoxazol, meropenem</p>
<p><i>S. agalactiae</i></p>	<p>Ampicilina, PNC sódica</p>	<p>Ceftriaxona, Vancomicina</p>

CIM: Concentración inhibitoria mínima, PNC: Penicilina.

Modificado de la ref. 20 y 29.

llados, en cambio, otros estudios realizados en países subdesarrollados (como Malawi y Vietnam) no han replicado los mismos resultados, aunque el contexto epidemiológico ha sido distinto. Datos concordantes fueron publicados en un meta análisis reciente, donde se concluye que los corticoides demostraron una menor mortalidad sólo en MBA por *S. pneumoniae*, pero no en *N. meningitidis* ni *H. influenzae*, ni se disminuyó la mortalidad global. Además, se demostró una reducción de secuelas neurológicas sólo en países desarrollados, pero no en los subdesarrollados (26). Los beneficios de su uso se observan solamente si se administra 20 minutos antes o concomitante a los antibióticos, pero no tiene utilidad en forma posterior al inicio de la antibióticoterapia.

Si la evolución del paciente es favorable, se completarán los plazos dependiendo de cada agente etiológico (10 -14 días para *S. pneumoniae*, 7 -10 días para *N. meningitidis*, 21 o más días para *L. monocitogenes*), según la evolución clínica y si existen o no otros focos clínicos (endocarditis, artritis, etc.). Si la evolución no es favorable, debe realizarse un control del LCR a los dos días y agregar la búsqueda de complicaciones u otros focos que puedan determinar el fracaso del tratamiento (ej. abscesos).

PREVENCIÓN

Dada la elevada tasa de morbimortalidad de la MBA, que se ha mantenido estable en las últimas décadas, se hace imperioso contar con mejores estrategias de prevención.

En relación a la prevención de casos secundarios, se recomienda administrar profilaxis antibiótica en el caso de pacientes con MBA por *N. meningitidis*, a todos los contactos cercanos (convivencia por más de 8 hrs. o expuesto a secreciones del caso índice durante la última semana previa al inicio de síntomas y hasta 24 hrs. post inicio de terapia antibiótica), pudiendo utilizar ciprofloxacino 500 mg. dosis única, ceftriaxona 250 mg. im. dosis única o rifampicina 600 mg. cada 12 hrs. vo. durante 2 días (6).

La herramienta más útil en la prevención de MBA han sido las vacunas. Estas poderosas herramientas han cambiado la epidemiología de la MBA en aquellos países que las han introducido. Sin embargo, tanto *S. pneumoniae* como *N. meningitidis* poseen la capacidad de cambio fenotípico capsular que ha significado el reemplazo de las cepas circulantes por variantes no incluidas en las vacunas utilizadas. Este tema será abordado en otra sección de este mismo número.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Swartz M. Bacterial meningitis – A view of the past 90 years N Eng J Med 2004;351(18):1826-8.
- Thigpen MC. et al. Bacterial meningitis in the United States 1998 - 2007 N Eng J Med 2011;364:2016-25.
- Domingo P. et al. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982-2010) J Infection 2013;66:147-54.
- Nudelman Y, Tunkel A. Bacterial meningitis: Epidemiology, pathogenesis and management update Drugs 2009;69(18):2577-96.
- Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults, Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases Brain 2003;126:1015-25.
- Tunkel A. et al. Acute Meningitis, en Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2010, 7th Edition, Churchill – Livingstone.
- Cálix J, Nahm M. A New Pneumococcal Serotype, 11E, Has a Variably Inactivated wqjE Gene J Infect Dis 2010;202(1):29-38.
- Sexton D, Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia en www.uptodate.com, acceso 01 marzo 2014.
- Chang Q. et al. Meningococcal disease: Changes in epidemiology and prevention Clin Epidemiol 2012;4:237-45.
- Harrison L. Prospects for Vaccine Prevention of Meningococcal Infection Clin Microbiol Rev 2006;19(1):142-64.
- López E, Debagg R. Enfermedad meningocócica: siempre presente. Cambios en los serogrupos en el Cono Sur Rev Chilena Infectol 2012;29(6):587-94.
- Apicella M. Epidemiology of Neisseria meningitidis infection, en www.uptodate.com, acceso 01 marzo 2014.
- Cohn AC. et al., Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2013; 62(RR-2):1-28.
- Circular B51/50 Circular de vigilancia epidemiológica de meningitis bacteriana Departamento de epidemiología, MINSAL, Chile, 5 diciembre 2011.
- Instituto de Salud Pública de Chile, Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio Enfermedad Invasora Neisseria meningitidis 2013.
- Mace S, Acute bacterial meningitis Emerg Med Clin N Am 2008;38:281-317.
- Orihuela C. et al. Laminin receptor initiates bacterial contact with the blood brain barrier in experimental meningitis models J Clin Invest 2009; 119:1638-46.
- Henriques-Normark B, Tuomanen E. The Pneumococcus: Epidemiology, Microbiology, and Pathogenesis Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a010215.
- Kanakadandi V. et al. The Austrian syndrome: a case report and review of the literature Infection 2013; 41(3):695-700.
- Tunkel A. et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis Clin Infect Dis 2004; 39:1267-84.
- Sacchi C. et al. Incorporation of Real-Time PCR into Routine Public Health Surveillance of Culture Negative Bacterial Meningitis in Sao Paulo, Brazil PLoS One 2011; 6(6): e20675.
- Johnson K, Sexton D. Lumbar puncture: Technique, indications, contraindications, and complications in adults en www.uptodate.com, acceso 03 marzo 2014.

23. Worsøe L. et al. Factors Associated with the Occurrence of Hearing Loss after Pneumococcal Meningitis Clin Infect Dis 2010; 51(8): 917 - 924.
24. Aronin S. et al. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing Ann Intern Med. 1998;129(11):862-9.
25. De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis N Eng J Med 2002;347:1549-56.
26. Brouwer MC. et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis (Review)" Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun;6:CD004405.
27. Vigilancia de Enfermedad Invasora *Streptococcus pneumoniae*. Chile, 2007 - 2013 Boletín Instituto de Salud Pública de Chile, vol. 3, N° 8, Julio 2013.
28. Vigilancia de laboratorio de *Haemophilus influenzae* tipo b. Chile 2007 - 2012 Boletín Instituto de Salud Pública de Chile, vol. 2, N° 14, Octubre 2012
29. Weinstein MP. et al. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance Clin Infect Dis 2009;48(11):1596-600.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA: EPIDEMIOLOGÍA Y VACUNAS, UN ENFOQUE PRÁCTICO

MENINGOCOCCAL DISEASE: EPIDEMIOLOGY AND VACCINES, A PRACTICAL VIEW

DRA. GIANNINA IZQUIERDO C. (1), DR. RODOLFO VILLENA M. (2)

1. Pediatra Infectóloga, Clínica Las Condes. Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Universidad de Chile.
2. Pediatra Infectólogo, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Universidad de Chile.

Email: gizquierdo@clc.cl

RESUMEN

La Enfermedad Meningocócica invasora (EM), es una infección grave causada por la bacteria Neisseria meningitidis (Nmen). En general, es una enfermedad de baja incidencia, pero de alta mortalidad que afecta principalmente a personas sanas por lo cual, su reconocimiento y manejo oportuno son fundamentales para reducir las complicaciones y secuelas que provoca.

Su epidemiología se caracteriza por ser dinámica y variable en el tiempo, incluso a corto plazo. Las incidencias varían según la región geográfica y dependen estrictamente de la correcta notificación de la EM.

Las principales estrategias para la prevención de la enfermedad son el uso de vacunas (prevención primaria) y el uso de quimioprofilaxis a los contactos de un caso índice (prevención secundaria). A la fecha existen numerosas vacunas contra Nmen, todas ellas con adecuados perfiles de seguridad e inmunogenicidad, por lo que la elección de la vacuna a utilizar dependerá del serogrupo prevalente en cada país; de las características de la población más afectada y de la factibilidad de disponer de ella e insertarla dentro de los programas nacionales o campañas respectivas de vacunación.

Palabras clave: enfermedad meningocócica, epidemiología, vacunas.

SUMMARY

Invasive meningococcal disease (MD) is a serious condition caused by Neisseria meningitidis (Nmen). It is generally a disease of low incidence but high mortality, which primarily affects healthy people, so its recognition and appropriate management are essential to reduce complications and sequelae that it provokes.

Its epidemiology is characterized by dynamics and varies over time even in the short term. Incidence of it differs according to the region and strictly dependent on proper surveillance of MD.

The main strategies to disease prevention are vaccines (primary prevention) and the use of chemoprophylaxis to contacts (secondary prevention). Nowadays there are numerous vaccines against Nmen, all of them with adequate safety and immunogenicity profiles, so the choice of which vaccine to use will depend on the prevalent serogroup in each country, the characteristics of its population mostly affected and the feasibility of supply and opportunity to insert them into the national or campaign immunizations program.

Key words: meningococcal disease, epidemiology, vaccines.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Meningocócica invasora (EM) es un problema de salud pública a nivel mundial y una importante causa de sepsis y meningitis en niños y adultos jóvenes (1). Su incidencia varía desde 0,5 - 6 por 100.000 habitantes en países industrializados hasta 10 - 1.000 por 100.000 habitantes en países en desarrollo (2, 3). Se presenta de forma endémica o epidémica y corresponde a la manifestación clínica de la infección por *Neisseria meningitidis* (*Nmen*). En el mundo, cinco serogrupos de *Nmen* -A, B, C, Y y W- son responsables de la mayoría de estas infecciones, distribuyéndose de manera variable y dinámica según el sector y momento epidemiológico, con cambios difíciles de predecir (4). En los últimos años han ocurrido variaciones en la epidemiología y circulación de determinados serogrupos en el mundo, causantes de EM como *Nmen* Y en Europa y *Nmen* W en América Latina, especialmente en Argentina, Brasil, Uruguay y Chile (5). Es así como desde 2010 se observa un incremento progresivo de *Nmen* W como causa de EM, logrando significativa visibilidad durante 2012 en Chile, dejando en segundo lugar a *Nmen* B, serogrupo habitualmente de mayor frecuencia en las últimas décadas. La importancia relativa del serogrupo W se elevó desde 10% en 2010 a 58% en 2012 (60 casos) con una letalidad de 31,7%, muy por sobre la reportada históricamente para el serogrupo B (10 a 15%). El grupo etario más afectado fueron los menores de cinco años (46,7%) (6).

Frente a esta situación de aumento de número de casos de EM, respecto del quinquenio anterior, con una mayor letalidad y la existencia de vacunas conjugadas tetravalentes que incluían el serogrupo más prevalente en ese momento, *Nmen* W, se decretó emergencia sanitaria y se implementó una campaña de vacunación nacional para niños entre nueve meses y menores de cinco años, como medida de control del brote epidémico en octubre de 2012 (7).

A la fecha se han desarrollado diversas vacunas contra *Nmen* serogrupos A, B, C, Y, W, sin embargo, histórica e inmunológicamente ha sido difícil el desarrollo de vacunas contra el serogrupo B, debido a la similitud del polisacárido capsular con moléculas de adhesión de células neurales humanas (8, 9). Esto ha motivado la continua búsqueda de otros componentes potencialmente antigénicos para el desarrollo de nuevas vacunas contra este serogrupo.

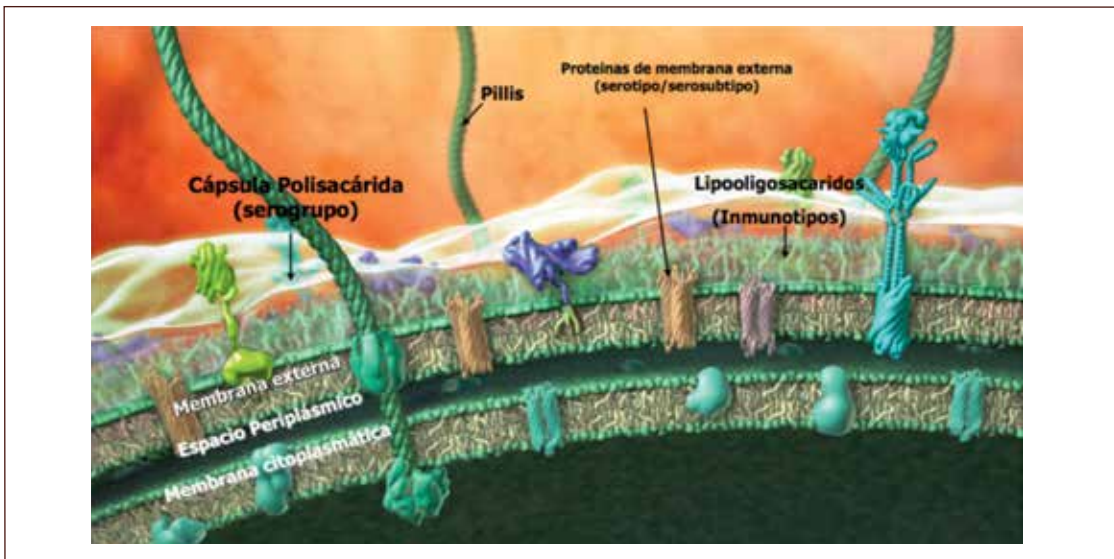
El objetivo de esta revisión es poner al día de una manera práctica, las distintas vacunas de *Nmen* disponibles actualmente, sus principales indicaciones y el desarrollo de nuevas vacunas contra el serogrupo B.

AGENTE ETIOLÓGICO

Neisseria meningitidis (meningococo - *Nmen*) es una bacteria aeróbica, Gram negativa dispuesta en pares (diplococo) o en grupos de a cuatro. Desde el punto de vista estructural se compone de una envoltura o cápsula polisacárida; una membrana externa con proteínas y lipooligosacáridos; y pilis o fimbrias, elementos esenciales para la adherencia en el epitelio de la orofaringe. Además, esta bacteria alberga en la pared celular estructuras vesiculares que contienen la endotoxina, fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

Los polisacáridos de la cápsula permiten clasificar a la bacteria en 13 serogrupos (A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W-135, H, I, K y L), siendo de mayor importancia clínica para el ser humano los serogrupos A, B, C, W e Y (10). Las proteínas de la membrana externa (OMV) resultan importantes en la patogenia y clasificación inmunológica del agente, permitiendo la identificación de serotipos y serosubtipos según sus proteínas Por B y Por A, respectivamente (figura 1).

FIGURA 1. COMPOSICIÓN DE LA SUPERFICIE DE *Neisseria meningitidis*



Extraído de: Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-1388.

A su vez, a través de métodos moleculares de identificación como el *Multilocus Sequence Typing (MLST)*, que identifica diversos complejos clonales o tipos genéticos, se ha podido reconocer las cepas hipervirulentas como la cepa W (ST-11), circulante en nuestro país (11). Esta última ha sido asociada a un brote internacional que ocurrió entre los peregrinos del Hajj, en Arabia Saudita, en los años 2000 y 2001, siendo el primer gran brote reportado relacionado al serogrupo W y registrándose más de 400 casos en todo el mundo al retornar a sus respectivos países, tanto en ellos como en sus contactos (12).

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La nasofaringe humana es el único reservorio natural conocido. La transmisión ocurre mediante la exposición a un portador asintomático o a un sujeto enfermo. La infección se contrae por contacto directo y próximo, a menos de un metro, con secreciones nasofaríngeas. El riesgo de enfermedad tras exposición a un caso índice es mayor durante los 10 días posteriores al contacto. Los contactos estrechos de los casos de enfermedad meningocócica presentan un riesgo entre 500 a 800 veces mayor de desarrollar la enfermedad, por lo que se indica manejo con quimioprofilaxis para evitar la aparición de casos secundarios.

La transmisión persiste habitualmente hasta las 24 horas del inicio de la profilaxis o tratamiento antibiótico efectivo. La penicilina sódica no erradica, por lo que requiere utilizar alguno de los fármacos sugeridos en la profilaxis para lograr este objetivo (cefalosporinas de 3ª generación, rifampicina, azitromicina y/o ciprofloxacino).

El período de incubación puede oscilar entre dos a 10 días, siendo habitualmente de tres a cuatro días (10, 13).

FACTORES DE RIESGO DE EM

Entre los factores de riesgo para una EM destaca tener un sistema inmune inmaduro (lactantes) o alterado (pacientes asplénicos funcionales o quirúrgicos, pacientes con déficit de factores del complemento, pacientes con infección por VIH, particularmente niños) que favorecen un curso fatal de la enfermedad; la presencia de irritación nasofaríngea, el hacinamiento, el contacto estrecho con un caso de EM y la población residente o flotante a zonas hiperendémicas o endémicas. No obstante, la mayoría de los casos ocurre en personas previamente sanas sin factores de riesgo identificados. El grupo de edad con mayor riesgo de presentar una EM es el de lactantes menores a un año, seguido del grupo de entre uno y cuatro años (14, 15). En algunos países, la EM se concentra con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, principalmente por hábitos sociales tales como cohabitación (universitarios, reclutas militares), tabaquismo y hacinamiento en lugares cerrados (16). Con el tiempo se va adquiriendo inmunidad humoral específica por lo que la exposición cercana y sostenida a las secreciones de un portador de *Nmen* puede traducirse en EM con mayor probabilidad en un niño que en un adulto (17).

El personal de salud, en general, no es un grupo de mayor riesgo, salvo

aquellos con contacto directo a secreciones respiratorias de un paciente con EM o con exposición laboral a *Nmen* en laboratorios de microbiología (tabla 1).

TABLA 1. INDICACIONES VACUNACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA

1. Pacientes con déficit de complemento (C5-C9, properdina, factor H o factor D) o asplénicos, funcionales o anatómicos*
2. Viajeros a zonas endémicas o hiperendémicas*
3. Residentes en zonas endémicas o hiperendémicas*
4. Personal de laboratorio con exposición rutinaria a aislamientos de <i>Neisseria meningitidis</i>
5. Según la prevalencia de EM, se indica en estudiantes universitarios que viven en dormitorios, reclutas militares o viajes.
* En menores de un año (Menveo®) o mayores de 55 años (Nimenrix®)

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología del meningococo es impredecible, dinámica, con cambios en corto tiempo y brotes cada ocho a 12 años, habitualmente en invierno y primavera, requiriendo una vigilancia sistemática y estricta para tomar decisiones adecuadas respecto de vacunación (17).

La historia epidemiológica de nuestro país no ha estado ajena a los brotes por meningococo, contándose el de 1942 de carácter nacional por el serogrupo A; el de 1978 en la Región Metropolitana por el serogrupo C; 1979 en Osorno, nuevamente por serogrupo A; 1980 y 1993 en Iquique y Región Metropolitana por serogrupo B; y en 2000 en Concepción, Aysén, Magallanes por serogrupo C (18). Durante el período comprendido entre los años 2000 y 2011, se produjo un descenso en la incidencia de EM desde una tasa de 3,7 a una de 0,4 por 100.000 habitantes, manteniéndose en niveles de baja endemia desde 2006 en adelante. La letalidad durante ese período fue de un 10% con la excepción de 2010 y 2011 que ascendió a 14,1 y 15,1%, respectivamente. Durante los últimos 20 años, la EM en Chile estaba asociada al serogrupo B con una frecuencia de 78%, seguido por el serogrupo C y escasos casos de W. Como se mencionó en la introducción, desde 2010 se observó un incremento de la proporción de casos causados por el serogrupo W, llegando a ser el serogrupo predominante, con 60 casos en 2012 (58%) y una alta letalidad (31%).

En 2013 se confirmaron 142 casos de EM en el país, cifra que supera al número total de casos del año anterior 133, con un predominio en mujeres y un rango de edad que varió entre 25 y 96 años. Del total de casos seroagrupados, un 65% corresponde a W, 34% al serogrupo B y sólo dos casos a serogrupo C. La letalidad global fue de un 18% (26 casos) y la específica por el serogrupo W de 23% (20 casos) (19).

El grupo de edad de mayor riesgo se encuentra actualmente protegido por la vacunación instaurada a fines de 2012 y no se han observado casos

de EM en pacientes vacunados (nueve meses - menores de cinco años). Hasta el momento los menores de nueve meses no se encuentran protegidos. Los menores de cinco años corresponden al 32% del total (46 casos) y, de éstos, el 65% son niños menores de nueve meses (30 casos) (19).

VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS

La prevención de la EM a través de vacunas, objeto de esta revisión, se ha desarrollado desde hace más de 40 años con importantes avances durante la última década. Junto con la quimioprofilaxis antimicrobiana es considerada como la mejor herramienta para el control de la enfermedad.

Se han utilizado vacunas formadas por polisacáridos bacterianos capsulares purificados en presentaciones bivalentes y tetravalentes (serogrupos A, C, Y y W); y vacunas conjugadas tetravalentes (A, C, W e Y), monovalentes de serotipo A y C o combinadas con otras vacunas (ej. serogrupo C y C-Y con *Haemophilus influenzae* tipo b).

a. Vacunas polisacáridas

Las primeras vacunas anti *Nmen* datan de la década del 70, e incluyen vacunas polisacáridas que demostraron efectividad y seguridad para evitar casos esporádicos como también para el control de brotes epidémicos en niños mayores y adultos. Son vacunas muy poco inmunógenas en menores de dos años, aumentando con la edad hasta el 85% en adultos jóvenes (17). No inducen memoria inmunológica ni protección cruzada hacia los otros serogrupos. Además se describen fenómenos de hiporrespuesta si son administradas de manera sucesiva (20). El principal uso de vacunas polisacáridas sería frente a un brote epidémico, como alternativa de inmunización para mayores de dos años. Durante 2013, dado el contexto epidemiológico del país, se utilizó la estrategia de vacunación con una dosis de vacuna polisacárida tetravalente (A,C,W,Y), al personal de salud en contacto con población pediátrica (1).

b. Vacunas conjugadas

Luego de las experiencias reportadas con vacunas de polisacáridos conjugadas con proteínas transportadoras para *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, se inició la investigación y desarrollo de vacunas con polisacáridos conjugados tetravalentes. Estas vacunas están confeccionadas en base a proteínas conjugadas con toxoide tetánico, diftérico o mutantes no tóxicos de difteria como el CRM 197. Inducen memoria inmunológica, son útiles y seguras en menores de dos años, logrando erradicación nasofaríngea (17).

Tres vacunas conjugadas tetravalentes están disponibles en nuestro país. La primera vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (A, C, W, Y -TD) que comenzó a utilizarse fue Menactra® (Sanofi Pasteur), en Estados Unidos en 2005. Posteriormente se incorporó otra vacuna tetravalente conjugada (A, C, W, Y - CRM 197) con proteína mutante de toxoide diftérico (Menveo® Novartis Vaccines). Esta última se licenció en nuestro país en 2010 para su uso a partir de los dos años con esquema de una sola dosis. En octubre de 2013 se aprobó su uso para lactantes desde los dos meses de edad,

grupo de mayor riesgo de adquirir la EM.

Menactra® y Menveo® fueron utilizadas en la campaña Plan Acción W135. Durante la emergencia sanitaria se aprobó, Nimenrix® de GlaxoSmithKline, vacuna conjugada con toxoide tetánico (A, C, W, Y - TT) desde el año de vida. A partir de enero de 2014, Nimenrix® se encuentra incorporada en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) en una dosis única a los 12 meses de edad (Decreto exento N° 1.201 del 22-11-2013). Estas tres vacunas conjugadas tienen un adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad, con algunas diferencias específicas respecto de su uso y grupos etarios en los que están aprobados. Dentro de este último punto destacan Menveo® y su reciente aprobación para uso en menores de un año, grupo de edad de mayor riesgo de EM y aún desprotegido por el actual PNI; y Nimenrix® (GlaxoSmithKline) única en Chile con aprobación para uso en mayores de 55 años (tabla 2).

c. Vacunas por vaccinología reversa: Vacuna *Nmen* serogrupo B

A pesar de la disminución significativa de la proporción de EM causada por *Nmen* serogrupo B en Chile, sigue siendo un problema de salud pública mundial y local, ya que corresponde a una proporción importante, siendo el segundo serogrupo en frecuencia actual en nuestro país. Históricamente se ha intentado desarrollar vacunas contra *Nmen* B, pero ha sido muy difícil debido a la baja inmunogenicidad lograda utilizando los polisacáridos capsulares. Por este motivo, se estudiaron otros componentes potencialmente antigénicos como lo son las proteínas de membrana externa de *Nmen* B (OMV) para el desarrollo de vacunas, evaluadas en distintos países (Chile, Cuba, Noruega y Brasil), con eficacias que varían entre 57 a 83% en niños y adultos; sin respuesta en menores de cinco años (22-24).

La principal limitación de estas vacunas es que son serotipo-específicas, es decir sólo presentan respuesta inmune específica frente a la cepa para la cual está hecha. A fin de mejorar la inmunogenicidad, la eficacia teórica para distintas cepas circulantes y la protección en niños menores, es que se inicia la búsqueda de antígenos comunes a los distintos serosubtipos de *Nmen* B a través de vaccinología reversa (25, 26). Esta técnica consiste en realizar vacunas a través del estudio del genoma del microorganismo, con el objetivo de encontrar proteínas de superficie que actúen como antígenos capaces de montar una respuesta inmune adecuada. Es así que se desarrolló una vacuna de multicomponentes contra *Nmen* B (4CMenB). Santolaya y colaboradores evaluó la inmunogenicidad de 4CMenB en adolescentes chilenos sanos con 1, 2 ó 3 dosis de vacuna, observando una inmunogenicidad de 92 a 97% con una dosis; y de 99 a 100% con dos ó tres dosis de vacuna (27). Otros autores encontraron respuestas similares en lactantes con tres dosis de vacuna a los dos, cuatro y seis meses de edad, alcanzando anticuerpos bactericidas en suero >1:5 en más de un 95% de los casos. El perfil de tolerancia fue aceptable al administrarlo junto con otras vacunas del programa y permite el uso de esta vacuna desde los dos meses de vida, donde es más importante la protección frente a la EM (28).

Actualmente se encuentra licenciada bajo el nombre de Bexsero® No-

TABLA 2. VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS TETRAVALENTES CONJUGADAS DISPONIBLES EN CHILE

CARACTERÍSTICAS	MENACTRA® SANOFI - PASTEUR	MENVEO® NOVARTIS	NIMENRIX® GLAXOSMITHKLINE
<i>Proteína conjugación</i>	Toxoide diftérico	CRM ₁₉₇	Toxoide tetánico
<i>Polisacárido capsular</i>			
<i>Serogrupo A</i>	4 ug	10 ug	5 ug
<i>Serogrupo C</i>	4 ug	5 ug	5 ug
<i>Serogrupo W 135</i>	4 ug	5 ug	5 ug
<i>Serogrupo Y</i>	4 ug	5 ug	5 ug
<i>Edad de administración</i>	A partir de los 9 meses – 55 años	A partir de los 2 meses - 55 años	12 meses - sin tope de edad
<i>Esquema</i>	• < 2 años: dos dosis separadas por 3 meses • > 2 años: una dosis	• Lactantes: 2, 4, 6 y 12-16 meses • 6 a 23 meses, no vacunados: 2 dosis • > 2 años, adolescentes y adultos: 1 dosis	1 dosis
<i>Presentación</i>	1 vial líquido, 0,5 ml	1 vial líquido CWY + 1 vial liofilizado A, 0,5 ml	Jeringa prellenada, 0,5 ml
<i>Adyuvante</i>	No	No	No
<i>Timerosal</i>	No	No	No
<i>Reacciones adversas</i>	Síntomas locales leves (dolor local, eritema, induración), fiebre.	Síntomas locales leves (dolor local, eritema, induración), fiebre.	Síntomas locales leves (dolor local, eritema, induración) fiebre.
<i>Contraindicaciones</i>	Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna Antecedente de Síndrome de <i>Guillain Barré</i>	Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna	Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna
<i>Fecha aprobación</i>	FDA 2005	FDA 2010 Aprobación lactantes desde los 2 meses en octubre 2013.	EMA 2012

vartis Vaccines, en Europa, Australia y Canadá, para brotes en Estados Unidos y en proceso de evaluación por la entidad regulatoria en Chile.

La prevención de la EM a través de la vacunación es la principal manera de controlar esta devastadora enfermedad, que habitualmente afecta a lactantes y niños previamente sanos. Con los años y la persistente investigación en el desarrollo de vacunas, se ha logrado llegar a aquellas

con un adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad. En el contexto epidemiológico descrito, contamos con tres vacunas tetravalentes conjugadas que permiten proteger a la población de mayor riesgo a la EM. Sin embargo, es fundamental fortalecer nuestro sistema de vigilancia con el objetivo de que nos permita detectar en forma precoz los cambios de los serogrupos circulantes y prontamente contar con una vacuna que nos proteja contra el serogrupo B.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stephens D, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet* 2007;369:2196-210.
- Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010;9(3): 285-298.
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27 (Suppl.2): B51-B63.
- Halperin S, Bettinger J, Greenwood B, Harrison L, Jelfs J, Ladhani S, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 30S (2012) B26-B36.
- Lopez E, Debbag R. Meningococcal disease: always present. Serogroup changes in the Southern Cone. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (6): 587-594.

6. Moreno G, López D, Vergara N, Gallegos D, Advis M, Loayza S. Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (4): 350-360.
7. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio. Enfermedad Invasora Neisseria meningitidis 2012. Instituto de Salud Pública de Chile. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informe%20N.m%202012.pdf> (acceso 22.12.13).
8. Lo H, Tang CM, Exley RM. Mechanisms of avoidance of host immunity by Neisseria meningitidis and its effect on vaccine development. *Lancet Infectious Disease* 2009; 9(7): 418-427.
9. Finne J, Bitter-Suermann D, Goridis C, et al. An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross-reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissues. *J Immunol*. 1987; 138:4402-07.
10. Pollard A, Finn A. Capítulo 125: Neisseria meningitidis. En: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Long SS., Pickering LK., Prober CH G., fourth edition 2012. Elsevier Saunders. pp: 730-741.
11. Barra G, Araya P, Fernandez J, Gabastou J, Hormazábal J, Seoane M, et al. Molecular Characterization of Invasive Neisseria meningitidis Strains Isolated in Chile during 2010–2011. *PLoS ONE* 2013, 8(6): e66006. doi:10.1371/journal.pone.0066006.
12. Lingappa J, Al-Rabeah A, Hajjeh R, Mustafa T, Fatani A, Al-Bassam T, et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (6): 665-71.
13. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, Backer CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Disease*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: 500-509.
14. Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J. Meningococcal disease. *N Eng J Med*. 2001;344:1378-1388.
15. Goldschneider I et al. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, 1969, 129:1307–1326.
16. CDC. Meningococcal disease and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49 (No. RR-7):13–20.
17. Granoff D, Pelton S, Harrison L. Capítulo 21: Meningococcal vaccines. En *Vaccines*. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. fifth edition 2008. Saunders Elsevier, pp: 388-418.
18. Wilhelm J, Villena R. Historia y epidemiología del meningococo. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (6): 533-539.
19. Situación Enfermedad Meningocócica. Departamento de Epidemiología Ministerio de Salud de Chile. Plan Acción W-135. Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Meningitis/W135_SE522013.pdf (acceso 20.01.14).
20. Bilukha O, Rosenstein N, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Meningococcal Diseases. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* 2005; 54: 1-21.
21. Vacunación del Personal de Salud ambulatorio en contacto con niños menores de 11 años. Plan Acción W-135. Circular B 54, No 25. 27 de Mayo del 2013. Disponible en: http://documentos.minsal.cl/alfresco/d/d/workspace/SpacesStore/ddc0684c-4924-4e68-a5b6-e70f27f00aaf/circular_25_13_sp.pdf (acceso 03.03.14).
22. Boslego JB, García J, Cruz C. Efficacy, safety and immunogenicity of a meningococcal vaccine group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. *Vaccine* 1995;13:821-9.
23. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vehicle vaccine against Group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991; 338: 1093-6.
24. Tappero J, Lagos R, Maldonado A et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA* 1999; 281(16): 1520-1527.
25. Sadarangani M, Pollard A. Serogroup B meningococcal vaccines – an unfinished story. *Lancet ID* 2010;10:112-24.
26. Snape M, Dawson T, Oster P, Evans A, John T, Ohene-Kena B, Findlow et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life. A randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: e71-e79.
27. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomized trials. *Lancet* 2013; 381(9869): 825-35.
28. Santolaya et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile. *Lancet* 2012; 379: 617–24.

Conflictos de interés:

Dra. Giannina Izquierdo C., participación en estudio de vacuna antimeningocócica serogrupo B (4CMenB) en adolescentes chilenos, Novartis Vaccines.
 Dr. Rodolfo Villena M., Asesor Médico de Novartis Vaccines.

TUBERCULOSIS

TUBERCULOSIS

DR. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D. (1)

1. Instituto del Tórax. Departamento de medicina interna. Clínica Las Condes.

Email: jcerodriguez@gmail.com

RESUMEN

La tuberculosis sigue constituyendo un problema de salud pública a nivel mundial con casi nueve millones de casos nuevos en 2012 y se estima que un tercio de la humanidad está infectada. A nivel nacional, si bien las tasas son alentadoras, la variación regional es muy importante. En los últimos años se han registrado progresos importantes tanto en el conocimiento de la conducta del bacilo de Koch, el causante de la enfermedad, como en los métodos para detectarlo. Así los IGRAS (Interferon G Release Assays) nos ayudan a detectar con mayor especificidad a los infectados y el Xpert MTB / RF permite en menos de dos horas detectar la presencia del bacilo en pacientes enfermos, con una buena sensibilidad y además, con el agregado que detecta la resistencia a rifampicina.

También se han probado nuevos esquemas de quimioterapia efectivos y los esquemas actuales de terapia antituberculosa a nivel nacional serán modificados, ya que la terapia bise-manal es considerada poco segura en los pacientes irregulares donde puede generar resistencia. Se estudian intensamente nuevas vacunas aún sin resultados clínicamente aplicables.

Palabras clave: Tuberculosis, diagnóstico, manejo.

SUMMARY

Tuberculosis, still remain a mayor public health problem with near 9 million of new cases in 2012 and a third of world population infected with *Mycobacterium tuberculosis* according to WHO. In Chile although we are improving, still have a big regional variation. In the last time we have improve our knowledge about the bacilli behaviour. Igras allow us more specificity for tuberculosis infection and

Xpert / MB,IRF has a good sensibility to detect the Koch bacilli even in patient with negative acid fast bacilli. It also gives us information about Rifampicin sensibility.

We have now new therapy's for Mycobacterial infection as affective as isoniazid given for 9 months. Soon we will change our national guidelines have just changed about therapy to follow WHO recommendations. We still do not have a new vaccine although there is increasing research in the area.

Key words: Tuberculosis, diagnosis, management.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis está entre las enfermedades infecciosas que causa mayor morbilidad y mortalidad en el mundo y a pesar de que hoy, disponemos de una terapia eficaz que logra curarla, aún estamos lejos de poder erradicarla.

SITUACIÓN ACTUAL

La OMS (1) estimó que en 2012 a nivel mundial se registraron 8.6 millones de casos nuevos de tuberculosis, de los cuales un 13% se presentaron en pacientes VIH (+) . Más del 90 %, de acuerdo a esta estimación, son casos nuevos y más del 60 % de éstos, se localizan en Asia y en el área pacífico oeste.

Un total de 530.000 casos nuevos se presentaron en niños menores de 15 años de edad.

Hubo 450.000 personas que desarrollaron una tuberculosis multiresistente (TB-MR) (tuberculosis resistente a rifampicina e isoniazida) y se estimó que 170.000 de éstos murieron a causa de su TB-MR. En el año

2009 sólo un 48 % de las TB-MR fueron tratadas con éxito mientras que un 15 % fallecieron y 28 % se perdieron de seguimiento, probablemente por reacciones adversas o porque simplemente abandonaron la terapia.

La mortalidad global por TBC fue de 990.000 en VIH (-) y 430.000 en VIH (+). La prevalencia de acuerdo a la misma fuente es de 12 millones de pacientes y se estima que un tercio de la humanidad está infectada por el bacilo de Koch, de acuerdo a la OMS (2008) (2). Esto es muy importante ya que en los países con baja prevalencia de tuberculosis, se espera que la mayoría de los casos vendrán de la reactivación de una tuberculosis latente y no del contagio de pacientes con tuberculosis activa.

Aunque la tuberculosis puede afectar cualquier órgano, la mayoría de los casos son pulmonares. Aproximadamente un 80 % del total de los pacientes tienen compromiso pulmonar aislado o como parte de una tuberculosis más diseminada, pero las cifras son muy variables dependiendo de la población analizada.

La situación actual de la tuberculosis en Chile, aunque ha mejorado significativamente, en los últimos años, las tasas de disminución se han detenido. La tasa preliminar de incidencia de 2012 calculada por el Ministerio de Salud fue de 12,7 / 100.000 hab. (en 2000 era de 13,9) (3). Sin embargo, la variación regional es enorme, así en Arica la tasa es de 34 y en O'Higgins es de 5,2. El área oriente de Santiago, donde estamos instalados, tiene una tasa de 7,22 / 100.000 hab.

De estos casos 9,6 / 100.000 hab. son tuberculosis pulmonares y 3,1 casos extra pulmonares. Si miramos las tasas por edad veremos que la mayor incidencia de tuberculosis está entre los mayores de 65 con un 22,4% de todos los casos nuevos. La MR en Chile afortunadamente sigue bajo el 1%.

PATOGÉNESIS

Si una persona recibe una carga bacilar dispersada en el aire desde un paciente con tuberculosis activa, única fuente de contagio, algunos de éstos bacilos llegarán al alvéolo. Allí son rápidamente fagocitados por los macrófagos y pueden ser eliminados, por el sistema inmune natural, como ocurre la mayoría de las veces.

Si sobreviven la primera línea de defensa se multiplican activamente en los macrófagos, invadiendo las células cercanas como las células epiteliales y endoteliales, alcanzando un desarrollo importante que se puede difundir a otros órganos, a través de los linfáticos o por vía hematogena.

Cuando el sistema inmune responde a la infección atrae linfocitos, neutrófilos y otras células inmunes, para formar un infiltrado que asume la forma característica del granuloma. Posteriormente se desarrolla una capa fibrosa que puede llegar finalmente a calcificarse, lo que antes se conocía como Complejo de Ghon. Siempre se pensó que la reactivación venía de estas lesiones, sin embargo, en el último tiempo se ha mostrado que los bacilos que originan la reactivación pueden estar en

otras partes del pulmón, incluso en áreas que parecen no afectadas. Así Hernández Pardo (4) pudo mostrar con técnicas de biología molecular, en un país con alta prevalencia de tuberculosis, la presencia de bacilos en pulmones sanos de personas fallecidas de otras causas. No ocurrió lo mismo en los controles de un país con baja incidencia de tuberculosis. Éstos estaban en fibroblastos y células endoteliales. También se ha observado la presencia de bacilos en adipocitos o en la grasa periférica de varios órganos (5).

Por lo tanto, la evidencia sugiere que los bacilos pueden persistir en órganos, tejidos y células que no tienen directa relación con el sitio de infección primaria. Frente a condiciones adversas el bacilo es capaz de reducir su metabolismo a la mínima expresión. Esta respuesta está mediada por genes Dos R que son inducidos por la hipoxia, pero también en respuesta a óxido nítrico o déficit de nutrientes (6).

Pueden persistir en este estado "durmiente" por largo tiempo, pero siempre hay algunos metabólicamente activos, llamados "scouts", los cuales son eliminados por el sistema inmune y serían los responsables de la inducción de las células de memoria.

Entonces, frente a la infección tuberculosa de un receptor, pueden ocurrir tres situaciones diferentes:

1. El sistema inmune del receptor es capaz de eliminar completamente el bacilo.
2. La multiplicación del bacilo no logra ser controlado por el sistema inmune y éste es capaz de producir una enfermedad clínica, habitualmente llamada tuberculosis primaria.
3. Los mecanismos defensivos del huésped, son capaces de controlar el crecimiento del bacilo aunque no lo logran eliminarlo completamente. En esta situación no hay enfermedad clínica, pero hay un riesgo que se estima entre 5-10 % que el bacilo se escape del control del sistema inmune y genere enfermedad, la que habitualmente se conoce como tuberculosis post primaria.

TUBERCULOSIS LATENTE

Es la condición con la que denominamos a las personas que tienen una respuesta inmune al bacilo de Koch, sin enfermedad, es decir, una persona con PPD (+), no vacunada, pero en quien no podemos demostrar enfermedad.

Sabemos que tienen bacilos, no sólo por la respuesta inmune que, puede ser de memoria, sino porque enferman más. Se estima que las personas PPD (+) tienen un riesgo de enfermar del 10% a lo largo de la vida y la gran mayoría de los casos ocurren en los dos primeros años. También sabemos que si les administramos isoniazida como profilaxis, la que actúa sólo sobre los bacilos que se están multiplicando, evitamos que enfermen en una alta proporción de casos. Sin embargo, hoy por hoy, no tenemos ninguna técnica, clínicamente aplicable que nos revele la presencia de los bacilos en el organismo, sólo podemos ver la respuesta inmune.

En los últimos años apareció una nueva tecnología capaz de medir la respuesta inmune en forma más específica. Se trata de los denominados IGRAS (*Interferon G Release Assays*) que miden la liberación de interferón gama por los linfocitos, al exponerlos a antígenos que son propios del bacilo de Koch. Se utiliza habitualmente ESAT 6 y Proteína 10, antígenos que no tienen el bacilo utilizado en la vacuna (*Mycobacterium bovis*), así se elimina el efecto que tiene ésta sobre el PPD. La técnica requiere de controles positivos y negativos, pero aún así los resultados indeterminados siguen siendo un problema. Además los IGRAS tienen la ventaja de ser exámenes que sólo requieren de una muestra de sangre y no necesitan de una segunda visita del paciente, como es necesario para leer el PPD.

Existen dos IGRAS aprobados y de uso bastante difundido: TPSOT-TB, ELISPOT test (TSpot) y *Quantiferon Gold in tube test* (QFT-GIT). El primero mide el interferón en los linfocitos y el otro en el plasma.

Ambas técnicas parecen ser más específicas que el PPD, especialmente en países donde existe un programa de vacunación BCG, pero la sensibilidad es parecida al PPD. Pareciera que el ELISPOT es ligeramente más sensible especialmente en inmunodeprimidos, donde tanto el PPD como todos los IGRAS disminuyen su rendimiento. En las distintas situaciones de inmunodepresión como los insuficientes renales, los pacientes VIH (+), los con terapia inmunopresora, los trasplantados etc., el rendimiento disminuye pero afecta en forma diferente a cada test (7).

También con estas técnicas nuevas se evita el efecto *booster* que tiene el PPD.

Es importante señalar que tanto los IGRAS como el PPD no discriminan entre infección o enfermedad y por lo tanto, una persona con PPD (+) o IGRAS (+), no tiene una infección latente a menos que descartemos que tiene enfermedad.

Ni el PPD ni los IGRAS tienen una buena capacidad para predecir quiénes, entre los infectados, van a desarrollar enfermedad. Así en un metaanálisis reciente (8) el valor predictivo positivo para los IGRAS fue de 2.7% vs 1.5% para el PPD. Estos valores mejoran bastante cuando se analizan sólo los grupos de mayor riesgo (6.8% para los IGRAS y 2.4% para el PPD).

Sin embargo, el valor predictivo negativo es muy alto: 99.7% para los IGRAS y 99.4 para el PPD. Esto significa que una persona PPD negativa, tiene un riesgo de enfermar que es casi cero.

La Insoniacida (HIN) administrada por nueve o seis meses ha demostrado reducir en forma significativa el riesgo de enfermar (9). Como el valor predictivo positivo tanto del PPD como de los IGRAS son bajos, no tiene sentido tratar a todas las personas infectadas, sino sólo a las que tienen un riesgo mayor de enfermar (tabla 1) (10). Así los infectados recientes (conversión reciente del PPD), los pacientes VIH (+) y aquéllos con lesiones residuales de tuberculosis que no han sido tratados, tienen un mayor riesgo de enfermar. En estas tres situaciones hay evidencia cierta de su beneficio con la quimiopprofilaxis. En estas

TABLA 1. RIESGO DE UN INFECTADO DE ENFERMAR

FACTOR DE RIESGO	Riesgo estimado de TBC en relación a personas sin factores de riesgo
RIESGO ALTO	
VIH sin terapia	110-70
VIH en terapia	50-110
Trasplante	20-74
Silicosis	30
IRC requiriendo hemodiálisis	10-25
Carcinoma de cabeza y cuello	16
Infección tbc reciente	15
Secuelas radiológicas de tbc	6-19
Inhibidores del TNF α	2-9
RIESGO MODERADO	
Terapia esterooidal	5
Diabetes	2-4
Infección en la infancia 0-4 años	2-5
RIESGO LIGERAMENTE AUMENTADO	
IMC < 20	2-3
Fumador de un paquete	2-3
Granuloma en la radiografía	2
BAJO RIESGO	
Persona infectada sin factores de riesgo	1
MUY BAJO RIESGO	
Persona con PPD (+) en el segundo examen. <i>Booster</i>	0.5

Ref (10)

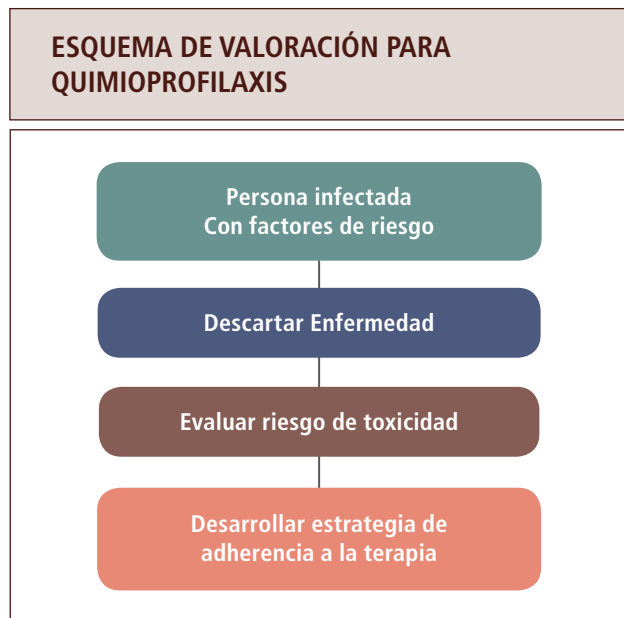
tres condiciones la evidencia del beneficio está bien demostrada. Por tanto, un paciente en cualquiera de estas condiciones tendría indicación de quimiopprofilaxis a no ser que tenga un riesgo importante de toxicidad con la HIN o que, por alguna razón, se sospeche que tendrá mala adherencia.

En el último tiempo la utilización de los agentes llamados biológicos, que bloquean el interferón, por el mayor riesgo de reactivar una tuberculosis latente, han hecho necesario evaluar la presencia de ésta, antes de iniciar la terapia. No todos los agentes tienen el mismo riesgo de reactivar una tuberculosis y al parecer es el Infliximab el que produce una mayor reactivación. La tuberculosis en estas situaciones suele ser bastante atípica y aparece mayoritariamente en los primeros meses de iniciado el tratamiento.

La quimiopprofilaxis aprobada en nuestro medio es la isonazida administrada por nueve meses. En general la profilaxis con isonazida tiene una mala adherencia a la terapia, así en la mayoría de los trabajos ha sido de alrededor del 60%. Hay otros esquemas utilizados con buenos resultados, como la rifampicina administrada por cuatro meses o

rifampicina más isoniazida diarios por tres meses. La rifapentina más isoniazida una vez por semana durante tres meses, administrada bajo observación, también ha logrado buenos resultados (10).

La decisión de dar quimioprofilaxis entonces, es una decisión clínica para cada paciente individual en que se valora el riesgo que tiene de desarrollar una tuberculosis versus la posible toxicidad al agregar HIN. También debe considerarse la eventual adherencia que tendrá el paciente al medicamento. Fundamental antes de iniciarla es descartar la enfermedad (esquema 1).



TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA

El diagnóstico precoz de la tuberculosis pulmonar activa es de primera importancia para cortar la cadena de transmisión de la enfermedad. Los síntomas clásicos de la tuberculosis pulmonar son: tos, expectoración, pérdida del apetito, baja de peso, fiebre, sudoración nocturna y hemoptisis. El compromiso extra pulmonar varía entre un 10 y 40% dependiendo de la raza, la edad, el estado inmunológico, las co-morbilidades y también de la cepa de micobacteria.

En las personas con VIH (+) con recuentos de CD4 menores a 200, la presentación suele ser atípica, con compromiso ganglionar y pleural. El compromiso extra pulmonar puede llegar hasta el 50%. En estos pacientes la tuberculosis asintomática o subclínica es un hecho común y en algunas regiones llega hasta el 10%. Por eso en esta situación particular, en lugares de alta prevalencia, la presencia de fiebre, tos, sudoración nocturna o pérdida de peso, son suficientes para iniciar una terapia mientras se completa el estudio.

La baciloscopia y el cultivo de Koch siguen siendo las herramientas diagnósticas fundamentales. Idealmente los cultivos en medios líquidos, ya sea colorimétricos (MGIT) o radiométricos (BACTEC) son los que nos

entregan resultados más precoces.

Me parece importante señalar que tanto el PPD como los IGRAS no tienen ningún rol en el diagnóstico de enfermedad, ya que sólo miden la respuesta inmune contra el bacilo de Koch.

Una nueva arma diagnóstica muy importante es el Xpert MTB/ RF, un sistema basado en biología molecular, cerrado y automático, que requiere poco entrenamiento y que en menos de dos horas nos informa de la presencia del bacilo, con el agregado de decirnos si es resistente o sensible a la RF.

La OMS ha implementado este sistema, a nivel global, con la idea de producir un quiebre en el aumento de la multiresistencia (TB MDR).

Se eligió la RF porque tiene solamente un gen que codifica para la resistencia y además porque el 90% de los resistentes a RF lo son a la HIN. Este sistema está implementado en el Instituto Nacional del Tórax, y está abierto a todo el país. Sólo se requiere enviar la muestra. La sensibilidad de esta técnica en muestras de expectoración, en pacientes sólo con cultivo positivo es alrededor del 80%. La especificidad cercana al 100%. La sensibilidad para detectar la resistencia a RF es de 99.1% con una especificidad de 100% (11).

Otra forma de medir la resistencia es Observación Microscópica de la Susceptibilidad a Drogas (MODS) que es capaz de detectar resistencia a RF e HIN. Pero como ninguno de éstos está disponible en países de alta prevalencia, se estima que sólo el 10% de los casos multiresistentes son diagnosticados, de los cuales la mitad recibiría terapia adecuada.

Para el diagnóstico de enfermedad aún seguimos dependiendo de la demostración del bacilo, pero en la actualidad hay técnicas promisorias en estudio como las que detectan RNA en sangre. Esto, de concretarse, representará un cambio importante. Significaría no depender del esputo, lo que es de primerísima importancia especialmente en niños (12).

Si no disponemos de bacteriología es la histología la que nos suele confirmar el diagnóstico. Esto suele ocurrir por ejemplo en pleura o ganglios, donde confirmar el diagnóstico por bacteriología es poco frecuente. Lamentablemente nuestros cirujanos no están habituados a mandar la muestra para cultivo, lo que muchas veces complica aún más nuestras dificultades diagnósticas en estas situaciones.

En un reducido número de casos el diagnóstico es presuntivo y se realiza un tratamiento de prueba evaluar la respuesta a la terapia. El tratamiento de prueba es, como decía el Profesor Victorino Farga, un acto solemne y no implica suspender el estudio diagnóstico si no muy por el contrario, mantenerse alerta a cualquier evento que confirme o descarte la tuberculosis.

TBC Y VIH

La tuberculosis acelera la evolución de la infección por VIH y puede incluso llevar al paciente a la muerte. Los pacientes tuberculosos con

VIH (+) sin terapia antiretroviral, especialmente los que tienen recuento celular bajo, tienen un alto riesgo de mortalidad. Todos estos pacientes deberían iniciar la terapia antiviral lo más precozmente posible, con la excepción de la meningitis tuberculosa, ya que por el síndrome de reconstitución inmune (SRI) se pueden agravar.

Este síndrome, caracterizado por un agravamiento del cuadro respiratorio, reactivación de fiebre, aparición o aumento de las adenopatías, es más frecuente mientras más bajo sea el recuento inicial de CD4 y mientras más precoz se inicie la terapia antituberculosa. Puede presentarse hasta en el 50% de los pacientes con CD4 bajo 50 células/ml (13).

TRATAMIENTO

El tratamiento además de ser asociado debe ser controlado y prolongado. Asociado, para evitar la selección de mutantes resistentes y prolongado, ya que el bacilo puede permanecer inactivo largo tiempo evitando la acción de las drogas. Los tratamientos cortos generan por esta razón recaídas y por ello, en aquellos pacientes con lesiones extensas es recomendable prolongar el tratamiento. El esquema actual de cuatro drogas en la etapa inicial de dos meses, es seguido de cuatro meses de terapia bisemanal y es capaz de curar más del 95% de los enfermos sin embargo, en la práctica se logra curar al menos a un 90%.

Aunque hasta ahora el esquema variaba según la población bacilar, esto acaba de cambiar. La idea es dar el mismo esquema para todos y tres veces por semana, en lugar de las dos actuales. La idea detrás del aumento en la frecuencia es evitar la aparición de multiresistencia. En la fase bisemanal, debido a que la Rifampicina (RF) y la Isoniacida (HIN) tienen una velocidad de inicio de la acción y una duración muy diferente, la irregularidad en la terapia aunque sea asociada puede generar resistencia ya que la RF terminará actuando sola por períodos prolongados. Dar el mismo esquema para todos, obedece sólo a razones administrativas que persiguen simplificar las normas.

ESQUEMA ACTUAL EN USO	
TUBERCULOSIS ACTIVA	
ETAPA 1	HIN / RF / PZ / EMB diario por dos meses
ETAPA 2	HIN /RF tres veces por semana por cuatro meses
PACIENTES ANTES TRATADOS POR TBC	
ETAPA 1	HIN / RF / PZ / EMB/ SM diario por un mes. Al mes se suspende SM y se sigue con las cuatro drogas por otro mes
ETAPA 2	HIN / RF tres veces por semana por cuatro meses

HIN: Isoniacida / RF: Rifampicina / EMB: Etambutol / PZ: Pirazinamida / SM: Streptomycin.

NUEVAS DROGAS

Con la aparición de la MR, la búsqueda de nuevas drogas se ha intensificado. Probablemente la eficacia de las quinolonas, especialmente el moxifloxacin, contra la tuberculosis, constituye uno de los avances más importantes en terapia. La bedaquilina (TMC-207) una diarylquinolina; o el delamanid (OPC-6783) un nitroimidazol, han demostrado que agregadas a la terapia habitual para la multiresistencia son capaces de mejorar la conversión del cultivo a los dos meses. Éstas han sido aprobadas por *Food and Drugs Administration* para el tratamiento de la MR.

NUEVAS VACUNAS

Aunque la actual vacuna se sigue administrando más de 100 millones de veces al año en el mundo, está fuera de toda duda que su eficacia es limitada. Protege a los niños de la meningitis tuberculosa y de la tuberculosis diseminada, pero no protege a los adultos de la tuberculosis pulmonar ni tampoco evita la tuberculosis latente. La eficacia variable en los distintos ensayos oscila entre 0 a 80% lo que se ha atribuido a numerosos factores: geográficos, pérdida de genes que serían esenciales para el desarrollo de inmunidad, pérdida de inducción de la respuesta de CD8, exposición a micobacterias ambientales o infección por helmintos previo a la vacunación (14).

Como aún no sabemos los factores de la respuesta inmune que son esenciales para conseguir la eliminación del bacilo, las nuevas vacunas en estudio, miden aquellos factores que parecen importantes, como la respuesta de CD4 T y CD8T. La interleukina 17 también parece esencial.

Hay en la actualidad tres tipos de vacunas en estudio: reingeniería de la BCG con idea de mejorar su respuesta inmune, reforzar la respuesta previa de la BCG o vacunas vivas nuevas.

Aún no ha aparecido una vacuna con mejores resultados que la BCG.

DESAFIOS

Los desafíos futuros a juicio del autor están en buscar nuevos métodos diagnósticos, tanto para la tuberculosis activa como para la tuberculosis latente. Liberarse de la necesidad de la muestra de expectoración para el diagnóstico puede ser un avance relevante. Mejorar nuestra capacidad para detectar aquellas personas con una tuberculosis latente que tienen mayor riesgo de enfermar.

Acortar el tratamiento con nuevas drogas que ojalá ayuden también a curar las cepas multiresistentes.

Por último, encontrar una vacuna eficaz para evitar la enfermedad sería una ayuda enorme para su erradicación de la faz de la tierra

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO / HTM/TB 2013.15. Executive Summary Global Tuberculosis Report 2012.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC, Consensus Statement, Global Burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO, Global Surveillance and Monitoring Project JAMA 1999 ;282(7) 677-686.
3. <http://epi.minsal.cl/epi/html/AtlasInteractivos/Nacionales/AtlasTBC/atlas.html>
4. Hernandez-Pando, R ;Jeynathan M.; Mengistu ,G; Aguilar D, Orozco H, Harboe M, et al. Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection, Lancet 356, 2133-2138 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03493-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03493-0).
5. G Delogu, M Sali, G Fadda The Biology of *Mycobacterium tuberculosis* Infection mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 2013;5 (1) e2013070.
6. L Fattorini, G Piccaro, A Mustazzolu, F Giannoni. Targeting Dormant Bacilli to fight Tuberculosis. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Disease 2013 (1) e 20130727.
7. Neil W. Schluger Advances in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection Semin Respi Crit Care Med, 2013;34:60-66.
8. R Diel; M Loddenkemper, a Nienhaus Predictive Value of Interferon Release Assays and Tuberculin Skin testing for Progression From latent Infection to Disease State Chest, 142, (1) 63-75.
9. G.W. Comstock, C Baum, D E. Snider Jr. Isoniazid Prophylaxis Among Alaskan Eskimos. A final report of the Bethellisoniazid Studies. Am.Rev. Respi. Dis. 1979, vol 119 827-830.
10. A Vernon, Treatment of latent Tuberculosis Infection, Semin, Respi Crit Care Med 2013;34 : 67-86 (10).
11. Performance of Xpert MTB/RIF versión G4 assay Geneva : Foundation for Innovative New Diagnostics 2011 (<http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/map/findg4cartidge.pdf>)
12. L Norbis, P Miotto, R Alagna, D. Cirillo. Tuberculosis: Lights and Shadows in the current diagnostic landscape New Microbiologica,36, 111-120, 2013.
- 13.A. Zumla, M Raviglione, R Hafner, F von Reyn. Tuberculosis. N Engl. J Med 388,8, Febr.21 2013 745-755.
14. M J. Cyabyab, L Macovei, A. Campos-Neto, Current and novel approaches to vaccine development against tuberculosis. A Frontier in Cellular Infection Microbiology Dec 2012, Vol2, art 154.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA NEUMONÍA DEL ADULTO ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSESSMENT AND MANAGEMENT IN THE ADULT POPULATION

DR. FERNANDO SALDÍAS P. (1), DR. ORLANDO DÍAZ P. (1)

1. Profesor Asociado, Departamento de Enfermedades Respiratorias, División de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Email: fsaldias@med.puc.cl

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ocasiona importante morbilidad y mortalidad en la población adulta, especialmente en el anciano con enfermedades preexistentes. En esta revisión examinaremos aspectos relacionados con la epidemiología, diagnóstico clínico y microbiológico, evaluación de la gravedad, tratamiento empírico y prevención de la neumonía comunitaria. El principal patógeno aislado en la neumonía comunitaria sigue siendo *Streptococcus pneumoniae*, seguido por otros microorganismos como *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y los virus respiratorios; en los casos más graves: *S. aureus*, bacilos gram negativos y *Legionella spp.* La evaluación de la gravedad permite predecir la evolución de la enfermedad, decidir el lugar de manejo, la extensión del estudio microbiológico y de laboratorio complementario y el tratamiento antimicrobiano empírico, para lo cual se han diseñado índices pronósticos validados en la literatura, como el Índice de Gravedad de la Neumonía y CURB-65. El paciente de bajo riesgo de manejo ambulatorio se recomienda tratar con amoxicilina, con o sin inhibidor de β -lactamasas, o macrólidos durante 7-10 días. En los pacientes hospitalizados, se recomienda tratar con agentes β -lactámicos asociado a macrólidos o monoterapia con fluoroquinolonas. Las principales medidas de prevención de la neumonía comunitaria incluyen el tratamiento del tabaquismo y los

programas de inmunización antiinfluenza y antineumocócica en las poblaciones de riesgo elevado.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, factores de riesgo, diagnóstico, etiología, tratamiento, prevención.

SUMMARY

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common infectious disease that still causes substantial morbidity and mortality in adult population, especially in the elderly with multiple commorbidities. This article reviews current recommendations of clinical guidelines about clinical and microbiological diagnosis, severity assessment, empirical treatment and prevention strategies of CAP in adult population. The most common pathogen in CAP is still *Streptococcus pneumoniae*, followed by other pathogens such as *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* and respiratory viruses; in more severe cases: *S. aureus*, gram negative bacilli and *Legionella spp.* The main management decisions should be guided by the severity of disease, which can be assessed by validated clinical risk scores such as the Pneumonia Severity Index and CURB-65. For ambulatory treatment of low-risk patients, a β -lactam antibiotic such as amoxicillin with or without a β -lactamase inhibitor or macrolides are

frequently recommended. For hospitalized patients, a common recommendation is empirical antibacterial therapy with a β -lactam antibiotic in combination with macrolides, or fluoroquinolone monotherapy. Pneumonia can be prevented by smoking cessation therapy and the use of pneumococcal and influenza vaccines in high risk populations.

Key words: community-acquired pneumonia, risk factors, diagnosis, etiology, treatment, prevention.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad respiratoria aguda, de origen infeccioso, que compromete el parénquima pulmonar, ocasionada por la invasión de microorganismos patógenos (virus, bacterias, hongos y parásitos) que fueron adquiridos fuera del ambiente hospitalario (1,2).

Tomando en consideración los siguientes puntos:

- 1) Los cambios epidemiológicos de la población chilena, con un incremento significativo de la población senescente con comorbilidad múltiple.
- 2) El desarrollo de técnicas microbiológicas basadas en la biología molecular que facilitan la identificación del agente causal.
- 3) Nuevos agentes antimicrobianos que facilitan el manejo de las infecciones respiratorias del adulto; se examinaron la epidemiología, diagnóstico clínico y microbiológico, evaluación de la gravedad, tratamiento y prevención de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ocasiona importante morbilidad y mortalidad en la población adulta, determinando un elevado índice de hospitalizaciones y uso de recursos sanitarios, especialmente en el adulto mayor con enfermedades preexistentes (1-3).

La incidencia anual de NAC en el adulto fluctúa entre 1,07 y 1,2 casos por cada 1.000 personas-año o 1,5-1,7 casos por cada 1.000 habitantes, elevándose en el adulto mayor de 65 años a 12,7-15,3 casos por cada 1.000 personas-año (4,5). El estudio de Carga Global de Enfermedad de 2010 reportó que las infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo la neumonía, constituyen la cuarta causa de muerte en el mundo, después de la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y son la segunda causa determinante de años de vida potencial perdidos de la población (6). El costo anual de la atención médica de esta condición bordea los 10 billones de euros en Europa y 8,4 billones de dólares en Estados Unidos, especialmente determinado por la atención hospitalaria y la pérdida de productividad laboral (7,8).

Las enfermedades respiratorias constituyen la tercera causa de muerte de la población chilena, siendo sólo superadas por las enfermedades del aparato circulatorio y los tumores malignos (9). El 50% de los decesos

por enfermedades respiratorias en el adulto son atribuibles a la neumonía, siendo en Chile la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas y la primera causa específica de muerte en la población mayor de 80 años. La incidencia y letalidad de la neumonía comunitaria se elevan en las edades extremas de la vida (menores de un año y mayores de 65 años) especialmente durante otoño e invierno asociado a las infecciones respiratorias virales (10). Se estima que sobre el 80% de los decesos acontecen en adultos mayores de 65 años con enfermedades cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, neurológicas o renales crónicas.

Se ha observado una gran variabilidad en la tasa de hospitalizaciones por neumonía en diferentes áreas geográficas, probablemente determinado por diferentes criterios empleados por los médicos para evaluar la gravedad de los enfermos, accesibilidad a los sistemas de salud y las características de la población examinada (11-13). Se estima que cerca del 20% de los pacientes con NAC requieren ser manejados en el hospital debido a la gravedad de la infección pulmonar, concentrándose en esta población el mayor riesgo de complicaciones, muerte y demanda de recursos de salud. Se han identificado algunas variables clínico-epidemiológicas capaces de modificar la forma de presentación y la gravedad de la enfermedad, tales como la edad avanzada, presencia de comorbilidades, estado inmune del huésped, consumo de tabaco y alcohol, lugar de adquisición de la infección, el microorganismo causal y la contaminación ambiental (Tabla 1) (3-5,10,12).

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN EL ADULTO

-Edad: mayor de 65 años.

-Estilos de vida: tabaquismo, alcoholismo.

-Enfermedad preexistente: enfermedad cardiovascular, respiratoria, metabólica, renal, neurológica y hepática crónica.

-Enfermedad neumocócica invasiva.

-Antecedente de neumonía comunitaria.

-Estados de inmunodeficiencia:

- * Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- * Enfermedad autoinmune en terapia esteroideal, inmunosupresora o biológica.
- * Enfermedad neoplásica en terapia inmunosupresora.
- * Trasplante de órgano sólido o médula ósea en tratamiento inmunosupresor.
- * Asplenia o disfunción esplénica.
- * Inmunodeficiencias primarias.

-Síndrome de aspiración crónica (trastornos de la deglución).

-Tratamientos concomitantes.

Teniendo en consideración la elevada prevalencia y morbimortalidad asociada a las infecciones respiratorias del adulto, las sociedades científicas extranjeras y nacionales han elaborado guías clínicas para sistematizar el manejo de los pacientes con neumonía comunitaria en el ámbito ambulatorio y hospitalario (14-18).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La neumonía comunitaria del adulto es un cuadro de evolución aguda, caracterizado por compromiso del estado general, fiebre, calofríos, tos, expectoración mucopurulenta y dificultad respiratoria; asociado en el examen físico a taquicardia, taquipnea, fiebre y signos focales en el examen pulmonar (19). La probabilidad de un paciente con síntomas respiratorios agudos de tener una neumonía depende de la prevalencia de la enfermedad en el ambiente donde se presenta y de las manifestaciones clínicas del enfermo (20). Se estima que la prevalencia de neumonía en los servicios de atención primaria (consultorios y servicios de urgencia) corresponde a 3-5% de las consultas por patología respiratoria. El diagnóstico clínico de neumonía sin confirmación radiográfica carece de precisión ya que el cuadro clínico (anamnesis y examen físico) no permite diferenciar con certeza al paciente con neumonía de otras condiciones respiratorias agudas (infecciones de la vía aérea superior, bronquitis, influenza, asma o EPOC exacerbados) (19,20). Se han diseñado reglas clínicas predictivas para sistematizar la solicitud de radiografía de tórax en pacientes adultos que consultan por síntomas respiratorios agudos y facilitar la pesquisa de pacientes con neumonía comunitaria en los servicios de atención primaria (Tabla 2) (21). Las reglas clínicas predictivas pudieran ser de utilidad para los médicos novicios en la toma de decisiones costo-efectiva.

El diagnóstico de neumonía es clínico-radiográfico: la historia clínica y examen físico sugieren la presencia de una infección pulmonar, pero el diagnóstico se confirma cuando se demuestra la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax (22). El cuadro clínico y los hallazgos de la radiografía de tórax no permiten predecir con certeza el agente etiológico de la infección pulmonar; los síntomas, signos clínicos y hallazgos radiográficos se superponen entre los distintos agentes causales (bacterias clásicas y atípicas, virus respiratorios). La radiografía de tórax permite confirmar el diagnóstico clínico, establecer su localización, extensión y gravedad además permite diferenciar la neumonía de otras patologías, detectar posibles complicaciones, y puede ser útil en el seguimiento de los pacientes de alto riesgo (14-18). La resolución de los infiltrados radiográficos a menudo ocurre varias semanas o meses después de la mejoría clínica, especialmente en el anciano, la neumonía multilobar o bilateral, y la neumonía grave manejada en la UCI.

Los principales diagnósticos diferenciales a considerar son las infecciones del tracto respiratorio superior, gripe o influenza, bronquitis aguda, bronquiolitis, asma o EPOC exacerbados, tuberculosis, cáncer pulmonar primario o metastásico, insuficiencia cardíaca congestiva y tromboembolismo pulmonar (14-18).

TABLA 2. REGLAS CLÍNICAS PREDICTIVAS PARA LA PESQUISA DE PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE ATENCIÓN PRIMARIA (20,21)

DIEHR Y COLS.	PUNTAJE
Rinorrea	-2
Odinofagia	-1
Sudoración nocturna	1
Mialgias	1
Expectoración	1
FR > 25 resp/min	2
T ≥ 37,8 °C	2
HECKERLING Y COLS.	Cada variable vale un punto
FC > 100 lat/min	
T > 37,8 °C	
Disminución murmullo pulmonar	
Crepitaciones	
Ausencia de asma	
GENNIS Y COLS.	Si una variable está presente solicite Rx Tórax
FC > 100 lat/min	
FR > 20 resp/min	
T > 37,8 °C	
SINGAL Y COLS.	Estimación de la probabilidad de neumonía
Probabilidad = $1/(1 + e^{-Y})$	
Donde Y: $-3,095 + 1,214 * \text{Tos} + 1,007 * \text{Fiebre} + 0,823 * \text{Crepitaciones}$.	
Si la variable está presente = 1 y ausente = 0.	

Nota: FC: frecuencia cardíaca, FR: frecuencia respiratoria, T: temperatura.
Rx Tórax: radiografía de tórax.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Los exámenes microbiológicos permiten identificar el agente causal de la neumonía y su patrón de sensibilidad a los antibióticos. El tratamiento antimicrobiano dirigido contra un patógeno conocido permite reducir el espectro de acción de los fármacos, los costos, el riesgo de reacciones adversas y de la resistencia antibiótica. Sin embargo, no es necesario realizar estudios microbiológicos extensos a todos los pacientes con neumonía comunitaria (23,24). Los estudios deben estar guiados por

la gravedad de la neumonía, los factores de riesgo epidemiológico y la respuesta al tratamiento empírico.

Las limitaciones de sensibilidad y especificidad de los exámenes microbiológicos tradicionales (gram y cultivo de expectoración, hemocultivos y cultivo de líquido pleural, serología de microorganismos atípicos e inmunofluorescencia directa de virus respiratorios) han determinado la búsqueda e implementación de técnicas de biología molecular (ej: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) de muestras respiratorias que han mejorado el rendimiento diagnóstico en los pacientes con infección del tracto respiratorio inferior (25,26). En la Tabla 3 se enumeran las principales ventajas y desventajas de las técnicas diagnósticas moleculares en pacientes con neumonía.

No se recomienda realizar estudio microbiológico rutinario a los pacientes de bajo riesgo de complicaciones manejados en el ámbito ambulatorio, los cuales evolucionarán favorablemente con el tratamiento antimicrobiano empírico (14-18). En pacientes con tos persistente y compromiso de su estado general, infiltrados pulmonares en los lóbulos superiores y/o factores de riesgo epidemiológico (ej: inmigrantes de áreas endémicas, pobreza, hacinamiento, reclusión, alcoholismo, drogadicción, desnutrición, inmunodeficiencia), se recomienda obtener muestras de expectoración para baciloscopías y cultivo de Koch (27).

El riesgo de complicaciones y muerte de los enfermos hospitalizados por neumonía comunitaria justifica la realización de exámenes microbiológicos básicos (tinción gram y cultivo de expectoración, hemocultivos, cultivo de líquido pleural) que intentarán precisar el agente causal de la infección pulmonar y orientar el tratamiento antimicrobiano específico

(14-18). El rendimiento de los exámenes microbiológicos básicos y su utilidad clínica en pacientes hospitalizados con neumonía comunitaria ha sido motivo de controversia (23,24). A pesar de las limitaciones de sensibilidad y especificidad de los exámenes serológicos (28-30), se recomienda obtener muestras de suero pareadas para la pesquisa de patógenos atípicos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) y una muestra de orina para la detección de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* en todos los pacientes con NAC grave admitidos a la UCI, en aquellos que no responden a agentes β -lactámicos y en pacientes seleccionados con riesgo epidemiológico específico (14,16,17). La detección de antígenos de virus respiratorios mediante técnicas de inmunofluorescencia directa o biología molecular se recomienda en los períodos epidémicos de otoño-invierno y en los pacientes con riesgo elevado que serán manejados en el hospital.

ETIOLOGÍA

En la situación clínica ideal, el tratamiento antimicrobiano empírico prescrito en la neumonía comunitaria del adulto debería estar basado en el resultado de los estudios microbiológicos realizados en el medio nacional (Tabla 4). En Chile, la información disponible sobre la etiología de la NAC manejada en el ámbito ambulatorio y la UCI es relativamente escasa, en comparación con el paciente hospitalizado en la sala de cuidados generales (31-35). En los estudios microbiológicos diseñados específicamente para estudiar los agentes causales, en el 40-50% de los casos no se logra identificar el patógeno respiratorio, lo que pone de manifiesto las limitaciones de rendimiento de los métodos diagnósticos. El *Streptococcus pneumoniae* es el principal patógeno respiratorio aislado en la NAC del adulto (31-35). Los principales microorganismos aisla-

TABLA 3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS MOLECULARES COMPARADAS CON LAS TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS CONVENCIONALES EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Mayor rapidez.	Equipos y reactivos de costo elevado.
Mayor sensibilidad.	Necesidad de personal altamente entrenado.
Rápida identificación de resistencia a antimicrobianos.	Las muestras pequeñas pueden limitar la sensibilidad del examen.
Capacidad de detectar los mecanismos de transmisión de la infección respiratoria	Falsos negativos en presencia de inhibidores de la reacción en cadena de la polimerasa.
Capacidad de examinar múltiples microorganismos en forma simultánea	Falsos positivos en presencia de colonización o contaminación.
Tiene mejor rendimiento en pacientes con uso previo de antibióticos.	Rendimiento diagnóstico variable de los sistemas no comerciales.
Permite detectar microorganismos que no pueden ser cultivados.	Falta evaluación sistemática de su aplicabilidad en diferentes contextos clínicos.

TABLA 4. ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA DEL ADULTO ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN CHILE (28-32)

MICROORGANISMOS	TRUCCO	SALDÍAS	RIQUELME	DÍAZ	LUCHSINGER
AÑO	1993	2002	2006	2007	2013
n	140	463	200	176	356
<i>S. pneumoniae</i>	5,7%	12,1%	12%	27,8%	21,1%
<i>H. influenzae</i>	2,8%	5%	7%	4%	0,8%
<i>M. pneumoniae</i>	-----	0,8%	1%	2,8%	9%
<i>C. pneumoniae</i>	-----	-----	5%	3,4%	7,9%
<i>L. pneumophila</i>	8,5%	0,2%	1,5%	2,3%	5%
Virus respiratorios	-----	1,5%	-----	18,2%	39,3%
Bacilos gram negativos	7,8%	6,9%	4%	3,4%	3,1%
<i>S. aureus</i>	5,7%	3,6%	3,5%	0,6%	2,2%
Infección mixta	-----	5%	5%	7,4%	16,9%
Desconocida	76%	74,5%	70,5%	44,3%	34,8%

dos en pacientes con neumonía comunitaria de bajo riesgos manejados en el ámbito ambulatorio son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, virus respiratorios (influenza, parainfluenza, virus sincicial respiratorio, adenovirus, rinovirus, metapneumovirus), *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*. En los pacientes con neumonía de riesgo elevado manejados en el hospital se agregan otros microorganismos: *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos entéricos y *Legionella spp.* En general, la distribución de los microorganismos varía escasamente en los tres entornos de atención: ambulatorio, sala de cuidados generales y UCI (36,37). En Chile, la etiología de la neumonía comunitaria del adulto hospitalizado es similar a la comunicada en estudios extranjeros y no se dispone de información específica sobre la NAC ambulatoria y NAC grave (31-35).

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

La evolución del paciente con neumonía comunitaria puede variar entre un cuadro infeccioso banal de bajo riesgo de complicaciones hasta uno de extrema gravedad con riesgo vital (12). En general, el adulto inmunocompetente sin comorbilidad ni criterios de gravedad manejado en el ámbito ambulatorio tiene bajo riesgo de complicaciones y muerte (letalidad menor de 1-2%), elevándose a 5-15% en los pacientes con comorbilidad y/o factores de riesgo específicos que son admitidos a la sala de cuidados generales del hospital; y a 20-50% en los pacientes con NAC grave admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (38,39). La evaluación de la gravedad en el paciente con neumonía comunitaria permite predecir la evolución de la enfermedad, decidir el lugar de manejo (ambulatorio, sala de cuidados generales, unidad de intermedio o UCI), la extensión del estudio microbiológico y de laboratorio comple-

mentario, las medidas de cuidados generales y el tratamiento antimicrobiano empírico (fármacos, ruta, dosis, duración) (12).

En la Tabla 5 se enumeran los principales factores pronósticos descritos en pacientes con neumonía comunitaria (12). La edad avanzada, enfermedades preexistentes, compromiso de conciencia, alteración de los signos vitales (taquicardia, taquipnea, hipotensión y fiebre), compromiso radiográfico multilobar o bilateral, hipoxemia y disfunción renal son los principales criterios de gravedad evaluados por el equipo de salud en los servicios de atención primaria (consultorios, salas ERA y servicios de urgencia).

Se recomienda clasificar a los enfermos en tres categorías de riesgo:

- a) Pacientes de bajo riesgo** (mortalidad inferior a 1-2%) susceptibles de tratamiento ambulatorio.
- b) Pacientes de alto riesgo** (mortalidad entre 20-30%) que deben ser manejados en la unidad de intermedio o UCI.
- c) Pacientes de riesgo intermedio**, con comorbilidad y/o factores de riesgo de evolución complicada y muerte que pueden ser manejados en el ámbito ambulatorio bajo estrecha vigilancia del equipo de salud o en la sala de cuidados generales del hospital (14-18).

En los servicios de atención primaria, donde no se dispone de exámenes complementarios, se recomienda evaluar la gravedad de los pacientes con neumonía comunitaria considerando las siguientes variables (14):

- a) Edad:** mayor de 65 años.
- b) Enfermedades preexistentes:** cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica (EPOC, bronquiectasias), diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular con secuela motora, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica, alco-

holismo, desnutrición, neoplasia activa, inmunodeficiencia primaria o adquirida.

c) Estado mental alterado: somnolencia, sopor, coma y confusión mental.

d) Frecuencia cardiaca > 120 latidos/minuto.

e) Hipotensión arterial (PA < 90/60 mmHg).

f) Frecuencia respiratoria ≥ 20 resp/min.

g) Neumonía multilobar o bilateral, presencia de cavitación o derrame pleural.

h) Hipoxemia o SpO₂ menor de 90% respirando aire ambiente.

i) Presencia de comorbilidad descompensada (ej: arritmias, isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca, hiperglicemia, obstrucción bronquial).

En ausencia de factores de riesgo se recomienda manejo ambulatorio; en presencia de un factor de riesgo se recomienda manejo ambulatorio o en el hospital según la experiencia del equipo de salud, accesibilidad al servicio de salud y el juicio clínico; en presencia de dos o más factores de riesgo se recomienda referir al hospital (14).

En las guías clínicas extranjeras (16-18) se recomienda evaluar la gravedad de los pacientes mediante índices pronósticos validados en la literatura, tales como el Índice de Gravedad de la Neumonía descrito por Fine y cols. (40) y el CURB-65 (41) propiciado por la Sociedad Británica de Tórax (Tabla 6). Ambos índices han sido evaluados y validados en la población chilena. El Índice de Gravedad de la Neumonía permite pesquisar a los pacientes de bajo riesgo de manejo ambulatorio (clases

TABLA 5. FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

a) Adultos mayores de 65 años.
b) Comorbilidad: cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica (EPOC, bronquiectasias), enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, neoplasia, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica, alcoholismo, desnutrición y estado postesplenectomía.
c) Antecedentes de hospitalización durante los últimos doce meses.
d) Alteración de los signos vitales: - Frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos/min. - Presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg. - Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min. - Temperatura < 37 °C ó ≥ 40 °C.
e) Estado mental alterado o confusión mental.
f) Sospecha de aspiración (compromiso de conciencia, trastorno de la deglución).
g) Radiografía de Tórax: compromiso radiográfico multilobar o bilateral, cavitación, derrame pleural o rápida progresión radiológica de los infiltrados pulmonares.
h) Gases arteriales: - Hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg respirando aire ambiente). - Hipercapnia (PaCO ₂ ≥ 50 mmHg respirando aire ambiente).
i) Función renal anormal: nitrógeno ureico > 20 mg/dL o creatininemia > 1,2 mg/dL.
j) Anemia: hematocrito < 30% o hemoglobina < 9 g/dL.
k) Leucocitosis > 30.000 células/mm ³ o leucopenia < 4.000 células/mm ³ .
l) Neumonía bacterémica con hemocultivos positivos.
m) Agente causal: bacilos gram negativos, <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i> .
n) Admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos y conexión a ventilación mecánica.
o) Sitio de infección extrapulmonar (ej: meningitis, endocarditis, artritis).
p) Signos de sepsis o disfunción orgánica evidenciados por acidosis metabólica o trastorno de la coagulación.
q) Factores sociales desfavorables: ruralidad extrema, educación incompleta, falta de adherencia al tratamiento, trastornos psiquiátricos.
r) Imposibilidad de recibir tratamiento oral.

TABLA 6. ÍNDICES PREDICTORES DE EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (40, 41)

ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA	
CARACTERÍSTICAS	PUNTAJE
Factores demográficos	
Edad (años)	Edad
Masculino	Edad - 10
Femenino	10
Residente centro geriátrico	
Enfermedades preexistentes	
Neoplasia	30
Enfermedad hepática	20
Insuficiencia cardíaca congestiva	10
Enfermedad cerebrovascular	10
Enfermedad renal	10
Examen físico	
Estado mental alterado	20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min	20
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	20
Temperatura < 35 °C o ≥ 40 °C	15
Frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos/min	10
Exámenes de laboratorio	
pH $< 7,35$	30
BUN > 30 mg/dL	20
Sodio plasmático < 130 mEq/L	20
Glicemia ≥ 250 mg/dL	10
Hematocrito $< 30\%$	10
PaO ₂ < 60 mmHg o SaO ₂ $< 90\%$	10
Derrame pleural	10

CATEGORÍAS DE RIESGO	SCORE	MORTALIDAD	RECOMENDACIÓN
I	≤ 50	0,1 - 0,4%	Manejo ambulatorio
II	51 - 70	0,6 - 0,7%	Manejo ambulatorio
III	71 - 90	0,9 - 2,8%	Hospitalización abreviada
IV	91 - 130	8,2 - 12,5%	Manejo en el hospital
V	> 130	27,1 - 31,1%	Manejo en el hospital

I, II y III) y el CURB-65 a los pacientes de riesgo elevado que requieren admisión a UCI.

Cuando el médico clínico debe decidir el lugar de manejo del enfermo (ambulatorio o admisión al hospital) es importante considerar las variables clínicas y sociales implicadas en cada caso particular. Se debe

CRITERIOS DE GRAVEDAD DE LA SOCIEDAD BRITÁNICA DE TÓRAX (CURB-65)

Confusión mental
BUN > 7 mmol/L o 20 mg/dL
Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min
PA Sistólica < 90 mmHg o Diastólica ≤ 60 mmHg
Edad ≥ 65 años

CATEGORÍAS DE RIESGO	SCORE	MORTALIDAD	RECOMENDACIÓN
I	0 - 1	1,5%	Manejo ambulatorio
II	2	9,2%	Manejo en el hospital
III	≥ 3	22%	Admisión a UCI

evitar que pacientes de riesgo elevado sean tratados en el ámbito ambulatorio, pero también es importante evitar la admisión de pacientes de bajo riesgo, lo cual elevará innecesariamente los costos de la atención de salud. Los diferentes estudios realizados han permitido elaborar un listado de factores de riesgo que condicionan la necesidad de ingreso hospitalario y ayudan al clínico en la estimación de la gravedad del paciente particular (12). El juicio clínico y la experiencia del médico deben predominar sobre los modelos predictivos, los cuales no son infalibles, y deberían siempre considerar las aspiraciones e inquietudes de los enfermos en la toma de decisiones acerca del lugar de manejo y tratamiento prescrito.

NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

El paciente con neumonía comunitaria grave es aquel que necesita vigilancia y monitorización de una Unidad de Cuidados Intensivos, donde si es necesario puede recibir apoyo especializado con conexión a un ventilador mecánico y/o soporte hemodinámico (42). Los pacientes que requieren tratamiento en la UCI representan entre el 10 y el 30% de los pacientes hospitalizados por neumonía (10,12). En esta categoría, el riesgo de complicaciones, fracaso de tratamiento, conexión a ventilador mecánico, uso de recursos sanitarios, estadía en el hospital y mortalidad son elevados.

La definición de neumonía comunitaria grave de la Sociedad Americana de Tórax considera:

a) Criterios mayores: necesidad de ventilación mecánica y presencia de *shock* séptico;

b) Criterios menores: presión sistólica menor de 90 mmHg, frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 resp/min, hipotermia (Temp < 36 °C), confusión mental, PaO₂/FiO₂ ≤ 250 , compromiso radiográfico multilobar, nitrógeno ureico sérico mayor de 20 mg/dL, leucopenia (leucocitos < 4.000 cel/mm³) y trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 100.000/mm³) (16).

La presencia de un criterio mayor o tres criterios menores permiten establecer el diagnóstico de NAC grave. Los criterios de NAC grave de la Sociedad Británica de Tórax incluyen la frecuencia respiratoria mayor de 30 resp/min, presión diastólica menor de 60 mmHg, nitrógeno ureico sérico mayor de 20 mg/dL y confusión mental (17).

En todos los pacientes con neumonía comunitaria se recomienda evaluar la gravedad de la infección en el momento de su admisión al hospital. Esta evaluación es preferible realizarla junto a un médico con experiencia, y si presenta criterios de mal pronóstico se sugiere trasladar precozmente a la UCI. La admisión tardía se ha asociado a peor pronóstico (43). Son útiles para esta evaluación los criterios de la ATS y los criterios de la BTS modificados (CURB65). En los pacientes con neumonía comunitaria grave se recomienda solicitar los siguientes exámenes microbiológicos: tinción gram y cultivo de expectoración o secreción traqueal, hemocultivos, gram y cultivo de líquido pleural, antígeno urinario de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, detección de antígenos de virus respiratorios por técnicas de inmunofluorescencia o reacción en cadena de la polimerasa durante el período epidémico de otoño-invierno, y serología para microorganismos atípicos (*M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*).

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico empírico recomendado en las guías clínicas nacionales y extranjeras reduce la intensidad y duración de la sintomatología asociada a la neumonía, el riesgo de complicaciones y la mortalidad (14-18). En la mayoría de los casos, no es posible identificar el agente microbiológico que ocasiona la infección pulmonar y por esto el tratamiento antibiótico se prescribe en forma empírica. La elección del tratamiento antimicrobiano empírico debe considerar los antecedentes epidemiológicos del paciente, la estacionalidad, gravedad del caso, lugar de manejo (ambulatorio o en el hospital), el patrón de resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos, la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos, los costos del tratamiento y la disponibilidad de los medicamentos.

Los principales microorganismos aislados en pacientes adultos de bajo riesgo de complicaciones y muerte de manejo ambulatorio son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y los virus respiratorios (31-37). En los pacientes de riesgo moderado-elevado manejados en el hospital también se deben incluir los bacilos gram negativos entéricos, *Staphylococcus aureus* y *Legionella pneumophila*.

En Chile, con los nuevos puntos de corte de susceptibilidad a penicilina de *S. pneumoniae*, prácticamente no existe resistencia ni susceptibilidad disminuida a penicilina en la población adulta chilena (44,45); mientras que la resistencia a macrólidos fluctúa entre 15-20% y a cefalosporinas de tercera generación entre 2-10%. El 10-20% de las cepas de *Haemophilus influenzae* aisladas en la población adulta tienen beta-lactamasa, lo cual le confiere resistencia a amoxicilina y ampicilina y

20-30% son resistentes a macrólidos. La producción de beta-lactamasa es el mecanismo más importante de resistencia a las aminopenicilinas, siendo variable en las diferentes áreas geográficas.

En los estudios realizados antes de modificar los puntos de corte de susceptibilidad a penicilina, los principales factores de riesgo de infección respiratoria por *S. pneumoniae* resistente a agentes β -lactámicos eran: edad mayor de 65 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alcoholismo, sospecha de aspiración, inmunodeficiencia, comorbilidad múltiple, paciente institucionalizado, contacto con niños pequeños de guarderías, uso de antibióticos o esteroides en los últimos tres meses u hospitalización reciente (14-18).

Son escasos los estudios clínicos controlados y aleatorizados que han comparado la eficacia clínica de distintos esquemas antibióticos en el tratamiento de pacientes ambulatorios u hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad. Por lo tanto, las recomendaciones del tratamiento antibiótico empírico están basadas en evidencia clínica de calidad moderada (14-18). En la Tabla 7 se enumeran los principales antibióticos empleados en el tratamiento de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. En general, la antibioterapia se debe iniciar precozmente, dentro de 4-8 horas de realizado el diagnóstico, para reducir el riesgo de complicaciones y muerte (46,47). Además, se recomienda reevaluar la condición del paciente a las 24-48 horas de instaurado el tratamiento antimicrobiano.

En la elección del esquema antimicrobiano, se recomienda clasificar a los pacientes con neumonía comunitaria en cuatro categorías de riesgo (14-16):

Grupo 1: Pacientes menores de 65 años sin comorbilidad o factores de riesgo de manejo ambulatorio.

Tratamiento: Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas, Claritromicina 500 mg cada 12 horas o Levofloxacina 750 mg/día vía oral durante 7-10 días. Alternativa: Azitromicina 500 mg/día durante 5 días.

Grupo 2: Pacientes mayores de 65 años y/o con comorbilidad sin factores de riesgo de manejo ambulatorio.

Tratamiento: Amoxicilina-Ácido clavulánico 500/125 mg cada 8 horas ó 875/125 mg cada 12 horas, Cefuroxima 500 mg cada 12 horas o Levofloxacina 750 mg/día vía oral durante 7-10 días.

Grupo 3: Pacientes de cualquier grupo etario con criterios de gravedad moderada hospitalizados en sala de cuidados generales.

Tratamiento: Ceftriaxona 1-2 g/día o Cefotaxima 1-2 g cada 8 horas EV por 10-14 días asociado a macrólidos o fluoroquinolonas en caso de sospecha de infección por microorganismos atípicos o fracaso de tratamiento con agentes β -lactámicos.

La recomendación de las guías clínicas de tratamiento combinado (β -lactámico asociado a un macrólido) o monoterapia con una fluoroquinolona se ha basado en estudios clínicos retrospectivos que demuestran una reducción significativa de la mortalidad y riesgo de complica-

TABLA 7. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO DIRIGIDO A PATÓGENOS RESPIRATORIOS (16)

MICROORGANISMOS	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVAS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina G, Amoxicilina	Macrólidos Doxiciclina Cefalosporinas Fluoroquinolonas
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilina Amoxicilina-Ácido clavulánico Cefalosporinas	Azitromicina Doxiciclina Fluoroquinolonas
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Macrólidos Tetraciclina	Fluoroquinolonas
<i>Legionella spp</i>	Fluoroquinolonas Azitromicina	Doxiciclina
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	Tetraciclina	Macrólido
<i>Coxiella burnetii</i>	Tetraciclina	Macrólido
<i>Francisella tularensis</i>	Aminoglucósidos	Tetraciclina Cloranfenicol
<i>Yersinia pestis</i>	Estreptomina Gentamicina	Doxiciclina Fluoroquinolona
<i>Bacillus anthracis</i>	Ciprofloxacina Levofloxacina Doxiciclina	Otras fluoroquinolonas β -lactámicos Rifampicina Clindamicina y Cloranfenicol
<i>Enterobacteriaceae</i>	Cefalosporinas 3ª generación Carbapenem	β -lactámico Inh β -lactamasa Fluoroquinolonas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	β -lactámico anti <i>Pseudomonas</i> asociado a Ciprofloxacina, Levofloxacina o aminoglucósido	Aminoglucósido asociado a Ciprofloxacina o Levofloxacina
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Carbapenem Ceftazidima	Fluoroquinolonas Trimetoprim-Sulfametoxazol
<i>Acinetobacter spp</i>	Carbapenem	Cefalosporina-Aminoglucósido Ampicilina-Sulbactam Colistin
<i>Staphylococcus aureus</i>	Penicilina antiestafilocócica	Cefazolina Clindamicina
Meticilina sensible	Vancomicina o Linezolid	Trimetoprim-Sulfametoxazol
<i>Bordetella pertussis</i>	Macrólidos	Trimetoprim-Sulfametoxazol
Anaerobios (aspiración)	β -lactámico / Inh, β -lactamasa Clindamicina	Carbapenem
Virus Influenza	Osetamivir o Zanamivir	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Programa Nacional contra la TBC	

ciones comparado con los pacientes tratados con una cefalosporina de tercera generación (48-50). Sin embargo, los estudios clínicos controlados han demostrado eficacia clínica similar y altas tasas de curación con los diferentes esquemas de tratamiento (51,52).

Grupo 4: Pacientes de cualquier grupo etario con criterios de neumonía comunitaria grave manejados en la UCI.

Tratamiento: Ceftriaxona 2 g/día o Cefotaxima 1-2 g cada 8 horas EV asociado a Eritromicina 500 mg cada 6 horas, Levofloxacina 750-1.000 mg/día o Moxifloxacina 400 mg/día EV durante 10-14 días. Se recomienda prolongar la duración del tratamiento antibiótico en la infección pulmonar por *P. aeruginosa*, *Legionella spp* y en el absceso pulmonar.

En presencia de alergia o fracaso de tratamiento con agentes β -lactámicos y/o serología positiva para *Mycoplasma*, *Chlamydia* o *Legionella spp.* se recomienda agregar: Eritromicina 500 mg cada 6 h EV o VO o Claritromicina 500 mg cada 12 h VO durante 10-14 días, o Azitromicina 500 mg/día VO durante cinco días.

En los casos de sospecha de infección por *Pseudomonas spp* (colonización, daño pulmonar estructural, fibrosis quística o bronquiectasias), el esquema antibiótico inicial debiera ser Cefepime o carbapenémicos con acción antipseudomónica (imipenem o meropenem) asociados a una quinolona respiratoria. De confirmarse la infección por *Pseudomonas aeruginosa* debiera ajustarse el esquema antibiótico a Ceftazidima o Carbapenémicos con acción antipseudomónica (imipenem o meropenem) asociado a Ciprofloxacina o aminoglicósidos considerando la susceptibilidad *in vitro* de la cepa.

PREVENCIÓN

Con el propósito de prevenir y reducir la carga de morbilidad asociada a las infecciones respiratorias del adulto se recomienda implementar las siguientes medidas:

- a) Identificación y aislamiento del caso índice en el hogar (precaución de vía aérea o gotitas y lavado de manos), reduciendo el riesgo de contagio intrafamiliar (virus, *Mycoplasma spp*, *Chlamydia spp* y *M. tuberculosis*).
- b) Programa de inmunización en la población de riesgo (vacuna antiinfluenza y antineumocócica).
- c) Evaluación del riesgo de broncoaspiración en el paciente senescente o con daño neurológico (rehabilitación fonoaudiológica).
- d) Evaluación y manejo de las adicciones (tabaquismo, alcoholismo y drogadicción).
- e) Manejo óptimo de las enfermedades crónicas.
- f) Vigilancia epidemiológica de los virus respiratorios y brotes epidémicos.

La vacuna antineumocócica polivalente disponible desde 1983 incluye 23 cepas de *Streptococcus pneumoniae* y la vacuna antineumocócica conjugada polisacárida 13-valente disponible desde 2012, cubren entre el 80 y 90% de las cepas que ocasionan enfermedad neumocócica

invasora en niños y adultos inmunocompetentes (53-56). La vacuna conjugada confiere protección contra la enfermedad neumocócica invasora y la portación nasofaríngea de los serotipos cubiertos (54,55). Se recomienda vacunar a los adultos sanos mayores de 65 años, portadores de enfermedades crónicas (cardiopatías, EPOC, nefropatías, diabetes mellitus, cirrosis hepática, pérdida crónica de LCR, asplenia funcional o anatómica, alcoholismo), inmunocomprometidos, incluyendo infección por VIH, quimioterapia y neoplasias hematológicas.

La vacuna antiinfluenza se prepara con virus vivo atenuado, incluyendo habitualmente dos cepas de virus Influenza A y una de Influenza B, seleccionadas de acuerdo al perfil epidemiológico del año respectivo (57). Debido al cambio antigénico que se produce cada año, es necesario modificar la composición de la vacuna. Los estudios de costo-efectividad han confirmado la eficacia de la vacuna en reducir la morbimortalidad asociada a la epidemia de influenza y los gastos de salud involucrados en el manejo de los enfermos (58-60). Además, los estudios clínicos han confirmado que la vacunación reduce el riesgo de neumonía, hospitalización y muerte en la población senescente durante la epidemia de influenza, cuando la cepa de la vacuna es similar a la presente en la comunidad (61). Se recomienda vacunar anualmente a los adultos sanos mayores de 65 años, portadores de enfermedades crónicas (cardiopatías, EPOC, nefropatías, diabetes mellitus, cirrosis hepática, pérdida crónica de LCR, asplenia funcional o anatómica, alcoholismo), embarazadas con más de tres meses de gestación, inmunocomprometidos, pacientes institucionalizados (centros geriátricos, casas de reposo), trabajadores de la salud y viajeros a áreas geográficas de epidemia.

RECOMENDACIONES EN EL HOGAR

A todo paciente de bajo riesgo con diagnóstico de neumonía comunitaria de manejo ambulatorio debieran recomendarle reposo, hidratación adecuada, régimen liviano, control y manejo de la fiebre con antipiréticos según necesidad. Además debe informársele acerca de los signos de alarma que sugieren una evolución clínica desfavorable y la necesidad de reevaluación por el equipo de salud en los servicios de atención primaria. Los pacientes menores de 60 años y sin comorbilidades con diagnóstico de neumonía de manejo ambulatorio y evolución clínica favorable pueden ser controlados a los 7-10 días de evolución.

Los pacientes mayores de 60 años o con comorbilidades con diagnóstico de neumonía de manejo ambulatorio debieran ser controlados en el consultorio externo a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento.

Todo paciente con evolución clínica desfavorable (por ejemplo: dificultad respiratoria progresiva, aumento de la frecuencia respiratoria y del esfuerzo respiratorio, decaimiento progresivo, dolor torácico, persistencia de la fiebre más allá de 48-72 horas debiera ser controlado precozmente.

Los pacientes con diagnóstico de neumonía comunitaria de manejo ambulatorio deben recibir recomendaciones específicas respecto a los

siguientes tópicos:

- a) Educación antibiótica.
- b) Vacunación antiinfluenza en el período epidémico.
- c) Vacunación antineumocócica en los grupos de riesgo.
- d) Ingreso a programa de adicciones en pacientes alcohólicos.
- e) Promoción de la actividad física.
- f) Evaluación del riesgo de broncoaspiración en población de riesgo.
- g) Manejo óptimo de las comorbilidades y déficit nutricional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010;122:130-41.
2. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010;14(10):e852-6.
3. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9.
4. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
5. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med* 2009;103:309-16.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-128.
7. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998;20:820-37.
8. Pneumonia. In: European lung white book. Second edition. Sheffield, UK: European Respiratory Society/European Lung Foundation, 2003:55-65.
9. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de estadísticas e información de salud. Epidemiología de las enfermedades respiratorias. (<http://www.deis.cl/>)
10. Saldías F, O'Brien A, Gederlini A, Farías G, Díaz A. Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano inmunocompetente que requiere hospitalización. Cuadro clínico, factores pronósticos y tratamiento. *Arch Bronconeumol* 2003;39:333-40.
11. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51:1010-6.
12. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.
13. Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, Li YH, Ricci EM, Singer DE, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997;157:36-44.
14. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias y Sociedad Chilena de Infectología. Consenso Nacional 2005: Manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enf Respir* 2005;21:69-140.
15. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-89.
16. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27-S72.
17. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. The British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(Suppl 3):1-55.
18. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, Bagnulo H, Arango A, Bavestrello L, et al. Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (Consensur II). *Rev Chil Infectol* 2010; 27(Suppl 1):S9-38.
19. Saldías F, Cabrera D, de Solminihac I, Hernández P, Gederlini A, Díaz A. Valor predictivo de la historia clínica y examen físico en el diagnóstico de neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Med Chile* 2007;135:143-52.
20. Saldías F, Méndez JI, Ramírez D, Díaz O. Valor predictivo de la historia clínica y el examen físico en el diagnóstico de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. Revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2007;135:517-28.
21. Saldías F, Cabrera D, de Solminihac I, Gederlini A, Agar V, Díaz A. Evaluación del juicio clínico y las guías de decisión en la pesquisa de pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad en la unidad de emergencia. *Rev Chil Enf Respir* 2007;23:87-93.
22. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440-5.
23. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009;4:112-23.
24. García-Vázquez E, Marcos MA, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, Francisco G, Torres A. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004;164:1807-11.
25. Chan YR, Morris A. Molecular diagnostic methods in pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:157-64.
26. Nolte FS. Molecular diagnostics for detection of bacterial and viral pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47(Suppl 3):S123-6.
27. Peña C, Farga V. El difícil camino del control sanitario de la tuberculosis. *Rev Chil Enf Respir* 2012;28:311-8.
28. Beersma MF, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, Claas EC, Goossens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies,

with PCR used as the "gold standard". *J Clin Microbiol* 2005;43:2277-85.

29. Blasi F, Tarsia P, Aliberti S, Cosentini R, Allegra L. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:617-24.
30. de Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, Labrousse S, Moraté C, Renaudin H, et al. Serologic diagnosis of chlamydial and Mycoplasma pneumoniae infections. *Ann Biol Clin (Paris)* 2006;64:409-19.
31. Trucco O, Vicencio M, Salamanca L, Ojeda A, Oyonarte M, Prado V. Participación de Legionella pneumophila en neumonía extrahospitalaria del adulto en Santiago. *Rev Chil Infect* 1993;10:89-95.
32. Saldías F, Mardónez JM, Marchesse M, Viviani P, Farías G, Díaz A. Neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado. Cuadro clínico y factores pronósticos. *Rev Med Chile* 2002;130:1373-82.
33. Riquelme R, Riquelme M, Riosco ML, Gómez V, Gil R, Torres A. Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado, Puerto Montt, Chile. *Rev Med Chile* 2006;134:597-605.
34. Díaz A, Barría P, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuentes G, Couble B, Saldías F. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile. The increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest* 2007;131:779-787.
35. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, Machado C, Piedra PA, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 2013;68:1000-6.
36. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 36):20-7.
37. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
38. Saldías F, Mardónez JM, Marchesse M, Díaz A. Evolución clínica y pronóstico del paciente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad según lugar de admisión. *Rev Chil Med Intensiva* 2004;19:13-20.
39. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest* 2008;133:610-7.
40. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
41. Lim WS, Van Der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
42. Sligl WI, Marrie TJ. Severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Clin* 2013; 29:563-601.
43. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest* 2010;137:552-7.
44. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus Streptococcus pneumoniae: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48:1596-600.
45. Silva F, Cifuentes M, Pinto ME. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidado una red. *Rev Chil Infect* 2011;28:19-27.
46. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
47. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637-44.
48. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562-72.
49. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among Medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001;119:1420-6.
50. Dudas V, Hopefl A, Jacobs R, Guglielmo BJ. Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: a survey of nonteaching US community hospitals. *Ann Pharmacother* 2000;34:446-52.
51. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004418.
52. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, Colmers IN, Tjosvold L, Marrie TJ, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:371-80.
53. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348: 1747-55.
54. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. *Drugs Aging* 2013;30:263-76.
55. Musher DM. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:229-41.
56. Maldonado A, Seoane M, San Martín O, Hormazábal JC, Lagos R. Evaluación retrospectiva de la vigilancia de Streptococcus pneumoniae causante de enfermedades invasoras en adultos en la Región Metropolitana-Chile: 2000-2006. *Rev Chil Infect* 2007;24:446-52.
57. Griffin MR. Influenza vaccination: a 21st century dilemma. *S D Med*. 2013;Spec no: 110-8.
58. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
59. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005;366:1165-74.
60. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004876.
61. Assaad U, El-Masri I, Porhomayon J, El-Solh AA. Pneumonia immunization in older adults: review of vaccine effectiveness and strategies. *Clin Interv Aging* 2012; 7:453-61.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

INFECCIONES EN VIAJEROS INTERNACIONALES

INFECTIONS IN INTERNATIONAL TRAVELERS

DRA. CECILIA PERRET P. (1)

1. Facultad de Medicina, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Email: cperret@med.puc.cl

RESUMEN

Con el aumento de los viajes internacionales se ha hecho cada vez más evidente la necesidad de prevenir y diagnosticar oportunamente enfermedades que no son endémicas en nuestro país. Para ello es fundamental conocer los riesgos en cada destino y las poblaciones más vulnerables. Centros de vigilancia de enfermedades en viajeros se han desarrollado en América y Europa, los cuales proporcionan importante información al respecto.

Enfermedades gastrointestinales, síndrome febril y alteraciones dermatológicas son las principales causas de consulta en viajeros que retornan de un viaje. *Giardia* y *Campylobacter* son los agentes causales de diarrea más frecuentes. La causa de fiebre sistémica es la malaria, en aquellos que vienen de África Subsahariana; y dengue en aquellos que retornan de Sudamérica o Sudeste Asiático. Larva cutánea migrante es la principal consulta dermatológica. Especial atención se debe prestar a poblaciones de riesgo como los niños y VFR (visitas a familiares y parientes) en la indicación de inmunizaciones y quimioprofilaxis.

Palabras clave: viajeros, enfermedades, viajes, vigilancia.

SUMMARY

With the increase in international travel it has become increasingly evident the need to prevent and promptly diagnose diseases that are not endemic in our country. For this

purpose, it is essential to know the risks in each destination and the most vulnerable populations. Travel diseases surveillance centers have been developed in North America and Europe providing important information on the subject. Gastrointestinal diseases, febrile syndrome and skin disorders are the main causes of consultation in travelers returning from a trip. *Giardia* and *Campylobacter* are the main cause of diarrhea. The cause of systemic fever is malaria in those coming from sub-Saharan Africa and dengue in those who return from Central and South America or Southeast Asia. Cutaneous Larva Migrans is the principal dermatological disorder. Special attention should be put in risk populations such as children and VFR (Visiting family and relatives) for the prescription of immunizations and chemoprophylaxis.

Key words: travelers, diseases, travel, surveillance.

INTRODUCCIÓN

Los viajes internacionales aumentan progresivamente cada año. No sólo de los viajeros chilenos hacia el extranjero sino en todo el mundo, tanto en países con economías desarrolladas como en aquellos con economías emergentes (1). En los últimos años más de tres millones de chilenos realizan viajes fuera del país, siendo más de la mitad de ellos a Argentina y en segundo lugar a Perú (2).

Los destinos de los chilenos se han ampliado con el tiempo, registrándose un alza en la preferencia por aquellos considerados exóticos o tropicales. Fuentes del Centro de Medicina del viajero de la UC, muestran

que la elección de destinos como la India y el Sudeste Asiático (SEA) ha aumentado considerablemente (datos no publicados).

Paralelamente los viajeros tienen una mayor percepción de riesgo y por lo mismo, la necesidad de consejería previa a un viaje, lo que ha incrementado en todo el mundo la demanda por atención en centros especializados para prevenir enfermedades relacionadas a viajes. En parte, la consulta pre-viaje está también motivada por la necesidad de dar cumplimiento a reglamentaciones internacionales las cuales exigen vacunas como por ejemplo contra la fiebre amarilla, para el ingreso a ciertos países.

Para dar una adecuada respuesta a estas preguntas se requiere contar con información sobre las enfermedades más frecuentes a adquirir en los distintos países del mundo, la existencia de brotes y cuáles son las poblaciones de viajeros más vulnerables, entre otros.

Para ello, han ido surgiendo nuevas herramientas que permiten mantenerse actualizado en el conocimiento de lo que ocurre en este mundo globalizado, las variaciones en la prevalencia e incidencia de enfermedades y los riesgos de adquirirlas. Estas herramientas se alimentan de información obtenida mediante sistemas de vigilancia y de reporte internacional de enfermedades relacionadas a viajes.

Existen varios sistemas de reporte de vigilancia pasiva y vigilancia activa. Sistemas como Promed (3) se basan en el reporte de eventos de enfermedades infecciosas cuya fuente de información suele ser variada y que proviene de fuentes oficiales como ministerios de salud de cada país o entidades científicas pero también de fuentes no oficiales, como artículos del periódico. La ventaja de este sistema es que permite obtener información en tiempo real, con reportes muy cercanos al tiempo de ocurrencia. El problema es que muchas veces requiere confirmación oficial cuando la fuente inicial no es muy confiable. El sistema Promed es utilizado por médicos para mantenerse informado de lo que ocurre en el mundo y dar consejería adecuada a los viajeros, pero no es un sistema especialmente diseñado para eso.

Existen redes de vigilancia específicas de enfermedades en viajeros como lo es la red europea *EuroTravNet* (4) creada por la Sociedad Internacional de Medicina del Viajero (ISTM) en colaboración con GeoSentinel y *European Centre for Disease Prevention and Control*; y GeoSentinel la red más grande de vigilancia de enfermedades en viajeros que cuenta con 55 centros centinelas de reporte en todo el mundo, incluido Chile.

Estos sistemas de vigilancia nos han permitido entender cuáles son las poblaciones de riesgo, cuáles son las zonas de mayor riesgo de transmisión de ciertas enfermedades, de modo que nuestras recomendaciones a los viajeros sean lo más certeras posibles. Debe recalarse que los datos y análisis obtenidos desde estas redes de vigilancia presentan distintos tipos de sesgo como son el de contar sólo con la información de pacientes que deciden consultar después de un viaje, perdiéndose la información de todos aquellos que no buscan atención médica o que

han presentado la enfermedad mientras viajaban y que al momento de regresar ya están asintomáticos. Sin embargo, son aquellas enfermedades que ameritan consulta las que tienden a ser más complicadas por lo que la información obtenida de estos sistemas de vigilancia es relevante para la adopción de las distintas medidas de prevención y favorecer el diagnóstico más oportuno de los pacientes que consultan por enfermedades relacionadas a un viaje.

Resultados de estos centros de vigilancia:

En el último reporte de GeoSentinel que analiza los datos de 42.173 pacientes obtenidos entre los años 2007 y 2011, se observa que la primera causa de consulta (34%) son las enfermedades gastrointestinales, correspondiendo el 40% de ellas a diarrea aguda. Le siguen las enfermedades febriles sistémicas (23%) y las dermatológicas con 19,5% (5). En un reporte inicial que incluía 17.353 pacientes que consultaron en los distintos centros de la red GeoSentinel entre 1996 y 2004, la primera causa de consulta fue la enfermedad febril sistémica con 22,6% seguido de la diarrea aguda con 22,2% y en tercer lugar las enfermedades dermatológicas con 17% (6).

Nuestro estudio de la red de GeoSentinel en Chile, que incluye 394 viajeros que salieron de Chile entre 2003 y 2012 y que regresaron enfermos, mostró que el motivo de consulta más frecuente fue una enfermedad febril sistémica, seguido de diarrea aguda y enfermedades dermatológicas en tercer lugar (datos no publicados).

A través de estas redes de vigilancia se ha podido establecer cuáles son las causas más frecuentes de infecciones gastrointestinales, febriles y dermatológicas según el destino del viajero.

CAUSAS GASTROINTESTINALES

Dentro de las causas gastrointestinales, la diarrea aguda es la causa más frecuente y los patógenos más comúnmente aislados son, en primer lugar, *Giardia intestinalis* y *Campylobacter jejuni* en segundo lugar (7). Los destinos que muestran mayor riesgo de adquirir estas infecciones son los países en el sur de Asia, en especial India y Nepal, donde el riesgo de infecciones gastrointestinales es al menos 700 veces mayor comparado con la referencia (España) seguido de Sudeste Asiático y Sudamérica (8). En éste último, Bolivia es el país que registra mayor riesgo de diarrea.

Enfermedad Febril

De las enfermedades febriles, la primera causa de fiebre en un viajero que regresa de África Subsahariana es la malaria. El 65% de los viajeros reportados con fiebre desde esta región fueron diagnosticados con malaria en comparación a menos del 15% de otras regiones (5, 6, 9). De los pacientes que regresan con fiebre desde el SEA un 31% corresponde a dengue y desde América Central y América del Sur entre un 14 y 30% (5,6). En nuestra casuística la primera causa de fiebre en un paciente que regresa febril desde Latinoamérica es dengue, especialmente desde Brasil.

TABLA 1. VACUNAS RECOMENDADAS GENERALMENTE A VIAJEROS

NOMBRE DE VACUNA	EDAD	DOSIFICACIÓN	DESTINOS RECOMENDADOS	DISPONIBILIDAD EN CHILE
Hepatitis A	Desde 1 año	2 dosis (0-6 meses)	América Latina, Asia y África	Sí, vacunatorios privados
Hepatitis B	Desde recién nacido	3 dosis (0-1-6 meses)	Asia y África Subsahariana para estadías prolongadas. En cualquier destino con probabilidad de conductas de riesgo o trabajo área de salud.	Sí, vacunatorios privados. En todos los vacunatorios para las edades en que es parte del PNI.
Hepatitis A+B	Desde 1 año	<14 años 2 dosis (0-6 meses) > 14 años 3 dosis (0-1-6 meses)	Mismos que para hepatitis A y B.	Sí, vacunatorios privados.
Fiebre amarilla	Desde 9 meses	1 dosis	Zonas endémicas de América del Sur y África Subsahariana.	Sí, vacunatorios habilitados.
Fiebre tifoidea	Desde 2 años	1 dosis	Estadía prolongada en América del Sur, Asia, y África.	Sí, vacunatorios privados.
Antirábica	Desde recién nacido	Pre-exposición 3 dosis (0-7-28 días)	Bolivia, Paraguay, Asia y África.	Sí, vacunatorios privados.
Meningocócica cuadrivalente	Desde los 2 meses	Adultos: 1 dosis Niños: Menveo®: 4 dosis (2-4-6-12 meses). Menactra®: 2 dosis (9-12 meses). Nimenrix®: 1 dosis desde 1 año.	Viaje a zonas de brote, zona de cinturón de meningitis en África Subsahariana, peregrinación a la Mecca.	Sí, vacunatorios privados. En todos los vacunatorios para las edades en que es parte del PNI.
Tétanos o dTpa		1 dosis 3 dosis (0-1-6 meses) si no cuenta con esquema primario.	Todos los países.	Sí, vacunatorios privados. En todos los vacunatorios para las edades en que es parte del PNI.

Enfermedades Dermatológicas

Las regiones con mayor riesgo de enfermedades dermatológicas son Caribe, América Latina y Medio Oriente. Los países de mayor riesgo de enfermedad son Barbados, Belice, Jamaica y Bolivia (10) y las enfermedades más frecuentes son la larva cutánea migrante (LCM), seguido de picaduras de insectos y alergias secundarias.

Las poblaciones más susceptibles también han podido ser evaluadas. Para enfermedades febriles como malaria, el mayor grupo de riesgo son quienes viajan a visitar a sus familiares y amigos (VFR) (5); en el caso de mordeduras, los niños son los más afectados superando esta condición a la LCM en diagnóstico más frecuente de enfermedades dermatológicas (11,12).

Alrededor del 2% de las enfermedades reportadas por viajeros internacionales corresponden a enfermedades inmunoprevenibles como hepatitis A, sarampión, fiebre tifoidea y otras (5). El 11 % de las enfer-

medades inmuno-prevenibles adquiridas por viajeros están incluidas en los calendarios nacionales de inmunización, es decir, hay una falta de actualización de vacunas incluidas en los calendarios regionales. El bajo uso de vacunas puede deberse en primer lugar a la falta de consulta pre-viaje, el cual ocurre sólo en un 19,7% globalmente (5), muy similar a la casuística chilena donde el 22% de los viajeros que retornaron con alguna morbilidad tenían consejería pre-viaje (datos no publicados). En segundo lugar puede deberse a la no indicación de las vacunas a pesar de haber realizado consulta pre-viaje perdiéndose así una oportunidad única de vacunar y prevenir. No se puede descartar la falta de adherencia a la indicación médica.

Si bien la percepción de riesgo en la población ha ido aumentando, las cifras indican que aún un buen porcentaje de ella no busca asesoría médica antes de realizar un viaje de riesgo. En los primeros reportes de GeoSentinel, un 55% de los viajeros que regresaron enfermos habían tenido alguna consejería previa a su viaje. Actualmente la consejería se

registra en un 40% y dentro de los viajeros que reportan mayor búsqueda de atención médica pre-viaje son aquellos con destino a África Subsahariana y Asia y los que viajan por motivos de voluntariado; seguidos por turismo y negocios. El grupo que menos solicita medidas preventivas y que ya vimos era el más vulnerable para desarrollar malaria es el de los VFR. En nuestra casuística dentro del grupo que enfermaron y consultaron, sólo un 20% había solicitado consejería pre-viaje.

CONCLUSIÓN

La información obtenida de estos sistemas de vigilancia es una herramienta muy útil para los médicos, tanto para los diagnósticos diferenciales en pacientes que regresan enfermos ya que facilitan el diagnóstico y el inicio oportuno de terapia adecuada, como para la consejería pre-viaje según el destino, tipo de paciente y actividades a realizar, con el objeto de minimizar los riesgos en viajes internacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNWTO World Tourism Barometer. October 2013. Disponible en: http://dtxq4w60xqpw.cloudfront.net/sites/all/files/pdf/unwto_barom13_05_oct_excerpt_0.pdf. Último acceso el 12 diciembre 2013.
2. Comportamiento del Turismo Emisivo año 2012. Servicio Nacional de Turismo. Disponible en: <http://www.sernatur.cl/estudios-y-estadisticas?did=389>. Último acceso el 16 diciembre 2013.
3. Promed mail. Disponible en: <http://www.promedmail.org>. Último acceso el 16 diciembre 2013.
4. European Travel and Tropical Medicine Network. Disponible en: <http://www.istm.org/eurotravnet/main.html>. Último acceso el 16 diciembre 2013.
5. Leder K, Torresi J, Libman MD et al. GeoSentinel Surveillance of Illness in Returned Travelers, 2007-2011. *Ann Int Med*, 2013;158: 456.
6. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE et al. Spectrum of Disease and Relation to Place of Exposure among Ill returned Travelers. *N Engl J Med*. 2006;354:119-30
7. Swaminathan A, Torresi J, Schlagenhauf P et al. A global Study of Pathogens and Host Risk Factors Associated with Infectious Gastrointestinal Disease in Returned International Travelers. *J Infect*. 2009;59: 19-27
8. Greenwood Z, Black J, Weld L et al. Gastrointestinal Infection among International Travelers Globally. *J Travel Med*. 2008 Jul-Aug;15(4):221-8
9. Wilson ME, Weld LH, Boggild A et al. Fever in Returned Travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 15;44(12):1560-8
10. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR et al. Dermatologic Conditions of the Ill ReturnedR: An Analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis*. 2008 Nov;12(6):593-602
11. Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E et al. Illness in Children after International Travel: Analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics*. 2010;125:1072-80
12. Gautret P, Schwartz E, Shaw M et al. Animal-associated Injuries and Related Diseases among Returned Travellers: A review of the GeoSentinel Surveillance Network Vaccine. 2007 Mar 30;25(14):2656-63

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA: CONOCIMIENTOS BÁSICOS PARA UN CLÍNICO

CLINICAL MICROBIOLOGY LABORATORY: BASIC KNOWLEDGE TO A PHYSICIAN

DRA. MARGARETA MÜHLHAUSER P. (1), TM. LINA RIVAS J. (2)

1. Hospital Dipreca. Microbiología Clínica.
2. Programa de Microbiología y Micología Médica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: margareta.mup@gmail.com

RESUMEN

El principal objetivo de la microbiología clínica es identificar el agente etiológico de una infección y determinar la susceptibilidad a determinados antimicrobianos. Para obtener los mejores resultados clínicos, es necesario tener asociaciones sólidas entre el médico tratante y el especialista técnico de laboratorio, fomentando una comunicación abierta.

El ciclo diagnóstico de una enfermedad infecciosa inicia con una etapa pre-analítica, en la cual el médico tratante realiza un diagnóstico presuntivo y solicita la recolección de una muestra para realizar un diagnóstico microbiológico. Esta etapa es crítica para obtener resultados válidos. Una vez recibida la muestra en el laboratorio, comienza la etapa analítica o de diagnóstico microbiológico, en la cual la muestra es procesada mediante diferentes metodologías, obteniéndose un resultado final. Luego, en la etapa post-analítica, se prepara un informe con el resultado final que es enviado al médico o al servicio de donde provino dicha muestra.

Palabras clave: Diagnóstico de laboratorio, pruebas microbiológicas, procesamiento de la muestra, comunicación médico-laboratorio, laboratorio de microbiología clínica.

SUMMARY

The main objective of clinical microbiology is to identify the etiologic agent of an infection and determine the susceptibility to certain antibiotics. For best clinical outcomes, it is necessary to have a close communication between the treating physician and the laboratory technical specialist.

The diagnosis of an infectious disease begins with a pre-analytical phase, in which the treating physician, does a presumptive diagnosis and requests the collection of a sample for microbiological diagnosis. The quality of the sample is critical to obtain a reliable and valid result. The microbiological analytical phase begins with the reception of the sample at the laboratory, in which the sample is processed through different methodologies. After this phase comes the post-analytical phase, in which a report with the final result is sent to the doctor or service where that specimen came from.

Key words: Laboratory diagnosis, microbiology testing, specimen processing, physician-laboratory communication, clinical microbiology laboratory.

INTRODUCCIÓN

La microbiología clínica es una ciencia de juicio interpretativo que responde a las necesidades clínicas del médico tratante, con el fin de identificar el agente etiológico de una infección y establecer la actividad *in vitro* de las drogas antimicrobianas contra el (los) microorganismo (s) identificado (s). Para maximizar el valor clínico de las pruebas diagnósticas microbiológicas, es crucial que exista una estrecha colaboración entre el médico tratante, la enfermera y el laboratorio de microbiología, para lo cual, es necesario que los médicos tratantes confíen en los resultados que entrega el laboratorio de microbiología y así mismo el laboratorio, debe garantizar resultados exactos, significativos y clínicamente relevantes (1-4). Una de las funciones principales del laboratorio de microbiología es garantizar un rápido resultado al clínico, que contribuya a la toma de decisiones en aquellas situaciones que así lo requieran. Para ello, la gran mayoría de los labora

torios, utilizan un sistema informático de fácil acceso al clínico, en el que pueda realizar un seguimiento a la muestra. Estos sistemas generalmente documentan el ingreso de la muestra al laboratorio, registran las pruebas en progreso y arrojan reportes preliminares, así como el resultado final (4). Otras funciones esenciales del laboratorio y del médico microbiólogo son: coordinar el aviso telefónico de un resultado crítico al médico tratante o al personal del equipo médico que esté a cargo del paciente en ese momento; desarrollar guías de reporte de resultados de susceptibilidad antimicrobiana en conjunto con el personal médico; y publicar periódicamente los patrones de susceptibilidad antimicrobiano, para ser usados como guía en el tratamiento empírico (2-4).

La interpretación de los resultados obtenidos en el laboratorio de microbiología depende de la calidad de las muestras recibidas, siendo el manejo previo a su recepción en el laboratorio, crítico para la exactitud de los resultados. Esto se debe a que los microorganismos pueden crecer, multiplicarse o morir rápidamente cuando existe una indebida recolección, transporte y conservación de la muestra. Un manejo inadecuado de la muestra puede producir resultados erróneos, los que afectan directamente la salud del paciente e influyen las decisiones terapéuticas. Como consecuencia, habrá un impacto en el tratamiento y control de las infecciones, en la duración de la hospitalización, en los costos hospitalario y en los costos y rendimiento del laboratorio. Por este motivo, los médicos tratantes son los responsables de la selección de la muestra y su recolección, aunque pueden comunicarse con el microbiólogo clínico para su asistencia o consulta. El clínico debe entregar toda la información necesaria para que el microbiólogo haga una correcta interpretación del resultado. Así mismo, debe tener los conocimientos para priorizar la prueba diagnóstica que solicitará en caso de obtener una escasa cantidad de muestra. En esta situación, el médico tratante puede discutir con el director técnico del laboratorio y con el microbiólogo las modificaciones en algunas prácticas realizadas de rutina en el laboratorio, para optimizar el procesamiento de la muestra (3, 4).

Los mejores resultados para los pacientes derivan de las asociaciones sólidas entre el médico tratante y el especialista técnico del laboratorio. Se debe fomentar una comunicación clara y cercana entre médicos, enfermeras y personal del laboratorio (3). Es crucial que el clínico se contacte con el director de su laboratorio y con el médico microbiólogo en las siguientes situaciones: cuando considere que el tiempo de respuesta no contribuye a la toma de decisiones; cuando las políticas del laboratorio causen problemas en la salud del paciente; cuando los resultados sean inconsistentes con la presentación clínica del paciente o; cuando sienta la necesidad de incorporar nuevas pruebas al laboratorio (4).

La siguiente revisión describe brevemente las etapas del ciclo diagnóstico de una enfermedad infecciosa, desde la sospecha clínica hasta la identificación del agente etiológico que causa la infección (figura 1), detallando las pruebas relevantes para el diagnóstico microbiológico, con el fin de dar a conocer al clínico una visión general de las pruebas diagnósticas y de la labor realizada por el laboratorio de microbiología.

ETAPA PRE-ANALÍTICA:

SELECCIÓN, RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE DE LA MUESTRA

Para obtener resultados que avalen el diagnóstico de enfermedades infecciosas, es esencial realizar una apropiada recolección y manipulación de la muestra (3, 5-7). Por este motivo las recomendaciones descritas en el manual de toma de muestras del laboratorio del lugar donde trabaja el clínico, deben tenerse presentes y cumplirse cabalmente. El manual de toma de muestras debe estar actualizado en base a las últimas evidencias disponibles (3, 6, 7) y debe detallar:

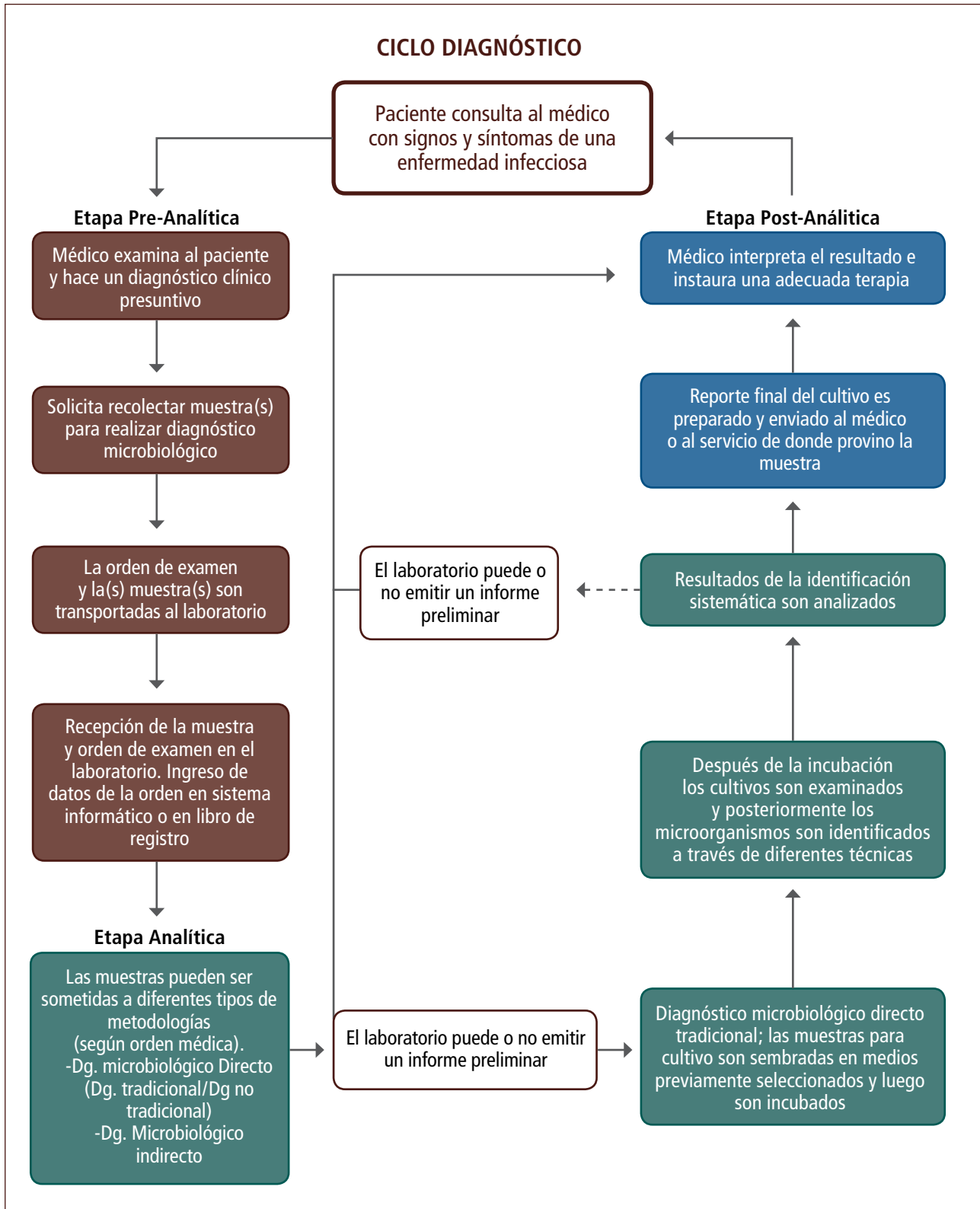
- I) El tipo de muestra apropiado para cada caso.
- II) La forma de recolección de la muestra.
- III) Las condiciones de transporte hacia el laboratorio (tiempo de transporte ideal, tipo de envase para la recolección de la muestra y temperatura de transporte).
- IV) Conservación de la muestra.
- V) Las políticas del laboratorio (por ejemplo: número de muestras que pueden ser sometidas a una determinada prueba y el tiempo de respuesta de cada una).

Idealmente este manual debe estar disponible en el sistema informático de la institución, junto con el menú de pruebas que ofrece el laboratorio de microbiología (4). En todo momento el personal de microbiología puede asistir al equipo médico que lo requiera, para asegurar una buena calidad de la muestra (3, 5).

Las muestras enviadas al laboratorio de microbiología deben ser idealmente obtenidas en el período donde haya mayor excreción del agente infeccioso, desde un sitio representativo de la infección y en una cantidad suficiente que garantice su buen procesamiento en el laboratorio, usando técnicas apropiadas que eviten la contaminación. Se debe procurar obtener la muestra antes de instaurar una terapia antimicrobiana o bien antes de introducir cualquier modificación del tratamiento antimicrobiano, debido a que disminuye el rendimiento de la prueba (3, 5, 7).

Por otro lado, los sistemas de recolección utilizados deben ser estériles, herméticos y apropiados al tipo y volumen de muestra que se desea obtener (3, 5, 7). Las torundas o hisopos de Dracon rayon o algodón, no son un buen método para recolectar una muestra, debido a que recolectan microorganismos contaminantes, mantienen un volumen de muestra extremadamente pequeño (0,05 mL), sus fibras dificultan la recolección de bacterias u hongos y el inóculo de la torunda a menudo no es uniforme cuando es sembrada en diferentes placas de agar. Es por este motivo que se utilizan principalmente para la recolección de muestras nasofaríngeas. Actualmente existen las torundas flocadas, las cuales han mostrado ser más efectivas que los otros tipos de torundas, debido a que sus fibras de nylon perpendiculares mantienen un campo electrostático que crea una delgada capa altamente absorbente, con una estructura abierta que permite mantener la muestra cercana a la superficie, para una completa y rápida elución de la muestra. Son utilizadas principalmente para recolectar muestras que son analizadas por metodologías basadas en ácido nucleico (2, 3, 8, 9).

FIGURA 1. VISIÓN ESQUEMÁTICA DEL CICLO DIAGNÓSTICO DE UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA



Modificación de Koneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology, 6th Edition, United States, Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1-61.

Las condiciones de transporte de las muestras deben ser mantenidas cuidadosamente, desde su recolección hasta su recepción en el laboratorio, ya que permiten mantener su integridad. Éstas deben llegar rotuladas perfectamente y con la información completa, idealmente con una etiqueta adherida al envase, conteniendo los mismos datos de la orden de examen. Se deben incluir en la orden o solicitud de examen, todos aquellos datos del paciente, que permitan elegir el mejor procedimiento para el aislamiento del patógeno. Algunos de estos datos son:

- I) Antecedentes personales del paciente.
- II) Diagnóstico presuntivo.
- III) Sitio específico de recolección y tipo de muestra.
- IV) Administración previa de antimicrobianos.
- V) Datos de médico tratante.
- VI) Alerta en caso de sospecha de un microorganismo altamente patogénico (por ejemplo: *Neisseria meningitidis*) (2-5, 7).

ETAPA ANALÍTICA: DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Una vez recibida la muestra en el laboratorio, el personal verifica su adecuada calidad, el correcto transporte y una completa y concordante rotulación entre el sistema de recolección y la orden de examen. De acuerdo a las políticas establecidas por cada laboratorio, se puede rechazar una muestra si no cumple con los requisitos previamente establecidos en el manual de toma de muestra; debiendo notificar al servicio que la envió o al personal responsable (3, 10, 11). Cuando cumple con todos los requisitos establecidos, se registra en el sistema informático o libro de registro, iniciándose así la etapa analítica. Esta etapa de diagnóstico microbiológico puede ser abordada con diversas estrategias, ya sea realizando una detección directa del agente etiológico a través del diagnóstico microbiológico directo o mediante el diagnóstico microbiológico indirecto, en el cual se detecta la respuesta inmune generada por un microorganismo en el hospedero (2, 11).

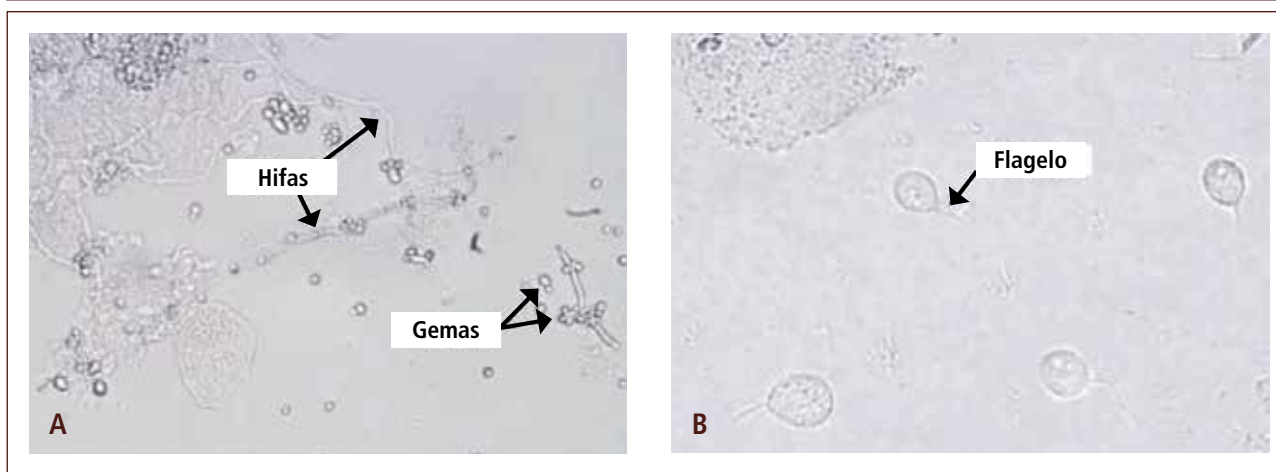
1. Diagnóstico microbiológico directo

El diagnóstico microbiológico directo permite evidenciar directamente el microorganismo o parte de su estructura en una muestra. Cuando el agente patógeno es recuperado completamente en una muestra a través del cultivo (diagnóstico directo tradicional), es posible caracterizarlo y conocer su susceptibilidad antimicrobiana. Sin embargo, en determinadas ocasiones los microorganismos no son recuperados desde un cultivo o presentan un crecimiento muy lento; en estos casos se utilizan metodologías aplicadas directamente a la muestra (diagnóstico no tradicional), tales como pruebas inmunológicas o pruebas basadas en ácidos nucleicos (2, 4, 11, 12).

a. El diagnóstico directo tradicional generalmente abarca tres procedimientos: la observación directa de la muestra, su cultivo y la identificación del organismo aislado.

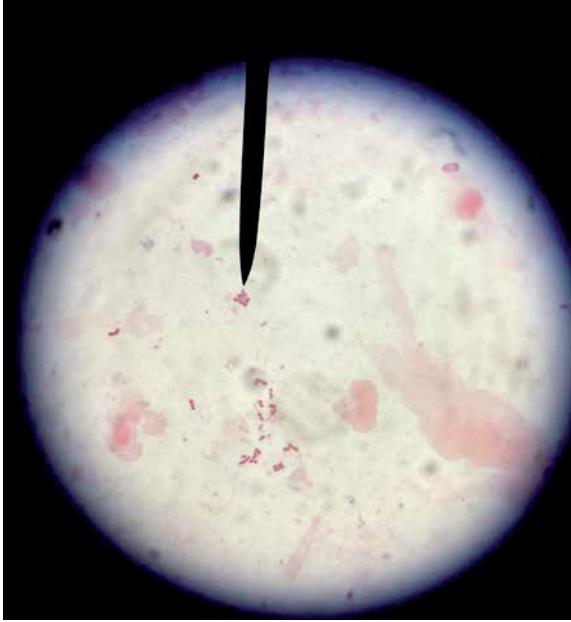
I) La observación directa de la muestra entrega una información rápida a través de la examinación microscópica de la misma, donde es posible observar bacterias, hongos, algunas estructuras parasitarias e inclusiones virales. Este procedimiento puede realizarse a través de la microscopía directa al fresco, sin utilizar tinciones (figura 2) o a través de la microscopía directa con tinciones, en la cual, parte de la muestra es extendida en un portaobjeto y posteriormente es sometida a un colorante que tiene afinidad por diferentes estructuras microbianas. Las tinciones en general permiten reconocer las características morfológicas y agrupación de los microorganismos, por lo que en muchas oportunidades, ayudan a orientar el diagnóstico presuntivo del agente patógeno e iniciar terapia antimicrobiana empírica. Adicionalmente, permiten guiar una apropiada selección de medios de cultivo, en los cuales se sembrará la muestra. Una de las tinciones más utilizadas en el laboratorio de microbiología, es la tinción de Gram (figura 3), la cual permite agrupar a las bacterias según su reacción tintorial (Gram negativo o Gram posi

FIGURA 2. MICROSCOPIA DIRECTA AL FRESCO



A) Flujo vaginal con abundantes hifas de levaduras y levaduras en gemación (Lente 40X). B) Flujo vaginal con *Trichomonas* (Lente 60X). Modificado de Anderson M., Klink K. and Cochrssen A. Evaluation of Vaginal Complaints. JAMA. 2004; 291(11): 1368-1379.

FIGURA 3. MICROSCOPÍA DIRECTA CON TINCIÓN DE GRAM DE LÍQUIDO CEREBROESPINAL

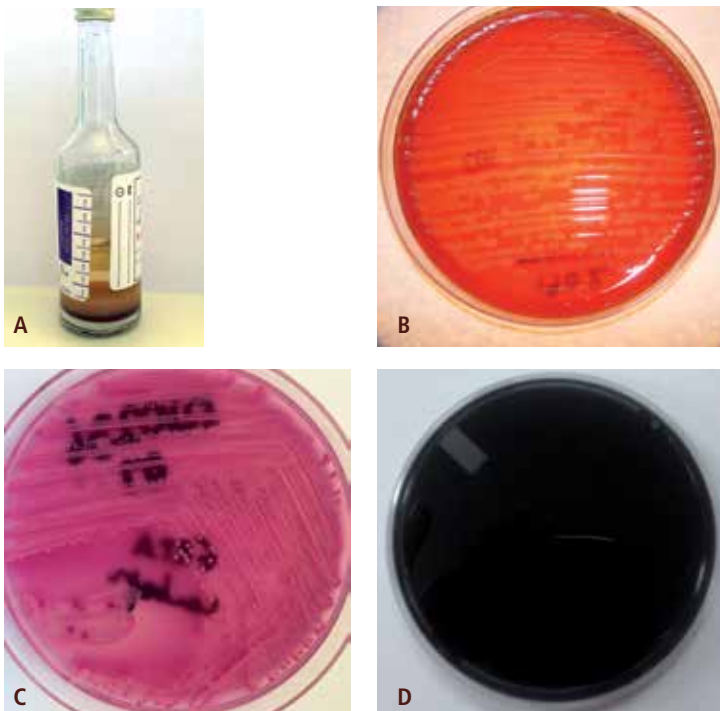


Se observan abundantes leucocitos y cocáceas Gram negativas en diplo (Lente 100X).

tivo), morfología (cocos, bacilos, cocobacilos) y agrupación (racimo, cadena, diplo, empalizada). La tinción de Gram también permite observar células y levaduras (2, 7, 11-13).

II) El cultivo de la muestra constituye una técnica básica para poder aislar y posteriormente identificar los microorganismos presentes, a través de la siembra e incubación en medios de cultivo artificiales. El éxito del procedimiento es dependiente de las condiciones de incubación (4, 11). En la actualidad existe una variedad de medios de cultivo, incluyendo los medios líquidos o caldos y los medios solidificados con agar; entre los que podemos encontrar medios enriquecidos, medios selectivos, medios diferenciales y medios especializados (figura 4). La selección del medio de cultivo utilizado para realizar el cultivo primario se basa en el conocimiento del diagnóstico presuntivo del paciente, sitio de recolección de la muestra y en la fisiología de las bacterias u hongos que podrían estar causando la infección (2, 4, 11). Cabe destacar que el cultivo microbiano requiere de más tiempo que otras pruebas, debido a que es necesario permitir una reproducción suficiente del microorganismo, para poder evidenciar señales de crecimiento; esto puede llevar desde algunas horas (18 a 48 hrs. en la mayoría de las bacterias) hasta semanas o meses (como sucede en el cultivo de micobacterias y algunos hongos filamentosos). Por otro lado, para llegar a obtener un microorganismo aislado ("puro") en un cultivo, frecuentemente es necesario realizar subcultivos, lo que puede retrasar el tiempo de respuesta (11, 12). Una vez recuperado el microorganismo puro desde una muestra, éste debe ser identificado.

FIGURA 4. DIFERENTES TIPOS DE MEDIOS DE CULTIVOS ARTIFICIALES

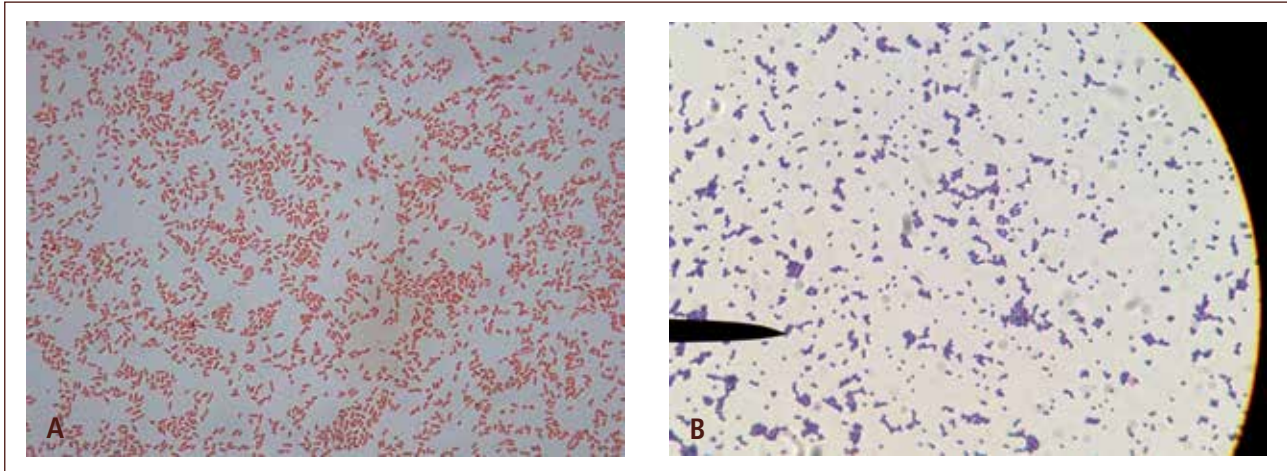


A) Medio de cultivo líquido (Frasco de hemocultivo).
 B) Placa con medio de cultivo enriquecido.
 C) Placa con medio de cultivo selectivo y diferencial.
 D) Placa de cultivo con medio especializado.

II) La identificación del organismo aislado en un cultivo se realiza a través de diferentes metodologías, tales como, observación de las características macroscópicas de las colonias (morfología de la colonia y reacciones que produce el microorganismo en el agar); observación microscópica con tinción de la colonia (agrupación, afinidad tintorial y morfología del microorganismo) (figura 5); estudio del comportamiento metabólico y bioquímico, a

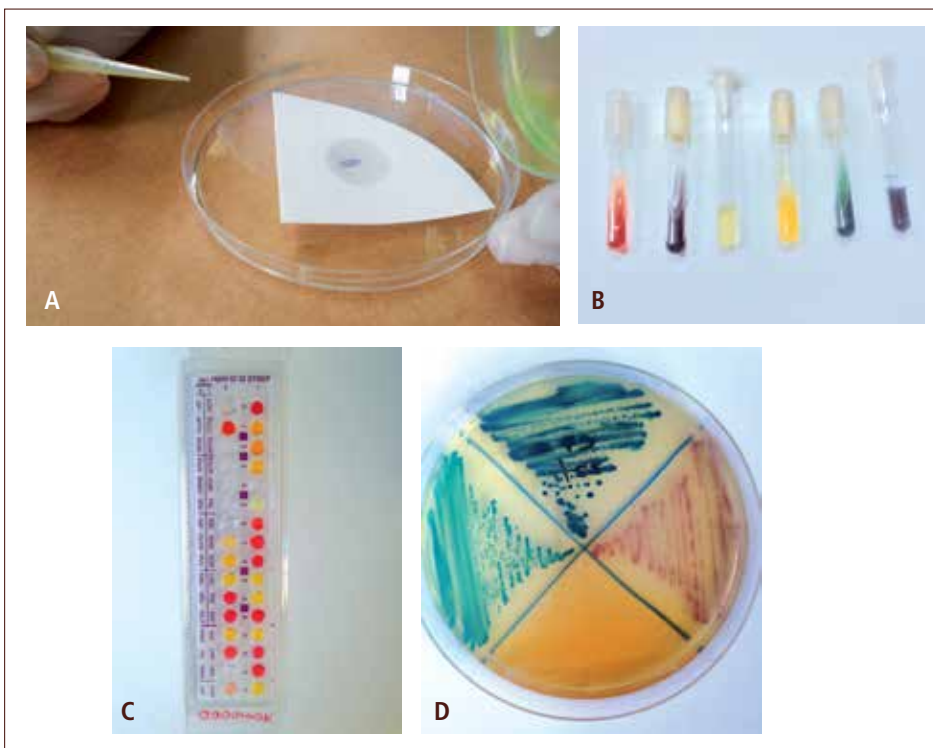
través de la aplicación de pruebas manuales (pruebas directas, baterías bioquímicas, galerías bioquímicas y medios de cultivo cromógenos) (figuras 6) o automatizadas (equipos que realizan las pruebas bioquímicas y metabólicas de manera miniaturizada) (figura 7); pruebas de requerimiento nutricional y pruebas diagnósticas no tradicionales, tales como, pruebas inmunológicas, espectrometría de masa y pruebas basadas en ácidos nucleicos (2, 4, 11, 12).

FIGURA 5. GRAM DE COLONIA



A) Bacilos Gram negativos, B) Cocáceas Gram positivas (Lente 100X).

FIGURA 6. DIFERENTES TIPOS DE PRUEBAS METABÓLICAS Y BIOQUÍMICAS



A) Test directo (Oxidasa).
 B) Batería bioquímica.
 C) Galería bioquímica.
 D) Placa con medio cromógeno.

FIGURA 7. PRUEBAS METABÓLICAS Y BIOQUÍMICAS REALIZADAS POR EQUIPOS AUTOMATIZADOS



Pruebas metabólicas y bioquímicas realizadas por equipos automatizados.

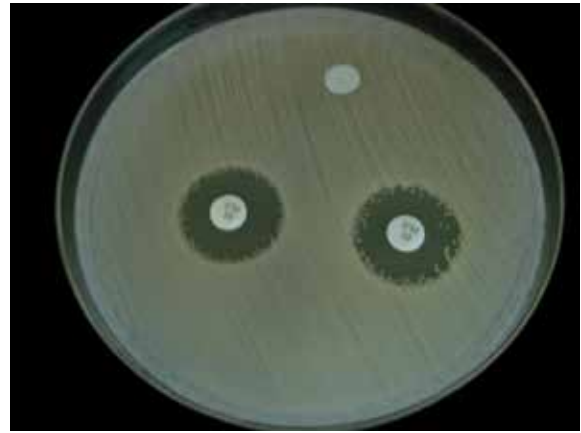
b. Susceptibilidad Antimicrobiana

Posterior al aislamiento e identificación de un microorganismo clínico significativo, se realiza la prueba de susceptibilidad antimicrobiana, con el objetivo de guiar al clínico a elegir una terapia antimicrobiana adecuada. El estudio de susceptibilidad antimicrobiana (antibiograma o antifungigrama), es un método que determina, *in vitro*, la susceptibilidad de las bacterias y hongos, respectivamente, a los antimicrobianos, bajo condiciones específicas y estandarizadas de laboratorio. La susceptibilidad antimicrobiana puede ser obtenida a través de tres técnicas:

I) La difusión con disco (método de Kirby-Bauer) es una técnica económica, que entrega información cualitativa de la sensibilidad de un microorganismo a un determinado antimicrobiano (sensible, intermedio o resistente). Esta prueba consiste en la difusión de un antimicrobiano impregnado en un disco de papel, sobre la superficie de una placa de agar sembrada previamente con el microorganismo en estudio. Si el microorganismo es sensible al antimicrobiano, sufre una inhibición de su crecimiento alrededor del disco, formando un "halo de inhibición" que es visible y medible luego de 18 hrs. de incubación. El diámetro de la zona de inhibición determina si existe sensibilidad o resistencia al antimicrobiano (figura 8) (2, 7, 14, 15).

II) La Epsilometría o E-test, entrega información cuantitativa de la sensibilidad del microorganismo, determinando la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de un antimicrobiano, es decir, la concentración mínima del antimicrobiano que es capaz de inhibir el crecimiento de un microorganismo determinado. Este método consiste en una tira plástica impregnada con concentraciones crecientes del antimicrobiano, la cual es puesta en una placa de agar sembrada previamente con el microorganismo en estudio. El agente antimicrobiano difunde en el agar produciendo inhibición del crecimiento bacteriano alrededor de la tira. La CIM corresponde al punto donde el crecimiento bacteriano alcanza la tira (figura 9) (2, 7, 14, 15).

FIGURA 8. PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA POR DIFUSIÓN CON DISCO O MÉTODO DE KIRBY-BAUER



Prueba de susceptibilidad antimicrobiana por difusión con disco o método de Kirby-Bauer.

FIGURA 9. PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA POR EPSILOMETRÍA O E-TEST



Prueba de susceptibilidad antimicrobiana por Epsilometría o E-test.

III) La Dilución es la metodología estándar de oro para obtener la susceptibilidad antimicrobiana. Esta metodología entrega información cuantitativa, determinando la CIM. Se basa en la dilución seriada de un antimicrobiano en un medio líquido o sólido, los cuales se ponen en contacto con una concentración estándar del microorganismo en estudio. Luego de incubarlos por 18 hrs. se observa el crecimiento del microorganismo y se establece la CIM, la cual corresponde a la mínima concentración del antimicrobiano donde no se observa crecimiento del microorganismo. En la actualidad existen equipos automatizados que efectúan una dilución en caldo en forma miniaturizada, permitiendo obtener resultados de CIM en forma rápida (figura 10) (2, 7, 14, 15).

c. Diagnóstico directo no tradicional

El diagnóstico directo no tradicional permite realizar la detección del agente etiológico directamente de la muestra o a partir de un microorganismo aislado previamente desde un cultivo. Entre las metodologías utilizadas para realizar un diagnóstico directo no tradicional se encuentran:

I. Los métodos inmunológicos, los cuales detectan antígenos del microorganismo utilizando un anticuerpo específico, el cual está unido a un sistema de detección. Según la técnica de inmunodiagnóstico que se utilice, es posible detectar el antígeno directamente desde la muestra o a partir de un microorganismo ya aislado desde un cultivo. Entre las técnicas más utilizadas en el laboratorio de microbiología se encuentran:

- **El Enzimoimmunoensayo (EIA)**, el cual es una metodología utilizada para detectar antígenos directamente desde la muestra. Una de las técnicas más utilizadas en microbiología es el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA) de captura, donde se utiliza un anticuerpo específico del antígeno, el cual es fijado a una fase sólida (placa). El antígeno presente en la muestra se une al anticuerpo específico. Posteriormente se añade un segundo anticuerpo específico contra el antígeno, el cual está unido covalentemente a una enzima. Luego de un periodo de incubación y varios procesos de lavado, el complejo

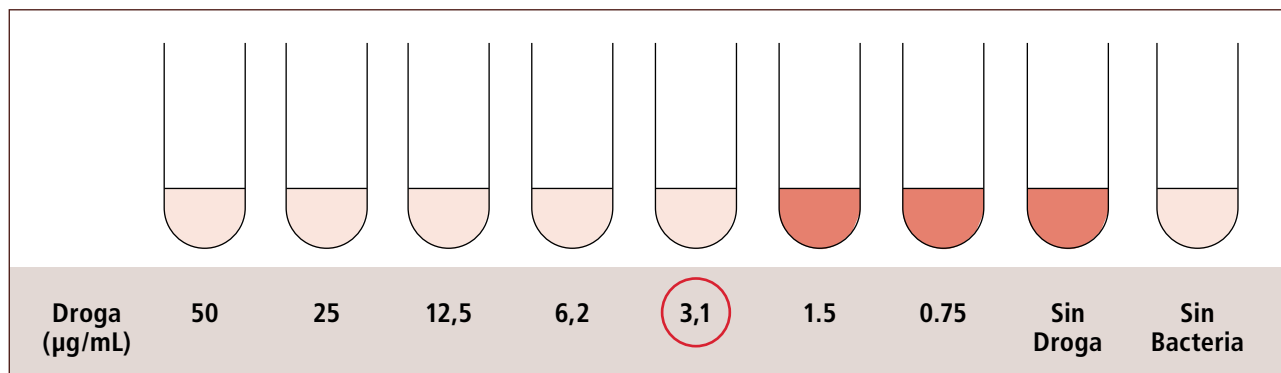
anticuerpo-antígeno-anticuerpo es detectado al añadir el sustrato de la enzima ligada al segundo anticuerpo. La enzima actúa sobre el sustrato produciendo color, el cual puede ser leído a simple vista o mediante un espectrofotómetro (figura 11) (2, 7, 14-16).

• **Inmunocromatografía**

Otra técnica muy utilizada es la inmunocromatografía (por ejemplo el "test pack" faríngeo *Streptococcus pyogenes*), la cual permite detectar el agente etiológico directamente desde la muestra. Consiste en una membrana porosa de nitrocelulosa, teflón o nylon, que por debajo presenta una almohadilla de material absorbente, la cual contiene un primer anticuerpo específico contra el antígeno, ligado a partículas de látex o metal coloidal (reactivo detector). La membrana en su parte superior contiene inmovilizado un segundo anticuerpo específico contra el antígeno, que está ligado a un reactivo de captura. Generalmente la membrana y la almohadilla están unidas a un envase plástico desechable, que en su parte inferior presenta un pequeño orificio donde es depositada la muestra. Al depositarla en la parte inferior del envase, la muestra toma contacto y se difunde por la almohadilla absorbente, encontrándose el antígeno de la muestra con el primer anticuerpo. Este complejo se difunde por capilaridad a lo largo de la membrana hasta encontrarse y unirse (en su parte superior) al segundo anticuerpo. Así el reactivo detector y el reactivo de captura se encuentran, produciéndose una línea de color en la zona superior de la membrana (figura 12) (14, 16, 17).

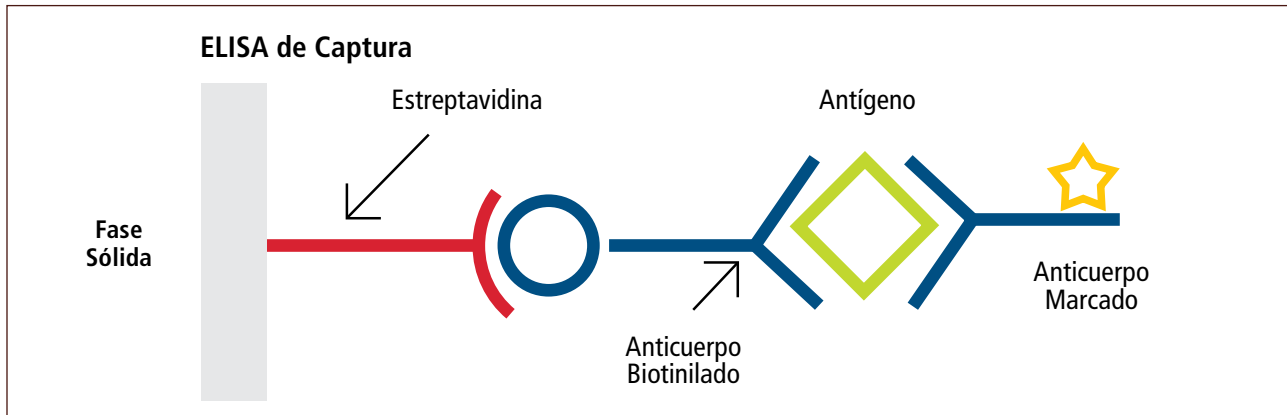
- **La aglutinación con partículas de látex**, consiste en una lámina donde se unen partículas inertes de látex a un antígeno presente en una muestra o en el microorganismo aislado desde un cultivo, mediante fuerzas eléctricas intramoleculares o uniones covalentes. La aglutinación de estas partículas ocurre cuando existe interacción entre el antígeno y el anticuerpo específico (figura 13). Esta técnica es muy utilizada para detectar *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* b en líquido cefalorraquídeo y para identificar *Staphylococcus aureus* desde cultivo (2, 14-16).

FIGURA 10. PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA POR DILUCIÓN



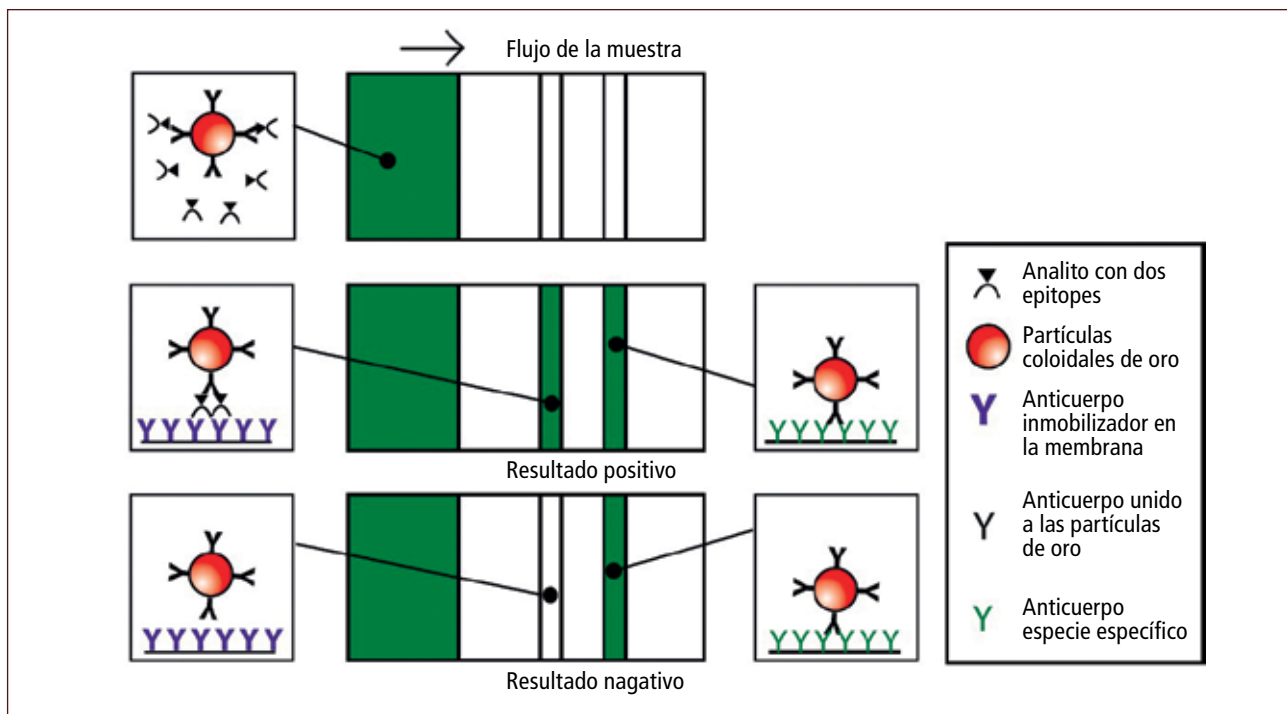
Levinson W., *Antimicrobial Drugs: Resistance*, Levinson W., *Review of Medical Microbiology and Immunology*, 20th Edition, United States, Mc Graw Hill, 2012: 86-94.

FIGURA 11. ELISA DE CAPTURA



Prueba de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) de captura, para detectar un antígeno. Modificación de Koivunen M. and Krogsrud R. *Principles of Immunochemical Techniques Used in Clinical Laboratories. LabMedicine. 2006; 37 (8): 490-497.*

FIGURA 12. PRUEBA DE INMUNOCROMATOGRAFÍA



Modificación de Paek S., Lee S., Cho J. and Kim Y. *Development of Rapid One-Step Immunochromatographic Assay. Methods. 2000; 22 (1):53-60.*

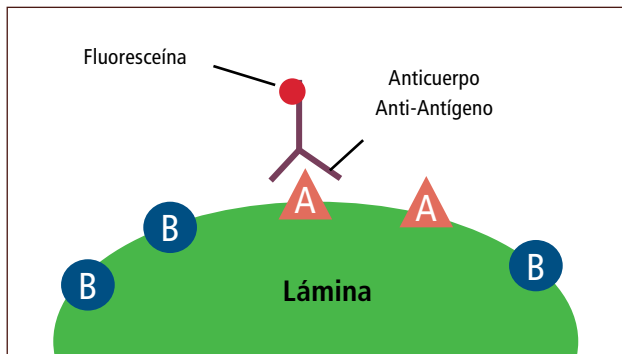
• **La inmunofluorescencia** es una técnica que permite detectar el antígeno presente en una muestra. Esta técnica tiene dos modalidades. La primera es la modalidad de anticuerpo fluorescente directo (*Direct Fluorescent Antibody, DFA*) que consiste en una lámina con la muestra del paciente previamente fijada, a la cual se le aplica un anticuerpo específico. Luego de un período de incubación y de varios procesos de lavado,

el complejo antígeno-anticuerpo es detectado mediante microscopía de fluorescencia (figura 14). La segunda es la modalidad de anticuerpo fluorescente indirecto (*Indirect Fluorescent Antibody, IFA*) que consiste en una lámina con la muestra del paciente previamente fijada, a la cual se aplica un anticuerpo específico. Luego de un período de incubación y de varios procesos de lavado, se aplica un anticuerpo

FIGURA 13. PRUEBA DE AGLUTINACIÓN CON PARTÍCULAS DE LÁTEX



FIGURA 14. PRUEBA DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA O DE ANTICUERPO FLUORESCENTE DIRECTO

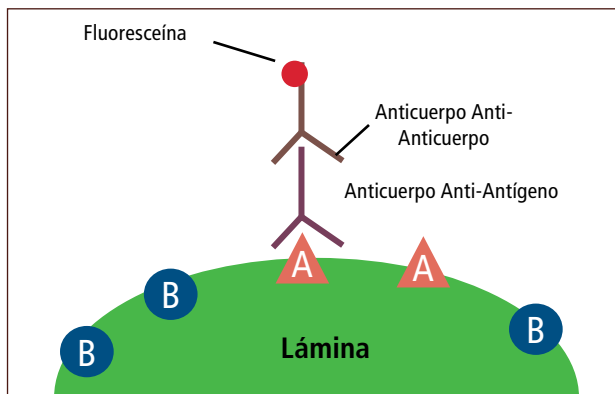


Modificación de Koivunen M. and Krogsrud R. *Principles of Immunochemical Techniques Used in Clinical Laboratories. LabMedicine. 2006; 37 (8): 490-497.*

anti-humano unido a una fluoresceína. Posterior a varios procesos de lavado, el complejo antígeno-anticuerpo-anti-anticuerpo es detectado mediante microscopía de fluorescencia (figura 15) (2, 14-16).

II. Los métodos basados en ácido nucleico han tenido un gran avance en la última década, apareciendo técnicas altamente sensibles y específicas, capaces de detectar y cuantificar pequeñas cantidades de ADN (Ácido Desoxirribonucleico) o ARN (Ácido Ribonucleico) de microorganismos no cultivables *in vitro* o desde un microorganismo aislado desde un cultivo. Este avance también ha permitido estudiar los mecanismos de resistencia bacteriana y desarrollar la epidemiología molecular (18, 19). Existen actualmente numerosas variantes de técnicas para amplificar, detectar y secuenciar los ácidos nucleicos. La técnica más utilizada en microbiología para realizar la amplificación de ácidos nucleicos es la Reacción de Polimerasa en Cadena (RPC) en combinación con un variado número

FIGURA 15. RUEBA DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA O DE ANTICUERPO FLUORESCENTE INDIRECTO



Modificación de Koivunen M. and Krogsrud R. *Principles of Immunochemical Techniques Used in Clinical Laboratories. LabMedicine. 2006; 37 (8): 490-497.*

de técnicas para detectar esta amplificación, tales como la RPC convencional (detección de la amplificación una vez finalizada la RPC, en un gel de agarosa con un intercalante inespecífico fluorescente) y la RPC en tiempo real (identificación inmediata de la amplificación, principalmente a través de hibridación con sondas marcadas con un fluorocromo y posterior lectura de la fluorescencia emitida por la sonda, en el equipo de amplificación). Se obtienen resultados dentro de 30 minutos a dos horas (14, 15, 18, 19).

La secuenciación de productos de RPC, permite la identificación de bacterias a través de la comparación del resultado de la secuenciación con secuencias ya conocidas en bases de datos. Una de las técnicas más utilizadas para este fin, es la secuenciación del ARN ribosomal 16S, la cual permite detectar e identificar microorganismos no cultivables, fastidiosos o de lento crecimiento (20).

La epidemiología molecular consiste en el estudio de la diseminación de un microorganismo entre pacientes, personal de salud y el entorno ambiental (brote), a través de la comparación de genomas de un microorganismo aislado desde diferentes sitios, mediante múltiples tecnologías tales como, la Electroforesis de Campo Pulsado (PFGE) y el *Multilocus Sequence Typing* (MLST) (17).

III. La espectrometría de masa es una metodología recientemente incorporada al diagnóstico microbiológico. Ésta permite una rápida detección (pocos minutos) de un microorganismo aislado desde un cultivo (18, 21) a través del análisis de sus proteínas y posterior búsqueda y comparación de su espectro de proteínas en una base de datos, donde se identifica el microorganismo a nivel de género y especie. Recientes estudios han probado utilizar esta metodología directamente desde la muestra con resultados promisorios (21).

2. Diagnóstico microbiológico indirecto

El diagnóstico microbiológico indirecto o estudio serológico permite detectar indirectamente un agente patógeno a través de los anticuerpos específicos producidos por el hospedero frente a dicho patógeno. Además permite diferenciar una infección primaria de una reinfección o infección crónica, debido a que la respuesta serológica en cada una de estas situaciones es diferente. Las técnicas empleadas para la detección de anticuerpos utilizan antígenos conocidos, que se unirán de forma específica a los anticuerpos presentes en la muestra del paciente. Los laboratorios de microbiología utilizan principalmente las técnicas de ELISA, inmunofluorescencia indirecta y de floculación (7, 15, 22). La técnica de floculación es utilizada para realizar las pruebas de VDRL y RPR, para diagnosticar infección por *Treponema pallidum*, una bacteria que no es cultivable. El VDRL detecta el anticuerpo anti-*T. pallidum*, a través de un

antígeno constituido por la mezcla de cardiopina, lecitina y colesterol; que comienza a aglutinar o agregarse en presencia del anticuerpo anti-*T. pallidum*. El RPR es una modificación de la prueba de VDRL, en la cual, a la mezcla antigénica se adicionan partículas de carbón, permitiendo visualizar la reacción de floculación sin necesidad de utilizar microscopía (15, 23).

ETAPA POST-ANALÍTICA: REPORTE DE RESULTADOS

En esta etapa los resultados obtenidos por el laboratorio de microbiología son transferidos al sistema informático, emitiéndose un informe final, el cual debe estar rápidamente disponible para ser visualizado por el personal de las diferentes áreas del laboratorio clínico y por el médico tratante. Se debe asegurar la confidencialidad de los datos del paciente a través de políticas institucionales (11).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raoult D., Fournier P, Drancourt M. What does the future hold for clinical microbiology? *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(2):151-159.
2. Washington J., Principles of Diagnosis, Baron S., Medical Microbiology, 4th edition, Galveston (Texas), University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996: Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7627/>.
3. Baron E., Miller M., Weinstein M., et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis.* 2013;57(4):e22-e121.
4. Murray P., and Tenenbaum F., The Clinician and the Microbiology Laboratory. Mandell D., Bennett J., Dolin R., 7th Edition, United States, Elsevier, 2010: 233-276
5. Kalenik S., Budimir A. The role of the microbiology laboratory in healthcare-associated infection prevention. *Int J Infect Control.* 2009; 5:1-6.
6. Cantón R. Role of the microbiology laboratory in infectious disease surveillance, alert and response. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 3-8.
7. Montiel F. y Guzmán A. Laboratorio de Microbiología Clínica. Diagnóstico de las Enfermedades Infecciosas. Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. 1997;26:140-145.
8. Faoagali J. 'Swabs' then and now: cotton to flocced nylon. *Microbiology Australia.* 2010; 3:133 - 136.
9. Scansen K., Bonsu B., Stoner E., et al. Comparison of Polyurethane Foam to Nylon Flocced Swabs for Collection of Secretions from the Anterior Nares in Performance of a Rapid Influenza Virus Antigen Test in a Pediatric Emergency Department. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (3): 852-856.
10. Isenberg H., Specimen, Collection, Transport and Acceptability. Isenberg H., Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2th Edition, United States, ASM Press 2004:2.1.1-2.1.25.
11. Washington C., Allen S., Janda W., et al., Introduction to Microbiology: Part I, Washington C., Allen S., Janda W., et al., Koneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology, 6th Edition, United States, Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1-61.
12. Levinson W., Laboratory Diagnosis, Levinson W., Review of Medical Microbiology and Immunology, 20th Edition, United States, Mc Graw Hill, 2012: 61-68.
13. York M., Aerobic Bacteriology, Isenberg H., Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2th Edition, United States, ASM Press 2004:3.1.1-3.6.5.
14. Washington C., Allen S., Janda W., et al., Antimicrobial Susceptibility Testing, Washington C., Allen S., Janda W., et al., Koneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology, 6th Edition, United States, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 946-996.
15. Levinson W., Antimicrobial Drugs: Resistance, Levinson W., Review of Medical Microbiology and Immunology, 20th Edition, United States, Mc Graw Hill, 2012: 86-94.
16. Koivunen M. and Krogsrud R. Principles of Immunochemical Techniques Used in Clinical Laboratories. *LabMedicine.* 2006; 37 (8): 490-497.
17. Paek S., Lee S., Cho J. and Kim Y. Development of Rapid One-Step Immunochromatographic Assay. *Methods.* 2000; 22 (1):53-60.
18. Newton D. and Weekley S. Enhancing the Function of Clinical Microbiology Laboratories: Can We Navigate the Road Less Traveled? *J Clin Microbiol* 2011; 49 (9): 572-576.
19. Millar B., Xu J., and Moore J. Molecular Diagnostics of Medically Important Bacterial Infections. *Curr Issues Mol Biol.* 2007;9(1):21-39.
20. Van Leeuwen W. Molecular Diagnostics in Clinical Microbiology. *Iran.J.Microbiol.* 2009;1 (2):5-20.
21. Emonet S., Shah H., Cherkaoui A., and Schrenzel J. Application and use of various mass spectrometry methods in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1604-1613.
22. Washington C., Allen S., Janda W., et al., Laboratory Diagnosis by Immunologic Methods, Washington C., Allen S., Janda W., et al., Koneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology, 6th Edition, United States, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 112-125.
23. Walker A. Rapid plasma reagin (RPR) card test A screening method for treponemal disease. *Br J Vener Dis.* 1971 August; 47 (4): 259-262.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Caristop®

Asociación Odontológica de Chile
Profesionalmente Recomendado

Caristop Revelador DUAL TONE

Caristop 0,2%
Caristop 0,05%
Caristop 0,01%

Caristop
Caristop 5000
Caristop Sensitive

Caristop®
Nº 1
Recetada por
Odontólogos

ORALGENE®

Asociación Odontológica de Chile
Profesionalmente Recomendado

OralGene
Clorhexidina
Nº 1
Recetada por
Odontólogos

OralGene 0,12%
OralGene 0,12%
OralGene 0,12%

OralGene Gel
OralGene Gel

OralGene
Clorhexidina Cloruro
0,12%
Solución Antiséptica
3,8 Litros
MAVER

VENTA EXCLUSIVA
EN DISTRIBUIDORES

CLAN DENT
Fono: 26719562

EXPRESS DENT
Soluciones en Itismos Dentales
Fono: 26766100

MayorDent
Fono: 23610100

MAVER PHARMA®

CARIES TEMPRANA DE INFANCIA: ¿ENFERMEDAD INFECCIOSA?

EARLY CHILDHOOD CARIES: INFECTION DISEASE?

DRA. SANDRA ROJAS F. (1), DRA. SONIA ECHEVERRÍA L. (2)

1. Departamento de Odontología, Odontopediatría. Clínica Las Condes
2. Profesor Invitado Facultad de Odontología Universidad de Chile

Email: srojasf12@gmail.com

RESUMEN

La caries dental es una de las enfermedades más comunes en la infancia y las personas continúan siendo susceptible a través de la vida. Aunque actualmente puede ser detenida y potencialmente revertida en etapas tempranas, no es autolimitada, progresa en forma crónica si no existe un cuidado y control de los factores que la producen, llegando a la destrucción de dientes, dolor, alteraciones funcionales, sistémicas y consecuencias en la calidad de vida de las personas. La caries temprana de infancia, de inicio precoz en niños, es causada en forma frecuente por hábitos alimenticios inapropiados y la adquisición temprana de microorganismos como *Streptococcus mutans*. Se ha sugerido una transmisión vertical de madre a hijo como la vía principal de adquisición de *Streptococcus mutans*, y también se ha demostrado en la literatura, que existiría una transmisión horizontal entre niños y sus cuidadores, compañeros de jardín infantil y colegios. Por esta razón durante muchos años se ha definido la enfermedad caries como infecciosa y transmisible. Nuevos avances en técnicas moleculares han dado evidencia acerca de la microflora autóctona y cómo la placa dental o biofilm funciona como un sistema ecológico dinámico y complejo. Existe evidencia que la caries dental no es una enfermedad infecciosa clásica, como se creía hace unos años, por el contrario, esta enfermedad es el resultado de un cambio ecológico en la biopelícula adquirida en la superficie dental. Además la transmisión de *Streptococcus mutans* de la madre hacia el hijo no implica que la enfermedad se desarrolle, por el contrario, la caries dental hoy se describe como una enfermedad común, compleja y multifactorial, donde interactúan varios factores de riesgo, entre los más destacados conductuales, ambientales y genéticos.

Palabras clave: Caries temprana de infancia, *Streptococcus mutans*, transmisión vertical.

SUMMARY

The dental caries is one of the most common diseases in childhood and people remain susceptible through life. Even though this disease can be arrested and potentially reverse in early stages, it is not self-limiting, and progresses chronically if the causal factors are not controlled. It can even cause tooth destruction, pain, functional and systemic disorders and can affect the quality of life. The early childhood caries is frequently caused for unsuitable eating habits and the early acquisition of microorganisms such as *Mutans streptococci*. It has been suggested a vertical transmission from mother to child as the main way of acquisition of *S. mutans*, and has also been shown in the literature, that there would be an horizontal transmission between children and their caregivers, kindergarten and schools partners. For this reason for many years caries has been described as infectious and transmissible.

New advances in molecular techniques have provided evidence of the native microflora as dental plaque or biofilm functions as a complex and dynamic ecologic system. There is evidence that dental caries is not a classical infectious disease, as was thought a few years ago, however, this disease is the result of an ecological change in the acquired biofilm from dental surface. Vertical transmission does not mean that the disease develops, on the contrary, dental caries is described today as a common, complex and multifactorial disease, where multiple risks factors interact, where behavioral, environmental and genetic factors are the most predominant.

Key words: Early Childhood caries, *Mutans streptococci*, dental caries, vertical transmission.

INTRODUCCIÓN

La Caries dental sigue siendo una de las patologías orales que afecta a la mayoría de la población humana, tanto en niños como en adultos, a nivel mundial.

En Chile las últimas cifras entregadas por el Ministerio de Salud (MINSAL) sobre el diagnóstico de salud bucal de la población infantil indican que el 16,8% y el 49,6% de los niños de 2 y 4 años de edad respectivamente, padecen caries dental, existiendo un aumento de la prevalencia de caries directamente proporcional a la edad, observándose diferencias significativas entre los distintos niveles socioeconómicos, siendo el nivel socioeconómico bajo el más afectado (1,2).

La Asociación Americana de Pediatría Dental adoptó el término de "Caries Temprana de la Infancia" (CTI) para denominar a una modalidad de caries específica de la dentición temporal, que afecta a infantes y niños en edad preescolar y que se desarrolla inmediatamente después de erupcionados los primeros dientes. Ésta se caracteriza por presentar lesiones iniciales en superficie lisa en incisivos superiores primarios, progresa afectando superficies oclusales de primeros molares primarios y puede propagarse comprometiendo a todos los dientes deciduos (3).

La consecuencia inmediata más común de la progresión de esta enfermedad es el dolor, el cual puede afectar las actividades cotidianas del niño. Los infantes afectados por CTI pueden experimentar alteraciones del sueño y dificultades para comer (4), lo que produce un retraso en el desarrollo físico del niño, manifestándose como bajo en peso y talla para su edad (5). La CTI también causa ausentismo escolar y disminución de las capacidades cognitivas. Derivada de estos problemas de salud existe una disminución de la calidad de vida de aquellos niños que la padecen (7).

La CTI se ha descrito como una patología dieto-bacteriana resultante de las interacciones a través del tiempo entre un huésped susceptible (diente), una dieta rica en carbohidratos y bacterias cariogénicas de la placa bacteriana, variando en extensión y severidad debido a influencias genéticas, culturales y socioeconómicas (6).

La placa dental ha sido definida como una comunidad microbiana que se encuentra sobre la superficie dental, formando una biopelícula embebida en una matriz de polímero de origen bacteriano (8). De este conglomerado bacteriano el *Streptococcus mutans* (*S.mutans*) es el microorganismo más asociado al proceso de caries dental, ya que pueden metabolizar los hidratos de carbono de la dieta, generando ácidos que desmineralizan el esmalte y la dentina. Su capacidad para sintetizar glucanos extracelulares le confiere además una gran virulencia ya que aglutina a las bacterias de la placa, promueve la colonización en la superficie dental y cambia las propiedades de difusión de la matriz de la placa, siendo su presencia clave para entender esta patología en niños preescolares (9).

El recuento de *S.mutans* puede llegar a ser muy elevado en placa bacteriana obtenida de lesiones de CTI sin embargo, estos microorganismos pare-

cen tener una presencia reducida en placa de niños libres de caries (10).

Cuando se realizan recuentos de *S.mutans* en saliva de lactantes y preescolares con Caries Temprana de la Infancia, los niveles son más elevados y suelen tener mayor diversidad genética en sus SM que en niños sanos (10,15).

Gracias a los avances en genética molecular se han revelado nuevos niveles de complejidad en la microflora cariogénica, como también en la naturaleza de las distintas especies bacterianas de la placa (12,13). Estos avances han conducido a un replanteamiento sobre la naturaleza infecciosa y transmisible de esta enfermedad (13).

Por lo tanto, cabe preguntarse hoy: ¿Es la Caries Temprana de la Infancia una enfermedad infecciosa y transmisible clásica, como se pensaba hasta hace pocos años?

El presente trabajo tiene como objetivo dar respuesta a esta pregunta, con el fin de tener una mejor comprensión de esta enfermedad, para establecer estrategias preventivas y reducir su prevalencia.

FACTORES MICROBIOLÓGICOS ASOCIADOS A CARIES TEMPRANA DE INFANCIA

En el proceso de caries, la placa dental o *biofilm* es un microsistema de bacterias que tiene características fisiológicas como capacidad de adherencia, acidúrica y resistencia a niveles de pH bajos (10). El *biofilm* ha sido descrito como un ecosistema oral dinámico, de gran complejidad y que está formado por especies microbianas que forman comunidades, las cuales se establecen en diferentes micro-nichos, con funciones metabólicas y comunicación intra e inter especies e interacción específica de célula a célula. Aunque la Placa dental ha sido investigada por más de 100 años, la visión de *biofilm* y ecosistema es relativamente nueva (19).

Los microorganismos más asociados con el proceso de inicio de desarrollo de lesiones de caries es el grupo de *S.mutans*, capaz de inducir la formación de caries en animales alimentados con dieta rica en sacarosa, considerados los mayores patógenos en la iniciación y progresión de la caries dental (11,15).

Los *S.mutans*, junto a otros microorganismos como lactobacilos, presentan un nivel muy elevado de aciduria y acidogenicidad en medio ácido, en comparación con el resto de microorganismos del *biofilm*. Su capacidad de sintetizar glucanos extracelulares les confiere además gran virulencia, ya que aglutinan a las bacterias de la placa, promueven la colonización en la superficie dental y cambian las propiedades de difusión de la matriz de la placa (9).

S.mutans son bacterias con diversidad genética, antigénica y bioquímica, que comparten ciertos rasgos fenotípicos como fermentación de manitol y sorbitol, producción de glucanos extracelulares a partir de sacarosa, lo cual es central para la adherencia a la estructura dental

como también para la adherencia de otras bacterias (11, 16).

La capacidad para adherirse y acumularse en la superficie del huésped es el mayor factor de virulencia en la colonización del *S.mutans* (17). A la luz de esto, juegan un rol importante tres grupos de antígenos asociados a la superficie celular de estos microorganismos y que han sido estudiados: antígenos I/II, glicosiltransferasas (GtfB, GtfC, GtfD) y la proteína adhesiva glucano (GbpA, GbpB, GbpC) (18).

El grupo de *Streptococcus*, incluye a las siguientes especies: *S.mutans*, *S.sobrinus*, *S.cricetus*, *S.rattus*, *S.downei*, *S.macacae* y *S.ferus*. La primera diferenciación de las distintas cepas se efectuó a partir de su perfil de producción de bacteriocinas; posteriormente se encontró que existían ocho grupos serológicos. Los dos grandes subgrupos de *S.mutans* presentan respectivamente los serotipos *c/eff* (correspondiente a *S.mutans*) y *d/g* (*S.sobrinus*). Los *S.mutans* predominantes en la boca de la mayoría de los sujetos corresponden al *S.mutans*, mientras que el *S.sobrinus* aparece en menos individuos y en cantidades menores, en la mayoría de los casos asociado con *S.mutans*. El serotipo *c* es el más frecuente en la colonización inicial, la cual se produce en función de características particulares de la saliva de cada individuo (20).

El *S.mutans* es la especie más vinculada con la caries dental. La cariogenicidad asociada al *S.sobrinus* no está todavía muy clara: algunos estudios no encuentran valores elevados para esta especie y otros una mayor asociación de prevalencia de caries y riesgo de futura patología con *S.sobrinus* que con *S.mutans* (21).

En general, en una misma persona los serotipos se mantienen a lo largo del tiempo, aunque también se ha informado que los niños pueden modificar su distribución de serotipos de *S.mutans* adquiriendo o perdiendo serotipos, estableciéndose patrones de "ganancia y pérdida de genotipos" (22).

El recuento de *S.mutans* puede llegar a ser muy elevado en placa bacteriana obtenida de lesiones de Caries Temprana de la Infancia sin embargo, este grupo de microorganismos parece tener una presencia reducida en placa de niños libres de caries. Los recuentos de *S.mutans* en saliva de lactantes y preescolares con caries, son más elevados que en niños sanos sin embargo, no tan altos en niños mayores con alto riesgo de caries. Por otra parte, se ha observado una mayor diversidad genética en *S.mutans* en niños con Caries Temprana de la Infancia (9, 15).

Adquisición, Colonización inicial y Transmisión de *Streptococcus mutans*

Los factores que pueden intervenir en la adquisición de *S.mutans* en la boca de niños, han sido muy estudiados pero sigue sin estar claramente definidos, como también resultan controvertidos los períodos de colonización inicial.

El primer intento para investigar la posibilidad de transmisión de *S.mutans* de persona a persona fue hecha por Jordan y colaboradores en 1972 y desde madre a hijo por Jordan en 1975 (23) desde esos primeros

estudios hasta 2006, se han publicado 46 estudios que han evaluado el rol de los primeros cuidadores en la colonización de *S.mutans* en niños preescolares y el efecto de la intervención microbiológica en la transmisión de *S.mutans* de los cuidadores a sus niños (20).

La colonización de *S.mutans* a una edad temprana es un importante factor de riesgo para iniciar y desarrollar caries dental en niños (24 -25). Hasta hoy se cree que la colonización temprana de *S.mutans* en la cavidad oral ocurre por la transmisión de esos microorganismos desde los primeros cuidadores a sus niños (26).

La transmisión y el mecanismo exacto no está claro aún, pero ha sido sugerido en la literatura, el contacto íntimo de madre-hijo, compartir alimentos o utensilios y la inmunología, como factores que contribuirían a la transmisión bacteriana. También ha sido asociado con altos niveles de *S.mutans* de madres con lesiones de caries abiertas, cuidadores de niños con pobre higiene oral, bajo nivel socioeconómico y frecuente consumo de alimentos en base a sacarosa (27).

Hubo gran interés en décadas pasadas en determinar cómo los niños son colonizados y si esta colonización puede ser retrasada para reducir el riesgo de caries en la infancia.

La colonización inicial por *S.mutans* en la cavidad oral de niños, es más tardía que otros *Streptococcus* como *salivarius* o *sanguis*, probablemente debido a las diferencias en los lugares donde colonizan (29), pueden entrar en contacto con la cavidad oral de niños de manera muy precoz antes de la erupción dentaria. Algunos autores han detectado estos microorganismos en boca de niños predestados (9), aunque en pequeña cantidad, lo que podría corresponder a una contaminación ocasional y no a una colonización real. Sin embargo, los *S.mutans* necesitan de superficies dentarias en boca para su colonización, y los niveles de colonización aumentan en relación con el número de superficies dentarias presentes; en especial, la erupción de los molares primarios, con fosas, fisuras y zonas de contacto entre los dientes. No es frecuente detectar *S.mutans* en niños sin dientes y no aparecen estos microorganismos antes que completen su erupción todos los incisivos primarios (28).

Tradicionalmente se ha establecido que la primera colonización sería alrededor de los dos años de edad, coincidiendo con la erupción de los primeros molares primarios. Algunos autores han definido una "ventana de infectividad" para *S.mutans*, entre 19 y 31 meses de edad después de la cual sería más difícil la colonización. Una vez terminada la erupción de dientes primarios, los *S.mutans* tendrían que competir con otras bacterias ya establecidas en la superficie de los dientes (21). Otros estudios han descrito colonización de *S.mutans* en niños después de los 5 años de edad, encontrando menores recuentos de microorganismos y menor cantidad de lesiones de caries en dentición primaria y permanente, que en niños infectados más precozmente. Se ha publicado en la literatura una segunda "ventana de infectividad" en niños entre 6 y 12 años, aunque otros autores no encuentran un período tan claramente definido (28).

Lactobacillus spp:

Otra de las especies que han estado implicadas en la patogénesis de la caries dental son *Lactobacillus spp*. Se ha encontrado que la cantidad de lactobacilos es significativamente elevada en niños con caries, comparado con niños libres de caries. Debido a que no se adhiere fuertemente a la superficie dentaria, el lactobacilo ha sido tradicionalmente asociado con caries de fosas y fisuras o como un invasor secundario en cavidades abiertas (29).

Filoche y colaboradores (19) mostraron que el crecimiento de *S.mutans* es promovido por lactobacilos en el *biofilm*, sugiriendo que este microorganismo probablemente influya en la colonización de *S.mutans* en la cavidad oral. Se plantea como hipótesis que ambos, *Lactobacillus* y *S.mutans* pueden colonizar la boca en edades donde no hay presencia de dientes y que la presencia de lactobacilos en la boca de infantes sin piezas dentarias promueve la colonización de *S.mutans*. La colonización temprana de la mucosa por especies de lactobacilos puede proveer un mecanismo para la colonización de *S.mutans* a través de co-agregación u otros tipos de interacciones con estas bacterias, antes de la erupción dentaria (29).

Para que *S.mutans* y *Lactobacillus* colonicen la boca, la carga bacteriana inicial debe ser lo suficientemente grande y el ambiente oral adecuado para su crecimiento (bacterias acidogénicas). Altos niveles de bacterias orales maternas aumentan la posibilidad de una inoculación exitosa en la boca del niño por contacto directo e íntimo, como durante la alimentación con lactancia materna, compartir utensilios y probar alimentos. En general, una alta colonización por lactobacilos en la cavidad oral parece estar relacionada con un elevado consumo de carbohidratos, y la combinación de *S.mutans* y *Lactobacillus* está asociada a un alto riesgo de caries en la población infantil (29,30).

Tipos de Transmisión de *Streptococcus mutans*:**• Transmisión Vertical**

La transmisión de microorganismos desde la saliva de la madre al niño, fue sugerida por primera vez en 1975 por Berkowitz y Jordan, quienes usaron el método de tipificación de la mutacina para demostrar que los microorganismos de las muestras tomadas desde la boca de los niños, eran idénticos a los encontrados en la boca de sus madres. En 1985, Berkowitz y colaboradores trabajaron comparando la producción de bacteriocina por *S.mutans*, aislado de la boca de 20 pares de madres e hijos y concluyeron que la correspondencia de los microorganismos era estadísticamente significativa. Davey y Rogers en 1984 examinaron muestras de placa bacteriana en 10 familias y 5 de ellas fueron reexaminadas 6 meses más tarde, usando métodos bioquímicos y tipificación de bacteriocina, corroboraron que la madre es la mayor fuente de infección dental por *S.mutans* en niños pequeños. En este trabajo, el padre no compartía las cepas del microorganismo con otros miembros de la familia (32).

Una de las razones por las cuales el padre no es considerado dentro de la vía de transmisión vertical, y que refuerza la mayor posibilidad de transmisión desde la madre, es el traspaso de anticuerpos contra

S.mutans en la placenta y leche materna, que originan una similitud importante en la inmunidad de las mucosas orales entre madres e hijos, dándoles por lo tanto mayor ventaja en la transmisión a los microorganismos que colonizan a la madre (31).

En 1988 Caufield y colaboradores, usando un marcador de genotipo del *S.mutans*, demostraron una alta correspondencia entre las cepas de microorganismos de la saliva de la madre y sus hijos, así como también al interior de los diferentes grupos raciales, sugiriendo una transmisión vertical de las bacterias en las poblaciones humanas. Encontró niveles de *S.mutans* similares entre madres e hijos, demostrando una relación cuantitativa en cada pareja (32).

En los años 90 fueron desarrolladas técnicas genéticas moleculares que diferenciaron *S.mutans* basados en las características genotípicas de muestras individuales de ADN. Esas técnicas identificaron diversos genotipos de cadenas de *S.mutans* dentro del mismo serotipo o entre *S.mutans* aislados, llevando el mismo tipo de bacteriocinas (33-34)

Sin embargo, el uso de bacteriocinas o tipificación serológica para determinar la fidelidad de la transmisión desde los cuidadores principales a sus niños presentaba falta de sensibilidad y de seguridad.

Actualmente han sido desarrollados métodos de caracterización molecular siendo la herramienta más importante para el estudio de transmisión y colonización de *S.mutans*. Los análisis genéticos de ADN genómicos de *S.mutans* incluyen ribotipificación y *fingerprinting* mediante ensayo de digestión de enzima endonucleasa específica. Una reacción de PCR con selección randomizada de ADN primer ha sido suficiente para examinar la similaridad de *S.mutans* aislados entre miembros familiares (35, 36).

Se ha demostrado que patrones de *fingerprint* generados por PCR son capaces de detectar polimorfismo entre diferentes cadenas aisladas de *S.mutans* y comprobar la relación de *S.mutans* y análisis epidemiológicos.

La aplicación de genotipos sugiere que la madre es la primera fuente de transmisión de *S.mutans* a sus hijos y que la saliva puede ser el vehículo principal por el cual puede ocurrir la transmisión (37).

Aunque el número de binomios madres e hijos en algunos estudios es pequeño, el porcentaje de niños con al menos una cadena idéntica de *S.mutans* es generalmente sobre 50% (38).

En humanos se considera que la principal vía de adquisición temprana de *S.mutans* es la transmisión vertical de madre a hijo (9,21,22,28,31,32,40). Este tipo de transmisión es considerada como el agente etiológico primario de caries en humanos. Niños de madres con altas concentraciones de este microorganismo en saliva, mayor a 10⁵ Unidades Formadoras de Colonias UFC (23), adquieren antes y un número mayor de *S.mutans*, que aquellos niños de madres con bajos niveles (22).

Factores condicionantes de la Transmisión Vertical

La colonización exitosa de *S.mutans* en niños, puede estar relacionada a diversos factores que incluyen: magnitud de la inoculación, frecuencia de inoculaciones en bajas dosis y una dosis mínima de infectividad (9,39).

La transmisión vertical de *S.mutans* y la fidelidad con la que ésta se produce puede ser modificada también por factores como grupo racial, frecuencia de consumo de carbohidratos (31), especialmente alimentos de consistencia adhesiva y bebidas azucaradas, el uso de chupetes, maderas, compartir utensilios y, en general, las condiciones de vida y estilos de crianza (20, 31). El nivel socioeconómico bajo es considerado como otro factor de riesgo de colonización en niños (20).

Estudios recientes incluyen factores neonatales que aumentarían el riesgo de adquisición temprana de *S.mutans* por esta vía. Niños nacidos por cesárea lo adquieren más temprano que aquellos nacidos por parto vaginal. La hipótesis de investigadores se basa en que el parto espontáneo, debido a la exposición bacteriana, podría exponer a los recién nacidos a una protección temprana en contra de la colonización del *S.mutans*, siendo afectado el patrón de adquisición bacteriana. Los niños nacidos por cesárea nacen en un ambiente más aséptico, resultando un ambiente microbiológico atípico que puede aumentar la susceptibilidad a una colonización temprana (9,39).

Además se agrega que niños alimentados con lactancia materna, adquieren el *S.mutans* con mayor facilidad que niños no amamantados, esto debido al contacto íntimo y cercano con madres con altos niveles de este microorganismo en saliva (20).

Las medidas preventivas destinadas a reducir la carga bacteriana materna y retrasar la transmisión vertical de *S.mutans* se han aplicado con distintos grados de éxito (40).

Se ha demostrado que es posible permanecer libre de *S.mutans* en la adultez si no se produce la colonización a edad temprana, disminuyendo la posibilidad del desarrollo de lesiones cariosas. Estrategias para la prevención de caries dental en edades tempranas deberían, por lo tanto, incluir medidas para prevenir o retrasar la colonización temprana de bacterias cariogénicas.

Niños que no son colonizados o fueron colonizados en etapas posteriores muestran menor prevalencia de caries comparada con los niños colonizados tempranamente (28).

• Transmisión Horizontal:

La transmisión horizontal consiste en la transmisión de microorganismos entre los miembros de un grupo, ya sea compañeros de guardería o familiares, incluso por personas que cuidan por mayor período de tiempo a niños. Estudios recientes indican que la transmisión vertical no es el único vector mediante el cual el *S.mutans* es perpetuado en poblaciones humanas, la presencia de similares genotipos de estos microorganismos

en niños pertenecientes a una misma guardería o en la familia, sugieren fuertemente la presencia de transmisión horizontal (14,39,41,42).

Se ha observado una baja velocidad de transmisión que puede explicarse por el corto tiempo de contacto y el menor contacto íntimo, en este tipo de transmisión (3.)

CONTROVERSIAS ACTUALES

CARIES: ENFERMEDAD INFECCIOSA CLÁSICA Y TRANSMISIBLE

El uso del concepto de enfermedad infecciosa indica que la enfermedad es causada por un microorganismo o agente particular, el cual ha infectado a un organismo. La infección es el resultado de un encuentro entre un agente potencialmente patógeno y un huésped susceptible.

Por aproximadamente 50 años, la caries dental ha sido definida como una enfermedad infecciosa y transmisible, basada en dos premisas:

1) Los microorganismos presentes en la cavidad bucal, no todos son capaces de metabolizar los carbohidratos, por esta razón era lógico mirar hacia patógenos más relacionados con la presencia de caries (*S.mutans* y *Lactobacillus*).

2) Los estudios clásicos de Keyes y Fitzgerald sobre ratas libres de gérmenes, que desarrollaron caries cuando fueron inoculadas dentro de la boca con cultivos puros de *S.mutans* y alimentados con una dieta rica en azúcar, desarrollaron caries porque tuvieron el sustrato y la bacteria correcta para que desarrollara altos niveles de ácidos, lo que condujo a establecer esta enfermedad.

Por otro lado en los últimos años las investigaciones han establecido que la relación entre *S.mutans* y caries dental no es absoluta. Se ha estudiado que recuentos altos de *S.mutans* pueden persistir sobre las superficies dentales sin desarrollar caries, mientras que, en otros casos, la enfermedad se desarrollará aún en ausencia de estos microorganismos (15) y que serían otras especies de *Streptococcus* las que estarían ocasionalmente involucradas en el inicio de la caries dental.

Se ha demostrado que bacterias acidogénicas y acidúricas que no pertenecen al grupo *Mutans* (*S.gordinii*, *S.Oralis*, *S.mitis* y *S.Anginosus*) y algunas especies de Actinomyces, podrían ser responsables del inicio de lesiones de caries (43).

Los análisis moleculares han contribuido en el nuevo conocimiento de la microflora oral; los niveles de *S.mutans* en saliva no pueden predecir el incremento de futuras lesiones de caries en niños así como el número de *S.mutans* o *Lactobacillus* presentes en placa no explica la variación de la experiencia de caries (41).

Todas estas observaciones han llevado a reconsiderar el papel del *S.mutans* como agente infeccioso específico en el inicio de la caries dental y por el contrario, el sobre crecimiento de este microorganismo debe explicarse por una perturbación de la homeostasis de la biopelícula

dental (*biofilm*) Si el equilibrio de la microflora oral residente se pierde, puede ocurrir una infección por microorganismos que provienen del huésped, lo que se ha conocido como "Hipótesis de la placa ecológica" propuesta por Marsh (8). En esta hipótesis se plantea que la enfermedad vendría a ser el resultado de cambios ocurridos en el equilibrio de la microflora residente en la placa, como consecuencia de la modificación de las condiciones medioambientales locales (44).

La cavidad oral es un sistema ecológico complejo debido a sus características anatómicas, fisiológicas y a la variedad de las poblaciones microbianas. Se han llegado a identificar más de 700 especies bacterianas en la cavidad oral consideradas como bacterias autóctonas en relación al huésped en el ser humano. Sin embargo, estas especies autóctonas, en relación al huésped, están entre la simbiosis y la patogenicidad. La patogenicidad de un agente microbiano es la habilidad de este en causar la enfermedad.

La flora oral autóctona por lo general protege al individuo contra la enfermedad, sin embargo, esta puede convertirse en patógena, cuando los microorganismos por cambios en el medio ambiente proliferan exageradamente causando patología como la caries dental, sin comprometer la supervivencia del huésped (29).

Este fenómeno dual y reversible es un proceso de cambio que ocurre dentro de las poblaciones microbianas heterogéneas que se encuentran dentro de la biopelícula, cambio dinámico que es esencial para desarrollar una enfermedad infecciosa endógena como es la caries dental, producto de una microflora parasitaria (simbiosis parasítica) o que se mantenga un estado de salud dado por una microflora mutualista (8, 20).

Por lo tanto hoy en día se reconoce que la caries dental no sería una enfermedad infecciosa transmisible, sino una enfermedad infecciosa endógena, resultado del desequilibrio de la microflora autóctona producto de las alteraciones del ambiente local, lo cual conduce al incremento de microorganismos patógenos.

En cuanto a la transmisibilidad, la caries dental no podría ser considerada transmisible en el sentido tradicional como otras enfermedades infecciosas que se presentan en los niños. En la caries dental las

bacterias asociadas con esta enfermedad junto a otros microorganismos autóctonos, generalmente se transmite verticalmente de la madre al niño a diferencia de otras enfermedades infecciosas de la niñez, que se transmiten horizontalmente de un individuo infectado a otro no infectado.

Actualmente la literatura odontológica ha demostrado que la colonización de la cavidad oral por microorganismos se produce antes de la dentición decidua, tanto vertical como horizontal.

Una mejor comprensión de la ecología y microbiología de la cavidad oral podría permitir establecer estrategias terapéuticas enfocadas al control del *biofilm* dental más que intentar buscar la eliminación de estos microorganismos lo cual, además, es imposible (44).

Si se tiene en cuenta que los microorganismos orales son permanentes en la cavidad oral, el riesgo de desarrollar caries dental nunca va a ser cero, por lo tanto su control debe hacerse a lo largo de toda la vida si se desea mantener una dentición saludable.

Con los conceptos actuales de caries dental, se hace necesario que el clínico establezca un cambio en la forma de abordar la enfermedad.

La prevención de la CTI debería comenzar en los períodos pre y perinatal, con asesoramiento nutricional y dietético a las madres, especialmente en el tercer trimestre y en el primer año de edad del niño cuando el esmalte de dientes primarios está en período de maduración. Una buena salud oral de los padres, junto con una higiene oral adecuada ayudarán a mantener bajos niveles microbiológicos de *S.mutans* y por lo tanto, habrá un menor riesgo para el desarrollo de CTI.

Los protocolos actuales recomiendan que los padres asistan al odontólogo dentro de los primeros 12 meses de vida del bebé y educar a los padres en prevención de enfermedades dentales, las cuales deben incluir consejos sobre higiene oral, asesoramiento dietético, sobre el amamantamiento y la suspensión adecuada del uso del biberón (45). Por lo tanto, es muy importante que el equipo de salud que atiende a la mujer embarazada y a niños en sus primeros años de vida se incorpore activamente en la prevención y control de la Caries Temprana de Infancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ceballos M, Acevedo C. Diagnóstico en Salud Bucal de niños de 2 y 4 años que asisten a la educación preescolar en la Región Metropolitana http://www.redsalud.gov.cl/archivos/salud_bucal/perfilepidemiologico.pdf.
2. Soto L, Jara G. Diagnóstico en Salud Bucal de los niños de 2 y 4 años de edad que asisten a la educación preescolar en la zona norte y centro del país. <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/9c81093d17385cafe04001011e017763.pdf>.
3. American Academy on Pediatric Dentistry. Policy on Early Childhood Caries

(ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies. *Pediatr Dent*. 2011;30 (7 Suppl):40-3.

4. Acharya S., Tandon S. The effect of early childhood caries on the quality of life of children and their parents. *Contemp Clin Dent* 2011;2(2):98-101.

5. Sheller B., Churchill SS., Williams BJ., Davidson B. Body mass index of children with severe early childhood caries. *Pediatric Dent* 2009; 31 (3): 216-21.

6. Tanzer JM, Livingston J, Thompson AM. The microbiology of primary dental

- caries in humans. *J.Dent Educ.* 2001 Oct;65(10):1028-37.
7. Blumenshine SL., Vann WF, Gizlice Z., Lee JY., Children's school performance :Impact of general and oral health. *J.Public Health Dent* 2008;68(2):82-7.
 8. Marsh, P.D. Dental Plaque a microbial biofilm. *Caries Research* 2004; 38:204-211.
 9. Krzysciak W, Jurczak A, Koscielniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilm. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2013 Oct;24.
 10. Berkowitz R. Mutans streptococci: Acquisitions and transmission *Pediatric Dentistry* 2006; 28:106-109.
 11. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev.* 1986; 50(4):353-380.
 12. Duncan MJ. Genomic of Oral Bacteria. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(3): 175-87.
 13. Russel RR. How has genomics altered our view of caries microbiology? *Caries Res* 2008; 42(5):319-27.
 14. Fejerskov O. Changing paradigms in concept on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Research* 2004 May-Jun; 38(3):182-91.
 15. Mattos – Granner R, Li Y, Caufield P, Duncan M, Smith D. Genotypic Diversity of Mutans Streptococci in Brazilian nursery children suggests horizontal transmission. *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39 (6):2313-2316.
 16. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev.* 1980; 44(2):331–384. [PubMed: 6446023].
 17. Law V, Seow WK, Townsend G. Factors influencing oral colonization of mutans streptococci in young children. *Aust Dent J.* 2007;52:93-100.
 18. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1407–1417.
 19. Filoche S, Wong L, Sissons CH. Oral biofilms: Emerging concepts in microbial ecology. *J.Dent Res* 2010;89 (1):8-18.
 20. Douglass J., Li Y , Tinanoff N. Association of mutans streptococci between caregivers and their children. *Pediatric Dentistry* Sept/Oct 2008;30(5):375-387.
 21. Napimonga M., Höfling J., Kleine M., Kamiya R., Gonçalves R. Transmission, diversity and virulence factors of *Streptococcus mutans* genotypes. *Journal of Oral Science* 2005,47(2):59-64.
 22. Linquist B., Emilson C. Colonization of *Streptococcus* and *St sobrinus* genotypes and caries development in children to mothers harboring both species. *Caries Research* 2004;38:95-103.
 23. Jordan HV, Englander HR, Engler WO, Kulczyk S. Observation on the implantation and transmission of *Streptococcus mutans* in the mouths of infants. *Arch oral Biol* 1975;20: 171-4.
 24. Alaluusua S, Renkonen OV. *Streptococcus mutans* establishment and dental caries experience in children from 2 to 4 years old. *Scand J Dent res* 1983; 91:453-7.
 25. Seki M, Yamashita Y, Torigoe H, Tsuda H, Maeno M. Effect of mixed mutans streptococci colonization on caries development. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21:47-52.
 26. Kohler B, Bratthall D. Intrafamilial levels of *Streptococcus mutans* and some aspects of the bacterial transmission. *Scand J Dent Res* 1978;86:35-42.
 27. Wan Ak, Seow WK, et al A longitudinal study of streptococcus mutans colonization in infants after tooth eruption. *J.Dent Res* 2003;82:504-8.
 28. Caufield P, Dasanayake A., et al Natural history of *Streptococcus sanguinis* in the oral cavity of infants: Evidence for a discrete window of infectivity *Infection and Immunity*, July 2000;40:18-23.
 29. Plonka K, Pukallus et al Mutans streptococci and lactobacilli colonization in pre-dentate children from the neonatal period to seven month of age. *Caries Research* 2012;46:213-220.
 30. Köhler B., Andréen I., Mutans Streptococci and caries prevalence in children after early maternal caries prevention: a follow-up at 19 years of age. *Caries Research* 2012;46:474-80.
 31. Martínez M., Rodríguez A., Study of mutans streptococci strains in mother and child pairs. *Revista Facultad de odontología de Antioquia* 2009; 21(2):177-185.
 32. Palomer L. Caries Dental en el niño: Una enfermedad contagiosa . *Rev Chilena de Pediatría* 2006;77(1):56-60.
 33. Li Y, Caufield P, Emanuelsson I., Thornqvist E. Differentiation of streptococcus mutans and streptococcus sobrinus via genotypic and phenotypic profiles from three different populatios. *Oral microbiol Immunol* 2001;16: 16- 23.
 34. Bekal S., Ali S., Hurtubise Y., Lavoie MC., La Pointe G. Diversity of streptococcus mutans bacteriocins as confirmed by DNA analysing usin specific molecular probes. *Gene* 2002;283:125-31.
 35. Klein MI., Florio FM., Pereira AC., Hofling JF., Gonçalves RB., Longitudinal study of transmission , diversity and stability of streptococcus mutans and st sobrinus genotypes in Brazilian nursery children. *J.Clin Microbiol* 2004;42: 4620-6.
 36. Li Y., Caufield PW., Dasanayake AP., Wiener HW., Vermund SH. Mode of delivery and other maternal factors influence the adquisition of streptococcus mutans in infants. *J Dent Res* 2005;84:806-11.
 37. Wan AK., Seow WK., Purdie DM., et al Oral colonization of streptococcus mutans in six month old pre-dentate infants. *J.Dent Res* 2001;80:2060- 5.
 38. Ersin NK, Kocabas EH ., Alpoz AR, Uzel A. Transmission of streptococcus mutans in a group of Turkish failies . *Oral microbiol Immunol* 2004; 19:408-10.
 39. Kawashita Y., Kitamura M., Saito T. Review article: Early childhood caries. *Int. Journal of Dentistry*, 2011.
 40. Mitchell S., Ruby J., et al Maternal transmisión of streptococci in severe early childhood caries . *Pediatric Dentistry* 2009;31(3) :193-201.
 41. Alves A., Nogueira R., Stipp R., Pampolini F., Moraes A., Gonçalves R., et al. "Prospective study of potencial sources of *Streptococcus mutans* transmission in nursery school children". *Journal of Medical Microbiology* 2009 58: 476-481.
 42. Tedjosasongko U., Kozai K., Initial acquisition and transmission of mutans streptococci in children at day nursery. *J Dent Chid* 2002; 69:284-8.
 43. Parisotto T., King W., Mattos-Granner R. Immunological and microbiologic changes development in Young children. *Caries Research* 2011; 45:377-385.
 44. Pérez-Luyo AG., Es la caries dental una enfermedad infecciosa y transmisible? *Revista estomatologica Herediana* ,2009;19(2):118-124.
 45. Attari N, Roberts F, Restoration of primary teeth affected by Early Childhood Caries . *Eur Paediatric Dent.* 2004 un;5(2):92-7.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.



Única clínica
doblemente acreditada por
Joint Commission.



Vivir más

JUNIO-AGOSTO

2014

CURSOS EN CLINICA LAS CONDES



XIX Curso de
Nefrourología
19 y 20 de Junio de 2014





I Jornadas de Psiquiatría
Manejo de Casos de Alta Complejidad:
Desafíos en la Práctica y los Equipos



6 y 7 junio 2014
AUDITORIO DR. MAURICIO WAINER NORMAN
Lo Fontecilla 441, Las Condes

**Controversias en
Disfunción Eréctil y Enfermedad
de Peyronie**



18 Y 19 JULIO 2014 TEMARIO

**CURSO DE
Pediatria**
21 Y 22 DE AGOSTO 2014

Invitados Extranjeros

- Dr. Kanwaljeet Anand**
Profesor y Jefe del Departamento de Pediatría
Unidad de Medicina del Hospital Children's
Hospital Children's Hospital, Boston - USA
- Dra. Asunción Mejías**
The Research Institute at Massachusetts Children's
Hospital, Cambridge, Boston - USA
- Dr. Mauro Fisberg**
Univ. Centro de Análisis y Apoio Adicional
Universidad Federal de São Paulo, Centro
de Centro de Pesquisas de la Universidad
de Maricá, Secretaría General de Ciencias
Laboratoriales de Investigación
Pediatrica UNIFESP - Brasil



AUDITORIO DR. MAURICIO WAINER NORMAN
Lo Fontecilla 441, Las Condes

Información e inscripciones:
Email: da@clc.cl
Fono: 26103255-26103250-26103151

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



INFUSIÓN DE ANTIBIÓTICOS CONTINUA VERSUS INTERMITENTE PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES AGUDAS GRAVES



JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión: Infusión de antibióticos continua versus intermitente para el tratamiento de las infecciones agudas graves (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 3. Art. No.: CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

RESUMEN

Antecedentes

Para el tratamiento de las infecciones graves se indican antibióticos intravenosos de amplio espectro. Sin embargo, la aparición de infecciones causadas por microorganismos resistentes a múltiples fármacos, junto con una falta de antibióticos nuevos, ha impulsado la investigación de estrategias de dosis alternativas para mejorar la eficacia y la tolerabilidad clínicas.

Para optimizar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos, las infusiones de antibióticos continuas se han comparado con las infusiones tradicionales de antibióticos intermitentes.

Objetivos

Comparar la eficacia clínica y la seguridad de la administración intravenosa continua de los antibióticos según la concentración y el tiempo con la administración tradicional intravenosa intermitente en adultos con infecciones bacterianas agudas graves.

Métodos de búsqueda

En septiembre de 2012 se realizaron búsquedas en las siguientes ba-

ses de datos electrónicas: registro especializado del Grupo Cochrane de Lesiones (Cochrane Injuries Group), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]) (The Cochrane Library), MEDLINE (OvidSP), EMBASE (OvidSP), CINAHL, ISI Web of Science: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), *ISI Web of Science: Conference Proceedings Citation Index-Science* (CPCI-S). También se realizaron búsquedas en las listas de referencia de todos los materiales relevantes, en Internet y en el registro de ensayos www.clinicaltrials.gov de ensayos finalizados y en curso.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios en adultos con una infección bacteriana que requiera antibioticoterapia intravenosa que compararan infusiones de antibióticos continuas versus intermitentes. Los antibióticos se consideraron según el tiempo y la concentración.

Obtención y análisis de los datos

Tres revisores de forma independiente extrajeron los datos de los estudios incluidos. Todos los datos se verificaron de forma cruzada y los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se realizó un análisis por intención de tratar mediante un modelo de efectos aleatorios.

Resultados principales

Cumplieron los criterios de inclusión 29 estudios con un total combinado de más de 1600 pacientes. Se consideró que la mayoría de los estudios incluidos tuvo un riesgo de sesgo incierto o alto con respecto a la generación de la secuencia de asignación al azar, la ocultación de la asignación, el cegamiento, el tratamiento de los datos incompletos de resultado, el informe selectivo de resultados y otras posibles amenazas a la validez.

Se consideró que ningún estudio presentó bajo riesgo de sesgo para todos los ítems de calidad metodológica evaluados. No hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas ($n = 1241$; CR 0,89; IC del 95%: 0,67 a 1,20; $p = 0,45$), la recurrencia de la infección ($n = 398$; CR 1,22; IC del 95%: 0,35 a 4,19; $p = 0,76$), la curación clínica ($n = 975$; CR 1,00; IC del 95%: 0,93 a 1,08; $p = 0,98$) ni la sobreinfección posterior al tratamiento ($n = 813$; CR 1,08; IC del 95%: 0,60 a 1,94; $p = 0,79$). No hubo diferencias en los resultados de seguridad, incluidos los eventos adversos ($n = 575$; CR 1,02; IC del 95%: 0,94 a 1,12; $p = 0,63$), los eventos adversos graves ($n = 871$; CR 1,36; IC del 95%: 0,80 a 2,30; $p = 0,26$) ni los retiros debido a eventos adversos ($n = 871$; CR 2,03; IC del 95%: 0,52 a 7,95; $p = 0,31$). Se observó una diferencia en los análisis de subgrupos de la curación clínica en pacientes con sepsis versus sin sepsis, en los que las infusiones de antibióticos intermitentes favorecieron la curación clínica en los pacientes con sepsis. Sin embargo, este efecto no fue consistente en los análisis de efectos aleatorios y de efectos fijos. No se encontraron diferencias en los análisis de sensibilidad realizados.

Conclusiones de los autores

No hubo diferencias de la mortalidad, la recurrencia de la infección, la curación clínica, la sobreinfección posterior al tratamiento ni en los resultados de seguridad al comparar las infusiones de antibióticos intravenosos continuas con las infusiones tradicionales de antibióticos intermitentes. Sin embargo, los intervalos de confianza amplios indican que no es posible descartar los efectos beneficiosos o perjudiciales de todos los resultados. Por lo tanto, las pruebas actuales no son

suficientes para recomendar la adopción generalizada de la infusión de antibióticos continua en lugar de las infusiones de antibióticos intermitentes. Se necesitan ensayos aleatorios prospectivos grandes adicionales, con un informe consistente y completo de medidas de resultado clínicas, realizados con estudios simultáneos farmacocinéticos y farmacodinámicos en poblaciones especiales para determinar si la adopción de las infusiones de antibióticos continuas se justifica en circunstancias específicas.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Estrategias de dosis alternativas de los antibióticos intravenosos para tratar las infecciones graves

Para tratar las infecciones bacterianas graves se utilizan antibióticos intravenosos (a través de la vena). Actualmente la forma más frecuente de administrar los antibióticos intravenosos es mediante una infusión intermitente, en la cual un antibiótico se infunde al paciente en 30 minutos a una hora, varias veces al día durante el ciclo de tratamiento. Para optimizar la eficacia y la seguridad potencial de estos antibióticos, se han estudiado estrategias de dosis alternativas. Una estrategia propuesta es administrar los antibióticos intravenosos mediante infusiones continuas o prolongadas en tres a 24 horas.

examinaron 29 ensayos aleatorios que incluyeron más de 1600 pacientes para estudiar los efectos de la infusión de antibióticos continua versus la infusión de antibióticos intermitente.

Cuando se consideró la mortalidad, la recurrencia de la infección, la curación clínica, la sobreinfección después del tratamiento y los problemas de seguridad, no hubo diferencias entre las dos estrategias de dosis.

Los revisores concluyeron que, debido a que no hay efectos beneficiosos de las infusiones de antibióticos continuas comparadas con las infusiones intermitentes estándar, no es posible recomendar la adopción generalizada de las infusiones de antibióticos continuas.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA DIARREA ASOCIADA AL *Clostridium difficile* EN ADULTOS Y NIÑOS



JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión: Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 5. Art. No.: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095
Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Los antibióticos son ampliamente prescritos; sin embargo pueden causar trastornos en la flora gastrointestinal que pueden dar lugar a una reducción en la resistencia a los agentes patógenos como el *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Los probióticos son microorganismos vivos y se cree que equilibran la flora gastrointestinal.

Objetivos

Los objetivos primarios fueron evaluar la eficacia y la seguridad de los probióticos en cuanto a la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* (DACD) o la infección por *C. difficile* en adultos y niños.

Métodos de búsqueda

El 21 febrero 2013, se hicieron búsquedas en PubMed (1966-2013), EMBASE (1966-2013), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (*The Cochrane Library* 2013, número 1), CINAHL (1982-2013), AMED (1985-2013) y en ISI Web of Science. Además, se realizó una búsqueda extensiva de la literatura gris, incluido el contacto con representantes de las industrias.

Criterios de selección

Los ensayos controlados aleatorios (placebo, profilaxis alternativa, o control con ningún tratamiento) que investigaban los probióticos (cualquier cepa, cualquier dosis) para la prevención de la DACD, o la infección por *C. difficile* se consideraron para la inclusión.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de forma independiente y por duplicado extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo mediante el uso de formularios de extracción de datos elaborados previamente y puestos a prueba. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante un tercer árbitro. Se solicitó más información de los artículos publicados sólo en forma de resumen mediante contacto con los autores principales. El resultado primario fue la incidencia de DACD. Los resultados secundarios incluyeron la incidencia de infección por *C. difficile*, los eventos adversos, la diarrea asociada a los antibióticos (DAA) y la duración de la estancia hospitalaria. Los resultados dicotómicos (p.ej., incidencia de DACD) se agruparon mediante el uso de un modelo de efectos aleatorios para calcular el riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95% correspondiente (IC del 95%). Los resultados continuos (p.ej., duración de la estancia hospitalaria) se agruparon mediante el uso de un modelo de efectos aleatorios para calcular la diferencia de medias y el IC del 95% correspondiente.

Los análisis de sensibilidad se realizaron para explorar el impacto de los datos faltantes sobre los resultados de la eficacia y la seguridad. Para los análisis de sensibilidad, se asumió que la tasa de eventos para los participantes del grupo de control que presentaban datos faltantes era la misma que la tasa de eventos para los participantes del grupo de control en los que el seguimiento se había realizado de forma exitosa. Para el grupo de probióticos, se calcularon los efectos

mediante el uso de las siguientes razones hipotéticas de las tasas de eventos en los pacientes que presentaron datos faltantes en comparación con los pacientes en los que se realizó el seguimiento de forma exitosa: 1,5:1; 2:1; 3:1; y 5:1. Para explorar las explicaciones posibles en cuanto a la heterogeneidad, se realizaron análisis de subgrupos a priori sobre la especie de probióticos, la dosis, la población de adultos versus pediátrica y el riesgo de sesgo.

La calidad general de las pruebas que apoyaban cada resultado se evaluó mediante los criterios GRADE.

Resultados principales

Se identificó un total de 1871 estudios y 31 (4492 participantes) cumplieron los requisitos de elegibilidad de la revisión. En total, 11 estudios se consideraron en alto riesgo de sesgo, principalmente debido a los datos de resultado faltantes. Un análisis completo de casos (es decir, participantes que finalizaron el estudio) de los ensayos que investigaron la DACD (23 ensayos, 4213 participantes) indica que los probióticos reducen significativamente este riesgo en un 64%. La incidencia de DACD fue de un 2,0% en el grupo de probióticos en comparación con un 5,5% en el grupo de control con placebo o ningún tratamiento (CR 0,36; IC del 95%: 0,26 a 0,51). Dieciséis de 23 ensayos tuvieron datos faltantes de la DACD que variaron de un 5% a un 45%. Se demostró que estos resultados son consistentes a los análisis de sensibilidad de las presuposiciones posibles y las peores presuposiciones posibles con respecto a los datos de resultado faltantes y fueron similares al considerar los ensayos en adultos versus niños, las dosis más bajas versus más altas, las diferentes especies de probióticos, o un riesgo de sesgo mayor versus menor. Se considera que las pruebas en general merecen una confianza moderada en esta reducción amplia del riesgo relativo. Se disminuyó la calidad general de las pruebas sobre la DACD a "moderada" debido a la imprecisión.

Hubo pocos eventos (154) y el tamaño de información óptima calculado ($n=8218$) fue mayor que el tamaño de la muestra total. En lo que se refiere a la incidencia de infección por *C. difficile*, un resultado secundario, los resultados de casos completos agrupados de 13 ensayos (961 participantes) no mostraron una reducción estadísticamente significativa.

La incidencia de infección por *C. difficile* fue de un 12,6% en el grupo de probióticos comparado con un 12,7% en el grupo de control con placebo o ningún tratamiento (CR 0,89; IC del 95%: 0,64 a 1,24). Los eventos adversos se evaluaron en 26 estudios (3964 participantes) y los análisis agrupados de casos completos indican que los probióticos reducen el riesgo de eventos adversos en un 20% (CR 0,80; IC del 95%: 0,68 a 0,95). Tanto en los grupos de tratamiento como en los de control, los eventos adversos más frecuentes incluyeron dolor abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencias y trastorno del gusto. En cuanto al uso a corto plazo de probióticos en pacientes que no están gravemente debilitados ni inmunocomprometidos, se considera que la solidez de estas pruebas es moderada.

Resultados principales

Sobre la base de esta revisión sistemática y del metanálisis de 23 ensayos controlados aleatorios con 4213 pacientes, las pruebas de calidad moderada indican que los probióticos son tanto seguros como efectivos para prevenir la diarrea asociada al *Clostridium difficile*.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Administración de probióticos para la prevención de la diarrea por *C. difficile* asociada con el uso de antibióticos

Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. El tratamiento con antibióticos puede alterar el equilibrio de los microorganismos que habitan normalmente en los intestinos, lo cual puede resultar en una diversidad de síntomas, en particular, diarrea. El *Clostridium difficile* es un organismo particularmente peligroso que puede colonizar los intestinos cuando el equilibrio saludable normal ha sido alterado. Las enfermedades relacionadas con el *Clostridium difficile* varían desde la infección asintomática, la diarrea, la colitis y la colitis pseudomembranosa hasta la muerte.

El costo del tratamiento es elevado y la carga económica en el sistema médico es considerable.

Se cree que los probióticos son microorganismos que mejoran el equilibrio de los microorganismos que habitan en los intestinos, contrarrestan las alteraciones a este equilibrio y reducen el riesgo de colonización por bacterias patógenas. Cada vez están más disponibles como cápsulas y suplementos alimentarios que se venden en tiendas de alimentos naturales y supermercados. Al considerarlos como "alimentos funcionales" o "buenas bacterias", se ha sugerido que los probióticos son un medio tanto para prevenir como para tratar la diarrea asociada al *C. difficile* (DACD).

Esta revisión incluye 31 ensayos aleatorios con un total de 4492 participantes. Veintitrés estudios (4213 participantes) evaluaron la efectividad de los probióticos para la prevención de la DACD en participantes que reciben antibióticos.

Los resultados indican que al administrar probióticos con antibióticos, los mismos reducen el riesgo de desarrollar DACD en un 64%. Los efectos secundarios se evaluaron en 26 estudios (3964 participantes) y los resultados sugieren que los probióticos disminuyen el riesgo de desarrollar efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes informados en estos estudios incluyen dolor abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencias y trastorno del gusto. El uso a corto plazo de probióticos parece ser seguro y efectivo cuando se administran junto con antibióticos en pacientes que no están gravemente debilitados ni inmunocomprometidos.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



ANTIBIÓTICOS PARA PREVENIR LAS COMPLICACIONES POSTERIORES A LA EXTRACCIÓN DE DIENTES



JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión: Antibióticos para prevenir las complicaciones posteriores a la extracción de dientes (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 5. Art. No.: CD003811. DOI: 10.1002/14651858.CD003811

RESUMEN

Antecedentes

Las indicaciones más frecuentes para la extracción de dientes son la caries dental y las infecciones periodontales, y dichas extracciones, en general, son realizadas por odontólogos generales.

Pueden prescribirse antibióticos a los pacientes sometidos a extracciones para prevenir las complicaciones debido a la infección.

Objetivos

Determinar el efecto de la profilaxis con antibióticos sobre la aparición de complicaciones infecciosas posteriores a las extracciones dentales.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: registro de ensayos del Grupo Cochrane de Salud Oral (Cochrane Oral Health Group) (hasta 25 enero 2012), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (*The Cochrane Library* 2012, número 1), MEDLINE vía OVID (1948 hasta 25 enero 2012), EMBASE vía OVID (1980 hasta 25 enero 2012) y LILACS vía BIREME (1982 hasta 25 enero 2012). No hubo restricciones en cuanto al idioma o fecha de publicación.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos aleatorios doble ciego controlados con placebo de la profilaxis con antibióticos en pacientes sometidos a extracción(es) dentales por cualquier indicación.

Obtención y análisis de los datos

Dos revisores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y extrajeron los datos. Se estableció contacto con los autores de los ensayos para obtener detalles adicionales cuando los mismos eran poco claros. Para los resultados dicotómicos, se calcularon los cocientes de riesgos (CR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% mediante el uso de los modelos de efectos aleatorios. Para los resultados continuos, se utilizaron las diferencias de medias (DM) con IC del 95% mediante el uso de los modelos de efectos aleatorios.

Se examinaron las posibles fuentes de heterogeneidad. La calidad de las pruebas se evaluó con la herramienta GRADE.

Resultados principales

Esta revisión incluyó 18 ensayos controlados aleatorios de doble cegamiento con un total de 2456 participantes. Se evaluaron cinco ensayos como de riesgo de sesgo incierto, 13 como de riesgo de sesgo alto y ninguno de riesgo de sesgo bajo. En comparación con placebo, los antibióticos probablemente reducen el riesgo de infección en los pacientes sometidos a la extracción del tercer molar en aproximadamente un 70% (CR 0,29 [IC del 95%: 0,16 a 0,50] $p < 0,0001$; 1523 participantes, pruebas de calidad moderada), lo cual significa que 12 pacientes (rango 10-17) deben ser tratados con antibióticos para prevenir una infección posterior a la extracción de las muelas de juicio impactadas. Hay pruebas de que los antibióticos pueden reducir el riesgo de alveolitis en un 38% (CR 0,62 [IC del 95%: 0,41 a 0,95] $p = 0,03$; 1429 participantes, pruebas

de calidad moderada), lo cual significa que 38 pacientes (rango 24-250) deben recibir antibióticos para prevenir un caso de alveolitis posterior a la extracción de las muelas de juicio impactadas.

También hay algunas pruebas de que los pacientes que reciben antibióticos profilácticos pueden tener menos dolor (DM -8,17 [IC del 95%: -11,90 a -4,45] $p < 0,0001$; 372 participantes, pruebas de calidad moderada), en general, siete días después de la extracción en comparación con los que reciben placebo, lo cual puede ser un resultado directo de la reducción del riesgo de infección. No existen pruebas de una diferencia entre los antibióticos y el placebo en los resultados de la fiebre (CR 0,34; IC del 95%: 0,06 a 1,99), la inflamación (CR 0,92; IC del 95%: 0,65 a 1,30) o el trismo (CR 0,84; IC del 95%: 0,42 a 1,71) siete días después de la extracción de dientes.

Los antibióticos se asocian con un aumento de los efectos adversos generalmente leves y transitorios en comparación con placebo (CR 1,98 [IC del 95%: 1,10 a 3,59] $p = 0,02$), lo cual significa que por cada 21 pacientes (rango 8-200) que reciben antibióticos, es probable que se presente un efecto adverso.

Conclusiones de los autores

Aunque los dentistas generales realizan la extracción dental debido a la caries dental grave o a la infección periodontal, no se identificó ningún ensayo que evaluara la función de la profilaxis con antibióticos en este grupo de pacientes en este contexto. Todos los ensayos incluidos en esta revisión se realizaron en pacientes sanos sometidos a la extracción del tercer molar impactado, a menudo realizada por cirujanos orales.

Hay pruebas de que los antibióticos profilácticos reducen el riesgo de infección, alveolitis y dolor posterior a la extracción del tercer molar y dan lugar a un aumento de los efectos adversos leves y transitorios. No está claro si las pruebas de esta revisión son generalizables a los pacientes con enfermedades concomitantes o inmunodeficiencia, o a los pacientes sometidos a la extracción de dientes debido a la caries grave o a la periodontitis. Sin embargo, los pacientes en mayor riesgo de infección presentan mayor probabilidad de beneficiarse con los antibióticos profilácticos debido a que es probable que las infecciones en este grupo sean más frecuentes, se asocian con complicaciones y sean más difíciles de tratar. Debido al aumento de la prevalencia de bacterias resistentes al tratamiento con los antibióticos disponibles actualmente, los médicos deben considerar cuidadosamente la probabilidad de que el tratamiento de 12 pacientes sanos con antibióticos para prevenir una infección cause más daños que beneficios.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Antibióticos para prevenir las complicaciones posteriores a la extracción de dientes

La extracción de dientes es un tratamiento quirúrgico para extraer los dientes que son afectados por la caries o la enfermedad gingival (realizado por dentistas generales). Otra razón común de la extracción de dientes,

realizada por cirujanos orales, es la extracción de las muelas de juicio que se encuentran mal alineadas/desarrolladas (también conocido como muelas de juicio impactadas) o las que causan dolor o inflamación.

El riesgo de infección después de extraer las muelas del juicio en jóvenes sanos es de alrededor del 10%; sin embargo, puede alcanzar hasta un 25% en los pacientes que ya están enfermos o que presentan baja inmunidad. Las complicaciones infecciosas incluyen inflamación, dolor, drenaje de pus, fiebre y también alveolitis (cuando no se forma un coágulo sanguíneo en el alvéolo lo cual causa dolor intenso y mal olor).

El tratamiento de estas infecciones es generalmente sencillo e incluye la administración de antibióticos a los pacientes y el drenaje de la infección de la herida.

Estas revisiones consideran si los antibióticos, administrados a los pacientes con problemas dentales como parte del tratamiento, previenen la infección posterior a la extracción de dientes. Se consideraron 18 estudios, con un total de 2456 participantes que recibieron antibióticos (de diferentes clases y dosificaciones) o placebo, inmediatamente antes y/o justo después de la extracción de dientes. Hubo inquietudes acerca de los aspectos del diseño y el informe de todos los estudios. En todos los estudios se incluyó a personas sanas sometidas extracciones de las muelas de juicio impactadas realizadas por cirujanos orales.

Esta revisión aporta pruebas de que los antibióticos administrados justo antes y/o justo después de la cirugía reducen el riesgo de infección, el dolor y la alveolitis después de la extracción de las muelas del juicio realizada por cirujanos orales, aunque proporciona pruebas de que el uso de antibióticos también causa más efectos secundarios (generalmente breves y menores) en estos pacientes. Además, no hubo pruebas de que los antibióticos prevengan la fiebre, la inflamación o los problemas relacionados con la restricción de la abertura bucal en los pacientes sometidos a la extracción de las muelas del juicio.

No hubo pruebas para juzgar los efectos de los antibióticos preventivos para las extracciones de los dientes gravemente cariados, los dientes en encías enfermas o las extracciones en pacientes que ya están enfermos o que tienen baja inmunidad contra las infecciones. La realización de investigación en estos grupos de personas puede no ser posible ni ética. Sin embargo, es probable que en situaciones en las que los pacientes presentan un riesgo mayor de infección, los antibióticos preventivos puedan ser beneficiosos debido a que es probable que las infecciones en este grupo sean más frecuentes y más difíciles de tratar.

Otra inquietud, que no puede ser evaluada en los ensayos clínicos, es que es probable que el uso generalizado de antibióticos en las personas que no tienen una infección contribuya a la aparición de resistencia bacteriana. La conclusión de esta revisión es que los antibióticos administrados a las personas sanas para prevenir infecciones puede causar más efectos perjudiciales que beneficiosos, tanto a los pacientes individuales como a la población en su totalidad.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ORAL VERSUS INTRAVENOSO PARA LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON CÁNCER



JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión: Tratamiento antibiótico oral versus intravenoso para la neutropenia febril en pacientes con cáncer (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 10. Art. No.: CD003992. DOI: 10.1002/14651858.CD003992

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La fiebre que se presenta en un paciente con neutropenia es una complicación frecuente y potencialmente mortal de la quimioterapia para el cáncer. La práctica habitual es ingresar al paciente en el hospital y tratarlo empíricamente con antibióticos intravenosos de espectro amplio. El tratamiento oral podría ser un enfoque alternativo en pacientes seleccionados.

Objetivos

Comparar la eficacia de los antibióticos orales versus intravenosos en pacientes con cáncer con neutropenia febril.

Métodos de búsqueda

Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (2013, número 1) en *The Cochrane Library*, MEDLINE (1966 hasta enero, semana 4, 2013), EMBASE (1980 hasta 2013, semana 4) y en LILACS (1982 hasta 2007). Se realizaron búsquedas en varias bases de datos de ensayos en curso. Se revisaron las actas de congresos de la *Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC) (1995 a 2007) y todas las referencias de los estudios incluidos y las revisiones principales.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararan antibiótico/s oral/es con intravenoso/s para el tratamiento de los pacientes con cáncer con neutropenia febril. La comparación entre los dos pudo haber comenzado en la etapa inicial (inicial oral) o después de un ciclo inicial de tratamiento con antibióticos intravenosos (secuencial).

Obtención y análisis de los datos

Dos revisores de forma independiente evaluaron la elegibilidad y la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. De los estudios incluidos se extrajeron datos sobre la mortalidad, los fracasos del tratamiento y los eventos adversos, y cuando fue posible las medidas de resultado se analizaron sobre la base de la "intención de tratar". Para los datos dicotómicos se calcularon los cocientes de riesgos (CR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. La evaluación del riesgo de sesgo también se realizó según la metodología de la Colaboración Cochrane.

Resultados principales

En los análisis se incluyeron 22 ensayos (3142 episodios en 2372 pacientes). La tasa de mortalidad fue similar cuando el tratamiento oral se comparó con el intravenoso (CR 0,95; IC del 95%: 0,54 a 1,68;

nueve ensayos, 1392 pacientes, mortalidad mediana 0, rango: 0% a 8,8%). Las tasas de fracaso del tratamiento también fueron similares (CR 0,96; IC del 95%: 0,86 a 1,06; todos los ensayos). No se encontró heterogeneidad significativa en todas las comparaciones, excepto en los eventos adversos. El efecto fue estable en un rango amplio de pacientes.

Las quinolonas solas o combinadas con otro antibiótico se utilizaron con resultados equivalentes. Las reacciones adversas, principalmente gastrointestinales, fueron más frecuentes con los antibióticos orales.

Conclusiones de los autores

Según los datos actuales, el tratamiento oral es una opción aceptable al tratamiento con antibióticos intravenosos en los pacientes con cáncer con neutropenia febril (se excluye a los pacientes con leucemia aguda) hemodinámicamente estables, sin insuficiencia orgánica y sin neumonía, infección de una vía central o infección grave de partes blandas. El IC amplio en la mortalidad permite el uso actual del tratamiento oral en grupos de pacientes con bajo riesgo de mortalidad es-

perado y los estudios de investigación adicionales deben tener como objetivo aclarar la definición de pacientes con bajo riesgo.

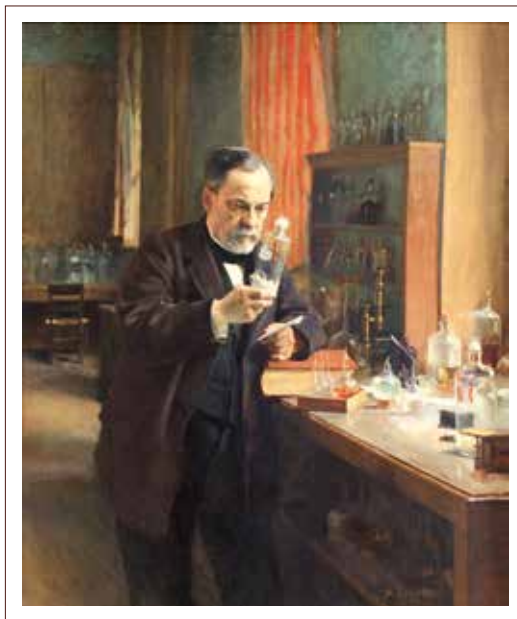
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Antibióticos orales para el tratamiento de la neutropenia febril en pacientes con cáncer con bajo riesgo de complicaciones

La neutropenia (recuentos bajos de leucocitos) es una complicación de la quimioterapia para el cáncer que expone a los pacientes a infecciones potencialmente mortales. La práctica actual en los pacientes con cáncer con neutropenia febril es el ingreso al hospital y el tratamiento con antibióticos intravenosos.

La neutropenia febril abarca un espectro de gravedad de la enfermedad y los pacientes con bajo riesgo se pueden tratar con menos agresividad. Esta revisión de ensayos controlados aleatorios mostró tasas comparables de mortalidad y fracaso de los antibióticos orales e intravenosos en pacientes con bajo riesgo, con tumores sólidos o leucemia crónica o linfoma, independientemente de la edad, la fuente de infección y la gravedad de la neutropenia.

ALBERT EDELFEIT (1854-1905)



“Louis Pasteur”, 1885



La portada corresponde a un retrato de Louis Pasteur, pintado en 1885 por el artista finlandés Albert Edelfelt, quien llegó a Francia a los 20 años de edad para asistir a la Escuela de Bellas Artes de París. En 1886 presentó la obra en el Salón de París, por la cual fue condecorado con la Legión de Honor. Actualmente se encuentra en exhibición en el Musée d'Orsay.

Louis Pasteur (1822-1895) fue un científico francés cuyos descubrimientos tuvieron una gran importancia en diversos campos de las ciencias naturales, especialmente en la química y en la microbiología. A él se le debe la creación de la técnica conocida como pasteurización. Con sus teorías microbianas condujo al desarrollo de vacunas, antibióticos, la esterilización y la higiene, como métodos efectivos de cura y prevención contra la propagación de las enfermedades infecciosas.

Sus descubrimientos marcaron el inicio de la medicina científica, ya que demostraron que la enfermedad es el efecto visible (signos y

síntomas) de una causa que puede ser buscada y eliminada con un tratamiento específico y que en el caso de enfermedades infecciosas, se centra en la búsqueda del germen causante para hallar un modo de combatirlo.

Joseph Lister, famoso cirujano de la época, siguió sus consejos, desarrolló las ideas de Pasteur y las sistematizó en 1865, siendo considerado el padre de la antisepsia moderna. En el caso de la cirugía, incluía el lavado de manos, uso de guantes, esterilización del material quirúrgico y limpieza de las heridas con ácido carbólico para eliminar los microorganismos.

En su obra, Albert Edelfelt representa a Pasteur en su laboratorio, con un bocal en la mano que contiene la médula espinal de un conejo contaminado por la rabia, a partir de la cual se desarrolló la vacuna contra esa enfermedad. La iluminación del ambiente está dada por una ventana invisible a la derecha que distribuye la luz con delicadeza, detallando los objetos y el perfil atento del científico francés.

Referencia:

- Martínez Báez, M.(1972) Pasteur: Vida y Obra. México, Fondo de Cultura Económica.
- Vallery Radot R. (1937). Vie de Pasteur. Flammarion.
- www.musee-orsay.fr

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

Revista Médica de Clínica Las Condes está definida como un medio de difusión del conocimiento médico, a través de la publicación de trabajos de investigación, revisiones, actualizaciones, experiencia clínica derivadas de la práctica médica, y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud. El mayor objetivo es poner al día a la comunidad médica de nuestro país y el extranjero, en los más diversos temas de la ciencia médica y biomédica. Actualizarlos en los últimos avances en los métodos diagnósticos que se están desarrollando en el país. Transmitir experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de diversas enfermedades. Está dirigida a médicos generales y especialistas, quienes pueden utilizarla a modo de consulta, para mejorar conocimientos o como guía en el manejo de sus pacientes.

Los artículos deberán ser entregados a la oficina de Revista Médica en la Dirección Académica de Clínica Las Condes y serán revisados por el Comité Editorial. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales, serán sometidos a arbitraje por expertos. La nómina de árbitros consultados se publica una vez al año, en su último número.

Los trabajos deben ser inéditos y estar enmarcados en los requisitos "Uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el Internacional Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47/ www.icmje.org). El orden de publicación de los mismos, queda al criterio del Comité, el que se reserva el derecho de aceptar o rechazar artículos por razones institucionales, técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo y una copia en disco de computador. Su extensión máxima será de 10 páginas para revisiones, 10 para trabajos originales, 5 para casos clínicos, 3 para comunicaciones breves y 2 para notas o cartas al editor, en letra Times New Roman, cuerpo 12, espacio simple.

La página inicial, separable del resto y no remunerada deberá contener:

- a) El título de artículo en castellano e inglés debe ser breve y dar una idea exacta del contenido del trabajo.
- b) El nombre de los autores, el primer apellido y la inicial del segundo, el título profesional o grado académico y filiación. Dirección de contacto (dirección postal o electrónica), y país.
- c) El resumen de no más de 150 palabras en castellano e inglés.
- d) El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo, y los agradecimientos y fuente de financiamiento, si la hubo.
- e) Key words de acuerdo al Mesh data base en Pubmed, en castellano e inglés.

Las tablas: Los cuadros o tablas, en una hoja separada, debidamente numeradas en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación. Formato Word o Excel, texto editable, no como foto.

Las figuras: Formato jpg, tiff a tamaño preferentemente de 12 x 17 cms. de tamaño (sin exceder de 20 x 24 cms.), y a 300 dpi, textos legibles, formato Word o Excel editable. Deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste, la posición aproximada que les corresponde.

Los dibujos y gráficos deberán ser de una buena calidad profesional. Las leyendas correspondientes se presentarán en una hoja separada y deberán permitir comprender las figuras sin necesidad de recurrir al texto.

Las fotos: Formato jpg o tiff, a 300 dpi, peso mínimo 1 MB aproximadamente.

Las referencias bibliográficas deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto. Se presentarán al final del texto por el sistema Vancouver. Por lo tanto cada referencia debe especificar:

- a) Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al.
- b) Título del trabajo.
- c) Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d) Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto. Para citas de libros deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.
- e) **No más de 30 referencias bibliográficas.**

En caso de trabajo original: artículo de Investigación debe adjuntarse título en castellano e inglés y resumen en ambos idiomas de máximo de 150 palabras. Se incluirán las siguientes secciones:

Introducción: que exprese claramente el propósito del estudio.

Material Métodos: describiendo la selección y número de los sujetos estudiados y sus respectivos controles. Se identificarán, describirán y/o citarán en referencias bibliográficas con precisión los métodos, instrumentos y/o procedimientos empleados. Se indicarán los métodos estadísticos empleados y el nivel de significancia elegido previamente para juzgar los resultados.

Resultados que seguirán una secuencia lógica y concordante con el texto y con tabla y figuras.

Discusión de los resultados obtenidos en el trabajo en sus aspectos novedosos y de aportes importantes y la conclusiones propuestas. Explicar las concordancias o discordancias de los hallazgos y relacionarlas con estudios relevantes citados en referencias bibliográficas.

Conclusiones estarán ligadas al propósito del estudio descrito en la Introducción.

Apartados de los trabajos publicados se pueden obtener si se los solicita junto con la presentación del manuscrito y se los cancela al conocerse la aceptación del éste.

Todos los trabajos enviados a Revista Médica CLC (de investigación, revisiones, casos clínicos), serán sometidos a revisión por pares, asignados por el Comité Editorial. Cada trabajo es revisado por dos revisores expertos en el tema, los cuales deben guiarse por una Pauta de Revisión. La que posteriormente se envía al autor.

Es política de Revista Médica CLC cautelar la identidad del autor y de los revisores, de tal manera de priorizar la objetividad y rigor académico que las revisiones ameritan.

Toda la correspondencia editorial debe ser dirigida a Dr. Jaime Arriagada, Editor Revista Médica Clínica Las Condes, o EU. Magdalena Castro, Editor Ejecutivo Revista Médica Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441, tel: 6103258 - 6103250, Las Condes, Santiago-Chile. Email: jarriagada@clinicalascondes.cl y/o editorejecutivorm@clc.cl

INVIERTE EN TU M2 DE SANTIAGO

3 PILARES PARA UNA BUENA INVERSIÓN

- Completa Asesoría: Inmobiliaria y Financiera entregada por un experto.
- Rentabilidad más segura que otros instrumentos financieros.
- Invertir con Respaldo

Conversemos: Agenda tu visita en Inversionistas@pilares.cl

1, 2 y 3 Dorms.
www.pilares.cl

NUESTROS EDIFICIOS:

PRONTO Edificio General Prieto, Independencia

NUEVO Edificio Lazo 1481, San Miguel

Conde del Maule 4175, Estación Central

Octava Avenida 1563, San Miguel

Goycolea 420, La Cisterna



Fernández Albano 161, La Cisterna

ÚLTIMAS UNIDADES / ENTREGA INMEDIATA:

Gamero 1421, Independencia

Uicuña Mackenna 2585, San Joaquín

EMPRESAS **IIIIII**
S O C O V E S A

 @ipilares y  /ipilares

PILARES
INMOBILIARIA

CALIDAD SIN GASTAR DE MÁS


Nestlé®

CHOCAPIC®

**MENOS
AZÚCAR**

¡Ahora más rico!

**3 razones para
elegir cereal
CHOCAPIC®...**

Sólo **1** cucharadita
de azúcar 

40% más de
Cereal Integral 

Endulzado con



Si quieres saber más, búscanos
en www.cerealesnestle.cl