

La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 1, Nro. 2
Diciembre 2007

micro.infectologia@gmail.com
Registro de propiedad
en trámite

EDITORIAL: Azitromicina en el tratamiento de gastroenteritis bacterianas con énfasis en shigelosis

José María Casellas y Javier María Casellas pag. 3

BACTERIAS CON ALTA TASA DE MUTACIÓN

Juan Carlos Galán, María Rosario Baquero, María Isabel Morosini y Fernando Baquero pag. 5

RINOSINUSITIS

Enrique Mansilla pag. 10

ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Parte 1: Aspectos bioquímicos del pie diabético

Laura Martínez pag. 13

Parte 2: Infecciones comunes en pacientes diabéticos

Rubén Gil pag. 15

Parte 3: Etiología y tratamiento de las infecciones en el paciente diabético

Marcelo Beltrán, Ana María Reniero y José María Casellas pag. 17

Parte 4: Infecciones en el pie diabético

Marcelo Beltrán, Rubén Gil, Ana Reniero y José María Casellas pag. 19

REVISTA DE REVISTAS

Jorge Calabrese pag. 21

ECOS DE CONGRESOS: ASAIGO

Alicia Farinati pag. 22



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

DIRECTORES

José María Casellas
Alicia E. Farinati

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Gabriella Tomé

COMITÉ DE HONOR

Remo Bergoglio,
Hebe Bianchini,
Pedro Cahn,
Emilio Cecchini,
Oscar Fay,
Carlos Lovesio,
Francisco Maglio,
Ricardo Negroni,
Daniel Stambouliau,

COMITÉ ASESOR INTERNACIONAL

Carlos Amáble Cuevas (Mex.),
Eugenio Báez (Par.),
Homero Bagnulo (Uru.),
Fernando Baquero (Esp.),
Ana Campuzano de Rolón (Par.),
Humberto Correa (Uru.),
Kalil Farhat (Bra.),
Eduardo Gotuzzo (Per.),
Manuel Guzmán Blanco (Ven.),
Raúl Istúriz (Ven.),
Jaime Labarca (Chl.),
Carla Odio (CRC),
David Paterson (EUA),
Valeria Prado (Chl.),
Walter Pedreira (Urg.),
John Quinn (EUA),
Flávia Rossi (Bra.),
Xavier Sáez-Llorens (Pan.),
María Virginia Villegas (Col.).

COMITÉ ASESOR NACIONAL

Marta Altschuller (La Plata),
Eduardo Argüello (BA),
Guillermo Benchetrit (BA),
Jorge Benetucci (BA),
Carlos Barclay (Bariloche),
Carlos Bergallo (Córdoba),
Joaquín Bermejo (Rosario),
Rosa Bologna (BA),
Pablo Bonvehí (BA),
Jorge Calabrese (Tres Arroyos),
Liliana Calanni (Neuquén),

Liliana Clara (BA),
Jorge Corral (Mar del Plata),
Jose Luis Corrales (Corrientes),
Gustavo Costilla Campero (Tucumán),
Norma Cudmani (Tucumán),
Ricardo Durlach (BA),
Amadeo Esposto (La Plata),
Angela Famiglietti (BA),
Fabian Fay (Rosario),
Luis Flynn (Rosario),
Angela Gentile (BA),
Jorge Gentile (Tandil),
Silvia González Ayala (La Plata),
Carlos Guardiano (BA),
Gabriel Gutkind (BA),
Gabriel Levy Hara (BA),
Ernesto Jakob (Córdoba),
Héctor Laplumé (BA),
Gustavo Lopardo (BA),
Horacio Lopardo (BA),
Eduardo López (BA),
Horacio López (BA),
María José López Furst (BA),
Guillermo Lossa (Mar del Plata),
Diego Maurizi (B.Blanca),
Emilse Méndez (Sta Fe),
Federico Nicola (BA),
Rodolfo Notario (Rosario),
Hugo Paganini (BA),
Manuel Pizarro (Jujuy),
Mirta Quinteros (BA),
Guillermo Rey Kelly (BA),
Raúl Ruvinsky (BA),
Jorge San Juan (BA),
Jorgelina Smayevsky (BA),
Rolando Soloaga (BA),
Emma Sutich (Rosario),
Miguel Tregnaghi (Córdoba),
Walter Vasen (BA),
Marta Vergara (Posadas),
Mario Vilaró (Córdoba).

EDITORIAL: Azitromicina en el tratamiento de
gastroenteritis bacterianas con énfasis en shigelosis

José María Casellas¹ y Javier María Casellas²
¹ Laboratorio CIBIC, Rosario (SF) y Laboratorio CEB, Acassuso (BA)
² Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI) (BA)

Las enfermedades diarreicas representan un problema de gran magnitud en todo el mundo pero en particular en países en vías de desarrollo. Se estima que ocurren anualmente 140 millones de casos de diarrea debidos a *Shigella* spp en el mundo, los cuales ocasionan 576.000 muertes en niños menores de 5 años. Las 4 especies que causan enfermedad son *S.dysenteriae*, *S.flexneri*, *S.boydii* y *S.sonnei*. La enfermedad más severa es la provocada por *S.dysenteriae* tipo 1, la que es muy frecuente en Asia, África y Centro América. En nuestro país y países limítrofes (Paraguay, Uruguay, Bolivia, Chile y Brasil) *S.flexneri* y *S.sonnei* son prevalentes. *S.flexneri* provoca infecciones durante todo el año y *S.sonnei* aparece preferentemente durante los meses del verano del Cono Sur.

Shigella spp difiere de otros agentes de diarrea bacteriana por varias razones:

1º) produce una enterocolitis invasora, rara vez se presenta como una “diarrea alta”; 2º) las heces presentan invariablemente alta cantidad de leucocitos y hemáties y con frecuencia se observa sangre macroscópica; 3º) invade las células epiteliales colónicas de la “lámina propia” escapando de las vesículas fagocíticas y tiene una extraordinaria capacidad para multiplicarse intracelularmente; 4º) sólo afecta a humanos, no existe un reservorio animal intermedio, por lo tanto no suele ser transmitido por alimentos sólidos; 5º) un inóculo tan bajo como 100 a 1000 bacterias permite la transmisión que ocurre casi siempre a través del agua u otros líquidos contaminados; 6º) se transmite de humano a humano particularmente en grupos familiares con lo que los tratamientos deben abarcar a los integrantes de dicho grupo; 7º) se la ha considerado una enfermedad marcadora de pobreza, hacinamiento y bajo nivel de higiene. “Las villas miseria”, “favelas” y “pueblos pobres” constituyen el ámbito donde ocurre la mayor parte de los casos por transmisión fecal-manual-oral.⁽¹⁻²⁻³⁻⁴⁾

Los objetivos potenciales del tratamiento antibacteriano apuntan a mejorar los síntomas clínicos y la prevención de complicaciones sistémicas o extraintestinales, las que ocurren particularmente en pacientes inmunocomprometidos, pero sobre todo, lo que se pretende es lograr la erradicación de la excreción fecal para evitar la diseminación.

Para que un antibacteriano (ATB) sea efectivo en el tratamiento de la shigelosis debe reunir las siguientes condiciones: 1) niveles por encima de la CIM de las cepas infectantes en las células de la “lámina propia” colónica, por ello, cefixima que es muy activa in vitro frente a *Shigella* spp fracasa frecuentemente clínicamente por su baja penetración celular; 2) alta concentración en polimorfonucleares y macrófagos; 3) larga vida media que proporcione el efecto farmacodinámico deseado ej: para un azárido, macrólido o fluoroquinolona una AUC₂₄/CIM elevada; 4) la concentración en el contenido colónico debe ser, en las primeras horas luego de la ingestión del ATB, superior o equivalente a la CIM de la cepa infectante. Contrariamente a lo previamente supuesto, una muy alta concentración en el colon terminal no ha demostrado ser un determinante exclusivo de respuesta clínica al tratamiento con ATB, es así que la estrategia de usar ATB no absorbibles por vía oral como la estreptomina, neomicina, gentamicina, furazolidona, han demostrado ser inferiores a las de los agentes que se absorben por la vía oral. La ampicilina y el cotrimoxazol (TMS) que no alcanzan niveles muy elevados en el contenido colónico suelen ser efectivos en shigelosis aún administrados por vía IV frente a cepas sensibles; 5) los ATB deben ser efectivos en tratamientos cortos de 2 a 5 días. Por ello, frecuentemente los tratamientos con azáridos o fluoroquinolonas han demostrado ser útiles en esta patología hasta con una sola dosis. 6) Debe ser efectivo frente a los aislados de bacterias responsables de diarrea. En tal sentido las CIM₉₀ (mg/l) para azitromicina (AZ) sobre un elevado número de aislados son *Campylobacter* spp: 0.125; ETEC 2; EPEC 2; EHEC 1; *Salmonella* spp: 4; *S.Typhi* 0.5; *Shigella* spp: 1.⁽⁴⁾

Durante los últimos años los aislados de *Shigella* spp han adquirido una importante resistencia a las aminopenicilinas en muchos países y en nuestro medio (hasta 70%) y a TMS (hasta 50%)⁽²⁻³⁻⁴⁻⁵⁾, por lo que no es aconsejable su empleo en el tratamiento empírico. Ya mencionamos que cefixima, prodroga de cefotaxima de administración oral, preconizada por algunos pediatras de nuestro medio, tiene como inconveniente su escasa penetración intracelular que es posiblemente la causa que nos ha permitido comprobar algunos fracasos en pacientes tratados con la misma, lo



que ya había sido demostrado. La alternativa de las fluoroquinolonas, particularmente levofloxacin por administrarse en una sola dosis diaria, es interesante en adultos, pero lamentablemente esta patología prepondera netamente en la infancia y su uso no está aprobado para este grupo etáreo.

La furazolidona y la fosfomicina cálcica, muy activas in vitro, no han dado los resultados clínicos esperados. Quedan pues como alternativas el uso de macrólidos, cetólidos o azálidos. Los cetólidos (telitromicina) han sido desechados por sus reacciones adversas hepáticas. Los macrólidos han sido usados durante largo tiempo en profilaxis de cirugía colónica asociada a preparación mecánica. ¿Cuál es la razón de su efectividad? Fue demostrado, y no se le dio la importancia clínica que merecía, que los macrólidos a pH 7.0-7.2 (el que se utiliza en las pruebas de sensibilidad in vitro) penetran con dificultad a través de las membranas externas de los bacilos gram negativos (BGN), ej. *E.coli*, *Shigella* spp, *Salmonella* spp etc., y por ello las CIM son muy elevadas ($\geq 128\text{mg/l}$), sin embargo, al pH colónico (8.0-8.2) son capaces de penetrar la membrana externa y de ahí alcanzar el espacio periplásmico y la membrana citoplasmática hasta alcanzar su sitio ribosomal de acción. Las CIM a este pH son para BGN notoriamente más bajas. Gabriella Tomè y JM Casellas (p) 4º ICMASK 1998, Barcelona Ab. 4.33 presentaron un estudio donde demostraron que la CIM de AZ para *E.coli* o *Shigella* spp descendía hasta 6-7 diluciones al efectuar la determinación al pH colónico (por ej. una cepa con CIM de 128mg/l podía pasar a ser de 2 a 4 mg/l), esa disminución fue mas notable con roxitromicina y AZ que con otros macrólidos. Roxitromicina no tuvo una presentación pediátrica aceptable. Luego, AZ quedó como un más que interesante candidato.

En ese mismo año y durante 2 años posteriores se realizó un estudio (ARTEMIS) organizado por Pfizer para evaluar la sensibilidad de AZ frente a un número muy importante de aislados en todo el mundo. Nosotros, G. Tomè y J.M. Casellas (p) comprobamos que el 85% de 100 cepas de *E.coli* eran sensibles a 2 mg/l de AZ. Al repetir el estudio, fuera de protocolo, a pH colónico el 100% fueron sensibles en esas condiciones.

Efectuamos un estudio en 2000 sobre 100 aislados de *Shigella* spp (72 *S.flexneri* y 28 *S.sonnei*) aislados en pacientes pediátricos de Asunción del Paraguay y de San Isidro(BA). El 100% de los aislados presentaron CIM para AZ por debajo de los niveles alcanzables en el contenido colónico (6).

Luego, realizamos un estudio con AZ efectuando CIM por macrodilución en agar y sensibilidad por difusión, empleando tabletas Neosensitabs (Rosco-Medicatéc). Los aislados provinieron de 8 laboratorios diferentes: BA, San Isidro, Tres Arroyos, Tucumán, Córdoba, San Salvador de Jujuy y Asunción del Paraguay (N. Mac Dougall y cols .Congreso de SADEBAC BA 2004). De 100 cepas de *Shigella* spp recibidas 78 fueron *S.flexneri* y 22 *S.sonnei*. El rango de CIM (a pH 7.2) fue 0.5-32mg/l con una CIM50 de 4 y CIM 90 de 8mg/l. Sin embargo, al pH colónico el 100% presentó CIM $\leq 2\text{mg/l}$. Comparativamente, la resistencia a otros ATB fue de: ampicilina 50%, TMS 26%, nalidixico 4%, ciprofloxacina 3%, cefixima y ceftriaxona 2% (estos 2 casos correspondieron a *S.flexneri* portadores de la BLEE CTXM2 derivados por Lydia Carvajal de Córdoba). La curva de correlación nos permitió proponer el corte para difusión con tabletas o discos de 15ug de S $\geq 14\text{mm}$ relacionados a un corte para dilución de 4 mg/l. No observamos errores “mayor” ni “very mayor”.

La AZ es el primer ATB del grupo de los azálidos que se diferencian de los macrólidos por la presencia de un N en el núcleo que les brinda mayor absorción y menores trastornos de la motilidad gastro-intestinal. Entre las ventajas más destacadas de AZ se encuentran: 1) elevado volumen de distribución 2) vida media prolongada 3) alta penetración celular. En macrófagos, por ejemplo se han detectado concentraciones 200 veces mayores a las plasmáticas. 4) mayor actividad frente a bacilos gram negativos con respecto a la eritromicina.5) efecto post-antibiótico más prolongado que la eritromicina.

Luego de su absorción, se concentra en forma rápida e intensa en varios tipos de células (polimorfonucleares, macrófagos, etc) Las concentraciones tisulares son altas y sostenidas en el tiempo, aún luego de haber cesado su administración. Desde allí se libera gradualmente.

Estos fundamentos farmacocinéticos permiten su administración una vez por día.

Luego de una dosis única de 500mg/ml V0, la concentración sérica es de aproximadamente 0.4mg/ml 2 a 3 horas después de su administración.(6)

Numerosos trabajos han demostrado la efectividad clínica y erradicación bacteriológica que logra AZ en infecciones diarreicas debidas a *E.coli* ETEC, *E.coli* enteroagregativa, *Campylobacter jejuni* (7), *Salmonella* spp (8,9,10,11,12), *Aeromonas* spp, *Plesiomonas* spp, y *Vibrio cholerae* (7).

Se efectuó un estudio en Bangladesh (14) en adultos de

18-60 años, que presentaban diarrea aguda puro-sanguinolenta de lo que se obtuvo desarrollo de *S.dysenteriae* tipo 1 (predomina en esa zona). Determinaron la CIM por E-test a todos los aislados para ciprofloxacina (CIPRO) y AZ. Los pacientes fueron azarizados para recibir CIPRO (n=36) 500mg p.o. q/12hs, por 5 días o AZ (n=34) 500mg p.o. el día 1, dosis única y 250mg, una vez por día los 4 días subsiguientes. La curación clínica y erradicación bacteriológica para CIPRO y AZ fueron respectivamente 82% y 89% y 100% y 98%. Es de destacar que la concentración fecal de ambos ATB fueron de 200 veces mayores a la CIM de la cepa de *S.dysenteriae* infectante.

En Asunción, Paraguay, en el Instituto de Medicina Tropical (15) compararon la eficacia de AZ con la de cefixima en un estudio azarizado que incluyó niños de 6 meses a 5 años. Se incorporaron 39 pacientes en el brazo de FIX y 36 en el de AZ. La curación clínica se comprobó en 93% de pacientes con AZ y 78% con FIX (p=0.1). FIX se usó a la dosis de 8mg/kg, una vez por día por 5 días. AZ se empleó a la dosis de 12mg/kg el primer día y 6 mg/kg los 4 días restantes. Se observó erradicación bacteriana en el 93% de pacientes con AZ y 59% con FIX (P 0.001). La especie prevalente fue *S.flexneri* (72%) seguida de *S.sonnei* (24%) y *S.boydii* (4%). Lamentablemente en ese estudio no se determinó la CIM de los aislados y se utilizó el método de difusión con discos utilizando un punto de corte que CLSI (ex NCCLS) sólo establece para cocos gram positivos y en modo alguno para *Shigella* spp. Este trabajo demostró, no obstante, la posibilidad de utilizar AZ en shigelosis con alta eficiencia en el Cono Suramericano.

Uno de nosotros (JMC-h, datos no publicados) ha utilizado AZ en más de 50 episodios de shigelosis pediátricas inicialmente en el Instituto de Previsión Social de Asunción

en el servicio de Infectología del Dr. Eugenio Báez y luego en el Servicio de Infectología del Hospital de Niños de San Isidro(BA) junto al Dr. Victor Israele. Empleó una dosis diaria única de 10mg/kg por día y efectuó el control al tercer día, destacando que al tercer día la mayoría de los niños infectados habían mostrado curación clínica y bacteriológica. Los aislados del HN San Isidro fueron estudiados por JMC (p) , quién comprobó que la CIM de los aislados (*S.flexneri* y *S.sonnei*) eran $\leq 4\text{mg/l}$. Es nuestra opinión que AZ permite evitar la internación y la transmisión horizontal en muchos episodios de shigelosis.

Finalmente, Adachi y cols(16) en Guadalajara, México, durante los veranos 1999-2001 compararon la actividad de levofloxacin y AZ para el tratamiento de la diarrea del viajero. Estudiaron 217 adultos estadounidenses que recibieron una única dosis oral de 1000mg(n=108) de AZ o única dosis oral de 1000mg (n=108) de levofloxacin. Solamente observaron fallas en 10 pacientes que recibieron AZ(9.5%) y 8 que recibieron levofloxacin (7.5%) NS. Las fallas ocurrieron en pacientes infectados por ETEC pero no en los infectados por *Salmonella* spp o *Shigella* spp.

Bibliografía

- 1) Prado V y cols. Inf. Dis. Clin NA (1994) 8:77-108
- 2) Casellas JM (p) y cols Inf Dis Clin NA (1994) 8:2945
- 3) Guzmán Blanco M y cols Inf Dis Clin (2000) 14:67-81
- 4) Gordillo M y cols Ant Ag Chemother (1993) 37:1203-1205
- 5) Sivapasingam S y cols Antimic Ag Chemother (2006) 50:49-54
- 6) Casellas JM (h) y Casellas JM (p) Rev. Panamericana Infectología (2000) 4: S29
- 7) Matejic P. La Gaceta del CINDIM (1994) 2:14-15
- 8) Jiang Z y cols. J Infect Dis (2002) 185:497-502
- 9) Girgis NS y cols. Antimic Ag Chemother (1999) 43:1441-1446
- 10) Butler T y cols J Antimicrob Chemother (1999) 44: 243-250
- 11) Tran Chinh N Antimicrob Ag Chemother (2000) 44:1855-1859
- 12) French RW y cols Clin Infect Dis (2000) 31:1134-1138
- 13) French RW y cols Clin Infect Dis (2004) 38:951-957
- 14) Siddique AK y cols Lancet (1995) 345:359-361
- 15) Ali Khan W y Arbo A Ped Inf Dis J (2003) 22:373-374
- 16) Adachi J Ay cols Clin Inf Dis (2003) 37:1165-71

Bacterias con alta tasa de mutación: Los riesgos de una vida acelerada.

Juan Carlos Galán*, María Rosario Baquero, María Isabel Morosini y Fernando Baquero
Servicio de Microbiología Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España
E-mail: jgalanm.hrc@salud.madrid.org

INTRODUCCION

La evolución es, desde un prisma estrictamente darwinista, el resultado de la adaptación continuada de un organismo a ambientes cambiantes o diferentes. Cuanto más adaptado esté un microorganismo a un ambiente, menor será su frecuencia de mutación, ya que la mayo-

ría de las mutaciones serán neutras o deletéreas¹. Por otra parte, cualquier modificación de la estructura génica de un individuo supone la posibilidad de conquistar o sobrevivir en nuevos ambientes. Así, el proceso evolutivo de un microorganismo se aceleraría, cuanto mayor fuera la capacidad de un individuo, o de una población clo-

nal aislada, para producir variabilidad genética. La evolución microbiana es por tanto, dependiente de dos fuerzas contrapuestas, por un lado el mantenimiento de la información genética (las bacterias tienen una tasa de mutación baja para mantenerse en el ambiente para el que están óptimamente adaptadas) y por otro lado un cierto nivel de variación genética les permite conquistar nuevos ambientes. Este equilibrio de fuerzas es la clave de la evolución y la supervivencia². Cualquier situación de estrés para la bacteria (falta de nutrientes, luz UV, antibióticos...) rompe este equilibrio, incrementando la tasa de mutación. Los dos principales mecanismos que incrementan la tasa de mutación son aquellos que afectan a la replicación (el sistema SOS) y a la reparación de ADN (el sistema MMR o sistema de reparación de emparejamiento erróneos)³. El sistema SOS se induce cuando existe un daño en el ADN^{4, 5} y el sistema MMR es el encargado de reconocer y reparar las bases mal emparejadas, durante la replicación^{6, 7}. Aquellas cepas defectivas en alguno de los genes implicados en este último sistema tienen simultáneamente incrementada la tasa de mutación y de recombinación homóloga, lo que permite un mayor intercambio genético, incluso entre especies alejadas⁸. Por ello, el sistema MMR ha sido implicado en los procesos de especiación bacteriana⁹. Así pues las bacterias hipermutadoras e hiperrecombinadoras están en un proceso acelerado de variación, que les puede permitir la adaptación continuada a un ambiente cambiante. Como escribió Lewis Carroll, acerca de la Reina Roja, en el libro “Alicia en el País de las Maravillas” *hay que correr mucho, para estar siempre en el mismo sitio*.

IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LAS CEPAS MUTADORAS:

La frecuencia modal de mutación de una población bacteriana es aproximadamente 1×10^{-8} , es decir que hay una base errónea que no se corrige por cada 100 millones de bases que se replican¹⁰. Esta frecuencia de mutación, que es muy similar en diferentes especies bacterianas, refleja el equilibrio óptimo entre mutación y reparación, entre cambio y conservación del ADN cromosómico. Cualquier incremento significativo en la frecuencia de mutación en una especie bacteriana respecto a la tasa de mutación modal de esa misma especie dará origen a una cepa mutadora^{11, 12 y 13}. Si el incremento es moderado (5-50 veces) hablamos de cepas débilmente mutadoras y si el incremento es aún mayor (50 veces) hablamos de cepas con alta tasa de mutación o hipermutadoras.

Mutadores en la Naturaleza.

Las primeras aproximaciones teóricas sobre la frecuencia de mutadores en una población bacteriana la estimaban entre 3×10^{-5} - 5×10^{-4} del total de la población^{14, 15}. Sin embargo, la frecuencia de mutadores en poblaciones naturales de *E. coli* es mucho mayor de lo esperado, lo que sugiere que existe una presión selectiva favorable sobre cepas mutadoras en diferentes ambientes. Varios estudios coinciden en que las cepas hipermutadoras constituyen 1% de las poblaciones naturales tanto en bacterias aisladas en diferentes procesos patológicos como en bacterias comensales^{16, 17 y 18}. Esta proporción puede incrementarse drásticamente en procesos infecciosos crónicos, como en las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*¹⁹, *Haemophilus influenzae*²⁰, y *Staphylococcus aureus*²¹, aisladas del pulmón de pacientes con fibrosis quística, o en las cepas de *Helicobacter pylori*²² aisladas de los pacientes con dispepsia. ¿Cuál es la razón del incremento en la proporción de cepas con alta tasa de mutación en algunas circunstancias? Como hemos mencionado anteriormente, todos los microorganismos tienen una tasa de mutación similar, denominada “tasa de mutación constitutiva”, de ~ 0.003 mutaciones/genoma/ciclo de replicación¹⁰. Probablemente esa tasa de mutación genera suficiente diversidad genética cuando la población es grande, sin embargo en aquellas situaciones en las que el número de miembros de una población es bajo (como en las primeras etapas de una infección), la tasa de mutación constitutiva no es suficiente para generar la diversidad genética que garantice la supervivencia. En esas circunstancias, un incremento en la tasa de mutación garantizaría el número suficiente de variantes en la población para enfrentarse a posibles cuellos de botellas adaptativos³, ya que la probabilidad de generar mutantes mejor adaptados a un nuevo ambiente (mutación ventajosa) depende de la capacidad de producir diversidad. Por tanto, en condiciones de estrés, la evolución selecciona las mutaciones ventajosas en un determinado ambiente, e indirectamente el mecanismo que permite generar las mutaciones ventajosas²³ (selección de segundo orden o fenómeno de “hitch-hiking”). Ahora bien, si las bacterias con mayor tasa de mutación tienen mayor probabilidad de supervivencia en ambientes cambiantes, particularmente cuando la población es reducida ¿por qué no todas las cepas son mutadoras? Si partiéramos de una población en la que todos los integrantes tuvieran una alta tasa de mutación, en cada ciclo replicativo se acumularían mutaciones al azar en todo el cromosoma, pudiendo afectar a genes esenciales y conducir a la muerte, que constituiría el coste biológico máxi-

mo de ser mutador. Se estima que, en 40 ciclos de replicación, un 4% de una población mutadora habría muerto, un 55% tendría auxotrofías y un 70% tendría defectos en alguna ruta catabólica²⁴. Por el contrario, una cepa con una tasa de mutación normal solo tendría un 3% de mutaciones detectables en todo el cromosoma después de 40 ciclos de replicación²⁴. Por tanto, el éxito evolutivo de una población bacteriana requeriría la presencia simultánea de miembros de la población con altas tasas de mutación y miembros con bajas tasas de mutación. Esta población mixta permitiría que una vez superado un “cuello de botella”, los miembros con altas tasas de mutación pudiesen recombinar eventualmente con bacterias con bajas tasas de mutación evitando así la acumulación de mutaciones deletéreas²⁵.

Mutadores en el laboratorio

Numerosos estudios^{26, 27} han demostrado que las bacterias con altas tasas de mutación pueden ser seleccionadas en el laboratorio. Esta subpoblación se enriquecerá como consecuencia de sucesivas situaciones estresantes que supongan un “cuello de botella” para el conjunto de la población bacteriana. Sucesivos “cuellos de botella” incrementarán la proporción de bacterias mutadoras hasta prácticamente el 100% de la población²⁶, en un proceso acelerado por el fenómeno de selección de segundo orden²⁷. Si el ambiente permanece estable durante mucho tiempo, la proporción de mutadores comenzará a disminuir a favor de la población no-mutadora²⁸, principalmente por: 1) acumulación de mutaciones deletéreas en la población mutadora por deriva genética^{24, 29} y 2) por procesos de recombinación intrapoblacional entre población mutadora y no-mutadora³⁰, restituyendo el gen defectivo implicado en la alta tasa de mutación en la cepa mutadora. Por otra parte, si el tamaño poblacional es grande y la adaptación bacteriana baja, los mutadores presentarán una alta probabilidad de encontrar simultáneamente varias mutaciones beneficiosas diferentes. Cada una de estas variantes competirán entre sí en un proceso denominado “interferencia clonal”³¹. El fenómeno de la interferencia clonal incrementa la posibilidad de la evolución adaptativa, ya que en la población se establecerán antes aquellas mutaciones beneficiosas que disminuyan menos el *fitness* de la bacteria que las porta³².

Mutadores transitorios

Cuando una bacteria se encuentra en fase estacionaria de crecimiento, fase muy frecuente en la Naturaleza, la expresión de los genes de reparación de malos emparejamientos disminuye y como consecuencia se acumulan errores;

sin embargo, cuando la bacteria entra de nuevo en una fase de crecimiento exponencial la expresión de estos genes vuelve a incrementarse^{33, 34}. Este sería un caso de hipermutación transitoria natural. Por otra parte, las bacterias hipermutadoras estables, como consecuencia de una pérdida absoluta de la expresión de uno de los genes de reparación (bien por delección a interrupción del gen o simplemente mutación puntual), tienen mayor flexibilidad para intercambiar material genético, incluso con especies evolutivamente divergentes (pérdida de la barrera genética de especie)^{8, 35}. Según los trabajos de Rosenberg y *col.*³³ y Harris y *col.*³⁶, la mayoría de la subpoblación bacteriana con tasas de mutación incrementadas responden al fenotipo transitorio y solo una minoría son hipermutadores estables o heredables, como los definen estos grupos.

ESTUDIOS POBLACIONALES:

LA IMPORTANCIA DE LOS MUTADORES DÉBILES.

En diferentes estudios poblacionales la frecuencia de cepas fuertemente mutadoras permanece $\sim 1\%$, sin embargo el porcentaje de cepas clasificadas como débilmente mutadoras oscila entre 11% en cepas procedentes de las heces de voluntarios sanos y un 38% en cepas procedentes de bacteriemiass^{18,37}, siendo incluso superior este porcentaje en otras series como en poblaciones bacterianas portadoras de BLEE (Baquero *et al.*, sometido para publicación). Utilizando un modelo experimental, se ha sugerido que cuando el ambiente cambia cada 1000 generaciones (~ 40 ciclos de replicación), $>90\%$ de la población podría llegar a ser débilmente mutadora³⁸. Los mutadores débiles pueden alcanzar alta proporción, ya que en presencia de una densidad poblacional suficiente generan suficiente variabilidad genética como para permitir a la población adaptarse a los cambios ambientales con coste menor, que si se tratase de bacterias altamente mutadoras³⁹. La frase de Charles Darwin “*Las especies que sobreviven no son las más fuertes, ni las más rápidas, ni las más inteligentes; son simplemente las que se adaptan mejor*” encaja perfectamente con el concepto de mutador débil.

CEPAS MUTADORAS Y EMERGENCIA DE BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS: DETECCIÓN EN EL LABORATORIO.

La emergencia de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos es un grave problema para la salud pública, debido a las limitadas opciones terapéuticas en algunos procesos infecciosos. La alta tasa de mutación de las cepas hipermutadoras incrementa la probabilidad de encontrar aquella mutación beneficiosa que le permita sobrevivir y diseminarse en el ambiente que es letal para aquellas otras bacterias que no

encuentren, por azar, la mutación beneficiosa^{41,42 y 43}. De este modo y después de varios ciclos de replicación, la población resistente será la mayoritaria y como consecuencia de la selección de segundo orden, la mayoría de esta subpoblación será mutadora. Diversos estudios *in vitro* han demostrado que la aparición de mutantes resistentes a determinados antibióticos puede llegar a ser 100-1000 veces superior empleando cepas con alta tasa de mutación^{44,45}. Además, dependiendo del gen implicado en el fenotipo mutador, la CIM de los mutantes resistentes obtenidos puede ser diferente; así en el trabajo de Miller *y col*⁴⁴, si la bacteria tiene un defecto en el gen *mutT*, el 20% de los mutantes tendrán, en un solo paso, un incremento de 8 veces la CIM a ciprofloxacina, si la bacteria tiene un defecto en *mutS*, el 70% de los mutantes tendrá un incremento de 8 veces la CIM y si el defecto es en *mutD*, el 100% de los mutantes tendrá una CIM 8-16 veces superior a la cepa de la que derivaron.

Giraud *y col*⁴⁶, empleando un modelo animal, cuantificaron el impacto de poblaciones bacterianas con altas tasas de mutación sobre la aparición de cepas resistentes y el consiguiente fracaso terapéutico. En ratones colonizados por cepas no-mutadoras (o, en sentido estricto, con tasas de mutación constitutiva) se observó un 16% de fracaso si el tratamiento fue realizado con un solo antibiótico, pero si el tratamiento se establecía con dos antibióticos no se detectó ningún fracaso en el tratamiento. Sin embargo, estos valores oscilaron entre un 70- 100% con cepas mutadoras, dependiendo de la combinación de antibióticos utilizada. Recientemente, se han descrito resultados similares⁴⁷ por otros grupos, en modelos simulando infecciones del tracto genitourinario. Estos autores concluyen que sería deseable realizar ensayos sencillos que permitieran determinar la presencia de cepas mutadoras para evitar el uso de antibióticos a los que fácilmente se desarrollen resistencias, y reemplazarlos por antibióticos que tengan múltiples dianas letales y en caso necesario, usar terapia combinada. Nuestro grupo ha desarrollado un sencillo método para la identificación sistemática de bacterias con alta tasa de mutación en cepas procedentes de muestras clínicas⁴⁸. El ensayo consiste en contar las colonias que aparecen dentro de los halos de inhibición de la fosfomicina y la rifampicina, en una prueba de sensibilidad disco-placa, y establecer los puntos de corte que permitan discriminar las cepas con alta tasa de mutación de aquellas que tienen una tasa de mutación normal.

En los apartados anteriores, se ha revisado cómo las bacterias con alta tasa de mutación tienen mayor probabilidad de generar variantes mutacionales resistentes a los

antibióticos, que podrían seleccionarse durante la terapia, conduciendo al fracaso terapéutico; Además algunas familias de antibióticos podrían, bajo ciertas circunstancias, incrementar la tasa de mutación de las bacterias por inducción del sistema SOS bacteriano, que como es conocido, incrementa la tasa de mutación. En este sentido en el caso de las fluorquinolonas⁴⁹, los aminoglucósidos⁵⁰ y los β -lactámicos^{51,52} esta relación ya ha sido establecida. Otros grupo de antibióticos, como los macrólidos, pueden modular (inducir o reprimir) la expresión de $\sim 5\%$ de los genes del cromosoma de *E.coli*⁵³, aunque aún no se ha establecido si entre ese porcentaje se incluyen genes del sistema SOS o MMR.

USO DE CEPAS HIPERMUTADORAS PARA PREDECIR LA APARICION DE VARIANTES RESISTENTES

Como venimos exponiendo, la presencia de un mutador en la población bacteriana es una garantía de evolución acelerada⁵⁴. Esta característica puede ser explotada para numerosos fines. De hecho se ha sugerido⁵⁵ el empleo de cepas con altas tasas de mutación para evaluar la facilidad con que se puedan desarrollar variantes resistentes a nuevos antibióticos, durante la terapia o en el medio ambiente.

Existen técnicas de mutagénesis muy eficientes para obtener gran variedad de mutantes con muy diferente espectro de actividad^{56,57 y 58}, pero la gran ventaja de emplear cepas mutadoras para predecir la evolución (o simular una evolución acelerada) radica en que al tratarse de un proceso natural (estas cepas existen en la Naturaleza), se puede concluir que los mutantes obtenidos son el resultado evolutivo más probable. Orenica *y col*⁵⁹ comparan diferentes técnicas de evolución dirigida, entre ellas el empleo de una cepa hipermutadora. Con facilidad obtienen, mediante diferentes técnicas, la variante TEM-52 (resistente a cefotaxima) partiendo de la β -lactamasa TEM-1 (3 cambios mutacionales). En un trabajo previo de nuestro grupo⁶⁰ empleamos una cepa con alta tasa de mutación para obtener una variante resistente a la combinación de un b-lactámico más un inhibidor de β -lactamasas en la β -lactamasa ACI-1, después de no haber obtenido ningún mutante empleando distintas estrategias con cepas no-mutadoras. Esta misma estrategia fue empleada para obtener variantes resistentes a inhibidores de β -lactamasas y/o resistentes a cefotaxima de la β -lactamasa ROB-1 de *H.influenzae*⁶¹, en la que no se han descrito estas variantes. Se obtuvieron fácilmente varios tipos de mutantes tanto resistentes a cefalosporinas de 3 generación (ROB-

BLEE), como resistentes a inhibidores (ROB-IR), por mutaciones puntuales; sin embargo este incremento en la actividad de la β -lactamasa aumentaba drásticamente su susceptibilidad a cefaclor. De este modo, sugeríamos que aunque en la Naturaleza pudieran generarse este tipo de variantes, el uso alternativo de cefaclor y amoxicilina-clavulánico en la población evitaría que se pudieran seleccionar éstos mutantes.

CONCLUSIONES

La mutación es una de las claves de la evolución bacteriana; sin embargo se trata de un proceso altamente regulado, de tal manera que las bacterias tienden a mantener una baja tasa de mutación porque de lo contrario acumularían gran número de mutaciones, siendo la mayoría neutras o incluso deletéreas (y muy pocas ventajosas). Sin embargo se ha demostrado la presencia, en poblaciones bacterianas determinadas, de cepas con tasas de mutación superiores a 1×10^{-8} . El porcentaje de estas cepas oscila entre 10- >40%, en cepas débilmente mutadoras (5-50 veces) y ~ 1 -30% en cepas fuertemente mutadoras (>50 veces). Desde el punto de vista evolutivo, las cepas con altas tasas de mutación son la mejor garantía, y la mejor opción, a corto plazo, para sobrevivir en un ambiente repentinamente letal; pero probablemente, a largo plazo la mejor opción para la población es mantener una alta proporción de bacterias con moderada tasa de mutación (porque probablemente es equivalente tener muy pocos miembros en una población con alta tasa de mutación que muchos miembros con moderada tasa de mutación) que además puede recombinar fácilmente para corregir algún defecto genético que le suponga alguna desventaja en su tasa de crecimiento.

El interés del Laboratorio de Microbiología en la identificación de estas cepas radica esencialmente en el enorme potencial de estas bacterias en desarrollar mecanismos de resistencia antibiótica, lo que supone un alto riesgo de fracaso terapéutico. Es deseable que el Laboratorio de Microbiología no sólo identifique las poblaciones bacterianas resistentes a los antibióticos, sino que además sea capaz de detectar, a tiempo, aquellas poblaciones bacterianas que tienen alta probabilidad de llegar a ser resistentes. De esta manera, probablemente, se reduciría los casos de fracaso terapéutico.

Esta capacidad de algunas poblaciones bacterianas para desarrollar resistencia antibiótica ha sido también explotada como un modelo natural de evolución acelerada, y nos permite predecir, en el laboratorio, las aparición de variantes resistentes a diferentes antibióticos. La explotación de esta ventaja predictiva, no sólo nos permite establecer la

facilidad con la que determinadas variantes resistentes pueden aparecer ante una concreta presión selectiva, sino además establecer si la aparición de estas variantes tiene algún tipo de coste.

Los microbios tienen la última palabra. (L. Pasteur).

BIBLIOGRAFIA

1. Sturtevant A.H. Q. Rev. Biol. 1937; 12: 467-477.
2. Sniegowski P. *et al*. BioEssays. 2000; 22: 1057-1066.
3. Bayliss D. *et al*. ASM News. 2002; 68: 549-555.
4. Hersh M.N. *et al*. Res Microbiol. 2004;155: 352-359.
5. Tenaillon O. *et al*. Trends Microbiol. 2004;12: 264-270.
6. Horst J.P. *et al*. Trends Microbiol. 1999; 7: 29-36.
7. Humbert O. *et al*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1995; 92: 9052-9056.
8. Matic I. *et al*. J. Bacteriol. 2000; 182: 5922-5924.
9. Sniegowski P. Current Biology. 1998; 8: R59-R61.
10. Drake J.W. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1991; 88: 7160-7164.
11. Miller J.H. Annu. Rev. Microbiol. 1996; 50: 625-643.
12. Giraud A. *et al*. Curr. Opin. Microbiol. 2001; 4: 582-585.
13. Arjan J. *et al*. Microbiology. 2002; 148: 1247-1252.
14. Boe L., *et al*. Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen. 2000; 448: 47-55.
15. Tenaillon O. *et al*. Genetics. 1999; 152: 485-493.
16. LeClerc J.E. *et al*. Science. 1996; 274: 1208-1211.
17. Matic I. *et al*. Science. 1997; 277: 1833-1834.
18. Baquero M.R. *et al*. J. Bacteriol. 2004; 186: 5538-5542.
19. Oliver A. *et al*. Science. 2000; 288: 1251-1254.
20. Watson M.E. *et al*. Microbiology. 2004;150: 2947-2958.
21. Prunier A.L. *et al*. J. Infect. Dis. 2003; 187: 1709-1716.
22. Bjorkholm B. *et al*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2001; 98: 14607-14612..
23. Tenaillon O. *et al*. Res. Microbiol. 2001; 152: 11-16.
24. Funchain P. *et al*. Genetics. 2000; 154: 959-970.
25. Bürger R. Genetics. 1999; 153: 1055-1069.
26. Mao E. *et al*. J. Bacteriol. 1997; 179: 417-422.
27. Shaver A.C. *et al*. Genetics. 2002; 162: 557-566.
28. Tröbner W. *et al*. Mol. Gen. Genet. 1984; 198: 175-176.
29. Tanaka M.M. *et al*. Genetics. 2003; 164: 843-854.
30. Brown E.W. *et al*. J. Bacteriol. 2001;183: 1631-1644.
31. Gerrish P.J. *et al*. Genetica. 1998;102-103: 127-144.
32. Gerrish P.J. Nature. 2001; 413: 299-302.
33. Rosenberg S.M. *et al*. Genetics. 1998; 148: 1559-1566.
34. Foster P.L. Mutat. Res. 1999; 436: 179-184.
35. Matic I. *et al*. J. Bacteriol. 2003; 185: 1459-1461.
36. Harris R.S. *et al*. Genes Dev. 1997; 11: 2427-2437.
37. Morosini M.I. *et al*. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Apr;47(4):1464-1467.
38. Travis J.M. *et al*. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2002; 269: 591-597.
39. Taddei F. *et al*. Nature. 1997; 387: 700-702.
40. Dzidic S. *et al*. Food Technol. Biotechnol. 2003; 41: 177-182.
41. Martínez J.L. *et al*. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 1771-1777.
42. Chopra, I. *et al*. Drugs Resist. Update. 2003; 6: 137-145.
43. Blázquez J. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 1201-1209.
44. Miller K. *et al*. J. Antimicrob. Chemother. 2002; 49: 925-934.
45. Schaaff F. *et al*. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 3540-3548.
46. Giraud A. *et al*. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 863-865.
47. Miller K. *et al*. Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48: 23-29.
48. Galán J.C. *et al*. J. Clin. Microbiol. 2004; 42: 4310-4312.
49. Phillips I. *et al*. J. Antimicrob. Chemother. 1987; 20: 631-638.
50. Balashov S. *et al*. J. Mol. Biol. 2002; 315: 513-527.
51. Miller C. *et al*. Science. 2004; 305: 1629-1631.
52. Pérez-Capilla T. *et al*. J. Bacteriology, (en prensa)
53. Goh E.B. *et al*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99: 17025-17030.
54. Itoh T. *et al*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2002; 99: 12944-12948.
55. Chopra, I. *et al*. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1599-1600.
56. Zaccolo M. *et al*. J. Mol. Biol. 1999; 285: 775-783.
57. Long-McGie J. *et al*. Biotechnol Bioeng. 2000 Apr 5;68(1):121-5.
58. Barlow M. *et al*. Genetics. 2003; 163: 1237-1241.
59. Orenica M.C. *et al*. Nat. Struct. Biol. 2001; 8: 238-242.
60. Galán J.C. *et al*. In 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. American Society for Microbiology. Toronto, Canadá.
61. Galán J.C. *et al*. Antimicrob. Agents Chemother. 2003;47: 2551-2557.

Actualizaciones: Rinosinusitis

Enrique Mansilla . Profesor Adjunto de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina UBA

1 La rinosinusitis es un padecimiento que está creciendo tanto en incidencia como en prevalencia y afecta a más de 30 millones de personas por año en USA. No hay estadísticas de nuestro país pero es muy posible que sean parecidas. Creemos que el término rinosinusitis es el correcto sobre todo en niños y que cuando son menores de 6 años deberíamos llamarlo rinosinusoadenoiditis.

2 Consideraciones anatomofisiológicas: El número de los senos paranasales es de ocho, cuatro a cada lado de la nariz, que se dividen según su ubicación en dos grupos. El anterior comprende los senos maxilares, frontales y celdas etmoidales y el posterior formado por los esfenoidales y las celdas etmoidales posteriores. La mucosa que reduce los senos paranasales, de tipo cilíndrico pseudoestratificada está recubierta por una capa de moco con un espesor constante de 10 micrones que es permanentemente eliminada por el movimiento ciliar hacia el ostium y de allí desplazada primero a las fosas nasales y luego al cavum nasofaríngeo de donde es generalmente deglutido.

El epitelio que recubre las cavidades paranasales se diferencia del nasal en que es más delgado y con menos cantidad de células caliciformes y aberturas glandulares. Por lo tanto es fácilmente entendible que para que haya una fisiología normal es imprescindible que la mucosa respiratoria tenga una buena función, con una capa de moco estable en su superficie y en consecuencia un constante transporte mucociliar.

Todos los cilios se mueven en la misma dirección hacia los orificios de salida en la fosa nasal y se estima que aproximadamente cada 10 minutos un seno puede quedar completamente limpio.

En condiciones normales las cavidades paranasales constituyen un ambiente denominado estéril aunque en la práctica esta condición no es tal ya que, en realidad, existe un equilibrio dinámico entre microorganismos incorporados y expulsados hacia la cavidad nasal por acción del transporte mucociliar, que mantiene estas condiciones de pseudoesterilidad por la adherencia de microorganismos en la sábana de moco y su posterior expulsión a través del ostium sinusal, lo que constituye sin lugar a dudas la primera barrera de defensa del organismo contra las infecciones bacterianas.

No existen estudios que determinen por métodos microbiológicos cuales son los senos que se infectan con mayor

frecuencia. Los estudios publicados se basan en la detección de anormalidades agudas irreversibles basados en tomografía computada. De acuerdo a los mismos, la frecuencia aproximada es de 87% para los senos maxilares, 64% para las celdas etmoidales, 39% para el esfenoides y 32% para los frontales.

3 Clasificación: Las rinosinusitis pueden ser clasificadas de acuerdo a la cantidad de senos comprometidos en: 1) Monosinusitis cuando hay un solo seno enfermo 2) Polisinusitis cuando hay más de un seno enfermo 3) Pansinusitis cuando hay un compromiso de todos los senos. Estas dos últimas pueden ser uni o bilaterales.

Otra clasificación es de acuerdo a la duración de la enfermedad que según el EPOS (Consenso Europeo sobre Poliposis y Rinosinusitis, de fines del año 2005) se las clasifica en:

Aguda/Intermitente cuando dura igual o menos a 12 semanas con resolución completa de los síntomas.

Crónica/Persistente cuando dura más de 12 semanas y no hay resolución completa de los síntomas.

De acuerdo a la gravedad de los síntomas, EPOS las clasifica en leve o moderada/grave.

3 bis. Vías de Infección

Si bien las vías odontógenas y traumáticas deben ser tenidas en cuenta, es la vía rinógena por mucho, la responsable de la mayor parte de las rinosinusitis agudas.

Ello ocurre como consecuencia de infecciones virales previas debidas principalmente a rinovirus o con menos frecuencia a virus influenza, parainfluenza o adenovirus. Esta primera etapa de la infección ha sido denominada por Gwaltney, rinosinusitis viral o resfriado común.

La sinusitis viral es una complicación natural del resfriado común debido a la superpoblación de rinovirus en la mucosa nasal, que tiene una vulnerabilidad especial a la presencia de los rinovirus, hecho demostrado con la inoculación viral en las fosas nasales de voluntarios sanos no inmunes con una tasa de infección del 90%. Se ha detectado en la mucosa nasal un receptor de rinovirus ICAM 1. Es importante recordar que el ICAM 1 está sobrerregulado en los pacientes alérgicos motivo por el cual tienen mayor predisposición a las enfermedades por rinovirus. Esto debe ser tenido en cuenta en las sinusitis recurrentes.

Los mecanismos por los que esta primitiva sinusitis viral se transforma en bacteriana son: a) el tiempo de trans-

porte mucociliar se encuentra prolongado desde unos pocos días antes de que a consecuencia de la infección viral se declaren los síntomas de un resfriado, hasta 10 días o más después que este termina. Este enlentecimiento favorecería el estancamiento y la acción de las bacterias; b) las infecciones virales provocan alteraciones de tipo inmunológico con baja de defensas; la infección viral provoca cambios en los receptores bacterianos del epitelio de la mucosa, lo que favorecería la adherencia de bacterias patógenas. La mucosa nasal normal está colonizada por estafilococos coagulasa negativos y corinebacterias (cien mil a un millón de estas bacterias por ml de secreción). Esto ocurre gracias a receptores específicos en las células del huésped. También coexisten cantidades menores de otras bacterias (*S. aureus*, *Streptococcus* grupo *viridans*, bacterias del grupo HACEK; etc). Es fundamental destacar que los patógenos respiratorios (neumococos, *Haemophilus* spp, *Moraxella* spp) no superan normalmente las mil bacterias por ml. Sin embargo, cuando ocurren infecciones virales, al modificarse los receptores bacterianos de las células faríngeas, estas son ocupadas por los patógenos respiratorios que pueden pasar el ostium e instalarse en los senos y si no son depurados invaden la mucosa produciendo la respuesta inflamatoria con la formación consecuente de una sinusitis bacteriana.

4 Factores predisponentes: Numerosos son los factores que favorecen el desarrollo de una sinusitis bacteriana. Los podemos dividir en: a) Factores que alteran el transporte mucociliar b) Factores que alteran el drenaje sinusal y c) Otros. La función ciliar depende en gran medida de la temperatura y de la humedad. El momento de mayor actividad ciliar es cuando la temperatura ambiente está alrededor de los 36° a 40° C. Las temperaturas mayores no solo no aumentan esta actividad sino que reducen la motilidad ciliar induciendo a cambios patológicos. Lo mismo ocurre en temperaturas bajas inferiores a 0° C. Es en la época invernal cuando hay más cuadros de infecciones respiratorias. Los medicamentos de acción local pueden afectar el transporte mucociliar (uso prolongado de descongestivos tópicos). La exposición ocupacional a gases como el anhídrido sulfúrico, cloro, etc, o a grandes cantidades de partículas como el polvo de madera o vapor de cromo, no solamente traen severas alteraciones del transporte mucociliar sino que son potencialmente cancerígenos. El humo del tabaco tanto del fumador activo como pasivo puede alterar la normal función ciliar. La natación en agua dulce de piscinas pueden provocar, por el cambio del pH del agua

y el efecto irritativo de las sustancias que se colocan en el agua para mantenerla limpia (cloro, sulfato de cobre), alteraciones ciliares.

Los factores que alteran el drenaje sinusal como desviaciones del septum nasal, tumores, atresia de coanas, concha bullosa, celdas de Haller, cornete invertido, entorpecen el drenaje sinusal en el complejo osteomeatal. Lo mismo ocurre con los cuerpos extraños nasales.

Factores asociados como la disquinesia ciliar primaria o secundaria, síndrome de Kartagener, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes y el uso de cocaína por aspiración nasal favorecen el desarrollo de sinusitis bacteriana.

En la actualidad existen otros factores que están adquiriendo una importancia causal de relevancia entre ellos hay 2 que han sido descritas y comprobadas por numerosos autores: La rinitis alérgica y el reflujo gastroesofágico. Sobre todo deben ser tenidas muy en cuenta cuando hablamos de rinosinusitis crónicas.

Berstein presenta datos que sugieren que uno de los posibles eventos en las rinosinusitis crónicas es la producción de exotoxinas por *S. aureus* sobre todo en pacientes con poliposis. Estas exotoxinas actúan como un superantígeno que resulta en una producción masiva de citoquinas. Una nueva forma de resistencia bacteriana llamada biopelícula (biofilm) podría explicar la situación clínica de cultivos negativos en una rinosinusitis refractaria que solo cura quirúrgicamente. En estos casos, la biopelícula producida por las bacterias impide el contacto bacteria-antibacteriano. Lo mismo sucede con la osteítis u osteomielitis producida por una remodelación ósea particularmente en el etmoides descrita por Kennedy en 1988.

5 Sintomatología

La sintomatología es sistémica y local. Los síntomas generales son los de cualquier infección bacteriana como fiebre, anorexia, anorexia y adinamia.

Los síntomas locales pueden dividirse en mayores y menores. Los síntomas mayores son: obstrucción nasal progresiva que puede ser uni o bilateral de acuerdo a los senos involucrados.

Dolor que puede ser generalizado cuando se trata de una pansinusitis o tener una localización predominante de acuerdo al seno afectado como ser: Algia maxilar y de la arcada dentaria en las sinusitis maxilares. Algia supradentaria en la sinusitis frontal. Algia ténporo occipital cuando el compromiso es de las celdas etmoidales posteriores. Algia del ángulo interno del ojo en las etmoides anteriores. Algia del tercio medio de la cara en las esfenoiditis.

Rinorrea mucopurulenta anterior y sobre todo posterior, lo que provoca una especial sensación de malestar rinofaríngeo. Tos postural, seca e improductiva que aparece especialmente en el sueño y que es mucho más frecuente en los niños que a su vez sufren mucho menos dolor. El axioma sería que los niños más pequeños tienen más tos y menos algias faciales.

Síntomas menores

- Halitosis
- Irritabilidad
- Edema orbitario (variable)
- Fiebre o febrícula
- Síndrome febril prolongado
- Vestibulitis nasal
- Epistaxis
- Astenia-Anorexia
- Faringitis

6 La presencia de una rinosinusitis bacteriana solo puede ser confirmada por la obtención de material directamente del seno enfermo por punción-aspiración. Esto se hace en casos refractarios o complicaciones.

En la actualidad, pueden ser válidas las muestras obtenidas por visión endoscópica directamente del drenaje meatal.

La incidencia aproximada en nuestro medio de especies bacterianas responsables de una rinosinusitis bacteriana es:

<i>S. pneumoniae</i>	25-40 %
<i>H. influenzae</i>	10-40 %
<i>M. catarrhalis</i>	2-20 %
Anaerobios	1-10 %
Enterobacterias	2-9 %
<i>S. aureus</i>	1-2 %
<i>S. pyogenes</i>	0-2 %

S.pneumoniae es sin duda la bacteria más virulenta para las infecciones de las vías respiratorias

Los neumococos respaldan su virulencia en tres factores:

- Adhesividad a las células del tracto respiratorio
- Resistencia a la fagocitosis en ausencia de anticuerpos y complemento
- Índices crecientes de resistencia bacteriana

Sin embargo los neumococos no producen importantes proteínas tóxicas que favorezcan la invasividad.

H. influenzae tampoco produce proteínas tóxicas importantes pero tiene una gran capacidad colonizante debido a que tiene en su superficie apéndices proteicos (fimbrias o pilli) que le permiten buena adherencia a las células rinosinusales. Su característica más importante es su capacidad de invadir masivamente células del aparato respiratorio previamente “desnudadas” por la acción de ciertos virus.

Se ha difundido que las bacterias anaerobias estan implicadas solo en las rinosinusitis crónicas pero también pueden ser encontradas en las formas agudas odontógenas. Las infecciones sinusales micóticas son infrecuentes entre la población normoinmune pero su incidencia se incrementa en pacientes inmunosuprimidos.

Los patógenos más comunes son: *Aspergillus* spp, *Alternaria*, *Curvularia*, *Pleurophomopsis* y algunos zigomicetes. Las infecciones por *Candida* spp se observan con más frecuencia en el medio hospitalario luego de intensos tratamientos antibacterianos. La mucormicosis adquiere una especial gravedad dentro de las sinusitis.

7 Complicaciones

Las complicaciones de la sinusitis bacteriana aguda no son frecuentes pero cuando se producen pueden adquirir extrema gravedad y en ocasiones ponen en peligro la vida del paciente. Se las puede dividir en:

- Orbitarias, a punto de partida de una sinusitis etmoidal y comprende las siguientes formas: periostitis, absceso subperióstico y celulitis orbitaria.
- Osteítis u osteomielitis a punto de partida de sinusitis frontal y maxilar.

-Endocraneanas, que se producen generalmente por contiguidad; no debe olvidarse que todos los senos paranasales, excepto los maxilares tienen una directa relación con la cavidad craneana. Las formas clínicas comprenden: meningitis, encefalitis y absceso extradural, flebitis o trombos de los senos venosos.

En caso de sospecha de una complicación el paciente debe ser internado, solicitarse una tomografía computada y el médico debe manejar con firmeza el tratamiento médico y estar preparado para la necesidad de un tratamiento quirúrgico complementario.

Signos de complicaciones:

- Tumefacción ocular o palpebral
- Desplazamiento de globo ocular
- Déficit visual o visión doble
- Tumefacción frontal

8 Radiología

El pedido de RX planas simples de senos paranasales brindan, según nuestra opinión, beneficios marginales, sobre todo en pediatría. No deben pedirse en las formas agudas de la enfermedad ya que el diagnóstico es clínico y en las formas crónicas no se justifica su pedido en forma rutinaria ya que no ayudan ni para el diagnóstico ni para la real extensión de la enfermedad.

La tomografía computada es la imagen más útil para el diagnóstico ya que cuantifica la extensión y el volumen de la enfermedad, cuantifica las posibles anomalías anatómicas y muestra el grado de permeabilidad del complejo osteomeatal. Lo correcto es pedirla, si es posible post tratamiento y siempre antes de una cirugía.

En el futuro, la medición del óxido nítrico exhalado puede ser un método no agresivo no solo para el diagnóstico y seguimiento terapéutico sino para evaluar también el funcionamiento ciliar.

9 Tratamiento:

El tratamiento de una rinosinusitis debe basarse en tres pautas fundamentales.

- Mejoría de los síntomas
- Curación rápida de la enfermedad
- Prevención de las complicaciones

No debe olvidarse que la rinosinusitis es fundamentalmente un proceso inflamatorio con un componente infeccioso. En general puede afirmarse que en los procesos agudos la infección predomina sobre la inflamación mientras que en las formas crónicas es la inflamación la que prevalece sobre la infección.

Por lo tanto, el tratamiento debe ser hecho con antibacterianos cuando sean necesarios, antiinflamatorios (corticoides sistémicos pero sobre todo tópicos) y medicación para mejorar y restablecer el transporte mucociliar (solución salina hipertónica).

Siguiendo las recomendaciones de la EPOS los tratamientos son:

- Resfriado común o rinosinusitis aguda leve: Analgésicos, solución salina hipertónica y descongestivos tópicos por no más de 7 días.
- Rinosinusitis aguda intermitente moderada-grave: Agregar a lo anterior antibacterianos orales durante 10 a 14 días más corticoides tópicos nasales a dosis altas. Como el tratamiento es empírico en la mayor parte de los

casos, lo ideal es instaurar un tratamiento antibacteriano que cubra a más del 90 % de los microorganismos involucrados. Por lo tanto, nuestra recomendación sería usar betalactámicos como la amoxicilina sola o asociada a inhibidores de beta lactamasa a dosis altas (80 a 100 mg/kg/día); como antibacterianos alternativos pueden usarse cefuroxima, clindamicina y macrólidos que tienen muy buena concentración en los senos.

-Rinosinusitis crónica persistente: Las bases del tratamiento son la terapia en “sándwich”. • Mejor tratamiento médico. • Cirugía endoscópica si es necesario. • Seguir con tratamiento médico.

Rinosinusitis crónica-persistente leve: • Corticoides tópicos nasales. • Solución salina hipertónica. • Eventual uso de corticoides sistémicos o antibacterianos por 15 días

Rinosinusitis crónica-moderada-grave. • Antibacterianos orales por 4 a 8 semanas. • Corticoides tópicos nasales.

• Solución salina hipertónica. • Eventual uso de corticoides sistémicos

Los antibacterianos de elección en estos casos son amoxicilina más inhibidores de betalactamasa y fluorquinolonas. El uso de claritromicina en forma prolongada en dosis bajas tienen un efecto antiinflamatorio (no como quimioprofilaxis) por su capacidad de inhibir la expansión proinflamatoria de los fibroblastos y células epiteliales desarrollados por la inflamación eosinofílica de las sinusitis crónicas. Esta terapéutica se está usando con gran suceso en casos especiales.

BIBLIOGRAFIA

Volkenstein S. Mucormycosis in Paranasal Sinuses. HNO (2007) Aug.
Proud O. Pulm Pharmacos Ther (2007) Jul 5
Rugstogi R. Aust Radiol (2007), Aug. 51: 339-345
Brook I. Int J Ped Otol (2007) Jul 13
Cars O. et al, Lancet (2001). 357:1851-3
Flemingham D. et al, J.Antimicrob, Chemother (2002) . 50 (supl) :25-37
Ha K.R. Am J Rhinol (2007) May: 324-329
Farokhi F. Oral Dis (2007) Jul: 349-359
Meltzer E.O. J. Allergy Immunol (2006) Nov. 118 (suppl) :517-561
Steele R. W. Curr Allergy Asthma Rep (2006) Nov: 508-512
Battacharyya N. Laryngoscope (2006) Oct: 1805-1808
Conley D.B. Am J Rhinol (2006) Jul 20: 451-455
Marple B.F. A Review Otolaryngol , Head Neck Surg (2006) Sep 135(3): 340-348

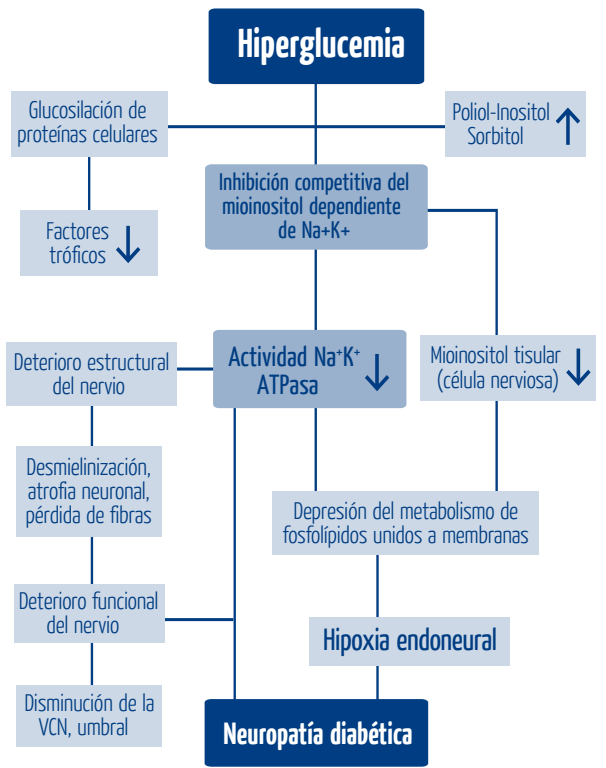
Enfermedades infecciosas en el paciente diabético
PARTE 1: Aspectos bioquímicos del pie diabético

Laura Martínez. Centro de Estudios Bioquímicos, Acassuso (BA) ceblab@gmail.com

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de alta prevalencia y sus complicaciones siguen un curso paralelo. La profilaxis más efectiva para las complicaciones que la DM produce a medio y largo plazo son los programas de prevención precoz que se puedan aplicar, logrando una nota-

ble mejoría de calidad de vida y una disminución de riesgo de vida. Definimos el pie diabético, como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de

isquemia, y previo desencadenante traumático, se produce lesión y/o ulceración del pie. El factor básico desencadenante de las alteraciones fisiopatogénicas causantes de pie diabético es el nivel plasmático aumentado y sostenido de la glucemia.



La hiperglucemia sostenida, como consecuencia de deficiencia o inactividad de la insulina, potencia la vía metabólica aumentando el sorbitol intra-neural. Debido a ello, se produce una disminución de los niveles de mioinositol libre en el nervio a causa de la glucosilación proteica, no enzimática concomitantemente con una disminución de ATP-asa de sodio-potasio en el nervio, con la consecuente degeneración neuronal y retardo en la velocidad de la conducción de estímulos.

La isquemia, como factor patogénico, incluye la reducción de la creatina-fosfato a nivel endoneural, que es un indicador bioquímico de hipoxia, de disminución de la tensión neural de oxígeno y de reducción de la vasodilatación.

El óxido nítrico juega también un papel importante ya que en condiciones normales la insulina se une al receptor, se activan los sustratos IRS-1 e IRS-2 (insulin receptor substrates) que estimulan la síntesis de óxido nítrico sintetasa, que interviene en la transformación de arginina en óxido nítrico. Este neurotransmisor, disminuido en pacientes diabéticos, no produce la inducción de la vasodilatación.

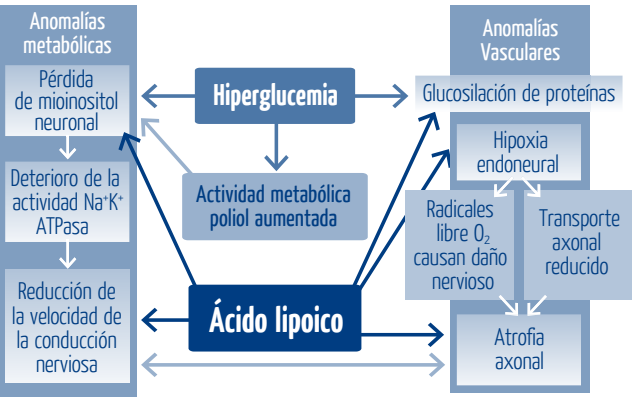
Podemos relacionar también a la inhibición en la síntesis de prostaglandinas como otro factor coadyuvante. Las

prostaglandinas ejercen fisiológicamente diversas acciones farmacológicas y biológicas importantes: acción anti-plaquetaria, vasodilatación y regulación de la concentración de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) en los tejidos, efectos significativos sobre fibras nerviosas y vasos sanguíneos en el sistema nervioso. El bloqueo de la síntesis de prostaglandina-E reduce la amplitud del potencial de acción del nervio.

Se acepta que la síntesis y metabolismo de las prostaglandinas se modifican de varias maneras en respuesta a la hiperglucemia y sus efectos metabólicos relacionados. En el nervio diabético el metabolismo de las prostaglandinas esta sujeto a efectos isquémicos.

El ácido gammalinolénico es un ácido graso esencial precursor de las prostaglandinas, y los pacientes diabéticos tienen deficiencia para convertir el ácido linolénico de la dieta en ácido gammalinolénico. Además, este último puede transformarse en ácido dihomogammalinolénico y ácido araquidónico, ambos constituyentes importantes de los fosfolípidos de las membranas neuronales.

Los antioxidantes tienen capacidad para revertir las complicaciones diabéticas. El ácido lipoico, secuestrador de radicales libres que mejora el flujo sanguíneo a nivel neural, reduce el estrés oxidativo y mejora la conducción nerviosa a nivel distal en la neuropatía diabética experimental y clínica en humanos.



Interferencia del ácido lipoico en la patogénesis de la polineuropatía diabética.

En conclusión, bioquímicamente la hiperglucemia sostenida provoca aumento de la resistencia vascular endoneural, disminución del flujo sanguíneo e hipoxemia neural, observándose clínicamente: pérdida sensorial, térmica, vibratoria y táctil, que facilita vulnerabilidad frente a traumatismos, deformaciones óseas o formación de callosidades.

A nivel motor se produce atrofia de los músculos del pie,

con deformaciones por subluxación plantar de la articulación metatarsfalángica y dorsal de la interfalángica. La neuropatía autonómica es responsable de anhidrosis, produciéndose fisuras por sequedad de piel favoreciendo las infecciones.

El tejido conectivo periarticular, como consecuencia directa de la glucosilación no enzimática, limita la movilidad articular, aumenta la actividad osteoclástica y se ven favorecidas las deformaciones y alteraciones del caminar.

Se ven alterados el endotelio arteriolar y arterias, que interviene en la formación de la placa de ateroma, produciéndose estenosis, obliteración vascular, etc, con la consiguiente reducción del flujo, de la presión de perfusión e isquemia. A nivel hematológico, se observa aumento de agregación plaquetaria, hiperfibrinogenia y disminución de la actividad fibrinolítica.

Los factores desencadenantes inician la aparición de la lesión manifiesta -ulceración o necrosis-, conformando el perfil del pie diabético.

La neuropatía es el factor inicialmente condicionante que determina que el pie en el enfermo diabético sea vulnerable a factores externos. Una vez establecida la úlcera, actúan otros factores que agravan la situación: infección, isquemia que dificultará la cicatrización, y neuropatía que retrasará el reconocimiento de la lesión.

La prevalencia de estos factores van a determinar el pronóstico de la extremidad

Consideraciones epidemiológicas.

La neuropatía periférica es una de las complicaciones sintomáticas más comunes en la diabetes. Estimativamente la prevalencia e incidencia de la neuropatía es significativa clínicamente en el 65% de los diabéticos, mientras que en el

resto la neuropatía puede ser subclínica. La neuropatía diabética ocurre más frecuentemente en diabéticos tipo II. Su prevalencia aumenta con los años de padecer la enfermedad, la hiperglucemia crónica y las alteraciones metabólicas relacionadas intervienen en la patogenia de las anomalías en la fibra nerviosa y en la microvasculatura que causan la neuropatía. Es evidente que el control de la glucemia puede mejorar o prevenir la neuropatía diabética.

El síndrome neuropático más común observado es la polineuropatía simétrica distal.

La degeneración progresiva de las fibras nerviosas periféricas y su impedimento de regeneración producen la muerte y pérdida de las fibras nerviosas más largas que inervan las extremidades distales, deteriorándose la función nerviosa y produciéndose dolor.

La mayor prevalencia de neuropatía está relacionada con la diabetes de larga duración, pobre control de los niveles de glucemia, edad avanzada, nefropatía, hipertensión arterial, sexo masculino y estatura alta. Se tiene evidencia de que la prevalencia de neuropatía clínica aumenta con la duración de la diabetes en forma lineal, desde 7,5% en el momento del diagnóstico hasta 50% después de 25 años de enfermedad. En pacientes diabéticos tipo I disminuye la velocidad de conducción nerviosa en 8% al momento del diagnóstico, 27% en dos a cinco años de enfermedad y 48% cuando la afección tiene más de cinco años.

BIBLIOGRAFIA

- Rebolledo F. y cols. Guías Médicas AMC-ANM-CONAMED. México.(2006) 26 pp.
- Apelqvist J. y cols J. Diabetic Complications, (1990) 4:21-25.
- Boulton A. y cols. Diabet (1984) 26:15.
- Edmonds M. Clin. Endocrinol. Metab.(1986) 15:899-916.
- Greene D. y cols. Diabetes (1984) 33:712.
- Hauser C.y cols. Surgery (1984) 95:689-693.
- Littwak L. Rev. Soc. Arg. Diabetes (2000) 34 (1): 23-29.

PARTE 2: Infecciones comunes en pacientes diabéticos

Rubén Gil. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital de San Isidro (BA)

Infecciones de piel, partes blandas, mucosas y uñas

Las infecciones de piel y partes blandas son comunes en diabéticos, siendo las del pie las infecciones más frecuentes en estos pacientes. Las úlceras del pie son el factor predisponente más importante, generalmente relacionado a neuropatía periférica. La vasculopatía periférica y los trastornos inmunológicos son factores secundarios. La osteomielitis, amputación y muerte, constituyen complicaciones potenciales. Los patógenos predominantes en infec-

ciones del pie son los cocos gram positivos, especialmente *Staphylococcus aureus*. Los pacientes con úlceras crónicas, con antibioticoterapia reciente, o en aquellos con necrosis, fetidez o gas en las heridas, generalmente presentan infecciones polimicrobianas, y los microorganismos encontrados están generalmente colonizando la piel y las mucosas de los pacientes diabéticos. Existe asociación entre colonización por *Staphylococcus aureus*, e infecciones localizadas o sistémicas, siendo este patógeno el más

comúnmente hallado en celulitis. La prevalencia de onicomicosis se muestra incrementada en estos pacientes, especialmente en hombres. La candidiasis mucocutánea está asociada a diabetes y a otros estados hiperglucémicos como hiperalimentación.

Infecciones del Tracto Respiratorio

El peso de las evidencias sugieren que la diabetes es un factor de riesgo de infecciones respiratorias serias. Es una de las condiciones asociadas a neumonías recurrentes. Los microorganismos responsables de estas infecciones difieren de los individuos no-diabéticos. *Staphylococcus aureus* y bacilos gram negativos como *Klebsiella pneumoniae* son más comunes en diabéticos. La reducción de la depuración ciliar pulmonar en pacientes con virus Influenza, asociado a la portación nasal de *Staphylococcus aureus* produce el aumento de la incidencia de neumonías por esta bacteria. La neumonía bacteriémica es común en diabéticos. Estos pacientes muestran una respuesta normal a las vacunas. Se aconseja la vacunación rutinaria contra virus Influenza y neumococos. Los pacientes diabéticos presentan un riesgo incrementado de tuberculosis y, a su vez presentan formas clínicas inusuales, como compromiso de lóbulos pulmonares inferiores o formas multilobulares. Tienen una alta incidencia de derrames pleurales. La respuesta al tratamiento antituberculoso suele ser adecuada.

Infecciones del Tracto Urinario

La bacteriuria asintomática (BA) tiene una prevalencia de hasta 29% en pacientes diabéticas,y es tres veces mayor que en no-diabéticas. En hombres esta prevalencia es de 1-11%, similar a la de hombres no diabéticos. Las complicaciones renales o sistémicas son más frecuentes y de mayor severidad en pacientes diabéticos. Las formas clínicas severas de presentación de la IU en estos pacientes es la necrosis papilar renal, pielonefritis enfisematosa y la pielonefritis xantogranulomatosa que a veces requiere nefrectomía.

Cistitis enfisematosa

Es una complicación de la infección urinaria baja raramente observada,. Cursa con macrohematuria y neumaturia. *Escherichia coli* es el agente más comúnmente aislado. La radiología simple de pelvis nos mostrará gas en la vejiga o en sus paredes. En general responden bien al tratamiento adecuado.

Pielonefritis enfisematosa

Casi el 70-90% de los casos ocurren en pacientes diabéticos. Es una complicación de pielonefritis asociada a la presencia de gas en el parénquima renal, tejido perirrenal y en el sistema colector. Ocurre necrosis papilar en el 21% de los casos. Presentan fiebre, escalofríos, dolor en flanco, náuseas y vómitos. Entre el 50-75% de los casos son causados por *Escherichia coli*. La radiografía simple muestra gas solo en 1/3 de los casos, siendo la tomografía axial computarizada el método diagnóstico de elección.

Enfermedad Periodontal

Varios estudios han demostrado que los pacientes diabéticos tienen una alta prevalencia de enfermedad periodontal, así como de pérdida de piezas dentarias. Serían factores predisponentes, la microangiopatía, el metabolismo anormal del colágeno, la concentración elevada de glucosa en la saliva y el bajo pH. La correcta higiene dental es un componente esencial del cuidado del diabético.

Infecciones que ocurren prevalentemente en pacientes diabéticos

Infecciones de cabeza y cuello

Mucormicosis rinocerebral

Aproximadamente un 50-75% de los casos de mucormicosis rinocerebral ocurre en pacientes diabéticos. La cetoacidosis es el factor de riesgo más importante. La infección probablemente se origine a través de la inhalación de hongos hacia los senos paranasales. Comienza con dolor facial y ocular, congestión nasal con o sin secreción. Puede progresar a proptosis, quemosis, con lesiones necróticas en paladar y mucosa nasal. Pueden presentar, fiebre, cefalea y letargia y cursar con síndrome del seno cavernoso. La trombosis de la arteria carótida o de la vena yugular pueden ocasionar hemiparesia. Los agentes en general pertenecen a la familia Mucoraceae, incluyendo, *Mucor*, *Absidia* y *Rhizopus*. La resonancia nuclear magnética es el estudio de elección para evaluar la extensión de la infección. .

Otitis Externa Maligna

Es una infección poco común del conducto auditivo externo (CAE) que puede comprometer la vida del paciente. Dolor, otorrea, e hipoacusia sin fiebre son los síntomas más comunes. Presentan celulitis y edema intenso del CAE con formación de tejido de granulación polipoide. Puede progresar a osteomielitis del cráneo y compromiso intracraneal. El organismo más comúnmente aislado es *Pseudomonas aeruginosa*.

A través de la resonancia nuclear magnética podemos evaluar la extensión del proceso. La biopsia se recomienda para descartar carcinoma epidermoide.

Infecciones de piel, partes blandas y hueso
Celulitis / fascitis necrotizante

La fascitis necrotizante es la infección no podálica más importante de tejidos blandos. Se estima que el 75% de estos pacientes son diabéticos. Presenta una mortalidad del 40% y comienza generalmente en el tejido celular subcutáneo con invasión posterior de las fascias musculares. Presentan dolor desproporcionado al proceso inflamatorio con evolución a lesiones de piel con bullas, anestesia local como resultado de oclusión de arteriolas y escaras. Se detecta crepitación en el 50% de los casos. La fascitis necrotizante ha sido clasificada en Tipo I , combinación de varios anaerobios más la presencia de uno o más aerobios facultativos y Tipo II, causado por *Streptococcus* beta hemolítico grupo A asociada o no a *Staphylococcus aureus*. Puede observarse la presencia de gas subcutáneo a través de la radiografía simple.

Gangrena de Fournier

La gangrena de Fournier es una forma de fascitis necrotizante que involucra los genitales del hombre. Generalmente compromete el escroto pero puede extenderse al pene, perineo y pared abdominal. La gangrena del escroto puede presentarse rápidamente. El 40-60% de estos pacientes

son diabéticos. La infección en general es polimicrobiana

Infecciones Intrabdominales
Colecistitis enfisematosa

Aproximadamente el 35 % de los casos ocurren en diabéticos. Más común en hombres, con presencia de litiasis en el 50% de los casos. Puede presentarse como colecistitis aguda, pero la gangrena y la perforación de la vesícula biliar son más comunes. Aunque los signos de peritonitis pueden estar ausentes, la crepitación de la pared abdominal es un signo de mal pronóstico. El diagnóstico se establece por la presencia de gas en la radiografía simple y la tomografía axial computarizada de abdomen. Son infecciones polimicrobianas con bacilos gram negativos y anaerobios.

Infecciones genitales:

En la mujer suele haber aumento de la candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR) considerada como una CVV complicada . Estos cuadros de CVVR no responden a las monodosis de los azoles utilizados habitualmente sino que requieren un tratamiento prolongado de 10 a 14 días, seguido luego de la profilaxis o tratamiento supresivo con una dosis semanal de fluconazol o combinación de antimicrobicos. **Hay que estudiar siempre en estos casos la especie** de *Candida* implicada para corregir los tratamientos en caso de tratarse de una especie de *Candida* no *albicans*, particularmente *C.krusei* que posee resistencia intrínseca al fluconazol.

PARTE 3: Etiología y tratamiento de las infecciones en el paciente diabético

Marcelo Beltrán¹, Ana María Reniero² y José María Casellas³
1.- Jefe Servicio de Medicina Preventiva, Hospital de San Isidro (BA) 2.- Servicio de Bacteriología, Hospital de San Isidro (BA) 3.- Laboratorio CEB (Acassuso, BA) y Laboratorio CIBIC (Rosario, SF)

Las infecciones en el paciente diabético son habituales por las causas previamente expuestas. Seguidamente, entre las infecciones más frecuentes en estos pacientes, indicaremos la etiología más probable y el tratamiento empírico consecuente. En ambos casos, consideramos la literatura internacional pero nos ceñimos a los hallazgos más frecuentes en nuestro medio, así como a la sensibilidad a los antimicrobianos (ATM) en Argentina, provenientes del pro-

grama de vigilancia SIR de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica. Indicaremos además, cuáles son los estudios microbiológicos indispensables. Dada la importancia del tema, tratamos por separado las infecciones en el paciente con pie diabético.

Neumonía adquirida en la comunidad NAC

El agente causal más frecuente de NAC en el diabético es

Staphylococcus aureus, el que puede ser meticilino resistente (SAMR) en particular en pacientes alojados en geriátricos donde la población de individuos que sufre diabetes es importante. A lugar seguido la etiología le corresponde a neumococos, *Haemophilus* spp, enterobacterias y *Candida* spp. Es preocupante en pacientes añosos, con múltiples tratamientos ATM la ocurrencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de beta lactamasas de espectro extendido ,más aún si se añade un antecedente de etilismo, lo que debe ser tomado en cuenta. El diagnóstico puede ser realizado con el estudio del esputo siempre y cuando: 1) sea representativo: >25PMN y <10 células epiteliales por campo de 100X y 2) se siembre dentro de la hora de obtenido o bien, se refrigere entre 4º y 8º C por 24h. Dada la posibilidad de infecciones fúngicas en estos pacientes debe incluirse siempre el estudio micológico. No está establecido si los diabéticos tienen facilidad para adquirir NAC atípicas, pero cabe la posibilidad de considerar las infecciones por *Chlamydiophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Legionella pneumophila*. El conjunto de estas etiologías y el riesgo de los pacientes condicionan el empleo de los siguientes posibles tratamientos empíricos:

- a) Aminopenicilina más IBL
- b) idem + claritromicina
- c) Levofloxacina750mg/l
- d) Ertapenem (solo en caso de sospecha de BLEE) ya que no cubre estafilococos meticilino resistentes ni enterococos.

Neumonía en el paciente internado

La etiología depende de la existencia de ventilación mecánica. En las neumonías tempranas la etiología coincide con la de la NAC. En las tardías, se agregan productores de BLEE, *P.aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. El tratamiento empírico inicial puede efectuarse con piperacilina-tazobactama + claritromicina o aminopenicilina + IBL (si no recibió ATM previos) +claritromicina ó levofloxacina (750mg una dosis diaria). Si hay sospecha de *P.aeruginosa* se debe utilizar imipenem o meropenem (no es conveniente el uso de ertapenem ya que es inactivo sobre *P.aeruginosa* y menos activo que los carbapenemes anteriores sobre *Acinetobacter* spp); en este caso no puede confiarse en fluoroquinolonas sin documentación de sensibilidad ya que la resistencia en nuestro medio es superior al 20%. Si ya recibió carbapenemes conviene recurrir a colistina. En caso de aislamiento de *Acinetobacter* spp conviene recurrir con frecuencia a tigeciclina o colistina. Debe tomarse una muestra por aspirado traqueal o mini BAL para estudio microbiológico. Se valora el hallazgo de >10⁴ UFC/ml acompañado de presencia de leucocitos.

Cistitis aguda

Está en discusión si el paciente diabético tiene mayor frecuencia de infecciones urinarias. En el Congreso Argentino de Infecciones Urinarias (CIU) de la Sociedad Argentina de Nefrología se constató una incidencia levemente mayor en diabéticas y una evolución más tórpida. Ello es bacteriológicamente lógico, ya que la glucosuria favorece una multiplicación más veloz en la orina vesical de la mayoría de las bacterias. En adultos masculinos, donde sólo penetran las fluorquinolonas adecuadamente con niveles bactericidas a la próstata, el uso de levofloxacina o ciprofloxacina es mandatario. En mujeres, cefalexina, cefadroxilo o aminopenicilinas + IBL son adecuados.

Pielonefritis aguda

El empleo de ciprofloxacina por 7 a 10 días 400mg/l q/12hs es adecuado. Si no hay impedimentos puede usarse la vía oral. Si no se documentaron enterococos (usar aminopenicilinas), gentamicina es una alternativa adecuada o bien, ceftriaxona. Recordar proceder a cirugía temprana en formas enfisematosas.

Absceso perirenal y bacteremia estafilocócica

Ante la posibilidad de SAMR usar linezolid, vancomicina o teicoplanina. Si se documenta SAMS emplear cefalotina ó aminopenicilinas + IBL. Es fundamental el drenaje quirúrgico. Ante el incremento de SAMR de la comunidad (CAMRSA) no debe usarse beta lactámicos sin documentación de sensibilidad.

Cistitis por levaduras

Documentar micológicamente. Documentar sensibilidad. Fluconazol 200mg y luego 100mg q 24hs por 4 días o más. Si hay resistencia: usar anfotericina B en irrigación o monodosis IV. Sacar la sonda vesical.

Fascitis necrotizante, o necrosis pulmonar estafilocócica y gangrena de Fournier

Emplear penicilina sódica a altas dosis más clindamicina (para evitar la síntesis de exotoxinas) + gentamicina y proceder a rápida desbridación.

Otitis externa invasiva

Internación y rápida desbridación. Imipenem o meropenem. El 80% se debe a *P.aeruginosa*, riesgo de mastoiditis. Deben efectuarse hemocultivos.

Mucormicosis cerebral

Dada la gravedad sólo puede optarse por anfotericina B IV.

Colecistitis enfisematosa

La etiología es enterobacterias (90% *E.coli* + enterococos + anaerobios). Adquirida en la comunidad, el tratamiento es aminopenicilina + IBL IV y si es de adquisición hospitalaria o post tratamiento ATB, emplear piperacilina tazobactama + ampicacina. La colecistectomía de emergencia debe ser considerada.

Otras consideraciones

Un problema importante son los aislados hétero-GISA (héte-

ro resistentes a glucopéptidos) de SAMR. Estas cepas presentan una población heterogénea donde apenas 10²-10³ de una población total de10⁶- 10⁷ UFC son resistentes, pero la población resistente recrece durante el tratamiento con vancomicina o teicoplanina. Esto puede ser más grave en diabéticos. El inconveniente es que no se detectan por métodos de difusión ni aparatos automatizados, sólo se pueden detectar por E-test. Si la CIM a vancomicina por este método es >1mg/l, no usarla, usar linezolid.

PARTE 4: Infecciones en el pie diabético

Marcelo Beltrán¹, Rubén Gil², Ana Reniero³ y José María Casellas⁴
1.- Jefe Servicio de Medicina Preventiva..Hospital de San Isidro BA 2.- Infectólogo del Servicio de Medicina Preventiva. Hospital de San Isidro BA 3.- Servicio de Bacteriología. Hospital de San Isidro (BA) 4.- Laboratorio CEB (Acassuso, BA) y Laboratorio CIBIC / Rosario, SF)

El 40-70% de las amputaciones en el mundo occidental se producen en pacientes diabéticos. La neuropatía periférica sensorial y motora, asociada a trastornos mal definidos de la inmunidad y de la cicatrización lleva a esta complicación. Un problema mayor lo constituye la infección de tejidos blandos y hueso. Además del diagnóstico tardío, la subestimación de la extensión de la lesión y el tratamiento insuficiente o muy agresivo. (Simposio 2001 de pie diabético de Almelo, Hospital Twenteborg, Holanda. Publicado como suplemento de Clinical Infectious Diseases, 2004; 39)
La colonización implica la multiplicación de bacterias sin respuesta inmunológica ni inflamatoria del huésped. Las úlceras diabéticas están frecuentemente colonizadas por múltiples especies bacterianas que no interfieren con la cicatrización. Puede existir un número crítico donde se entorpece la cicatrización y, otro número crítico donde se produce la invasión.
La infección local del lecho ulceroso con frecuencia tiene secreciones purulentas y signos inflamatorios. Si no es tratada puede invadir en profundidad los tejidos contiguos. Suele agregarse celulitis superficial. Suele producirse invasión profunda con abscesos, artritis séptica, tenosinovitis, osteitis (inflamación cortical) y osteomielitis (inflamación de la medular).
Se necesitaría una carga bacteriana >10⁵ UFC/gramo de tejido para producir infección, aunque algunas especies muy toxigénicas como *Streptococcus pyogenes* o *Aeromonas* spp (frecuente en infecciones por contacto con agua dulce, ej. Misiones) pueden enfermar con menor carga. Habitualmente la microbiota es polimicrobiana. Los cocos aeróbicos gram positivos predominan cuando se produ-

ce la infección y no hubo antimicrobianos (ATM) previos. En el 74-95% de las infecciones más graves se aíslan anaerobios.
La infección con frecuencia comienza como una úlcera. En alrededor del 25 % de los casos la lesión se profundiza. Hasta la mitad de los que tuvieron un episodio tendrán otro dentro de los 12 meses. 10-30% de los que tienen una úlcera avanzarán hasta la amputación. La ulceración lleva al 60% de las amputaciones.
La cetoacidosis altera la fagocitosis. Aumenta la portación nasal de *S.aureus* y aumentan las lesiones en uñas que pueden ser puerta de entrada. La arterioesclerosis acelerada altera la circulación en la zona. La anatomía del pie favorece la necrosis isquémica de los tejidos por el edema inflamatorio.
La infección aguda, en paciente sin tratamiento previo es, generalmente monomicrobiana y por cocos positivos. Las úlceras crónicas tienen una microbiota compleja.
Se debe tener cuidado en tomar la muestra más representativa posible. Un hisopado de superficie es de dificultosa interpretación tanto para el microbiólogo como para el clínico. Es preferible un curetaje de la zona profunda de una úlcera.
S.aureus es el más frecuentemente aislado, solo o como copatógeno. En un estudio (Tentolouris N. *et al*, Clin Microbiol Infect 2006 Feb) de 84 pacientes *S. aureus* fue el patógeno más frecuente y en el 50% de los pacientes era metilclinoresistente (SAMR). La infección o colonización por un SAMR no se asoció a otros factores de riesgo conocidos (hospitalización previa, antibióticos previos, etc.). Esto puede reflejar la creciente incidencia de SAMR en la comunidad.

Pueden aislarse desde 3 a 5 microorganismos, aerobios y anaerobios. En muchos pacientes crónicos y ya tratados se aíslan BGNNF como *Pseudomonas aeruginosa*. Esta última, es más frecuente cuando se han utilizado curas húmedas o hidroterapia. Si hay necrosis isquémica y profunda se aíslan anaerobios, pero éstos raramente son el único patógeno. Los enterococos pueden seleccionarse cuando se han usado previamente cefalosporinas. Los patógenos multirresistentes se aíslan cuando se han utilizado varios tratamientos previos, no es consecuencia obligatoria de la internación, especialmente para el SAMR.

La neuropatía periférica y la isquemia pueden enmascarar o imitar a la infección. Los signos sistémicos son muy frecuentemente escasos o nulos, aún cuando está en peligro la viabilidad del miembro. Si se sospecha infección se debe diagnosticar y tratar agresivamente.

Hasta 2/3 de los pacientes tienen vasculopatía periférica y cerca del 80% tienen pérdida de la sensibilidad protectora. Comienzan generalmente en el antepié, en los dedos o zonas de las cabezas metatarsianas y en la cara plantar del pie. El 50% ya recibió ATM y su lesión lleva alrededor de un mes. Muchos pacientes no reportan dolor y el 50% no tiene fiebre o leucocitosis o aumento de la VSG. La severidad y profundidad de la infección local o sistémica determina el tipo de ATM, la vía y la necesidad de internación. También determina la necesidad de cirugía y de amputaciones. Conviene que un cirujano especializado explore en profundidad la lesión.

A veces, el paciente debe ser internado si no puede hacer las curaciones, y/o si no puede hacer un absoluto reposo para evitar todo apoyo sobre la lesión.

Tabla N° 1 : Tratamiento sugerido del pie diabético infectado

Infección	Característica clínicas	Procedimiento diagnóstico	Organismos causales	Manejo inicial
Leve. No amenazan al miembro	Úlcera superficial con leve celulitis. No hay fascitis, absceso u osteomielitis, no hay isquemia. Buen control metabólico	Rx simple y posiblemente cultivar (1)	Primariamente cocos facultativos <i>Staphylococcus aureus</i> no siempre meticilino resistentes. Estreptococos Enterococos	ATM orales (3), cuidado de la herida (4), manejo ambulatorio si hay buen ambiente familiar.
Grave. Amenazan al miembro	Úlcera profunda, celulitis extensa. Sospecha de infección profunda, isquemia y mal control metabólico	Rx simple, obtener cultivos, sondaje en profundidad de la herida (2)	Polimicrobiana: cocos gram+, anaerobios estrictos (<i>Bacteroides fragilis</i>), bacilos gram- (<i>Escherichia coli</i>)	Internación inmediata y consulta quirúrgica, antibióticos I.V. de amplio espectro (5), cuidado de la herida (4). Ver cultivos (6)

Osteomielitis:

Su presencia es más probable si la úlcera es de más de 4 semanas, de más de 2 cm. de largo y de 3 mm. de profundidad y si la VSG es de más de 70 mm./hr. Debe efectuarse exploración local y Rx. Los centellogramas son poco específicos. La RMN tiene >90% de sensibilidad y >80% de especificidad. Las biopsias constituyen la rutina para la investigación.

Tener en cuenta para el tratamiento antibiótico:

1- severidad clínica del cuadro. 2- los microorganismos conocidos o sospechados. 3- tratamiento ATM reciente. 3- si hay osteomielitis. 4- circulación. 5- alergia a drogas. 6- función hepática y renal. 7- función gastrointestinal (absorción de drogas). 8- toxicidad e interacciones de drogas. 9- patrones de sensibilidad locales. 10- costos. 11- preferencias del paciente. 12- publicaciones.

Tratamiento

Por la experiencia en quemados y en injertos de piel se piensa que, al disminuir la carga bacteriana, un tratamiento ATM acelera la cicatrización de una úlcera no infectada, pero contrariamente, varios estudios han demostrado que la indicación de ATB no mejoró la evolución de una úlcera no infectada.

Debe comenzarse con ATM I.V. para pacientes sistémicamente enfermos, con infección local severa, que no toleen medicación oral, que se sospeche o se sepa que tienen microorganismos no sensibles a ATM orales. Lo antes posible pasar a vía oral.

Si es necesario se puede hacer tratamiento parenteral domiciliario.

ATM como la aminopenicilinas –IBL y las flúorquinolonas se absorben bien por vía oral. La linezolida y la tigeciclina son útiles en infecciones por SAMR y enterococos.

Si hay isquemia vascular los ATM pueden no llegar bien al tejido. Se ha experimentado con indicaciones locales de ATM, tópicos, con colágeno impregnado o cemento impregnado. El pexiganan local podría ser igual a la ciprofloxacina vía oral. Puede ser útil el uso de sistemas de liberación programada de yodo como el cadexómero. Es menos demostrable la utilidad del G-CSF o algo mejor la del factor de crecimiento derivado de las plaquetas para úlceras bien profundidas.

Indicaciones al pie de tabla 1.

1-A pesar de que se espera recuperar cocos gram+, el cultivo es necesario para conocer la resistencia (ej. CAMRSA).

2-Por la posibilidad de tocar hueso con el sondaje suave de la úlcera indica osteomielitis.

Revista de revistas

Jorge Calabrese. Hospital Municipal de Tres Arroyos (BA).

An official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention on nontuberculous mycobacterial diseases.

Griffith D. *et al.* Am J of Resp and Critical Care (2007) Feb. 15, Vol 175 N4: .367-416

Consenso realizado por dos sociedades científicas de prestigio la ATS (American Thoracic Society) e IDSA (Infectious Diseases Society of America). Se trata de la primera revisión en guías para enfermedades causadas por micobacterias no tuberculosas (MNT) en los últimos 10 años. Resaltan el incremento en el diagnóstico de estas infecciones como también nuevos análisis genéticos para la identificación.

En sus casi 50 páginas contiene además: métodos diagnósticos, taxonomía, epidemiología, patogénesis y procedimientos de laboratorio. Información detallada en cuanto a aspectos clínicos y de tratamientos sobre más de veinte especies de MNT. La sección sobre manejo de *Mycobacterium avium* Complex está muy bien realizada, como así las gráficas y tablas. Hay un sumario al final de cada sección muy útil. La lista de referencias es extensa.

Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*

Stephens D S. *et al.* Lancet, June 30 (2007) 369: 2196-2210

3-Cefalexina o clindamicina o beta-lactámico asociado a inhibidor de beta-lactamasa. Siempre que se conozca si es SAMR (en tal caso TMS + rifampicina o minociclina)

4-Desbridamiento de tejido desvitalizados y callosidades, curaciones húmedas estériles y descarga de toda presión sobre la úlcera.

5-Ampicilina + IBL ó piperacilina + tazobactama o clindamicina asociada a levofloxacina. En casos muy graves imipenem asociado a vancomicina.

6-*P.aeruginosa* es frecuentemente un colonizante superficial, por ello no deben efectuarse hisopados.

BIBLIOGRAFIA

Joshi N. N Engl J Med 1999;341:1906-1912

Curtis J. N Engl J Med 2000;342:895-896

Lipsky B. Clin Infect Dis 2004;39:885-910

Rajagopalan S. Clin Infect Dis 2005;40:990-6

Muller L. Clin Infect Dis 2005;41:281-8

Peleg A. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:3-13

Se trata de una revisión muy completa e interesante sobre *Neisseria meningitidis* y las enfermedades que produce. Patógeno devastador distribuido por todo el mundo causante de meningitis epidémicas y sepsis. Resalta los avances logrados como el entendimiento de la biología meningocócica y su patogénesis, la epidemiología global, la transmisión y portación, susceptibilidad del huesped, fisiopatología, las presentaciones clínicas. Aproximaciones al diagnóstico, tratamiento y quimioprofilaxis que actualmente se utilizan en base de estos avances. La importancia de la próxima generación de vacunas conjugadas para serogrupos A, C, Y, W-135 y en el horizonte lograr mayor eficacia sobre el serogrupo B, lo cual podría eliminar este riesgo actual. Biología y microbiología, Epidemiología, Diagnóstico y Tratamiento y Prevención junto a esquemas con la distribución geográfica de la bacteria, gráficos y fotos muy interesantes, junto a una amplia bibliografía con más de 180 referencias. Una revisión que no puede estar ausente en la lectura cotidiana de clínicos, microbiólogos, pediatras, infectólogos, neurólogos, intensivistas. Altamente recomendable.

Combating antimicrobial resistance: the role of the Specia-

list Advisory Committee on Antimicrobial Resistance, 2001-7: J Antimicrob Chemother (Aug 2007) Vol. 60 N.suppl_1
Acceso libre a todos los artículos de la revista en http://jac.oxfordjournals.org/content/vol60/suppl_1/index.dtl?etoc
Muy interesante!

“La infectología es una ciencia ecológica, quién así no lo entienda, nunca la comprenderá”
(René Dubos. Premio Nobel de Medicina, 1958)

Ecos de Congresos

Alicia Farinati. Profesora de Microbiología. Universidad del Salvador (BA)

La Asociación Argentina de Infecciones en Ginecología y Obstetricia (ASAIGO) conjuntamente con API y la Asociación Jujeña de Obstetricia y Ginecología, organizó en la ciudad de San Salvador de Jujuy los días 10 y 11 de agosto de 2007 en el Auditorio del ministerio de Salud, el II SIMPOSIO LATINOAMERICANO DE INFECCIONES EN GINECOLOGIA , OBSTETRICIA Y PERINATOLOGIA; I ENCUENTRO LATINOAMERICANO SOBRE ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LAS INECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL EN EL NOA.
El Comité Organizador, estuvo presidido por Daniel Pérez López de Jujuy y hubo representantes tanto de Jujuy como de Buenos Aires. Como es habitual, el criterio fue multidisciplinario de tal manera de integrar ginecoobstetras, infectólogos, microbiólogos y obstetras.
El programa abarcó una gran variedad de temas pero enfocados principalmente a las estrategias de diagnóstico y prevención. Los temas centrales fueron:
Antimicrobianos útiles en Ginecología, Obstetricia y Perinatología, Infecciones y embarazo: control preconcepcional. Prematurez. ITS. Sífilis congénita. VIH. Uso de antimicrobianos. Infecciones puerperales.
ITS y flujo genital: Abordaje sindrómico vs aproximación diagnóstica y diagnóstico etiológico.
Infecciones del tracto genital superior: clínica, diagnóstico y tratamiento.
Dentro de cada capítulo hubo Mesas Redondas, Conferencias, Mesas de Preguntas y Discusión de Casos Clínicos. La Mesa Redonda “Infecciones por VIH/SIDA en la mujer. Aspectos epidemiológicos” se realizó en el marco del Proyecto “Actividades de Apoyo a la Prevención y Control del VIH/SIDA en la Argentina” financiado por el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria. Se discutieron temas importantes sobre el control de las infecciones prenatales y durante el embarazo, teniendo en cuenta que:
-en Argentina más del 98% de los partos ocurren en instituciones. Sin embargo, la cobertura médica para el control prenatal aún es baja.

-A nivel público el 78% de las embarazadas llegan al parto con alguna consulta prenatal realizada.
-Sólo el 30% de los controles se inicia precozmente durante el primer trimestre.
-Mucho menor aún es el número de mujeres en edad fértil que se han preparado adecuadamente para emprender un embarazo.
A la pregunta de cuándo efectuar el control serológico se postula hacerlo antes del embarazo para toxoplasma, rubeola, sífilis, Chagas, VHB, VIH y varicela.
Enfocando la actividad como medida de prevención de las infecciones de transmisión vertical, sería el momento de proceder a la inmunización activa o al tratamiento de las infecciones que pudieran afectar a la futura descendencia. Estas acciones facilitarían la prevención y evitarían, en algunos casos, el planteamiento de estudios innecesarios durante la gestación, así como, la ansiedad en la embarazada derivada de los resultados obtenidos.
Una de las pautas es la detección de gestantes susceptibles de padecer toxoplasmosis, para la cual no hay vacunas pero si medidas de prevención:
-En mujeres inmunocompetentes y en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, se considerará una infección previa al embarazo y ausencia de riesgo de infección primaria aguda en este y en sucesivos embarazos.
-No repetir esta determinación en este embarazo ni en posibles embarazos posteriores.
Si no se efectuaron en la consulta preconcepcional se efectuará el control durante el embarazo. Se puso énfasis en el empleo de las pruebas rápidas para detección del VIH en el momento del parto en aquellas madres que no acudieron a los controles previos.
Un tema que mereció atención especial fue el de sífilis congénita teniendo en cuenta su aumento en nuestro país. Se recalcó el valor de las medidas educativas y el posibilitar a las mujeres la realización de las pruebas. También se insistió en la responsabilidad que le cabe a los médicos ginecólogos como médicos de atención primaria de la mujer.
En resumen

Infección	Medidas preventivas durante el embarazo	Consulta Preconcepcional
Herpes virus	Pareja con historia de HSV-Preservativo Paciente con historia de HSV-Vigilancia al momento del parto Practicar la monogamia?	Conocer el status serológico? Futuro vacuna
Varicela	Serología para conocer status serológico Evitar contacto-Gamaglobulina específica	Historia-Serología y vacuna
Hepatitis B	HbsAg	Vacuna
Rubeola	Serología para conocer status serológico Evitar contacto	Serología y vacuna, Vacuna en niños Vacuna posparto
VIH	Serología-Retestear a las 36 s. según riesgo	Serología
Citomegalovirus	Evitar el contacto con los niños y practicar la monogamia?	Conocer el status serológico? 80% seropositivas Vacuna en estudio
Chagas	Serología	Serología
Toxoplasmosis	Serología para conocer la susceptibilidad Screening trimestral en susceptibles Evitar contacto con gatos y evitar comer carnes pobremente cocidas	Conocer el status serológico previo
Sífilis	Serología inicial y según riesgo retestear	Solicitar prueba no treponémica. Descartar sífilis latente
N. gonorrhoeae	Pesquisa en paciente de alto riesgo	Pesquisa en paciente de alto riesgo
C. trachomatis	Pesquisa en paciente de alto riesgo	Pesquisa en paciente de alto riesgo
Vaginosis bacteriana	Pesquisa en el primer trimestre	Pesquisa a toda mujer con deseos de embarazo
SGB	Pesquisa en el primer trimestre en pacientes de alto riesgo obstétrico Tamizaje a TODA embarazada de las 35-37 sem.	No investigar de rutina
Micoplasmas	Pesquisa en embarazadas de alto riesgo obstétrico	Pesquisa en embarazadas de alto riesgo obstétrico

PROXIMOS CONGRESOS

18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
19-22 de abril 2008. Barcelona, España
escmid-eo@escmid.org ; www.escmid.org/eccmid2008

6to Congreso Argentino de Infectología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría
16-19 de abril de 2008. Panamericano Buenos Aires Hotel & Resort - Ciudad de Buenos Aires

SADI (Sociedad Argentina de Infectología)
22 al 24 de Mayo de 2008. Para más información www.sadi.org.ar

13th International Congress on Infectious Diseases
19-22 de junio 2008. Kuala Lumpur, Malasia
info@isid.org; www.isid.org

1er Congreso Internacional de La Sociedad de Infectología y Microbiología del Noroeste Argentino (NOA)
6-8 de agosto de 2008 en San Miguel de Tucumán con la Presidencia del Prof. Dr. Gustavo Costilla Campero .
Informes preliminares: ncudmani@ciudad.com.ar

La línea de antibióticos más completa

CLARITROMICINA
Aeroxina

Comprimidos: Claritromicina 500 mg • Presentación x 16 comprimidos
Suspensiones: Claritromicina 125 mg / 5 ml • Claritromicina 250 mg / 5 ml • Presentación x 60 ml

CLARITROMICINA
Aeroxina U.D.

Comprimidos de liberación programada: Claritromicina 500 mg • Presentación x 4, 5, 8 y 10 comprimidos

 **Bi Moxal**
Amoxicilina • Ac. Clavulánico

Comprimidos: Amoxicilina 500 mg + Ac. Clavulánico 125 mg • Presentación x 8 y 16 comprimidos

 **Bi Moxal duo**
Amoxicilina • Ac. Clavulánico

Comprimidos: Amoxicilina 875 mg + Ac. Clavulánico 125 mg • Presentación x 14 comprimidos
Suspensión: Amoxicilina 400 mg + Ac. Clavulánico 57 mg/ml • Presentación x 70 ml

AZITROMICINA
CRONOPEN

Comprimidos: Azitromicina 500 mg • Presentación x 3, 5, y 6 comprimidos
Suspensión: Azitromicina 200 mg / 5 ml • Presentación x 15 y 30 ml

Lefluman 750 mg
Levofloxacin

Comprimidos recubiertos: Levofloxacin 750 mg • Presentación x 5 comprimidos recubiertos

Lefluman 500 mg
LEVOFLOXACINA 500mg

Comprimidos recubiertos: Levofloxacin 500 mg • Presentación x 7 comprimidos recubiertos

ELEA

Sanabria 2353 - C1417AZE - Ciudad de Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4379-4300

CODIGO