

La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 2, Nro. 3
Septiembre 2008

micro.infectologiajmcasellas@gmail.com

EDITORIAL: Actividad no antibacteriana de los antibacterianos. Tiene aplicación médica?

José María Casellas y Alicia E. Farinati pag. 1

ACTUALIZACIONES

Infecciones por *Bordetella pertussis*

Angela Gentile y Rodolfo Notario pag. 3

Herpes zoster

Claudia Vujacich pag. 12

El laboratorio microbiológico en queratitis y endoftalmitis

Federico G. Nicola pag. 18

"State of the art" en opciones terapéuticas para infecciones debidas a *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex

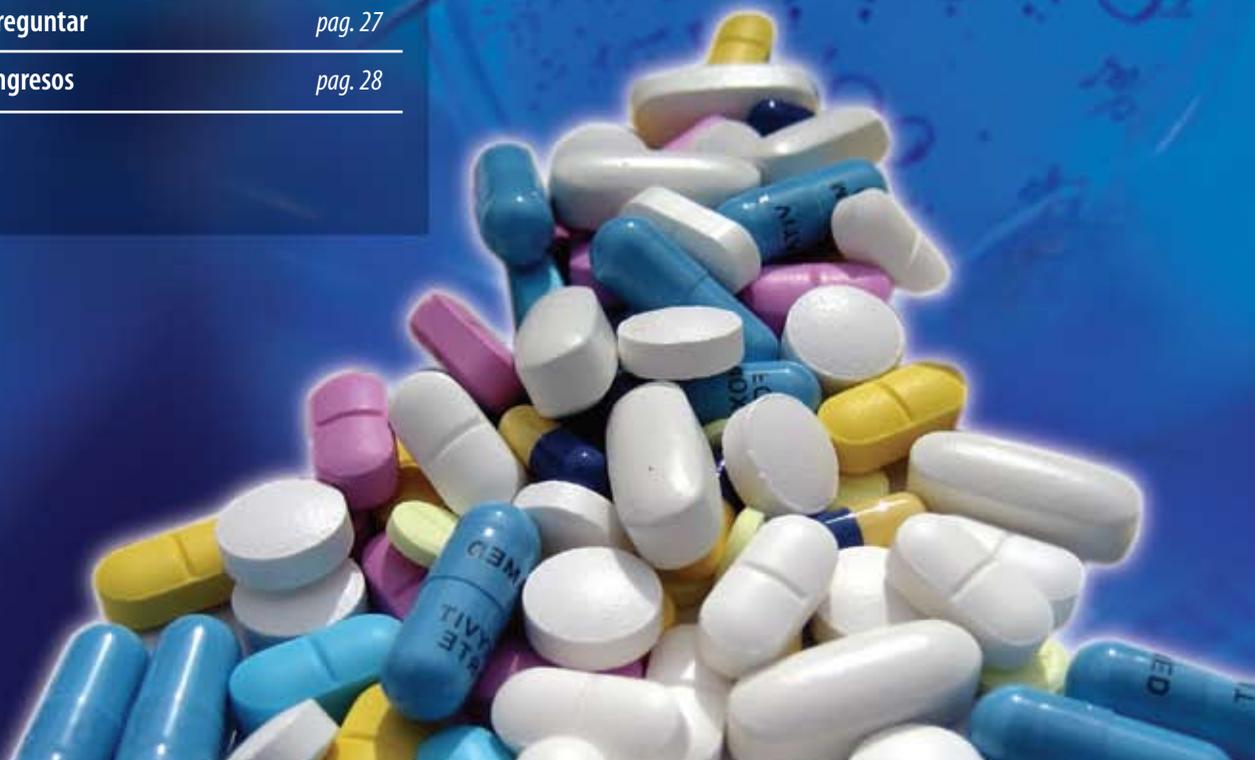
José María Casellas pag. 23

Atrévase a preguntar

pag. 27

Próximos congresos

pag. 28



La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 2, Nro. 3

Septiembre 2008

micro.infectologiajmcasellas@gmail.com

Nº de Registro de Propiedad Intelectual 604408

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 Tomè

COMITÉ DE HONOR

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

COMITÉ ASESOR INTERNACIONAL

Carlos Amábile 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).



Actividad no antibacteriana de los antibacterianos ¿Tiene aplicación médica?



José María Casellas¹ y Alicia E. Farinati²

1. Laboratorio CIBIC-Rosario, Lab CEB San Isidro, BA.

2. Profesora Titular Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, BA

Hasta los fines de los años 90 parecía que el empleo de un macrólido o azálico constituía el tratamiento de elección de episodios de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en pacientes que no presentan otras causas de morbilidad¹. La racionalidad se basaba en que este grupo de antibacterianos (ATB) cubría prácticamente el 95% de infecciones debidas a *Streptococcus pneumoniae* (Sp) responsable de aproximadamente 20% de casos de NAC² así como las infecciones debidas a bacterias intracelulares (*Chlamydomphila pneumoniae*, *C. psittaci*, *Legionella* spp) y paracelulares (*Mycoplasma pneumoniae*).

Ello derivó en un uso masivo de macrólidos para el tratamiento empírico de NAC no complicadas, particularmente en pediatría y como consecuencia, el advenimiento de aislados de Sp resistentes a macrólidos, azálicos y lincosaminas (MAL). Esto ocurrió tanto en países desarrollados² así como en países como Argentina.

La resistencia a MAL tomó por sorpresa a clínicos, pediatras e incluso infectólogos. Se sugirió que el uso de un beta lactámico (amoxicilina-clavulánico o sulbactama) unido a un macrólido como claritromicina, por ejemplo, sólo se efectuara en casos de sospecha de neumonía atípica.

La resistencia a MAL en neumococos ocurre por dos mecanismos: 1) alteración del sitio diana de acción de los MAL por dimetilación del 23S ARN codificado por el gen *erm B* y 2) una bomba de expulsión (eflujo) codificada por los genes *mef E* y *mef A*.

El efecto de la modificación ribosomal conduce a mayor resistencia que la resistencia por eflujo. En EUA hasta el 40% de neumococos son resistentes por modificación del gen *erm B*^{2,4}, en América Latina es del 15 al 20% de media (Encuestas de la Asociación Panamericana de Infectología, 2002-2006).

Notablemente, no se han encontrado diferencias significativas en mortalidad por NAC comparando pacientes

tratados con macrólido por infecciones por Sp macrólido sensibles (MS) (7%) ó Sp macrólido resistentes (MR) (12%)⁴ Anzueto A y cols⁵ comprobaron una buena respuesta en el tratamiento con claritromicina de exacerbaciones de bronquitis crónica causadas por neumococos claritromicina resistentes.

¿Cómo explicar esta aparente anomalía?

Se ha demostrado que concentraciones subinhibitorias (sub-CIM) de macrólidos y azálicos, así como también clindamicina o rifampicina inhiben numerosos factores de virulencia bacterianas, aún sin poseer en todos los casos actividad bacteriostática o bactericida sobre el patógeno responsable. Por ejemplo, azitromicina demostró **inhibir la producción de exotoxina A, proteasa letal, elastasa y fosfolipasa C producidas por *Pseudomonas aeruginosa***, aún sin ser capaz de afectar su crecimiento⁶.

Se ha demostrado el importante factor de virulencia que representa la pneumolisina (PNL) en la patogénesis de la infección neumocócica invasiva, sobre todo en la etapa temprana de la infección. PNL es una exotoxina co-esterol-dependiente capaz de destruir tejidos epiteliales respiratorios permitiendo que los neumococos alcancen el torrente sanguíneo⁷⁻⁸. Llamativamente, se ha demostrado que la PNL por sí sola puede reproducir los síntomas de la infección pulmonar neumocócica⁷ y que las mutantes de neumococos incapaces de producir PNL generan menor inflamación y limitan la reproducción de los neumococos en el pulmón así como la bacteremia.

Fuckuda y cols⁸ demostraron que **concentraciones sub-CIM de claritromicina (2 a 4 mg/l) y azitromicina (4mg/l) reducen la actividad de PNL en forma significativa** en relación a controles y en un modelo experimental murino redujeron la concentración de PNL en relación a los controles y probaron mayor sobrevida.

Estos estudios ratifican por similitud lo observado por

Spreer y cols en el sentido que los inhibidores de síntesis proteica como rifampicina y clindamicina reducen la liberación de PNL en LCR, contrariamente al efecto de ceftriaxona que incrementa la liberación en la meningitis neumocócica⁹.

Además de la actividad sobre la PNL es necesario destacar otros efectos inmunomoduladores de los macrólidos, azálidos y rifampicina a concentraciones sub-CIM. Uno de ellos es la inhibición del mecanismo de adherencia, iniciador de la mayoría de infecciones bacterianas, por **impedimento de síntesis del elemento bacteriano de adherencia, las fimbrias**. Esto se ha demostrado a concentraciones sub-CIM de claritromicina en *Bordetella pertussis*¹⁰; *Moraxella catarrhalis*¹¹, *Pseudomonas aeruginosa*¹¹ y *Neisseria meningitidis*¹².

Otro factor de adherencia bacteriana a las células hospederas es la capacidad de unión bacteriana a la fibronectina (Fc) que ocurre en algunas especies. En *Staphylococcus aureus* la unión a **Fc es el primer paso de la infección de tejidos y es reducida en presencia de eritromicina a 0.25 x CIM** posiblemente por bloqueo de los receptores. Lo propio ocurre con roxitromicina y claritromicina (André Bryskier ICAAC 2000). La actividad de los MAL en la inhibición de Fc y otras adhesinas ocurre con mayor efectividad en la fase de división logarítmica (diana de los beta lactámicos), probablemente por mayor inhibición de la síntesis proteica. De ahí puede deducirse que la reducción de adherencia "sinergiza" con la fase bactericida de los beta lactámicos. Curiosamente, en base a la concentración molar, los MAL inhiben la adherencia con mayor efectividad que las fluorquiolonas¹.

Otro factor de adherencia reconocido en infecciones respiratorias, particularmente en fibrosis quística, es la producción de alginato (un mucopolisacárido) que le dá la propiedad mucoide a los aislados de *P.aeruginosa* responsables de las infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística¹³. **Los macrólidos a ¼ de CIM inhiben "in vitro" la expresión de alginato**¹⁴. Si bien no hay, a nuestro conocimiento, estudios clínicos comparando el efecto de la adición de un macrólido a otros ATB usados para combatir *P.aeruginosa* en fibrosis quística.

Claritromicina y otros macrólidos han demostrado además capacidad, como se mencionó, de impedir la síntesis de numerosas exoenzimas producidas por *P.aeruginosa* y que intervienen en sus efectos patógenos ("virulencia"). Estas exoenzimas (exotoxinas A, elastasa, fosfolipasa C y proteasa) degradan los tejidos infectados y promueven su invasividad. A pesar de que los MAL y rifampicina son intrínsecamente inactivos sobre *P.aeruginosa* (CIM para claritromicina $\geq 256\text{mg/l}$), a concentraciones muy inferiores, alcanzables en suero y tejidos inhiben la síntesis de todas las exotoxinas de *P.aeruginosa* investigadas¹⁵. Se comprobó que la acción de azitromicina a tal efecto, es superior a la de los macrólidos¹⁶. Nuevamente, se requieren estudios azarizados, comparativos, que demuestren el impacto en la morbi-mortalidad del agregado de un

macrólido o azálido al esquema de tratamiento de infecciones por *P.aeruginosa*. Este es un proyecto interesante, de bajo costo y pocos efectos adversos.

Una propiedad bacteriana que es pocas veces considerada en su verdadera dimensión tanto por infectólogos como microbiólogos, es la motilidad. Rara vez se informa si las bacterias observadas en un sedimento de orina (u otro material) son móviles o inmóviles¹⁷ y es fundamental, ej: *Proteus mirabilis* que es peritríco (con flagelos en todo su cuerpo), nada a una velocidad a la que, considerando tamaño y distancia, superaría la de un nadador profesional humano; *P.aeruginosa* a pesar de poseer un solo flagelo en su polo (monotríco) es también veloz. Ello les da ventaja a los primeros para movilizarse de vejiga a la pelvis renal (a contramano del flujo urinario que desciende por la uretra) y a los segundos para descender desde la tráquea donde coloniza *P.aeruginosa* (en particular en pacientes en ARM) hacia el pulmón. Advértase que *Acinetobacter spp* (Acineto = sin movimiento o sea, inmóvil) es con más frecuencia colonizante y no infectante y eso quizás, se deba a este motivo. Inhibir la motilidad bacteriana, es pues importante. **Fue demostrado que azitromicina y claritromicina eliminan o disminuyen la motilidad de *P.aeruginosa* a concentraciones sub CIM**¹⁶.

Finalmente ("last but non the least"), a nuestro juicio una de las propiedades inmunomoduladoras notables es la interacción de macrólidos con fagocitos. Los leucocitos (sean neutrófilos, monocitos, macrófagos), como es conocido por los libros de texto de infectología desde hace años, acumulan macrólidos dentro de los lisosomas y por una respuesta quimiotáctica llevan la fracción bioactiva (no unida a proteínas) del macrólido al sitio de la infección. La concentración del macrólido alcanzada en el sitio de infección puede ser igual o superior a la CIM para el ATB frente a la bacteria infectante, o bien sub-CIM. **Los fagocitos van a englobar bacterias que habían sido afectadas a concentraciones sub-CIM de macrólidos lo que hará más efectiva la acción del complemento y anticuerpo**. Una vez que las bacterias se encuentran con el lisosoma que contiene macrólidos ocurrirá la destrucción bacteriana en el fagolisosoma.

A nuestro juicio, la acción de MAL asume gran importancia ante el surgimiento de CAMRSA, siempre y cuando se proceda al drenaje (disminución del inóculo) previo, ya que **los macrólidos pueden inhibir (y no incrementar como las cefalosporinas) la síntesis de la leucodina de Pantón Valentine que impide la fagocitosis efectiva en casos de infecciones por CAMRSA** y mejoran la actividad de los fagocitos no afectados al igual que clindamicina o rifampicina.

La actividad inmunomoduladora de ATB que directa o indirectamente afecta la síntesis de proteínas a concentraciones sub-CIM, es una realidad. El mejor ejemplo son los beneficios del uso de rifampicina asociada a otros ATB (carbapenemes, minociclina, tigeclina, colistina) en in-

fecciones por *Acinetobacter* spp, sin perjuicio de que no tenga actividad antibacteriana "in vitro". El efecto se debe a la acción de rifampicina, aún a concentraciones sub-CIM evitando la adherencia de *Acinetobacter* spp a células traqueales y pulmonares al impedir la síntesis de su película adherente ¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰

Es evidente pues, que si bien no se conoce el mecanismo de modulación transcripcional, esta modulación lleva a la inhibición de la expresión génica de toxinas a concentraciones sub-inhedoras.

Resumen de la actividad inmunomoduladora de macrólidos y azólidos a concentraciones sub-CIM

- 1 Inhibición de exotoxinas en bacterias no resistentes intrínsecamente (neumococos, *S. aureus*, etc)
- 2 Inhibición de exotoxinas en bacterias intrínsecamente resistentes (*P. aeruginosa*)
- 3 Inhibición de síntesis de fimbrias de adherencia (*Bordetella*, neumococos, *P. aeruginosa*, etc)
- 4 Inhibición de factores de adherencia a receptores celulares (fibronectina en *S. aureus*)
- 5 Inhibición de síntesis de alginato en *P.aeruginosa* responsables de fibrosis quística
- 6 Inhibición de la motilidad mediada por flagelos (*P. mirabilis*, *P. aeruginosa*)
- 7 Incremento de la actividad letal de fagocitos (*S. aureus*)

Bibliografía

- 1 Shryock TR. y cols. JAC (1998); 41:505
- 2 Jones R. y cols. Programa SENTRY 2006
- 3 Quinteros M. y cols. Programa SIR 2006 (Bs As)
- 4 Ewig S. y cols. Am J Respir Crit Care Med (1999); 159:1835
- 5 Anzueto A. y cols. Clin Ther (1998); 20:885
- 6 Takeda K. y cols. AAC (1996); 40:2271
- 7 Feldman C. y cols. Microb Pathol (1990); 9:275
- 8 Fukuda Y. y cols. Eur Respir J (2006); 27:1020
- 9 Spreer A. y cols. AAC (2003); 47:26
- 10 Scaglione F. y cols. Chemotherapy (1994); 40:215
- 11 Ishida LK. y cols. Am J Rhinology (1995); 9:53
- 12 Salit IE. Canad J Microbiol (1983); 29:369
- 13 Doig P. y cols. Infect Immun (1987); 55:1517
- 14 Majtan V. y Hybenova D. Folia Microbiol (1996); 41-61
- 15 Kita E. y cols. JAC (1991); 27:273
- 16 Molinari G. y cols. ESCMID (1992); 11:499
- 17 Casellas JM. Rev Latinoam Nefrol Ped (2007); 7: 15
- 18 Basetti M. y cols. JAC (2008); 61:417
- 19 Young J. y cols. JAC (2007); 60:317
- 20 Casellas JM. Tesis Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto de Microbiología 1968

ACTUALIZACIONES

Infecciones por *Bordetella pertussis*



Angela Gentile¹ y Rodolfo Notario²

1- Jefa de Epidemiología Hosp. de Niños Ricardo Gutiérrez, BA. Prof. de Infectología del Curso Superior de Especialista de la UBA. Prof. Titular de Epidemiología de la Universidad Austral.

2- Prof. Titular de Microbiología. Facultad de Medicina UNR y Prof. Titular de Microbiología. Facultad de Medicina UAI, Rosario. Laboratorio CIBIC, Rosario.

La coqueluche o tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias, más grave en niños pequeños, conocida como la "tos de los cien días". El género incluye *Bordetella pertussis* (*Bp*), *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. holmesii* y *B. trematum*

Bp es responsable de la casi totalidad de los casos humanos. *Bp* y *B. parapertussis* son exclusivas del ser humano aun que esta última se halló también en ovejas. *B. bronchiseptica*

y *B. hinzii*, esta última colonizante de pollos han sido referidas ocasionalmente en seres humanos.

Esta grave afección que puede llevar a complicaciones tan graves como el neumotórax, hemorragias y hernias se creía derrotada gracias a la vacunación obligatoria en nuestro país, pero ha ocurrido un relativo aumento de casos en los últimos años en nuestro país y en el mundo, tanto en niños como en adultos. Cada año se produce

la muerte de cerca de 300.000 personas, principalmente niños pequeños no vacunados, que se complican con hipertensión pulmonar intratable.

Se ha informado un incremento de casos en adolescentes y adultos y éstos actúan como reservorio de las infecciones en niños pequeños en los que se puede presentar de manera grave y a veces mortal. Este año se publicó un caso en un neonato con bronquiolitis aguda.

La enfermedad nos toma desprevenidos porque no la sospechamos. Tenerla en cuenta en adultos tosedores con un cuadro que se prolonga más de una semana es el paso más importante para llegar al diagnóstico y es el propósito principal de este trabajo.

Etiología

El agente causante es la bacteria *Bp*. También puede darse una enfermedad clínicamente similar a la coqueluche (síndrome coqueluchoide) por *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Virus sincicial respiratorio* y *adenovirus*.

Bp, patógeno humano obligado, es un cocobacilo gramnegativo, inmóvil, se presenta sólo o en pares y para su cultivo se requieren condiciones especiales. *Bp* es una especie de desarrollo lento y que en general crece dificultosamente en agar sangre. Las demás especies crecen en ese medio e incluso en agar Mc Conkey. *Bp* es oxidasa positiva y se diferencia de *B.bronchiseptica* (*Bb*) en que ésta produce ureasa. *Bb* (antes *B bronchicanis*) reduce nitratos y produce rápidamente ureasa.

Bp es un patógeno respiratorio estricto.

Patogenia

Bp, produce factores biológicamente activos responsables de los signos y síntomas propios de la enfermedad y con clara capacidad inmunogénica, que son las bases de las vacunas acelulares: toxina pertussis (TP), hemoaglutinina filamentosa, adenilciclase, citotoxina traqueal, aglutinógeno fimbrial, toxina dermonecrótica, pertactina y el factor de colonización traqueal. Como otras bacterias gramnegativas, posee un lipopolisacárido unido a lípido en su membrana externa, que es la endotoxina y es probablemente responsable de la fiebre.

Después de la exposición a *Bp*, la patogénesis de la enfermedad depende de cuatro etapas: fijación, evasión de defensas del huésped, daño local y enfermedad sistémica. La aparición de la enfermedad, que implica la unión al epitelio respiratorio, la presencia de lesiones locales y la absorción sistémica de toxinas, depende de la alteración y desaparición de los mecanismos de defensa del huésped (cilios y neutrófilos). En realidad, la bacteria no atraviesa las capas epiteliales, es la TP la que ingresa al torrente sanguíneo y produce efectos locales y/o sistémicos

propios de esta patología. La enfermedad *pertussis* sería una infección mediada por toxina.

La infección se inicia en las vías aéreas superiores con la fijación de microorganismos al epitelio respiratorio ciliado interviniendo la hemoaglutinina filamentosa y la TP. Las aglutininas fimbriales también presentarían un rol importante en la unión celular. La TP y la adenilciclase inhiben la fagocitosis. La TP inhibe la migración de linfocitos y macrófagos y a su vez favorece la entrada de *Bp* a la célula del epitelio respiratorio. La toxina dermonecrótica produce fundamentalmente necrosis isquémica, la citotoxina traqueal inhibe la síntesis de ADN, produce ciliostasis y provoca la muerte celular. Ambas contribuyen a la lesión tisular local en las vías respiratorias al destruir las células epiteliales.

Patología

La anatomía patológica de los decesos con diagnóstico confirmado revela infección descendente con bronquiolitis necrotizante, hemorragia intra alveolar y edema fibrinoso. Cúmulos de leucocitos intraluminales en arteriolas, venas y linfáticos, con presencia de abundantes bacterias extracelulares adheridas a las cilias de tráquea, bronquios y bronquiolos, así como bacterias intracelulares en macrófagos y epitelio ciliado. La infección por *Bp* dispara una cascada de eventos con vasoconstricción pulmonar aguda, importante incremento de leucocitos circulantes y compromiso del flujo hemático pulmonar.

La hipoxemia resultante completa el círculo vicioso que termina en hipertensión pulmonar.

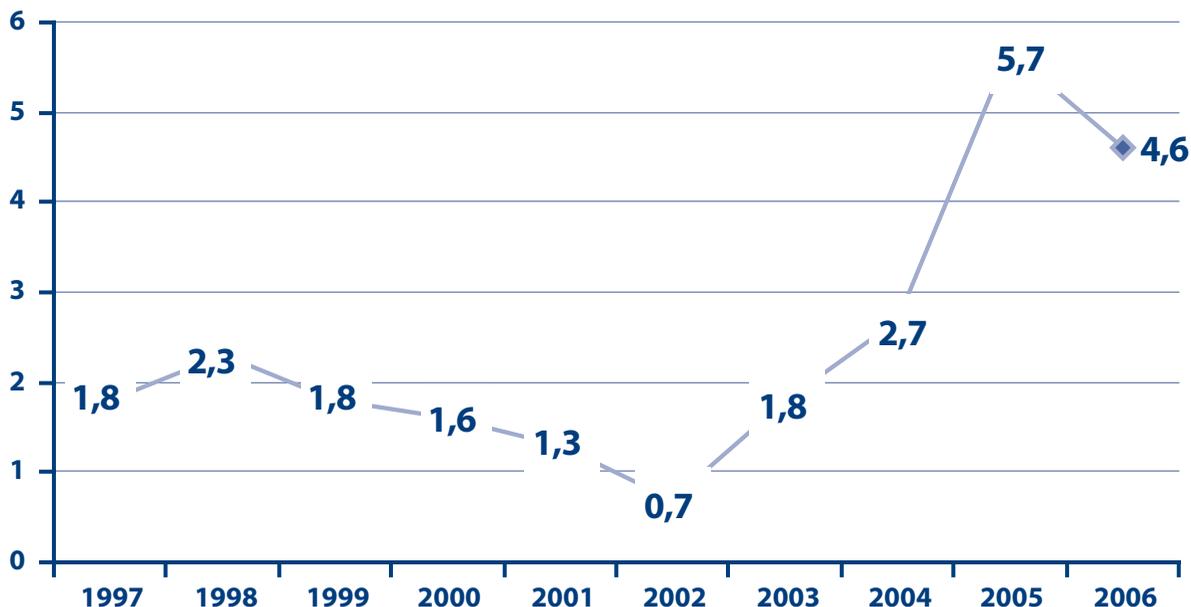
Situación epidemiológica del país

A partir de la introducción en la década del '60 de la vacuna contra tos convulsa a células muertas en el calendario oficial, se produjo un marcado descenso en el número de casos notificados a nivel nacional. Hasta el año 1984, el esquema básico consistió en 3 dosis (aplicadas a los 2, 4 y 6 meses), más un refuerzo a los 18 meses. Pese a este esquema implementado, se registraron brotes en los años 1972, 1976, 1980 y 1984. Para superar este problema, en 1985 se agregó al esquema oficial previo, un segundo refuerzo al ingreso escolar, situación que cambió el patrón cíclico de los brotes de coqueluche.

Con dicha intervención, la incidencia de casos de coqueluche notificados se redujo en forma constante hasta el año 2003 (639 casos;1,8/100.000), año en el que comienza la re-emergencia hasta llegar al 2005 donde los casos ascendieron a 2.060 con una tasa de notificación de 5,7/100.000 habitantes.(Gráfico 1). Si bien la mayor tasa de notificación se mantiene en los menores de 1 año, cabe destacar que el mayor incremento, desde la re-emergencia, se observó en los preescolares (2 a 4 años), adolescentes y adultos jóvenes (15 a 49 años). El aumento se

Gráfico 1. Tendencia de la notificación de Coqueluche

Casos y Tasas por 100.000 habitantes. Argentina. Años 1979 – 2006



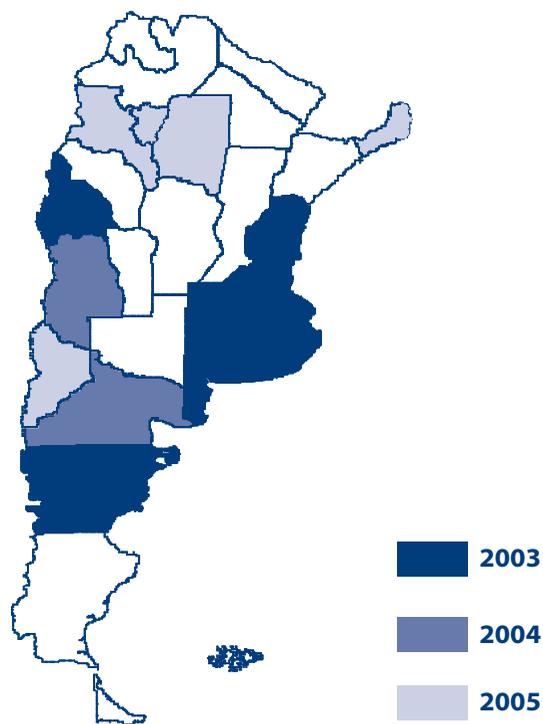
registró en forma de brotes en localidades de 11 de las 23 provincias (Gráfico 2) Esta situación de reemergencia de la enfermedad no es privativa de Argentina ya que la misma viene registrándose en varios lugares del mundo desde 1990.

Epidemiología

Bp es un patógeno de distribución universal y el ser humano es el único reservorio. Es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por secreciones respiratorias, con una tasa de ataque secundaria que puede alcanzar el 100% en convivientes susceptibles. La transmisión del agente es máxima en el período catarral y durante las dos primeras semanas desde el inicio de la tos; el período de transmisibilidad se abrevia a 5 días si se administran mácrólidos. El contagio sería por contacto con individuos sintomáticos; la diseminación de la enfermedad a través de personas asintomáticas sería de escasa importancia. El período de incubación es generalmente de 7 a 10 días, con un rango de 5 a 21 días.

De todas las enfermedades inmunoprevenibles, la coqueluche es la que demanda mayores esfuerzos para su control. Globalmente ocurren 20-40 millones de casos de pertussis cada año, de los cuales el 90% se da en países en desarrollo; se registran 400.000 muertes cada año, fundamentalmente en niños pequeños. La mayoría de los casos se describe en menores de 6 meses, quienes a su vez presentan mayor frecuencia de hospitalización, complicaciones y muerte por esta enfermedad. El uso de vacuna antipertussis ha descendido significativamente la tasa de incidencia global de la enfermedad y las grandes epi-

Gráfico 2. Provincias con brotes de Coqueluche según año de comienzo



Fuente: Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.

demias han sido superadas; sin embargo, en los últimos años, varios países del mundo aún con altos niveles de vacunación, han reportado un aumento en la incidencia de *Bp* (Argentina, Australia, Canadá, Italia, Japón, Países Bajos, Suiza y Estados Unidos). Adicionalmente, la reemergencia es más notoria en adolescentes y en adultos (reconocidos como reservorio y agentes de transmisión para los niños de menor edad), manifestando un cambio en el perfil clínico-epidemiológico de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen en alguna medida de la edad y del estado de inmunización del huésped. La evolución clínica de la enfermedad tiene una duración clásica de 4 a 6 semanas y se divide tradicionalmente en 3 etapas sucesivas: catarral, paroxística y de convalecencia. En general los pacientes no presentan fiebre o ésta es de bajo grado.

Etapas catarral (1-2 semanas): la sintomatología es respiratoria alta, similar a otros cuadros infecciosos, rinorrea, tos seca e intermitente, inyección conjuntival y fiebre de baja intensidad. No suele considerarse el diagnóstico de tos ferina durante este estadio y es el período de mayor contagio.

Etapas paroxística (2-4 semanas o mayor): presenta tos que aumenta en gravedad y cantidad. Pueden observarse series de 5 a 10 episodios de tos forzada durante una sola espiración, a continuación un esfuerzo inspiratorio que puede presentar el característico estridor. Es posible observar vómitos post-tusígenos, cianosis, petequias y hemorragias conjuntivales. Puede ocurrir pérdida de peso.

Etapas de convalecencia (1-2 semanas): Los síntomas desaparecen gradualmente. La tos puede persistir semanas o meses.

Los lactantes menores de 6 meses pueden presentar episodios de apnea; pueden manifestarse cuadros atípicos y subclínicos en niños inmunizados, en adolescentes y en adultos, quienes actúan como fuente de infección y transmisión.

La complicación más frecuente es la neumonía, responsable de más de 90% de las muertes en niños menores de 3 años, que puede ser causada por *Bp* o por sobre infección por otras bacterias (más frecuente). También puede producirse: otitis media, atelectasias, rotura alveolar (con enfisema y/o neumotórax), alteraciones del sueño o de la nutrición, deshidratación, alcalosis metabólica, hemorragias (como epistaxis, melena, hematoma subdural), convulsiones, encefalopatía, coma y muerte.

El pronóstico de la coqueluche guarda relación directa con la edad del paciente. En niños mayores el pronóstico es bueno. En lactantes hay un riesgo significativo de muerte (0,5 a 1%) o de daño cerebral por encefalopatía. La enfermedad es más severa en los menores de 6 meses, particularmente en niños prematuros, no inmunizados o con inmunización incompleta.

Diagnóstico etiológico

Se basa en el cultivo, la búsqueda de antígenos por inmunofluorescencia directa, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la determinación serológica de anticuerpos circulantes.

Cultivo: El cultivo es aún considerado el método de referencia o "gold standard" de diagnóstico de laboratorio de *Bp*. Requiere una técnica adecuada con obtención de la muestra de nasofaringe.

Toma y transporte de muestras

Es conveniente efectuar tanto un aspirado nasofaríngeo como un posterior hisopado de la rinofaringe, aunque la primera permite una mayor recuperación y la posibilidad de efectuar varios procedimientos como la PCR y la inmunofluorescencia directa. Ambas contienen células ciliadas portadoras de la bacteria. No se recomienda el hisopado orofaríngeo para el cultivo, por la abundancia de la flora bucal que dificulta el aislamiento, aunque permite efectuar la PCR.

El aspirado se efectúa con catéter fino introducido por el piso nasal hasta la nasofaringe con posterior aspiración. El hisopado se efectúa con hisopo fino de dacrón para cultivo o PCR o alginato cálcico sólo para cultivo porque puede interferir la PCR.

Es conveniente la realización de un extendido al lado del paciente que se deja secar al aire para inmunofluorescencia directa.

Dada la labilidad de *Bp* frente al medio externo, también es conveniente la siembra inmediata. Si se va a demorar, es conveniente el transporte en medio de Regan-Lowe (RL) o solución 1% de aminoácidos (casaminoácidos[®]) a 4-8°C.

Para proteger la bacteria, dada su fragilidad, se emplean protectores como carbón o sangre de caballo. El cultivo se realiza en medio RL modificado, el medio original de Bordet y Gengou (BG) o medio de Stainer-Scholte. La especificidad es del 100%; puede ser negativo en pacientes inmunizados, en los que han comenzado tratamiento antibacteriano o en los que llevan más de 3 semanas de evolución de la tos. La negatividad del cultivo no excluye el diagnóstico. Los medios están suplementados con glicerol, sangre de caballo u oveja. Desde que empleamos la cefalexina como inhibidor de la microbiota de la boca, hemos mejorado los resultados del cultivo. La incubación se realiza aeróbicamente, en un recipiente cerrado y humidificado (sin vela) durante 5 a 7 días. El cultivo da mejores resultados en el período catarral, en el cual el médico no tiene en cuenta este diagnóstico. La positividad decrece en el período de tos paroxística.

Identificación. Las colonias no aparecen nunca antes de los 3 días, son pequeñas, a veces ligeramente verdosas o hemolíticas o con aspecto de gota de mercurio. La coloración de Gram revela cocobacilos gram negativos muy

pequeños. Esto es suficiente para una identificación pre-suntiva y se pueden aglutinar con antisuero específico.

Son oxidasa y catalasa positivos, crecen con dificultad en agar sangre pero no desarrollan en agar Mc Conkey, no reducen nitratos ni producen ureasa.

Sensibilidad a los antimicrobianos. Debe destacarse que no existen recomendaciones de CLSI ni de EUCAST respecto a la metodología para la realización de ensayos de sensibilidad a ATB, ni puntos de corte para los mismos. Las drogas de elección son los macrólidos y los azálidos (azitromicina). La alternativa es trimetoprima-sulfametoxazol y en adultos las fluoroquinolonas.

Inmunofluorescencia. La inmunofluorescencia directa (IFD) es un método rápido y simple, aunque no siempre disponible.

PCR. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para diagnóstico de *Bp* se utiliza cada vez más como metodología de diagnóstico debido a su rapidez y mayor sensibilidad. Requiere que se tome la muestra de nasofaringe por lavado nasal o con hisopo de dacrón; deben evitarse los hisopos de alginato cálcico ya que inhiben la PCR. La desventaja es que algunos laboratorios tienen altas tasas de resultados falsos positivos. Este estudio es particularmente útil en el período de estado de tos paroxística.

Serología: Es posible establecer un diagnóstico serológico de tos ferina demostrando un aumento del título de anticuerpos específicos entre el suero de la fase aguda y el de la fase de convalecencia (par serológico). Tiene las desventajas de requerir dos muestras de sangre y de no lograrse un diagnóstico temprano. La ventaja es que me-

jora el diagnóstico en el período de tos paroxística y en el de convalecencia.

Estudios complementarios

- Es característico un incremento del recuento de los glóbulos blancos (20.000 a 50.000 células/mm³) con linfocitosis absoluta, por lo que suele ser útil para establecer el diagnóstico.

- Las radiografías de tórax pueden revelar infiltrados perihiliares, atelectasias o enfisema.

Tratamiento

- Tratamiento de soporte: los lactantes menores de 6 meses y los pacientes con enfermedades de base frecuentemente requieren hospitalización. En ocasiones pueden requerir cuidados intensivos. Entre los cuidados generales se incluyen el mantenimiento de la hidratación y la nutrición.

- Tratamiento antibacteriano: los agentes administrados en la etapa catarral pueden mejorar la enfermedad. En la fase paroxística no tendrían efecto discernible sobre la evolución de la enfermedad; sin embargo están indicados para limitar la diseminación del agente. El tratamiento antibacteriano como la profilaxis post-exposición erradican *Bp* de la nasofaringe de personas infectadas (sintomáticas o asintomáticas).

Los macrólidos (eritromicina, claritromicina) y azitromicina son el tratamiento de elección para la coqueluche en mayores de 1 mes de vida. Para los menores de 1 mes se prefiere azitromicina; eritromicina y claritromicina no estarían recomendadas (Tabla 1).

Tabla N°1. Antibacterianos recomendados para el tratamiento y la profilaxis post-exposición de *B. pertussis* en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

Edad	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina
Menor de 1 mes	10 mg/kg/día dosis única por 5 días*	NO RECOMENDADO	NO RECOMENDADO
1-5 meses	ver arriba	ver arriba	15 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 7 días
≥6 meses y niños	10 mg/kg como dosis única el primer día (máximo 500mg); luego 5 mg/kg como dosis única desde el día 2 al 5 (máximo 250mg/día).	ver arriba (máximo 2 gramos/día)	ver arriba (máximo 1 gramo /día)
Adolescentes y adultos	500 mg como dosis única el primer día; luego 250mg como dosis única desde el día 2 al 5	2 gramos /día dividido en 4 dosis por 14 días	1 gramo/día dividido en 2 dosis por 7 días

* De elección en esta edad por el riesgo de hipertrofia pilórica asociado a eritromicina. Adaptación Red Book 2006.

Trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) es una alternativa para pacientes que tienen contraindicación de recibir macrólidos, que presentan intolerancia o para aislados resistentes a éstos (raro). TMS está contraindicado en menores de 2 meses por el riesgo de *kernicterus*. La dosis es de 8mg/kilo/día de trimetoprima y 40mg/kilo/día de sulfametoxazol dividido en 2 dosis por 14 días.

Vacunación

Cobertura con Vacuna cuádruple en Argentina

En 1997 se incorpora la vacuna al calendario y las coberturas con la misma fueron aumentando a partir de 1998, cuando se une a la triple bacteriana para constituir la cuádruple, desde el 85% en 1999 hasta el 93.5% en el año 2006. El número de casos descendió significativamente desde su introducción.

La cobertura con vacuna cuádruple (3ra dosis), en el año 2001 fue de 84%, ascendiendo en el año 2002 al 92.5%, aunque con una distribución no homogénea en el país, ya que existen Provincias donde la cobertura es menor de 85% como Santa Fé y otras con coberturas entre el 85 y el 90% como San Juan y Salta. La cobertura de refuerzo de los 18 meses, durante el año 2002 alcanzó sólo el 80%. Estos niveles de cobertura provocan el acúmulo de susceptibles y favorecen la aparición de brotes en el caso de *Bp*.

La cobertura de vacunación del primer año de vida, según fuentes de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud fue, en el año 2003, 2004, 2005 y 2006 de 94.8, 94%, 92% y 91% respectivamente.

Agente inmunizante

La vacuna triple DPT es una combinación de toxoides diftérico y tetánico purificado y una suspensión de bacilos muertos de *Bp* (inactivados por formalina o calor en fase 1). Esta mezcla es adsorbida con hidróxido o fosfato de aluminio.

Composición:

- Toxoide diftérico: debe contener entre 10 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de 30 UI/dosis (método OMS) o 2UIA/ml de suero (método NIH)
- Toxoide tetánico: debe contener entre 5 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de ≥ 40 UI/dosis (método OMS) o 2 UIA/ml de suero (método NIH)
- *Bp*: elaborada según criterios de OMS, en 1979 a partir de células completas. Con potencia de 4 UI y debe contener hasta 16 unidades opacimétricas de gérmenes muertos por dosis individual. En los últimos 20 años se desarrollaron vacunas acelulares protectoras y con menor porcentaje de efectos adversos; en 1981 se aprobaron las primeras vacunas acelulares.

Las vacunas acelulares (Pa) pueden contener algunos

de los siguientes componentes de *Bp*: TP (Toxina pertussis), HAF (Hemaglutinina filamentosa), Pn (Pertactina) y aglutinógenos de por lo menos dos tipos de fimbrias.

Hay algunas vacunas acelulares ya aprobadas que se pueden administrar a partir de los siete años de edad, contienen un menor tenor de toxoide diftérico que la dosis pediátrica. Ellas son:

1- Vacuna dTpa (Boostrix): contiene no menos de 2.5 Lf. de Toxoide Diftérico (TD); 5 Lf de Toxoide Tetánico (TT); Toxina Pertussis (TP) 8 μ g; Hemaglutinina Filamentosa (FHA) 8 μ g; Pertactina (Proteína de Membrana Externa 69 kDa) (PRN) 2.5 μ g;

2- Vacuna dTap (Adacel, aún no comercializada en el país): contiene 2Lf de Toxoide diftérico, 5 Lf de Toxoide Tetánico (TT); Toxina Pertussis (TP) 2.5 μ g; Hemaglutinina Filamentosa (FHA) 5 μ g; Pertactina (Proteína de Membrana Externa 69 kDa) (PRN) 3 μ g;

Las vacunas *anti-Haemophilus influenzae* tipo b se combinan con la DPT dando lugar a la vacuna cuádruple (DPT-Hib)

Debe conservarse a temperatura entre 2°C y 8°C (parte central de la heladera) evitando la congelación, aún transitoria, (fundamental en los toxoides) por debajo de -2°C, ya que ésta puede producir precipitación de los geles de aluminio, con posible pérdida de potencia. En estas condiciones la vacuna mantiene su eficacia durante 18 a 36 meses según el fabricante.

Una vez abierto, el frasco se puede usar durante 4 semanas, conservándolo entre 2°C a 8°C, si el componente anti Hib es líquido. En el caso de la vacuna cuádruple actualmente en uso, el componente anti Hib es liofilizado por lo que se debe descartar en el día. Si la vacuna se hubiera mantenido en la conservadora y/o transportado para uso en terreno, debe ser descartado al término de la jornada.

Indicaciones

Todos los niños menores de 7 años se hallan expuestos y deben ser vacunados a partir de los 2 meses de edad.

Se vacunará a niños menores de 7 años, inclusive a aquellos que hayan padecido difteria o tétanos, dado que estas dos últimas enfermedades no dejan inmunidad permanente. Los pacientes que presentaron síndrome coqueluchoso, aún con certificado con pruebas de laboratorio que demostraran la presencia de *Bp* o nexo epidemiológico con un caso con identificación etiológica, si bien presentan inmunidad para la enfermedad, se desconoce la duración de la misma, por lo tanto se recomienda la vacuna anticoqueluchosa según edad. Las vacunas triple acelulares se indican a partir de los 7 años de edad en todos aquellos que han recibido un esquema básico con DPT, se administran sólo como dosis de refuerzo.

Los niños que hayan padecido difteria, tétanos o infección por *Bp*, confirmada por laboratorio deben comenzar o continuar los esquemas de vacunación.

Nuevas estrategias de uso de vacunas acelulares:

A- *Vacunación de las madres en el post parto inmediato o de ambos padres, llamada también estrategia "capullo"*

Dado que en muchos países la madre, padres o incluso abuelos pueden ser fuente de transmisión para el neonato, algunos países tales como Costa Rica han comenzado a vacunar con vacuna triple acelular a las mujeres en el post parto inmediato. Esta estrategia exige diferir la vacunación con "doble" adultos durante el embarazo y en lo posible tratar que haya un intervalo de dos años entre la última vacuna de la serie doble adultos y las nuevas triples acelulares.

B- *Vacunación de adolescentes de 11-12 años:* dado que en muchos países se ha observado un aumento de casos de infección por *Bp* en niños mayores y adolescentes, se está recomendando una dosis adicional de una vacuna triple acelular en la preadolescencia, es decir entre 11 a 12 años.

C- *Vacunación del equipo de salud:* el equipo de salud puede ser fuente de contagio para niños hospitalizados, de hecho es una vacuna para contemplar en estos grupos.

Esquema, vía y dosis

El esquema del primer año de vida son tres dosis (esquema básico), recordando que en el 1^{er} año de vida se administra combinada con vacuna *anti-Hib* comenzando a los 2 meses de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas, la cuarta dosis o primer refuerzo al año de la tercera dosis, y un segundo refuerzo al ingreso escolar (esquema completo).

En caso de interrumpirse este esquema se lo continuará sin que interese el tiempo transcurrido desde la última dosis; no es necesario reiniciarlo. Sin embargo, no es conveniente demorar su cumplimiento. Si el refuerzo se administra entre los 4 y 6 años, no debe aplicarse la dosis de DPT al ingreso escolar.

En el caso de las vacunas acelulares, si es factible, debe usarse la misma marca de vacuna DTPa para todas las dosis. No hay datos disponibles sobre la seguridad, eficacia e inmunogenicidad usando vacuna DTPa de diferentes laboratorios productores.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

La vacuna protege contra la coqueluche por un período de tres años aproximadamente; el componente anticoqueluchoso provoca la formación de anticuerpos en una proporción menor y el tiempo de permanencia de esos anticuerpos es más corto. De hecho aparecen cuadros de *enfermedad pertussis* en niños bien vacunados. Se registró una eficacia clínica del 70% al 90% en los primeros 3 años luego de cuatro dosis, siendo para las formas graves mayor al 91.4%.

La inmunogenicidad de las vacunas acelulares es comparable a la de células enteras. La respuesta de anti-

cuerpos es principalmente mayor para la hemaglutinina filamentosa. El componente TP modificaría la calidad de la respuesta a otros componentes en las diferentes combinaciones o asociaciones.

Se ha observado en las vacunas combinadas con anti-*Haemophilus influenzae* tipo b que disminuye el tenor de anticuerpos PRP pero esto no se traduce en una disminución de la eficacia clínica.

La eficacia clínica de la vacuna DPaT es mayor al 84% y comparable con la DPT celular.

Efectos adversos

Locales

En la zona de la inyección pueden aparecer: tumefacción y dolor, abscesos estériles o quistes (raramente). Estas lesiones locales duran hasta semanas o meses, pero la mayor parte de las veces no requieren otro tratamiento que el sintomático.

Generales

Los más comunes son: fiebre, entre 38 y 40° C, malestar, anorexia, llanto persistente < 3 h, vómitos. El 1% de los niños vacunados, se ponen irritables con llanto prolongado. Todas estas reacciones son provocadas especialmente por componente *pertussis*, ocurren habitualmente dentro de las 48 h de aplicada la vacuna y no requieren tratamiento salvo analgésicos o antitérmicos.

Estas reacciones no contraindican nuevas vacunas DPT, los pacientes pueden continuar normalmente su programa de vacunación

Contraindicaciones

Las contraindicaciones son las mismas para la DPT y DPaT:

- Reacción anafiláctica inmediata
- Encefalopatía no atribuible a otra causa dentro de los 7 días de la vacunación, definida como enfermedad neurológica aguda grave, que puede manifestarse por crisis comiciales prolongadas, alteraciones graves de la conciencia o signos neurológicos focales. Los estudios indican que estos acontecimientos asociados con DPT son evidentes dentro de las 72 h de la inmunización, sin embargo se justifica, generalmente considerar a esta enfermedad como ocurrida dentro de los 7 días de la vacuna DPT o DTPa, como posible contraindicación para nuevas dosis de vacuna contra la tos ferina.
- Enfermedad neurológica no clarificada, se debe aclarar diagnóstico y estabilizar el daño neurológico

Precauciones

Se debe evaluar la continuación del esquema DPT o dar DPaT en niños que han presentado: Fiebre > 40°C

dentro de las 48 h postvacunación y sin otra causa identificada; síndrome de hipotonía-hiporrespuesta, dentro de las 48h postvacunación; llanto persistente > 3 h dentro de las 48 h de administrada la vacuna, convulsión febril o afebril dentro de los 3 días de la vacunación.

Falsas contraindicaciones

A) Temperatura < 40.5°C, malestar o leve mareo posterior a una dosis previa de vacuna DTP/DTPa. B) Historia familiar de convulsiones (es recomendable administrar a los niños con historia personal o familiar de convulsiones, un antipirético en el momento de la vacunación y cada 4-6 horas durante las primeras 24 horas, para reducir la posibilidad de fiebre postvacunación. C) Historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante. Historia familiar de un evento adverso posterior a la administración de DTP o DTPa. D) Condiciones neurológicas estables (ej. parálisis cerebral, síndrome convulsivo controlado, retardo de crecimiento). E) Antecedente de difteria y tétanos: la difteria y el tétanos no dejan inmunidad de por vida, por lo que las personas con antecedente de haber padecido la enfermedad deben continuar su esquema de vacunación con DTP/a o dT/a según la edad. F) Antecedente de enfermedad pertussis: los niños que han padecido coqueluche bien documentada (cultivo positivo para *Bp* o nexo epidemiológico con un caso con cultivo positivo) presentan inmunidad para la enfermedad, pero se desconoce la duración de dicha inmunidad, por lo tanto se

recomienda continuar con el esquema DTP/a o dT/a según la edad.

Manejo de contactos

a) Manejo del caso índice y contactos:

Aislamiento: estos pacientes *no requieren aislamiento respiratorio*. Se deben tomar precauciones estándar más precauciones de gota. Las mismas se deben mantener por cinco días luego de haber iniciado la terapia apropiada (uso de macrólidos) o hasta tres semanas si la terapia antimicrobiana no fué la adecuada.

Transmisión por gotas: Los microorganismos pueden ser expelidos en gotitas mayores de 5 µm durante la tos, estornudo o al hablar, o durante procedimientos tales como la aspiración de secreciones. Estas gotitas pueden desplazarse hasta un metro desde la fuente antes de caer y no permanecen en suspensión, lo que las diferencia de la transmisión aérea.

Transmisión aérea: Los microorganismos permanecen suspendidos en el aire en el núcleo de las gotitas desecadas de diámetro menor de 5 micrones o en el polvo y pueden desplazarse a grandes distancias, por lo tanto se requieren medidas especiales de manejo del aire y la ventilación.

Se considera *contacto*:

- a todo paciente con contacto directo cara a cara por

Aislamiento respiratorio (núcleos de gotas)	Precauciones por gotas de Pflugge (Gotas grandes)
Diseminación por aire, al toser, hablar, estornudar o durante procedimientos (aspiración de secreciones respiratorias) de partículas de < 5 µm de diámetro cuyos núcleos al desecarse quedan suspendidos por largos períodos de tiempo y que pueden recorrer grandes distancias	Transmisión por gotas grandes, > a 5 µm que permanecen poco tiempo en suspensión, puesto que por su peso, estas gotitas decantan dentro del radio de 1 metro alrededor del paciente.
Habitación individual con puerta cerrada y presión negativa. Utilización de barbijo de alta eficiencia (Ej. N95). Acompañar de precauciones estándar. Restricción de salida del paciente. Uso de barbijo de alta eficiencia al salir el paciente de la habitación. Se debe entrar a la habitación con el barbijo colocado	Habitación individual o cohorte de pacientes con la misma patología ubicados a más de 1 metro de distancia entre uno y otro. Utilización de barbijo quirúrgico a menos de 1 metro de distancia del paciente. Acompañar de precauciones estándar. Restricción de salida del paciente. Uso de barbijo quirúrgico al salir el paciente de la habitación. Se debe colocar el barbijo luego de entrar en la habitación.
Sarampión , Varicela, Zoster diseminado, Tuberculosis	Adenovirus, Influenza, <i>Haemophilus influenzae</i> , Meningococo, Rubéola, Difteria, Paperas, Micoplasmas, Coqueluche, etc.

un período no definido con el caso sintomático.

- Compartir espacio reducido (la misma habitación) por más de una hora con el caso sintomático.

- Contacto directo (sin protección) con secreciones respiratorias orales o nasales de un caso sintomático.

Hay grupos que presentan un riesgo adicional: menores de 1 año, inmunocomprometidos, personal con alta exposición, pacientes con enfermedades crónicas.

b) Quimioprofilaxis:

Se recomienda para todos los contactos familiares o aquellos que estando en otras situaciones cumplan con la definición independientemente del estado de inmunización. Su administración debe ser rápida y oportuna para evitar la transmisión. Los antibacterianos usados (macrólidos) son los mismos, tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis. (Tabla 1).

Vacunación:

1- Los contactos estrechos no vacunados o incompletamente vacunados deben iniciar o completar el esquema con cuádruple o DPT según corresponda.

2- Los niños que recibieron la tercera dosis de vacuna 6 meses o más antes de la exposición, y son menores de 7 años deben recibir la cuarta dosis (cuádruple o DPT según corresponda).

3- Aquellos que recibieron su cuarta dosis tres o más años antes de la exposición y son menores de 7 años, deben recibir la quinta dosis (cuádruple o DPT según corresponda).

Para ello se definen los casos:

• **Caso sospechoso:** persona de cualquier edad (especialmente niños de corta edad) que presenta **tos paroxística persistente, estridor inspiratorio de 14 días de evolución**, expectoración mucosa y filante, con vómitos posterior al acceso de tos. Puede observarse leucocitosis con linfocitosis. En los menores de 6 meses pueden aparecer síntomas atípicos, siendo la apnea la principal manifestación. Niños mayores y adultos pueden presentar tos persistente sin estridor.

• **Caso confirmado:** es el caso sospechoso con PCR y/ o aislamiento de *Bp* en secreción respiratoria o nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio. (PCR positiva en aspirados nasofaríngeo o traqueal).

Conclusión final

La primera estrategia es mantener altas coberturas de vacunación en lactantes y niños. Adicionalmente, desde la aparición de las vacunas acelulares, algunos países como Estados Unidos, Australia, Austria, Canadá, Francia y Alemania han incorporado a sus calendarios un refuerzo con vacuna pertussis acelular en la adolescencia.

Bibliografía

1. Tos ferina. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2007. 27ª ed. (2006) :698-721.
2. Salleras L. Vacunas Preventivas. Principios y aplicaciones. Ed. Barcelona, Masson (2004)
3. Boletín Epidemiológico Periódico-Julio/Agosto/Septiembre 2006.-Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Nación. Dirección de Epidemiología. N°31;20.
4. Bordetella pertussis. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: SAP, (2007):556-562.
5. Boulouffe C, Vanpee D. Emerg Med Australas, (2008); 20:280-3
6. Center for Disease Control and Prevention ,Prevention among Pertussis, Tetanus and Diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. MMWR, May 30th,(2008).
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus influenzae* type b. En: Atkinson W, Humiston S (eds). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 5th ed. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; (1999): 119-134.
8. Center for Disease Control and Prevention. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine. MMWR , December 15 (2006); 55(RR17);1-33.
9. Center for Disease Control and Prevention. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. MMWR , December 1 (2006) ; 55 (RR-15) : 1-56.
10. Coqueluche (Tos convulsa). En: Normas de vigilancia. 2ª ed. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación Argentina; (2000):51-52
11. Enfermedades Inmunoprevenibles e Inmunizaciones. Meningitis por *Haemophilus influenzae*. Boletín Epidemiológico Nacional. Ministerio de Salud de la Nación; (2002): 18-19.
12. Feigin R, Cherry JD. Tos ferina. En: Feigin R, Cherry JD Tratado de infecciones en pediatría. 3ra edición. México. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. (2005):1343-1353.
13. Forleo-Neto E. y cols.. J Infect Dis (1999); 180:1154-8.
14. García Rodríguez J. y cols. JAC (2002); 50: 559-73.
15. *Haemophilus influenzae* b. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Buenos Aires, Sociedad Argentina de Pediatría. (2007); 597-608
16. Hewlett E. Especies de *Bordetella*. En: Mandell, G.; Bennet, J.; Dolin, R. Principles and practice of infectious diseases, 5a edición. USA. Editorial Churchill Livingstone, (2005): 2932-2943.
17. McVernon J. y cols. Pediatr Infect Dis J (2004); 23: 38-41
18. Moxon ER. *Haemophilus influenzae*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. Buenos Aires: Panamericana; (2002): 2877-2888.
19. Paddock CD. y cols. CID. (2008) ; 47:328-38
20. Peltola H.. Clinical Microbiology Reviews (2000);13: 302-317.
21. Salleras L. Vacunas Preventivas. Principios y aplicaciones 2ª Ed.
22. St Sauver J. y cols. Emerg Infect Dis (2000); 6:622-30.
23. Takala A . y cols. J Infect Dis (1991); 164: 982-6.
24. Tos ferina. Boletín Epidemiológico Periódico. Ministerio de Salud de la Argentina; Dic (2006):4-6.
25. Trotter CL. cols. Commun Dis Public Health (2003); 6: 55-8.
26. Von Köning CH. y cols. Lancet Infect Dis (2002); 2:744-50

Herpes zoster



Claudia Vujacich

Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI) BA

El herpes zoster (HZ) es la manifestación clínica de la reactivación del virus varicela-zoster (VVZ), cuya primoinfección se manifiesta como varicela.

El HZ o zona es una enfermedad que se presenta con más frecuencia en adultos, particularmente los ancianos y adultos inmunocomprometidos. La incidencia anual en países como EE.UU. e Inglaterra es de 3 a 4,8/1.000 pacientes adultos vistos en la práctica diaria por año. No conocemos las cifras en nuestro país, pero se estima que son equiparables a las de los países mencionados, dada la similitud epidemiológica en este tipo de infecciones. En EE.UU. el HZ genera entre 600.000 y 1.000.000 de consultas médicas por año.

La incidencia del HZ aumenta con la edad debido a la disminución de la inmunidad celular específica contra el VVZ a medida que transcurren los años, estimándose que aproximadamente el 50% de las personas que viven más de 85 años sufrirán por lo menos un episodio de HZ durante su vida.

Se ha documentado, a través de estudios epidemiológicos, que la adquisición de varicela intraútero y/o antes de los dos años de vida es un factor predictivo para el desarrollo de HZ en la infancia o la adolescencia, debido a la inmadurez del sistema inmunológico, que permite la reactivación precoz del VVZ.

El HZ es más frecuente en pacientes con trastornos de la inmunidad celular, por ejemplo personas con HIV, trasplantes y linfomas, entre otros. **Se estima que al menos el 30% de los pacientes HIV positivos sufrirá un episodio de HZ en los doce años posteriores al diagnóstico de infección por HIV.** En los pacientes transplantados de médula ósea, la incidencia de herpes zoster puede llegar al 50% y se observa, especialmente, durante los primeros seis meses posteriores al trasplante.

En individuos inmunocompetentes, la posibilidad de HZ recurrente, es menor al 5%.

Patogenia

Los seres humanos son infectados por el VVZ cuando el virus se pone en contacto con la mucosa de la vía aérea superior y/o conjuntiva. El virus se disemina a través de la sangre, en las células mononucleares hacia la piel, causando el cuadro clínico de varicela.

El VVZ infecta y establece su latencia en los ganglios anexos a la raíz dorsal y ganglios de los nervios craneales, en las células satélites, células de Schwann y neuronas sensitivas. Los ciclos de latencia y replicación del VVZ son mucho más largos y sus mecanismos menos comprendidos, que los que regulan a los virus herpes simplex (VHS), (Tabla 1).

Clínica

El HZ ocurre cuando el virus se reactiva en los ganglios sensoriales resultando en un rash vesicular unilateral, con una distribución en uno o dos de los dermatomas adyacentes. **La erupción del HZ aparece como un eritema máculopapular donde se desarrollan las características vesículas.** El rash evoluciona hacia la formación de costras en 10 días, aunque la cicatrización completa puede requerir de hasta 30 días. Según su localización, el HZ será cefálico, cervical, lumbar, sacro o de los miembros superiores o inferiores. El cefálico puede comprometer el trigémino en su rama oftálmica, maxilar superior o inferior, o presentarse como síndrome de Ramsay Hunt (séptimo par).

La erupción es precedida habitualmente por dolor y parestesias en el dermatoma comprometido.

Los síntomas prodrómicos son de intensidad y duración variables. Es unilateral, no cruza la línea media y está limitada a la inervación sensorial del ganglio afectado, comprometiendo en más del 60% de los casos un solo dermatoma. El dolor asociado al HZ comprende:

- Dolor prodrómico (previo a la erupción).

Tabla 1. Comparación entre los ciclos de replicación y latencia de VVZ y VHS

	VVZ	VHS
Recurrencias	Un solo episodio de zoster	Muy frecuente
Probabilidad de recurrencias	Aumenta con la edad	Disminuye a medida que se aleja de la primoinfección
Distribución	Metamérica	Regional
Síntomas asociados	Dolor severo	Parestesias leves
Portación asintomática	No	Sí
Tiempo entre el comienzo de la inmunosupresión y la recurrencia	2 - 6 meses	1 - 4 semanas
Relación con luz UV	No	Sí
Sitio de latencia	Células satélites principalmente	Células neuronales

Modificado de Croen KD, Straus SE. Varicella-zoster virus latency. Annu Rev Microbiol. 1991;45:265-82.

- Dolor agudo: durante la fase de erupción cutánea.
- Neuralgia posherpética: dolor que se prolonga o reaparece más allá del mes de la erupción.

El dolor agudo es característico de esta enfermedad. Lo padecen los ancianos con mayor frecuencia que los jóvenes. Los niños son aquellos que presentan menor incidencia de dolor agudo. Un 25% de todos los pacientes tiene algún dolor que persiste hasta el mes, mientras que en otros (5%) puede prolongarse hasta el sexto mes. Estas cifras aumentan en los mayores de 60 años.

El HZ oftálmico se asocia con frecuencia (26 a 72%) a complicaciones oculares que pueden ser crónicas y producir, inclusive, alteraciones importantes en la visión.

La diseminación suele observarse frecuentemente en el huésped inmunocomprometido y afecta distintos órganos (SNC, corazón, riñón y piel, entre otros).

Formas clínicas inusuales

• Zoster *sin herpete*

Así se denomina la neuralgia o disestesia que se presenta sin erupción cutánea. Existe una variedad de cuadros neurológicos asociados a la reactivación del VVZ en ausencia de lesiones cutáneas. En estos casos se puede detectar ADN de VVZ en LCR, en mononucleares de sangre periférica o en los tejidos afectados.

• Síndrome de *Ramsay Hunt* o zona auricular

Se presenta, generalmente, como un síndrome infeccioso agudo con fiebre, cefaleas y erupción cutánea mucosa unilateral que afecta el área auricular y el conducto auditivo externo. Sin embargo, puede comprometer áreas correspondientes a varios nervios craneanos. Entre las distintas formas de presentación, se destaca la de la zona auricular simple, la asociada a parálisis facial y la que presenta, además de parálisis facial, alteraciones cócleo-vestibulares.

La parálisis facial es de tipo periférica. El diagnóstico diferencial de este síndrome debe hacerse con la otitis externa, el eczema infectado y las dermatitis microbianas.

En un 50% de los casos se observan alteraciones del líquido cefalorraquídeo, caracterizadas por pleocitosis linfocitaria (10 a 200 cél/mm³) con aumento de las proteínas. La necesidad del estudio del líquido cefalorraquídeo depende de la presencia o ausencia de un síndrome meníngeo.

Diagnóstico

Si bien el diagnóstico es habitualmente clínico, en el estadio preeruptivo, caracterizado por la presencia de dolor y parestesias, el cuadro puede confundirse, según su localización, con distintas patologías: colecistitis, pleurítis, etc. **Cuando aparecen las lesiones, el diagnóstico es obvio e, inclusive, los pacientes mismos consultan al médico con el diagnóstico de "culebrilla".**

El diagnóstico de laboratorio puede realizarse a través de métodos rápidos no específicos, métodos rápidos es-

pecíficos y métodos semirápidos específicos. Dentro de los métodos rápidos no específicos, contamos con el exámen histológico con coloraciones con Giemsa o Wright (tinción de Tzanck). La examinación citológica revela la formación de células con inclusiones intranucleares, siendo características de las infecciones por VHS, pero así también por el VZV y CMV. El uso de anticuerpos monoclonales para VZV permite diferenciar las infecciones por VZV de las producidas por herpes simple (VHS). Para que la utilidad diagnóstica de ambos métodos se maximice es necesario obtener células epiteliales de la base de la lesión a través de un raspado vigoroso, luego de haber destechado la lesión. En la actualidad contamos con la amplificación de los ácidos nucleicos por medio de la PCR. Este método, rápido y específico, es utilizado para casos de dificultad diagnóstica tanto para muestras de líquidos como el LCR y también en muestras cutáneas. En la actualidad es excepcional la realización del cultivo del virus, que fuera considerado como el "gold standard" en el diagnóstico de las infecciones por virus herpes previo al desarrollo de los métodos moleculares actuales (PCR).

Complicaciones

Entre las complicaciones del HZ se destacan la neuralgia posherpética, la sobreinfección bacteriana, las complicaciones oculares y, menos frecuentemente, las diseminaciones viscerales (fundamentalmente en el huésped inmunocomprometido), las complicaciones neurológicas y el zoster oticus (Tabla 2).

Tabla 2. Complicaciones del herpes zoster

- **Neuralgia posherpética**
- **Sobreinfección bacteriana**
- **Complicaciones oculares**
- Gangrena superficial
- Diseminación visceral y cutánea en HIC
- Herpes oticus
- Complicaciones neurológicas
 - Parálisis motoras de los nervios adyacentes (en el 5% de los zoster, hasta 2-3 semanas después de la erupción, simultáneas o diferidas y homolaterales); Mielitis transversa; Síndrome de Guillain Barré; Angeítis cerebral granulomatosa (hasta 6 meses después del rash). Puede ser contralateral al zoster.

• Complicaciones oculares del zoster oftálmico

La localización oftálmica representa aproximadamente el 15% del total de los casos de HZ. Las complicaciones

oculares son más frecuentes cuando está comprometida la rama nasociliar del nervio oftálmico, lo que se observa en el 50% de los casos de HZ en esta localización. Este es el más importante nervio sensitivo del ojo y, a través de los nervios ciliares, inerva el iris, la córnea y el cuerpo ciliar. También inerva la piel de la parte interna de la arcada ciliar y base de la nariz a través de la rama etmoidal. **La aparición de vesículas en la base de la nariz (signo de Hutchinson) debe alertar sobre las posibles complicaciones oculares que se producen en más del 50% del zoster oftálmico.**

Entre las complicaciones más frecuentes se destacan:

Uveítis anterior: Puede observarse simultáneamente con la infección cutánea o diferida, días o semanas posteriores a la misma.

Compromiso de córnea: Se presenta en más del 75% del zoster oftálmico. Los distintos tipos de lesiones son: queratitis epitelial *punctata* (forma inicial en más del 50%), queratitis de estroma (puede desarrollarse semanas o meses después) y queratopatía neurotrópica.

Los esteroides tópicos están recomendados cuando se observan las complicaciones en la córnea, con el objeto de disminuir las secuelas.

• Neuralgia posherpética

La neuralgia postherpética es definida como el dolor que persiste más allá de un mes luego de desaparecido el rash cutáneo. No hay acuerdo internacional sobre la definición de este cuadro clínico, algunos autores lo definen como el dolor neurítico que persiste o reaparece más allá de los 60-90 o 120 días del rash agudo, en el territorio afectado por la erupción. La incidencia global oscila entre el 9 y el 14%, es excepcional en pacientes menores de 20 años (4%) y mucho más frecuente en los mayores de 65 años (35 a 65%). **En los pacientes de más de 70 años ocurre en más del 70% de los casos.** Ha sido considerada, por distintos autores, como la causa más frecuente de dolor refractario a analgésicos en gerontes y causa concurrente de suicidio en mayores de 70 años.

La patogenia es aún incierta, aunque algunos autores interpretan este cuadro como resultado de la desaferentación. Se produce por mecanismos centrales y periféricos y genera un desbalance entre los estímulos excitatorios e inhibitorios del ganglio anexo a la raíz dorsal.

La evolución natural de esta neuralgia es la resolución espontánea en dos meses en el 50% de los casos, y en un año en el 80%, y pueden prolongarse las molestias hasta una década, en un pequeño porcentaje de los casos.

Tratamiento: Recomendaciones para el tratamiento del herpes zoster

La razón más importante para iniciar tratamiento antiviral precozmente contra el HZ es la prevención de la aparición de la neuralgia posherpética, que es

una complicación común en esta infección, particularmente en los adultos mayores de 50 años de edad. Tanto el aciclovir, famciclovir y valaciclovir, cuando son administrados dentro de las 72 horas de aparecido el rash, aceleran la cicatrización cutánea en un promedio de 2 días. Debido a que el famciclovir y el valaciclovir tienen un mayor impacto en la reducción del dolor agudo y en la duración

de la neuralgia posherpética cuando se los compara con el aciclovir y debido a que su posología es más espaciada (cada 8 hs) el famciclovir y el valaciclovir **plantean ventajas con respecto** al aciclovir (Tabla 3). La elección final del antiviral a utilizar dependerá de la conveniencia, disponibilidad y costo.

Tabla 3. Tratamiento recomendado para el herpes zoster

Droga	Tipo de paciente	Tipo de tratamiento	Dosis	Vía	Intervalo	Duración
Aciclovir	Normal Inmunocomprometido	Alternativo De elección	800 mg	Oral EV	5 x día	7 días
			10 mg/kg		3 x día	7 días
Famciclovir	Normal	De elección	500 mg	Oral	3 x día	7 días
Valaciclovir	Normal	De elección	1000 mg	Oral	3 x día	7 días

A los pacientes que consultan con más de 72 horas de evolución, se justifica administrar tratamiento antiviral si presentan lesiones vesiculosas nuevas o activas.

El tratamiento de las formas complicadas como el herpes zoster diseminado o las que pueden presentarse en el huésped inmunocomprometido, requieren usualmente el uso del aciclovir EV, en dosis de 10 mg/kg, cada ocho horas.

Fundamentos del tratamiento antiviral del herpes zoster

- Reduce la excreción viral.
- Acorta la progresión de la erupción.
- Disminuye el dolor agudo.
- Disminuye la duración de la neuralgia posherpética

Manejo de la neuralgia posherpética (NPH)

Este cuadro requiere habitualmente el abordaje multidisciplinario a través de un equipo formado por un clínico, un neurólogo y un especialista en el manejo del dolor. El tratamiento puede esquematizarse en etapas o escalones, comenzando primero con antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, anti-convulsivantes y anestésicos locales. Si fracasa este primer esquema, puede optarse por el cambio de drogas dentro del mismo grupo y el agregado de mexitileno y fenotiacinas. El tercer escalón, dentro de este manejo secuencial, incluye el uso de sulfato de morfina oral o transdérmica (Tabla 4).

En los últimos 5 años han sido aprobadas dos nuevas drogas útiles para el tratamiento de NPH: Gabapentina y Pregabalina por su actividad antineurítica, usualmente utilizadas por neurólogos y especialistas en manejo del dolor.

Prevención del HZ: Vacuna frente al HZ

Hasta el presente, la vacuna frente al HZ, es la única estrategia de prevención de dicha enfermedad. Más del 90% de los adultos son susceptibles a desarrollar herpes zoster, estimándose el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar HZ en un 20-30%

La vacuna frente al HZ constituye un nuevo concepto en inmunizaciones: *refuerzo de la inmunidad específica mediada por células*

La evidencia de eficacia clínica y seguridad de la vacuna del HZ proviene del Estudio de Prevención del Herpes Zoster, estudio colaborativo realizado por el Instituto Nacional de la Salud de EEUU (NIH) y la administración de Veteranos (VA) entre 1998 y 2001. En este ensayo clínico randomizado, doble ciego, placebo-control, denominado Shingles Prevention Study (Estudio de prevención de Herpes Zoster) se reclutaron 38546 adultos mayores de 60 años inmunocompetentes, a los que se les administró una dosis de vacuna de virus de varicella-zoster atenuada, cepa OKA, con un mínimo de 19400 pfu (plaque forming units), dosis 14 veces superior a la contenida en una dosis de vacuna de varicela.

El seguimiento clínico fue de 3,12 años, (hasta Abril de 2004) y se estudió la incidencia de herpes zoster (HZ) en el grupo vacunado y el grupo placebo, la intensidad o carga de la enfermedad (burden of illness, BOI) y la incidencia de la complicación más invalidante del HZ, neuralgia postherpética.(NPH)

Tabla 4. Manejo farmacológico escalonado

<p>Primer escalón</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios no esteroides (AINE) • Antidepresivos tricíclicos Amitriptilina Desimipramina • Anticonvulsivantes Oxycarbamecepin Carbamacepin Difenilhidantoína Valproato • Local Sulfato de capsaicina (latencia 2-3 sem) EMLA Lidocaína (parche)
<p>Segundo escalón</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cambiar AINE Antidepresivos tricíclicos Anticonvulsivantes • Agregar Baclofen Fenotiacinas
<p>Tercer escalón</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opiáceos Sulfato de morfina oral Morfina ansdémica • TENS* 10xmin. -20 x min

* TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation (estimulación eléctrica transcutánea del nervio). Modificado de Lefkowitz. Chronic pain. American Society of Anesthesiology. 1996.

Los resultados de este estudio fueron publicados en el New England Journal of Medicine (June2, 2005) cuya síntesis se presenta a continuación:

En el seguimiento se documentaron:

- 957 casos confirmados de HZ (confirmados en un 93% por PCR VVZ) (315 en pacientes vacunados y 642 en grupo placebo)

- 107 casos de NPH (27 en pacientes vacunados y 80 en grupo placebo)

Del análisis de los datos surge que en el grupo vacunado hubo:

- disminución de la **INCIDENCIA DE HZ en 51,3%**

- disminución de la **CARGA DE ENFERMEDAD (BOI) 61,1%**

-disminución de la **INCIDENCIA DE NPH en 66,5%**

La vacuna fue más eficaz en la prevención de HZ en personas entre 60 y 69 años, que en mayores de 70 años. Con respecto al impacto sobre la NPH, fue más marcado el efecto preventivo en el grupo de pacientes mayores de 70 años.

Los investigadores atribuyen la eficacia de la vacuna a

su capacidad de inducir un significativo incremento en la inmunidad celular frente al VVZ, actuando como refuerzo (booster) y reduciendo significativamente la morbilidad asociada al HZ en mayores de 60 años y la incidencia de neuralgia post-herpética.

Efectos adversos:

Efectos adversos locales leves dentro de los 42 días de la vacuna fueron: eritema, dolor local, prurito fueron frecuentes, (35-38%) y significativamente mayores en el grupo vacuna.

Efectos adversos severos relacionados a la vacuna: fueron <0.1% y no hubo diferencias significativas con el grupo placebo. El rash asociado a la vacuna es infrecuente (0,1%)

• Estado actual de la vacuna frente al HZ :

En Mayo de 2006, la vacuna de zoster (ZOSTAVAX) obtuvo la aprobación de la FDA para adultos mayores de 60 años, y en Octubre de 2006 el Comité Asesor de Prácticas en Inmunizaciones del CDC (ACIP) recomendó su uso rutinario en mayores de 60 años.(independientemente que hayan tenido o no un episodio previo de HZ)

La vacuna está contraindicada en inmuno-comprometidos , (incluyendo personas que reciben corticoides

en dosis mayores al equivalente a 20mg /d de deltisona), así como embarazadas, niños y en personas con antecedentes de anafilaxia relacionada a gelatina, neomicina o componentes de la vacuna.

La vacuna se administra en **dosis única, subcutánea**, y hasta el momento el liofilizado debe mantenerse **congelado** y administrado **dentro de los 30 min de reconstituido**.

Se está trabajando para lograr una formulación que posibilite su conservación a temperaturas superiores (refrigerada, no congelada).

• **Áreas de incertidumbre:**

-No se dispone de datos de eficacia de esta vacuna en el rango etario de 50-59 años, pero dado que la eficacia en la prevención de HZ fue superior en el grupo 60-69 años, con respecto al grupo mayor de 70 años, todo parecería indicar que podría ser útil en un grupo etario en que el impacto del zoster es sustancial.

-La vacuna frente al HZ no está aprobada para su uso en inmunocompetentes, si bien esta población tiene conocidos riesgos de desarrollar HZ dado que no se disponen aún de datos de eficacia y seguridad en esa población. Se está trabajando en una vacuna inactivada especialmente diseñada para esta población.

-La eficacia de esta vacuna no está estudiada en personas con un episodio previo de HZ, ya que esa población fue excluida de las investigaciones clínicas existentes. De cualquier manera la ACIP recomienda la vacunación universal en los mayores de 60 años, independientemente que hayan tenido un episodio de zoster previo o no.

- En síntesis, se trata de una vacuna a virus atenuados, con dosis superiores a la de varicela, con muy buen perfil de seguridad en inmunocompetentes mayores de 60 años que ha mostrado una eficacia mayor al 50% en la reducción de la incidencia y carga de enfermedad por HZ y reducción del 67% de la incidencia de su principal complicación, la neuralgia post-herpética.

- En el año 2006 fue aprobada por la FDA en EEUU, y luego el CDC (ACIP), recomendó su uso rutinario en mayores de 60 años, también tuvo opinión favorable por la Agencia Europea de

Medicamentos. Por el momento, el liofilizado requiere conservarse congelado, pero se estima que se logrará próximamente una formulación que no lo requerirá.

Bibliografía

1. Gelb L. The *Varicella zoster virus*. Clinical aspects. En : Roizman B, Whitley RJ and Lopez C. The Human Herpesviruses. New York: Raven Press Ltd; (1993) :cap 8.
1. Wood MJ y cols . N Engl J Med.(1994) ;330:896-900.
3. Wood MJ y cols. Presentado en 34th ICAAC; (1994) ; Orlando, Florida, EE.UU.
4. Zaia J, y Grose C. Varicella and herpes zoster. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company; (1992):1101-12.
5. Snoeck R y cols. *Drugs* (1999) ;57:187-206.
6. Oxman MN y cols. N Eng J Med (2005); 352: 2271-2284
7. Kimberlin D.and Whitley R., N Eng J Med (2007); 356: 1338-1343.
8. MMWR, Prevention of Herpes Zoster, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (2008); 57: RR-5

El laboratorio microbiológico en queratitis y endoftalmitis



Federico G. Nicola

Laboratorio de Bacteriología, Micología y Parasitología; Departamento de Análisis Clínicos; Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC); E-mail: fnicola@cemic.edu.ar

Dada la enorme diversidad de infecciones oculares, imposible de abarcar en un solo artículo, esta publicación se restringirá a las dos afecciones severas más comunes, como son la queratitis y la endoftalmitis. Se expondrán ciertos conceptos que puedan ser de utilidad para aquellos que no están tan habituados al diagnóstico de este tipo de infecciones.

Queratitis infecciosa

La infección de la córnea es clínicamente importante ya que compromete la visión actual y futura del ojo afectado y, en casos extremos, puede poner en riesgo la integridad del globo ocular. Los agentes etiológicos de queratitis abarcan una amplia gama de microorganismos, incluyendo bacterias gram-positivas y gram-negativas, bacterias filamentosas, micobacterias, levaduras, hongos filamentosos, virus y parásitos (Tabla 1). Además, comúnmente la muestra para el análisis microbiológico es más bien escasa en cantidad. Tomando en conjunto lo expresado anteriormente, se puede reconocer que el diagnóstico del agente etiológico en queratitis infecciosa presenta características que constituyen un verdadero desafío, tanto para los oftalmólogos como para los microbiólogos.

Si bien lo ideal sería investigar todos los posibles agentes etiológicos, esto no siempre es posible dada la limitación en la cantidad de muestra mencionada previamente. Entonces, lo segundo más recomendable es investigar patógenos por orden decreciente de posibilidades según cada caso clínico. No hay signos ni síntomas que sean patognomónicos de un microorganismo; pero teniendo en cuenta la forma de presentación clínica y los antecedentes del paciente, se puede sospechar preferencialmente unos patógenos sobre otros.

La córnea es un tejido bastante resistente a las infecciones, requiriéndose la presencia de factores predisponentes para que ocurra la infección. En más del 90% de los casos de queratitis infecciosa es posible reconocer uno o más factores predisponentes. Existen diferentes

incidencias de los diversos microorganismos según cada factor predisponente considerado, lo que puede ser de mucha utilidad para "priorizar" la investigación de los posibles agentes etiológicos.

En el ámbito urbano, el principal factor predisponente para queratitis infecciosa es el uso de lentes de contacto, dado su amplio uso poblacional. En cambio, en la población rural el principal factor predisponente es el traumatismo ocular, ocasionado por cualquier partícula que impacte al ojo, fundamentalmente ramas, hojas o espinas. Otros factores de riesgo para queratitis son las cirugías oculares de cualquier tipo y diversas enfermedades oculares y/o generales.

A continuación se mencionan los principales agentes etiológicos para los diferentes factores predisponentes.

Uso de lentes de contacto. Las bacterias más frecuentes que producen queratitis asociada al uso de lentes de contacto son *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*. En menor frecuencia, pueden aislarse otros bacilos gram-negativos, bacterias gram-positivas (principalmente *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) y levaduras del género *Candida*. Un patógeno importante que siempre hay que considerar en este grupo de pacientes son las amebas del género *Acanthamoeba*, de las que ampliaremos información más adelante. Los hongos filamentosos muy infrecuentemente producen queratitis en usuarios de lentes, aunque en los últimos años se han documentado importantes brotes epidémicos por *Fusarium* spp., ocasionados por soluciones de preservación contaminadas.

Traumatismos oculares. Los principales agentes etiológicos en las queratitis post-traumáticas son los hongos filamentosos, sobre todo en las lesiones ocasionadas por partículas vegetales. Los hongos más prevalentes, tal como se describe en la Tabla 1, son *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. y los hongos negros (fundamentalmente *Curvularia* spp. y *Alternaria* spp.). También pueden estar involucradas diversas bacterias ambientales, tales como *Bacillus* spp., *Novcardia* spp. y micobacterias (no *M. tuberculosis*). Tanto los

hongos como las bacterias ambientales son transportadas e inoculadas al ojo por el mismo objeto traumatizante. Otra posibilidad es que la córnea, un vez lesionada, pueda sobreinfectarse por bacterias presentes en la conjuntiva del paciente, fundamentalmente *Staphylococcus* spp..

Cirugías oculares. En un amplio conjunto de procedimientos oftalmo-quirúrgicos puede ocurrir una infección como complicación. En los casos que el sitio de incisión comprometa la córnea, diversos microorganismos podrán acceder y causar queratitis infecciosa. Usualmente están involucrados patógenos tales como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* y levaduras. También pueden estar involucrados estafilococos coagulasa-negativa, dada su alta presencia en conjuntivas y párpados adyacentes. Un grupo particular de cirugía ocular, hoy en día muy común y que merece una mención especial, es la cirugía refractiva con laser para corrección de la miopía, también denominada LASIK (*Laser in situ keratomileusis*). Las infecciones en estos pacientes son bastantes infrecuentes (1 caso en 5.000-10.000 cirugías), pero ocurren en pacientes jóvenes y con ojos previamente sanos. Además, suelen estar involucrados relativamente pocos tipos de microorganismos, fundamentalmente micobacterias ambientales (consideradas como los agentes más frecuentes en varios estudios), *Staphylococcus aureus*, y hongos, tanto levaduriformes (*Candida* spp.) como filamentosos (principalmente *Aspergillus* spp.).

Enfermedades oculares y/o generales. Existen un variado grupo de condiciones que predisponen a que estos pacientes desarrollen queratitis infecciosa. Los microorganismos involucrados son muy variados, desde patógenos clásicos hasta verdaderas "rarezas" microbiológicas, así como también bacterias relativamente inocuas, como las presentes en las conjuntivas y párpados (principalmente *Staphylococcus* spp. y *Corynebacterium* spp.).

Diagnóstico etiológico

Toma de muestras. La única forma de conocer el agente etiológico en una queratitis infecciosa es mediante el análisis microbiológico de muestras de la lesión (úlceras o absceso de córnea). Para ello es fundamental una correcta toma de muestra, ya sea mediante hisopos o, preferentemente, una espátula de Kimura (u otro objeto similar). Se deben ir tomando diversas muestras, raspando los bordes y hacia la profundidad de la lesión. Idealmente, el mismo oftalmólogo que toma el material o un asistente a su lado, debería realizar los extendidos e inocular los diversos medios de cultivo requeridos, oportunamente provistos por el laboratorio. Como se mencionó anteriormente, lo ideal es investigar todos los tipos posibles de patógenos.

Exámenes directos. Se requieren 2-3 extendidos para realizar coloración de Gram, Calcofluor-White y Ziehl-Neelsen. La coloración de Gram permitirá reconocer la presencia de bacterias y su morfología, orientando la terapia inicial. El Calcofluor-White (o blanco de calcofluor) es un

colorante fluorescente que se une a la quitina, presente en la pared de hongos y quistes de amebas, facilitando la detección de estos importantes patógenos. La coloración de Ziehl-Neelsen se requiere para detectar la presencia de micobacterias, las que deberían investigarse siempre, dada su alta incidencia, en queratitis post-LASIK.

Medios de cultivo. Para la búsqueda de bacterias, se deben inocular tanto un medio líquido de enriquecimiento (caldo infusión cerebro corazón o medio tioglicolato) como un agar enriquecido, preferentemente agar chocolate. Para la investigación de hongos y micobacterias, se deberán sembrar agar Sabouraud y medio Lowenstein-Jensen, respectivamente. La investigación de *Acanthamoeba* spp. debe incluir un medio para su cultivo, ya que estas amebas de vida libre pueden crecer *in vitro*. Para ello, se debe inocular la muestra sobre la superficie de un agar no-nutritivo y posteriormente se debe adicionar una suspensión densa de *Escherichia coli* (de un repique de 24 hs).

Incubación de los medios de cultivo. El agar chocolate debe incubarse en estufa de 35°C, en ambiente enriquecido en CO₂ (lata con vela), por al menos 4 días. El medio líquido se debe incubar en estufa, en atmósfera normal, por hasta 7-10 días. El agar Sabouraud se deberá incubar a 28°C por 2-3 semanas, mientras que el Lowenstein-Jensen debe incubarse al menos 4 semanas, en estufa de 35°C (algunas micobacterias ambientales desarrollan mejor a temperatura ambiente). El agar no-nutritivo (medio mínimo) para el cultivo de *Acanthamoeba* spp. se incuba por 10 días en estufa, en atmósfera normal. Todos los medios inoculados deben inspeccionarse diariamente, buscando evidencias tempranas de desarrollo microbiano.

Interpretación. Hay microorganismos que al ser detectados en muestras de raspado corneal, no importa el grado de desarrollo, siempre deberán considerarse significativos, tal el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acanthamoeba* spp., hongos y micobacterias, entre otros. Sin embargo, las bacterias que suelen habitar las conjuntivas y/o los párpados, fundamentalmente estafilococos coagulasa-negativa y corinebacterias, al detectarse en un cultivo de córnea, pueden ser verdaderos agentes etiológicos de la infección o meros contaminantes. Para intentar discernir entre estas dos opciones, se considera tanto lo observado en el examen directo como el desarrollo obtenido en los medios de cultivo. Así, estas bacterias son consideradas significativas si: a) desarrollan en más de uno de los medios inoculados (agar chocolate y medio líquido); b) crecen más de 5-10 colonias en el agar chocolate; c) se observan en el examen directo, independientemente del desarrollo obtenido.

Identificación y Pruebas de sensibilidad a antibacterianos. La identificación de los microorganismos recuperados se realiza mediante pruebas bioquímicas estándares. Si las bacterias recuperadas son consideradas significativas, deben realizarse pruebas de susceptibilidad a antibacterianos, siguiendo las metodologías habituales para tal fin. La elección de los antibacterianos a ensayar

debe tener en cuenta no sólo la bacteria en cuestión sino también los esquemas terapéuticos utilizados en este tipo de infecciones (ver más adelante).

Con respecto a la identificación de *Acanthamoeba* spp., las placas de cultivo deben observarse al microscopio con bajo aumento en búsqueda de elementos distintivos de este microorganismo. Esta ameba al replicarse va formando un “frente de crecimiento” de trofozoítos, con formas quísticas por detrás del mismo. Los quistes son de unos 12 a 20 micrómetros, presentan forma poligonal (generalmente hexagonal), con paredes gruesas y refringentes. Por su parte, los trofozoítos miden 15 a 40 micrómetros, aunque sus límites son difíciles de discernir en el microscopio óptico. En el citoplasma se aprecia una vacuola contráctil (va creciendo por algunos segundos y luego se contrae rápidamente), característica del género *Acanthamoeba*.

Consideraciones farmacocinéticas-farmacodinámicas del tratamiento

La córnea es un tejido avascularizado al que le llegan los nutrientes por difusión desde el humor acuoso y desde las lágrimas. Por esta razón, para el tratamiento de las queratitis, el tratamiento sistémico no ofrece aportes significativos y los antibacterianos deben administrarse por vía tópica (colirios, pomadas o ungüentos) y/o por inyecciones subconjuntivales. Los principales antibacterianos disponibles en forma de colirios/ungüentos incluyen quinolonas (moxifloxacina, gatifloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, levofloxacina), aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina, dibekacina, netilmicina), penicilina, cloranfenicol, trimetoprima, eritromicina y polimixina B. Además, en el tratamiento de las queratitis infecciosas suelen utilizarse “colirios fortificados”, preparados a partir de formulaciones para uso endovenoso de ciertos antibacterianos, tales como vancomicina, ceftacídima, ampicilina y cefazolina o cefalotina. Estos antibacterianos (salvo vancomicina) también son utilizados para la administración por inyección subconjuntival.

Al igual que en muchos otros procesos infecciosos, el éxito terapéutico depende de numerosos factores, además del comportamiento microbiano en sí. Claramente, dado que los antimicrobianos deben llegar al sitio de infección mediante difusión, todas las variables que influyan sobre ésta repercutirán directamente sobre el tratamiento. La capacidad de penetración (difusibilidad) al estroma corneal de los antimicrobianos depende fundamentalmente del peso molecular y la hidrofobicidad de los mismos. Teniendo en cuenta estas consideraciones, se podrían ordenar los antibacterianos en orden decreciente de difusibilidad: quinolonas, cloranfenicol, trimetoprima, β -lactámicos, eritromicina, aminoglucósidos, vancomicina y polimixina. Por las mismas razones expuestas, cuanto mayor y más profunda sea la lesión corneal, mayores serán las dificultades para lograr un éxito con tratamiento médico, aumentando la posibilidad de requerirse un

abordaje quirúrgico.

Otra característica particular del tratamiento de las queratitis es la dosificación. En primer lugar, hay que tener en cuenta que las concentraciones administradas suelen exceder en 50-1000 veces las utilizadas en forma sistémica. Por ello cabría preguntarse qué utilidad tienen las pruebas de sensibilidad, las que utilizan puntos de corte referidos a niveles séricos. No es fácil hallar una respuesta a este interrogante en la literatura científica. Sin embargo, aunque las concentraciones administradas y los niveles que se logran en la superficie corneal son muy superiores a los séricos (con tratamiento sistémico), se sabe que las concentraciones de los antibacterianos decrecen exponencialmente desde las capas más superficiales hacia las más profundas de la córnea. Por ende, en los estratos más internos del tejido corneal, las concentraciones de los antibacterianos pueden ser similares a las obtenidas en suero con tratamientos sistémicos.

Otro aspecto fundamental de la dosificación del tratamiento antimicrobiano con colirios es la frecuencia de su administración. Para alcanzar rápidamente niveles terapéuticos, en las fases iniciales del tratamiento se necesita una alta frecuencia de administración. En general, se recomienda la aplicación de una gota cada 5 minutos en la primera hora y luego una por hora durante el primer día (incluyendo la noche). Posteriormente se suele disminuir la frecuencia a una gota cada 2-4 horas y luego, según la evolución, cada 6-8 horas.

Respecto estrictamente a la farmacodinamia de los antimicrobianos para cada agente infeccioso, se corresponde a lo descrito para otro tipo de infecciones.

Endoftalmitis

Se refiere a la infección de las estructuras internas del ojo, siendo una situación de extrema gravedad ya que conlleva un importante riesgo de perder parcial o totalmente la visión del ojo afectado, y hasta el globo ocular en los casos más graves.

Básicamente, se clasifica a las endoftalmitis en dos grandes grupos, dependiendo de la vía de acceso de los microorganismos al interior del ojo. En las endoftalmitis endógenas la infección ocurre por siembra hematológica, mientras que en las exógenas los microorganismos acceden desde el exterior, ya sea por traumas (endoftalmitis post-traumáticas) o en relación a cirugías oftalmológicas (endoftalmitis post-quirúrgicas).

Endoftalmitis endógenas

Ocurren con mayor frecuencia en ciertos grupos de personas, como ser pacientes internados con focos sépticos, adictos a drogas endovenosas, diabéticos y pacientes inmunocomprometidos en general.

En pacientes internados, los agentes etiológicos son

Tabla 1. Principales agentes etiológicos de queratitis infecciosa e incidencias relativas (en queratitis no viral)

Microorganismos	Porcentajes
Bacterias	60 - 90
<i>Staphylococcus aureus</i>	25 – 33
<i>P. aeruginosa</i>	15 – 25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 – 15
<i>Serratia</i> spp.	5 – 10
Estafilococos coagulasa-negativa	5 – 10
Estreptococos grupo <i>viridans</i>	5 – 10
<i>Corynebacterium</i> spp.	3 – 8
<i>H. influenzae</i>	3 – 5
Otras bacterias	1 – 10
Micobacterias atípicas	1 – 5
<i>Nocardia</i> spp.	1 – 3
Hongos	5 - 40
<i>Fusarium</i> spp.	30 – 55
<i>Aspergillus</i> spp.	20 - 35
Dematiaceos (hongos negros)	15 – 25
Otros hongos filamentosos	1 - 10
<i>Candida albicans</i>	15 – 20
<i>Candida</i> no-albicans	1 - 5
Parásitos	1 - 15
Virus	ND

ND: No expresado. El principal agente viral es el Herpes simplex virus que suele ocasionar queratitis recidivantes, con lesiones bastantes patognomónicas. El 2 – 20 % de las queratitis pueden ser polimicrobianas, involucrandocualquier posible asociación entre los diferentes tipos de microorganismos.

las mismas bacterias hospitalarias; principalmente *Staphylococcus aureus*, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* (y bacterias relacionadas). Sin embargo, la causa más frecuente de endoftalmitis endógena son las levaduras del género *Candida*, en especial *C. albicans*. La siembra hematógica del ojo también puede darse en pacientes ambulatorios por bacterias tales como *Neisseria meningitidis* y *Bacillus* spp. (relativamente frecuente en adictos endovenosos) o por hongos como *Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus neoformans*.

Endoftalmitis exógenas

La enorme mayoría de las endoftalmitis exógenas ocurren como complicación de cirugías oculares, en especial de la cirugía de cataratas (por su alta frecuencia poblacional), aún cuando poseen baja incidencia (1-5 casos por 1000 cirugías). Según el tiempo post-cirugía en que se presenta la infección, estas endoftalmitis se dividen en tempranas (ocurren 2 a 15 días posteriores a la cirugía) o tardías (suceden luego del mes de la cirugía, a veces tras varios meses de la misma). Tanto el tiempo post-cirugía en que ocurre la endoftalmitis como la rapidez de su presentación clínica dependen fundamentalmente del microorganismo involucrado. Así, las endoftalmitis tempranas son producidas por bacterias (y ocasionalmente algunos hongos) de crecimiento rápido. Como contrapartida, las endoftalmitis tardías son producidas por bacterias u hongos de desarrollo lento y/o baja virulencia.

Los agentes etiológicos son principalmente las bacterias propias de las conjuntivas y/o párpados de los pacientes, que acceden al interior del ojo durante la misma cirugía. Dada la alta frecuencia de colonización de estos tejidos con *Staphylococcus* coagulasa-negativa, no es de extrañar que estas bacterias sean la principal causa de endoftalmitis post-quirúrgica temprana, representando el 40-70% de los casos. En menor frecuencia ocurren *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grupo *viridans* y bacilos gram-negativos de diversos géneros.

En las endoftalmitis tardías, el principal responsable es *Propionibacterium acnes*. En menor frecuencia, pueden estar involucrados hongos o diversas bacterias de baja virulencia como *Corynebacterium* spp. o incluso ciertas cepas de *Staphylococcus* coagulasa-negativa.

La endoftalmitis post-traumática se produce en 5 a 20 % de los casos de lesiones perforantes del ojo. Los microorganismos involucrados suelen ser aquellos presentes en los objetos injuriantes, por lo que abarcan una gran diversidad de bacterias y hongos ambientales. Los más frecuentes son *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., bacilos gram-negativos no-fermentadores, bacilos gram-positivos, hongos filamentosos de diversos géneros, etc. No es infrecuente que sean polimicrobianas.

Diagnóstico microbiológico

Hay que resaltar que los cultivos resultan positivos sólo en una baja proporción, del orden del 30-60%. Varios factores influyen en este bajo rédito de los cultivos. Primeramente habrá que mencionar que no toda endoftalmitis (inflamación endoocular) se debe a una verdadera infección, pudiendo ser causada por una diversidad de otros factores. En segundo término, en muchas ocasiones el paciente recibe tratamiento antibacteriano, ya sea por inyecciones intraoculares (tratamiento óptimo) o, más comúnmente, en forma de colirios tópicos, que aunque no resuelven el cuadro, pueden resultar perjudiciales para

la recuperación del agente causal. Finalmente, muchas veces los microorganismos infectantes se encuentran en bajo número y el volumen de muestra que se puede tomar de los humores resulta escaso para lograr un diagnóstico etiológico.

Toma de muestras. Las muestras se obtienen por punción de la cámara anterior (humor acuoso) o por punción vítrea (humor vítreo). También puede remitirse al laboratorio el material obtenido en la vitrectomía (cirugía terapéutica de la endoftalmitis, con inyección de antibióticos y lavado de la inflamación intravítrea) y/o el lente intraocular. Las muestras deben ser remitidas y procesadas rápidamente. Dado el escaso volumen de las muestras (aprox. 0,1 ml de humor acuoso y hasta 0,5 ml de humor vítreo) se debe tener un cuidado extremo en el transporte y manipulación de las mismas.

Examen directo y siembra de medios de cultivo. Se realizará un extendido para coloración de Gram y siembra en agar chocolate y medio líquido de enriquecimiento (tioglicolato o infusión cerebro-corazón). En casos de sospecha de endoftalmitis fúngica, se realizará un extendido adicional para realizar Calcofluor-White y se sembrará un agar Sabouraud.

Identificación y Pruebas de Sensibilidad. No difieren de las realizadas habitualmente en microbiología clínica.

Métodos de biología molecular para el diagnóstico de endoftalmitis

Como se menciona previamente, los microorganismos involucrados en las endoftalmitis tardías son de lento desarrollo. Además, se encuentran en muy bajas cantidades en los humores intraoculares, por lo que el ríedito de los cultivos es bastante bajo. Por esta razón se han desarrollado técnicas de biología molecular, en particular la P.C.R., para el diagnóstico de este tipo de infecciones. Actualmente se puede realizar una P.C.R. del humor acuoso o vítreo con *primers* específicos para *Propionibacterium* spp., el agente más frecuente. Otra interesante estrategia consiste en realizar una P.C.R. con *primers* "universales" para bacterias (o para hongos) que pueden dar un resultado positivo con cualquier género bacteriano (o fúngico) logrando un diagnóstico de endoftalmitis crónica, pero sin identificar al agente causal. Ante un resultado positivo, se puede posteriormente realizar una hibridación del producto amplificado con sondas específicas de las bacterias más frecuentes: *Propionibacterium* spp. y *Staphylococcus* spp., tratando de lograr la identificación etiológica.

Consideraciones farmacocinéticas-farmacodinámicas del tratamiento

Debido a la barrera hemato-ocular, los antibacterianos sistémicos no llegan en cantidades significativas al humor vítreo. Por ende, el tratamiento principal se basa en la administración intravítrea de antibacterianos, y en los casos graves o avanzados se debe recurrir, además, a la vitrec-

tomía mencionada previamente. Los antibacterianos más utilizados en este tipo de infecciones son vancomicina y ceftazidima; en menor frecuencia se utilizan los aminoglucósidos ampicacina o gentamicina. Estas drogas, además de brindar una excelente cobertura de los posibles agentes etiológicos, son muy seguras para su uso intraocular, ya que hay una gran experiencia en su uso y generalmente no son tóxicas para la mácula o la retina.

La administración intravítrea consiste en inyectar directamente al humor vítreo un volumen de 0,1 ml de una solución concentrada del antibacteriano. Las cantidades recomendadas para cada antibacteriano son: ceftazidima, 2 mg en 0,1 ml; vancomicina, 1 mg en 0,1 ml; gentamicina, 0,1-0,2 mg en 0,1 ml; y ampicacina, 0,2-0,4 mg en 0,1 ml. Con estas dosificaciones cabe esperar una concentración en el vítreo de 500-800 mg/l para ceftazidima y vancomicina y de 40-70 mg/l para gentamicina o ampicacina. Dada la baja velocidad de eliminación desde el humor vítreo, se logran mantener niveles terapéuticos por 48-72 horas para ceftazidima y vancomicina y de 24-36 horas para gentamicina y ampicacina.

Bibliografía

Queratitis

- Aliprandis E, y cols. *Cornea* (2005); 24: 201-205.
Benson WH, y Lanier JD. *Ophthalmol.* (1992); 99: 800-804.
Bourcier T, y cols. *Br. J. Ophthalmol.* (2003); 87: 805-806.
Chandra NS, y cols. *Am. J. Ophthalmol.* (2001); 132: 819-830.
Chang DC, y cols. *JAMA* (2006); 296: 953-963.
Chang MA, y cols. *Surv. Ophthalmol.* (2004); 49: 269-280.
Khanal B, y cols. *Ophthalmic Res.* (2005); 37: 123-127.
Klotz SA, y cols. *Clin. Microbiol. Rev.* (2000); 13: 662-685.
Mah F. *Curr. Op. Ophthalmol.* (2004); 15: 316-320.
McLeod SD, y cols. *Ophthalmol.* (1996); 103: 23-28.
Nicola F. *Rev. Arg. Microbiol.* (2005); 37: 229-239.
Nicola F, y cols. *Reunión Científica Microbiología Clínica* (2003). Resumen 070, p. 38, Buenos Aires, Argentina.
Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (Eds), *En Ocular infection & immunity*, Mosby-Year Book Inc., EE.UU., (1996).
Schaefer F, y cols. *Br. J. Ophthalmol.* (2001); 85: 842-847.
Sharma S, y cols. *Cornea* (2002); 21: 643-647.
Thomas J, y cols. *Cornea* (2005); 24: 245-255.
Wilhelmus K, y cols. *Arch. Ophthalmol.* (2003); 121: 1229-1233.

Endoftalmitis

- Barza M, y cols. *Arch. Ophthalmol.* (1997); 115: 1142-1150.
Brunzini R, y Pellegrino F. *Endoftalmitis post-quirúrgicas*. Edición de los autores. Buenos Aires, (2003).
Callegan MC, y cols. *J. Clin. Microbiol.* (2002); 15: 111-124.
Duch-Samper AM, y cols. *Curr. Opin. Ophthalmol.* (1998); 9(3): 59-65.
Ferencz J, y cols. *Arch. Ophthalmol.* (1999); 117: 1023-1027.
Gan I, y cols. *Br. J. Ophthalmol.* (2001); 85: 1289-1293.
García E, y cols. *Rev. Esp. Quimioter.* (2001); Vol. 14.
Lohmann CP, y cols. *Ophthalmol.* (2000); 107: 1047-1051.
Montan P. *Curr. Opin. Ophthalmol.* (2001); 12: 75-81.
Park S, y cols. *Arch. Ophthalmol.* (1999); 117: 1058-1062.
Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (Eds), *In Ocular infection & immunity*, Mosby-Year Book Inc., EE.UU., (1996).
Recchia FM, y cols. *Arch. Ophthalmol.* (2005); 123: 341-346.
Somani S, y cols. *Can J Ophthalmol.* (1997); 32: 303-310.
Soriano ES y Nishi M. *Curr. Opin. Ophthalmol.* (2005); 16: 65-70.

“State of the art” en opciones terapéuticas para infecciones debidas a aislados de *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex (Abc)*



José María Casellas

Laboratorio CIBIC. Rosario (SF). Laboratorio CEB. San Isidro (BA). Presidente del Comité de Resistencia a Antibacterianos de la Asociación Panamericana de Infectología (API)

* Este trabajo fue presentado en parte en el Congreso Argentino de Infectología (SADI) 22/05/08 Mar del Plata

Escenario

Abc pertenece a un grupo bacteriano de bacilos gram negativos no fermentadores (BGNNF) cuyo hábitat es el suelo y agua. Su función ecológica es reciclar el carbonato de calcio (*calcoaceticus*) del suelo y en tal sentido se lo conoce desde los albores de la bacteriología (*Micrococcus calcoaceticus*). Se trata de cocobacilos gram negativos que se resisten a la decoloración del colorante violeta y aparecen mimetizando (*Mima polymorpha*) estafilococos o *Neisseria* spp en los materiales clínicos ya que suele preponderar en ellos el aspecto de diplococos gram positivos o gram negativos neisseriformes. Son inmóviles (acineto=inmóvil) y oxidasa negativos lo que no es habitual entre los BGNNF. Son de crecimiento muy rápido y con amplio espectro de temperatura de crecimiento (15^o-42^oC).¹⁻²⁻³

Todas las especies de *Acinetobacter*, contrariamente a lo mencionado en muchos textos, utilizan glucosa y otros sacáridos convirtiéndolos en ácidos ónicos (glucónico, lactobiónico). Sin embargo, no pueden usar los azúcares como nutrientes ya que no pueden fosforilar la glucosa y no pueden pues entrar al ciclo de Krebs ni por la vía fermentativa (Embden) ni oxidativa (Etnet). Los ácidos ónicos liberados son justamente los que disuelven el carbonato de calcio en el ambiente¹⁻².

También, y a pesar de que insólitamente han sido considerados como incapaces de utilizar nitratos (*Bacterium anitratum*) publiqué un medio de cultivo selectivo que contiene alcohol etílico (fuente de C) y nitrato (fuente de N) y “una pizca” de sal de hierro, (medio alcohol nitrato)¹⁻². Ocurre que en medios complejos, la nitrato reductasa está inhibida por “feedback” debido a la acumulación de aminas por desaminación.

Gracias a la biología molecular, hoy día sabemos que el género *Acinetobacter* contiene no menos de 20 genespecies de las cuales solo tres: Abc, *A.haemolyticus* y *A.radioresistens* han demostrado patogenicidad humana³. Esto es importante, ya que el hallazgo de ciertas especies como *A.lwoffii* (20% de aislados documentadamente hospitalarios) no implica gran compromiso puesto que suele ser sensible hasta a la penicilina G.¹⁻³

Como consecuencia de su función ecológica, Abc son capaces de sobrevivir largos períodos (hasta meses) en el ambiente, aún en los muy secos. Por ello, se lo encuentra en el medio hospitalario como integrante de fomites (estetoscopios, laparoscopios, broncoscopios, uroscopios, termómetros, piletas metálicas, mesadas, etc...), de la piel de pacientes y personal hospitalario (particularmente en pliegues) y hasta en la cubierta de quitina de las cucarachas, habitantes frecuentes de nuestros centros de salud, como he comprobado. Puede ser tanto colonizante como infectante (ej: primeros anillos de tráquea vs pulmón, zona balano-prepucial vs vejiga, piel pericatóter vs catéter IV, etc)¹⁻³⁻⁴⁻⁵, lo que plantea un desafío a los infectólogos. Los factores de riesgo para colonización o infección por Abc incluyen: 1) estadía prolongada en hospitales, 2) estadía en UCI, 3) ARM, 4) cirugía reciente, 5) procedimientos invasivos, 6) severidad de la enfermedad de base.⁶

Es notable, comparando con otros bacilos gram negativos, tanto enterobacterias como BGNNF, la carencia de propiedades de virulencia en Abc. No produce exotoxinas, es inmóvil y su LPS (endotoxina) no ostenta la actividad “pro-sepsis” de otros gram negativos.

Su único factor de “virulencia” es su capacidad de ad-

herencia, mediada en parte por fimbrias y fundamentalmente por un material "capsular", el que comprobé hace ya más de 40 años, que los aislados de Abc lo elaboran ante condiciones "adversas" y que contiene galactosamina detectable por la reacción propuesta por nuestro premio Nobel, Leloir, con N-propil amino-benzaldehído en caliente¹⁻².

Multiresistencia

En realidad, el mecanismo de "agresión" más importante de Abc es su multiresistencia a los antibacterianos (MR) que le permite ser seleccionado durante tratamientos efectuados a pacientes en UCI en infecciones graves⁶⁻⁷. La emergencia de Abc MR ocurre particularmente cuando se abusa de la "terapia de amplio espectro" en UCI, como son los carbapenemes o las cefalosporinas de 3ª o 4ª generación⁸. El empleo de la terapia de "descalonamiento" propuesta por J. Rello⁹, empleando carbapenemes y/o vancomicina inicialmente en UCI en pacientes en ARM y cambiándolos rápidamente en cuanto se documenta sensibilidad a otros ATB de espectro más reducido pueden limitar la selección de Abc MR.

En América Latina, la resistencia a carbapenemes en Abc difiere sustancialmente de lo que ocurre en Europa Occidental¹⁰⁻¹¹, UK¹⁰ ó EUA¹¹ países en los que la resistencia es inferior al 10% mientras que en América Latina, incluyendo Argentina ya alcanza el 40% y con tendencia a superar este parámetro¹²⁻¹³

Uno o más clones epidémicos de Abc suelen ser coexistentes con cepas endémicas lo que dificulta el control de la transmisión. Ello determina además sustanciales diferencias entre hospitales. En un hospital argentino, la resistencia a Abc a carbapenemes fue del 29%, en otro de sólo 3% (datos en archivo en¹³). Otros ATB además de los carbapenemes han sufrido el mismo destino de resistencia (aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, piperacilina-tazobactama, fluoroquinolonas, doxiciclina, TMS, cloranfenicol)¹¹

Como consecuencia, han quedado como posibilidades de tratamiento de infecciones por Abc: 1) ATB "viejos" como polimixinas, rifampicina, minociclina y sulbactama (sóla, no como inhibidor) y 2) un nuevo ATB: tigeciclina (TIG)

Los "viejos ATB" son conocidos. Sobre ellos, valen apenas los siguientes comentarios:

a) Polimixinas: sólo **colistina (COL)** (polimixina E) se comercializa en nuestro país como metansulfonato de COL. COL adquirió "mala fama" en nuestro medio porque inicialmente fue presentada como el sulfato de COL, nefro y neurotóxico, y de uso internacional en veterinaria. El metansulfonato ha demostrado efectividad clínica frente a Abc y *Paeruginosa* y prácticamente ausencia de neurotoxicidad y discreta nefrotoxicidad reversible y controlable¹⁴. La resistencia a COL en Abc es anecdótica en tratamientos iniciales pero ha sido demostrado que

puede ocurrir durante el tratamiento en aislados heteroresistentes con las fallas clínicas correspondientes. Varios investigadores sugieren el uso combinado con otros ATB (imipenem, rifampicina ó minociclina⁽¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁾). La ventaja de COL es su actividad sobre *Paeruginosa* (contrapuesta a tigeciclina). Sin embargo, el grupo infectológico del Hospital de Bellvitge de Barcelona ha demostrado que COL tiene menor efecto antibacteriano sobre Abc, determinado por curvas de letalidad (*Time killing curves*) y modelos experimentales cuando se compara con tobramicina, rifampicina, imipenem o sulbactama¹⁹. De acuerdo a dicho estudio, la mayor eficacia correspondió a imipenem y rifampicina (en cepas sensibles). Rifampicina produjo un descenso de $-5.15 \log_{10}$ UFC/ml en curvas de letalidad mientras que COL, en las mismas condiciones sólo logró una disminución del inóculo de $-0.5 \log_{10}$ UFC/ml. Vale decir que rifampicina fue bactericida y COL apenas bacteriostática, a pesar de lo que podría deducirse de sus mecanismos de acción. Por otra parte, se ha comprobado en otro estudio que COL sólo alcanza bactericidia cuando la concentración es 4 x CIM¹⁵. Ello explica que sea útil en infecciones urinarias pero no en infecciones pulmonares ya que en el FLE pulmonar y menos aún en células alveolares, no se alcanzan dichas concentraciones.

COL tiene problemas para la evaluación de la sensibilidad *in vitro*. No existen puntos de corte para difusión en agar (discos o tabletas) para CLSI o EUCAST y la sensibilidad a Abc debe ser determinada por CIM (dilución) no siempre accesible en nuestro medio, por E test o por pre-difusión de acuerdo a nuestra experiencia.²⁰

Finalmente, dos inconvenientes para COL: uno, su efecto post-antibiótico (PAE) es negativo, lo que explica el recrescimiento que se observa en las curvas de letalidad a un lapso temprano (3h) y la dificultad de su administración a intervalos prolongados²¹ justificando la mayor efectividad de la administración cada 8h²². El otro inconveniente es aún más grave, ya que no se conocen cuáles serán sus consecuencias si se sigue incrementando el empleo de COL. Se trata de la heteroresistencia exhibida por cepas de Abc²³ y que consiste en la existencia en algunos aislados de una sub-población resistente dentro de una población sensible. En una población con CIM de 2mg/l pueden existir bacterias resistentes hasta a ≥ 32 mg/l (inalcanzable clínicamente). Esto se visualiza bien con el E test, observando a las 48h la presencia de bacterias en la elipse de inhibición. Ya lo hemos comprobado en nuestros laboratorios (CIBIC; CEB).

b) Sulbactama (SULB): Este ATB beta lactámico es bien conocido como inhibidor de algunas beta lactamasas de espectro ampliado (TEM 1-2) pero no de espectro extendido (BLEE) ni *amp C* cromosómicas. Desde que se comenzó a ensayar *in vitro* se comprobó que tenía acción intrínseca sobre varias especies de bacterias gram negativas por bloqueo específico de alguna proteína ligadora de penicilina (PBP). Se demostró inhibición particularmente de *E.coli*, *Neisseria* spp y *Acinetobacter* spp. Con

nuestro grupo comprobamos esta actividad en aislados argentinos incluyendo *Acinetobacter* spp y posteriormente publicamos una serie de trabajos que fueron objeto de una revisión en las que se demostró la actividad de SULB sobre *E.coli* en infecciones urinarias bajas no complicadas²⁴⁻²⁵. Sin embargo, con respecto a Abc, ante las expectativas de su eficacia en infecciones graves de UCI, expresamos oportunamente nuestra predicción de que acontecería un incremento importante de resistencia²⁶ lo que efectivamente ocurrió, ya que, de una sensibilidad basada en la asociación ampicilina-SULB (equivalente a amoxicilina-SULB) del 90% en 1990 se llegó en 2006 a una **resistencia** del 60-70%. Nuevamente, se plantea el problema de evaluación de la sensibilidad *in vitro*. En Europa se puede ensayar y además adquirir en algunos países SULB sólo para uso clínico pero eso no ocurre en ningún país del Continente Americano. Por lo tanto, en Argentina se ensaya la combinación con ampicilina (inactiva sobre *Acinetobacter*) en la relación 2:1. El PC para SB ha sido estimado en 4mg/l¹⁹. Ello significa que un aislado que presenta una CIM de 16/8mg/l es considerado sensible a SULB sólo, en nuestro medio, lo que es obviamente falso, tanto para pronosticar la efectividad de ampicilina-SULB como la de amoxicilina-SULB frente a Abc. Este tema ha sido planteado por el Comité de Resistencia de API a productores de SULB en nuestro medio en julio 2008 quienes no demostraron interés en el tema. Por tal motivo, creemos que este ATB debe ser dejado de considerar en nuestro ambiente para el tratamiento de infecciones por Abc, hasta que no se completen las investigaciones sobre su actividad "*in vitro*".

c) Minociclina (MIN): Es una tetraciclina oral de 2ª generación de alta lipofilia, lo que le brinda concentraciones en tejidos que exceden el nivel plasmático. Penetra bien en pulmón y próstata. No se elimina por orina. En tetraciclinas existen dos mecanismos de resistencia principales: 1) *Tet A* y *Tet B* son trasposones que median bombas de eflujo. *Tet A* determina eflujo de tetraciclinas de 1ª generación (ej: clortetraciclinas, doxiciclina y MIN) en tanto que *Tet B* no afecta MIN. 2) *Tet M* codifica una proteína que protege al ribosoma de la acción de tetraciclinas. Esta protección llega a cerca del 90% de aislados de *Acinetobacter* spp y *S.aureus*²⁷⁻¹⁷. La actividad de MIN sobre Abc en nuestro medio es, en la experiencia de nuestro grupo considerando PC europeos, del 86% (con sólo un 2% de diferencia con tigeciclina). Es raro encontrar un aislado de Abc que sea sensible a tigeciclina y resistente a MIN (mas aún, hemos observado lo inverso, confirmado por Patricia Bradford de Wyeth). El problema es que MIN no existe en forma parenteral. Por tal motivo, no tiene lugar en el hospital y menos en UCI, pero como opinó Daniel Stamboulian, con mi apoyo, en una reunión realizada en 2005 en Bahía (Brasil), es excelente por costo beneficio, para externar a pacientes que recibieron tigeciclina en el hospital. Deben tomarse en cuenta los efectos adversos vestibulares, más frecuentes en mujeres. MIN tiene puntos de corte de CLSI y EUCAST que coinciden en sensible

≤ 4mg/l (corresponde a ≥ 16mm por difusión) y están de acuerdo con el nivel sérico (el "steady state" a las 12hs en suero es de 3.9mg/l).²⁸

d) Rifampicina (RFP): Es un derivado semisintético de la rifamicina con buena actividad sobre bacterias gram positivas y gram negativas (excepto *P.aeruginosa*; *Enterobacter*, *Serratia* y *Shigella* spp) así como bacterias de neumonías atípicas y micobacterias. Actúa inhibiendo la subunidad beta de la ARN-polimerasa-ADN dependiente. Un cambio en un solo aminoácido de esta enzima, determina resistencia a RFP ya que no puede formarse el complejo estable de la polimerasa con RFP. La tasa de mutación es elevada (10^{-7} a 10^{-9}) y ocurre en un solo escalón. Puede decirse que en las poblaciones de la mayor parte de infecciones emergen mutantes resistentes con rapidez. En contrapartida RFP: 1) no presenta resistencia cruzada con otros ATB, 2) tiene amplia distribución en los tejidos, 3) gracias a su lipofilia tiene altísima penetración intracelular, 4) el desacetil-metabolito le brinda alta concentración urinaria, 5) a la dosis de 600mg alcanza 10mg/l en suero, 6) es muy importante su excelente efecto inmunomodulador (ver Editorial en este número). Por estos motivos se emplea con frecuencia como asociación (ver adelante) aunque debe considerarse en tal sentido su carácter de potente inductor de las enzimas P₄₅₀ microsomales hepáticas.

e) Tigeciclina (TIG): TIG es la primera gliciliciclina comercializada de uso parenteral. Difiere de MIN apenas por la introducción de un grupo ter-butil glicilamido. Como MIN, no es afectada por el gen *Tet M* lo que le permite evadir la resistencia ribosomal, así como los mecanismos de eflujo, salvo los que ocurren en *P.aeruginosa* y la tribu *Proteae* con lo que TIG es inefectiva sobre **aislados tan frecuentes en nuestro medio** como *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Por otra parte, es efectiva sobre productores de BLEE y nuevas carbapenemasas. A mi juicio esa es su mayor virtud, así como sobre SAMR, enterococos vancomicina resistentes, neumococos, anaerobios, micoplasmas, clamídeas, etc. **TIG no alcanza altas concentraciones séricas: 0.63 ± 0.28 mg/l³⁰ un valor que está muy por debajo del punto de corte propuesto por FDA³¹.** TIG ha demostrado alta concentración, superior a la sérica, en muchos tejidos (pulmón, próstata) pero no se elimina significativamente por orina. Es obvio que en infecciones pulmonares por Abc TIG es la preferida mientras que en vías urinarias lo sería COL. Ahora bien, ya vimos la amenaza de selección de resistencia a COL como droga por la hétéroresistencia. En TIG el problema de resistencia también se avizora, pues con el uso de este ATB, investigadores de Wyeth han confirmado el rol de la bomba de eflujo de TIG como mecanismo de resistencia a este ATB³². La sobreexpresión del locus *AdeAbc* se correlaciona con un incremento de 30 o más veces en la CIM de TIG a Abc. Esta bomba excluye simultáneamente a MIN, TIG, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cloranfenicol. El sistema de eflujo *Ade RS* bicompartamental que regula la expresión de *AdeAbc* es disrupto por la secuencia de

inserción IS_{ABA} 1 en las cepas resistentes a TIG en tanto permanece intacto en las cepas TIG sensibles³²⁻³³.

El problema del uso de TIG como monodroga es la resistencia intratamiento. Esto ha sido referido por numerosos estudios clínicos como el de Anthony y cols de Filadelfia que relatan 28% de fallas clínicas (8/28 ptes) en tratamientos con TIG en los que se comprobó la recuperación del aislado inicial de Abc que presentaba CIM a TIG (2mg/l) que se consideró sensible y que en el segundo aislamiento (mismo clon) se elevó hasta 12mg/l; el 86% de los pacientes presentaba infecciones pulmonares. Los pacientes con aislados de CIM "intermedia" a TIG(4mg/l) se asociaron a mayor mortalidad atribuible³⁴ En otro estudio, de la Universidad de Chicago, Reid y cols destacan el caso de una mujer de 53 años transplantada renal que a los 3 meses de internación sufre infección urinaria por Abc (CIM 1.5mg/l). Obviamente TIG no estaba indicada pero Abc desapareció de la orina y el mismo clon le produjo a los pocos días un absceso paraespinal, Abc se aisló del absceso **y de sangre** y la CIM fue de 24mg/l. La paciente curó con colistina + ceftazidima³⁵.

Peleg y cols del grupo de David Paterson de la Universidad de Pittsburgh³⁶⁻³⁷ describen dos pacientes con bacteremia por Abc durante tratamiento con TIG utilizada empíricamente luego de fracasar el tratamiento con otros antibacterianos (ampicilina-sulbactama o ertapenem). La CIM a TIG de los aislados de Abc fueron 4mg/l (intermedio?) y 16mg/l, en este último caso el paciente evolucionó bien con meropenem-amicacina. Los autores especularon que una bomba de flujo AdeAbc podía ser responsable de la resistencia y había sido seleccionada durante el tratamiento. Para dar soporte evidencial a este supuesto expusieron los aislados al inhibidor de bombas de flujo de tipo RND, fenil-arginil-beta-naftilarmida y la CIM del aislado "1" a TIG descendió de 4 a 1 mg/l y la del aislado "2", de 16 a 4mg/l.

Karaglogopoulos y cols. , recopilan 22 estudios que involucran 2384 aislados de *Acinetobacter* spp. ; de ellos, 1906 (80%) fueron Abc y la sensibilidad del 90% , a PC 2mg/l (discutido) se encontró sólo en el 50% de los estudios (9/18) en Abc MR. La efectividad clínica de TIG en infecciones por Abc fue de 32/42 casos (76%) y en 3/30 casos (10%) ocurrió resistencia intratamiento.³⁸

Las razones de estas fallas se pueden encontrar en :1) Inexistencia de PC para Abc vs TIG. No hay argumentos publicados que autoricen el uso de $S \leq 2\text{mg/l}$ como se utiliza para enterobacterias; 2) Dificultad en determinar la CIM. Hasta el presente, la microdilución (no artesanal) con paneles de lectura visual parece ser el único método válido. No sirven discos. El valor del E test es discutido y depende del medio base. La microdilución artesanal requiere el uso de oxirasa. No están validados los métodos automatizados; 3) Luego de la dosis de carga de 50mg seguida por 100mg q 12h IV el nivel medio sérico en pacientes hospitalizados es de $0.63 \pm 0.28 \text{ mg/l}$ ²¹; 4) Estos datos coinciden con lo comprobado por Rubino, del grupo de George Drusano en Albany³⁹ por

simulación de Monte Carlo. Evidentemente, si bien TIG presenta una T1/2 prolongada y efecto PAE positivo que justificaría considerar su diana farmacodinámica en AUC_{24}/CIM^{40} , es más que obvio que para evitar una bacteremia no se pueden enfrentar 0.7mg/l de TIG vs una CIM de 2mg/l (Abc), valor éste que se está empleando en Argentina, sin justificativo que lo avale. Menos aún si se trata de un aislado que se informa como intermedio , o sea, CIM de 4mg/l. Además debe recordarse que TIG frente a Abc es bacteriostático; 5) No se puede argumentar como T. Babinchak⁴¹ el éxito en estudio fase 3 de piel y partes blandas e infecciones intrabdominales ya que prácticamente no se aislaron Abc y cuando se aislaron, por lo menos en Argentina, fueron colonizantes y más del 90% de las infecciones se debieron a estafilococos, enterococos, estreptococos, *E.coli* y anaerobios con CIM bien inferiores a 1 mg/l.; 6) Los estudios "in vitro" internacionales, como los realizados en Madrid por el grupo de Emilio Bouza⁴² en el Hospital Gregorio Marañón mostraron que el rango de CIM sobre 182 aislados de Abc infectantes fue de 0.012 a 8mg/l y la CIM₉₀ de 3mg/l. En hospitales de UK el 32% de aislados mostraron CIM de $\geq 2\text{mg/l}$ ⁴³

En definitiva, coincido totalmente con mis distinguidos amigos David Livermore⁴⁴, David Paterson y Emilio Bouza quienes consideran que, mientras CLSI no se expida, el PC de TIG para Abc debe ser $\leq 1\text{mg/l}$ para evitar accidentes y el deterioro de TIG. Sin embargo, R. Jones y cols. publicaron un estudio con un grupo de CLSI (que no incluyó la opinión de todos los miembros) por el cual y basándose en el PC para enterobacterias propuesto por FDA y aplicados a Abc, sugieren modificar los PC para difusión rebajando la categoría de S de ≥ 19 a ≥ 16 mm y la R de ≤ 14 a ≤ 12 mm.⁴⁵

En nuestro país, Curcio y Fernández⁴⁶ apoyan la postura y se basan en un dato (a mi juicio inexacto) de resistencia de Abc a carbapenemes (54%), cuando los datos del Programa SIR¹³ revelan sólo un 35%. Exaltan la concentración de TIG en las células alveolares sin mencionar su escaso nivel sérico y por lo tanto su propensión a la bacteremia.

Si se considera el PC razonable de 1 mg/l propuesto por EUCAST, los PC de ≥ 19 mm en base a los datos presentados por Jones y cols en sus escatogramas, sólo brindarían un error menor de 1,7%. Por ello seguimos usando un PC de S ≥ 19 mm.

Creo que TIG es utilísima y necesaria para el tratamiento de SAMR, CA-MRSA, EVR, enterobacterias BLEE y productos de carbapenemasas, con el aditamento de una excelente cobertura de anaerobios y de bacterias responsables de neumonías atípicas. No creo que deba evadirse su empleo en infecciones por Abc, pero no debemos "forzar la máquina" cuando la CIM no coincide con los niveles séricos.

Uso de combinaciones de ATB

La MR a monodrogas clásicamente usadas para tratar

infecciones por bacilos gram negativos (fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cefalosporinas, piperacilina-tazobactam, monobactams y carbapenems) sumados a los inconvenientes de viejos y nuevos ATB que hemos examinado, ha determinado que varios grupos de investigadores evaluaran "in vitro", experimentalmente y clínicamente, la utilidad del uso combinado de ATB para enfrentar infecciones por Abc.

La asociación de ATB en este caso puede estar dirigida a: 1) lograr efecto sinérgico; 2) lograr efecto aditivo reduciendo la toxicidad de cada componente; 3) incorporar un ATB que tenga efecto inmunomodulador, ej. Inhibición de la adherencia; 4) una combinación de estos factores.

Se ha apuntado documentación sobre las siguientes combinaciones: a) carbapenems-sulbactam; b) colistina-rifampicina; c) imipenem-rifampicina; d) minociclina-colistina; e) cefoperazona-sulbactam.

Todos deben ser reevaluados y serán objeto de otra publicación

Bibliografía

- 1- Casellas JM. Tesis Inst de Microbiología. UFRJ Brasil 1968
- 2- Casellas JM, Travassos LR. An Microbiol (1968); 15:81-5
- 3- Bergogne-Berézín E y Towner K. Clin Microb Rev (1968); 9:1481
- 4- Wilks A. y cols. Infect Contr Hosp Epidemiol (2006); 27:654
- 5- Fournier PF y Richet H. CID (2006); 42:692
- 6- Maragakis LL y Perl TM. CID (2008); 46:1254
- 7- Bonomo RA. CID (2000); 31:1414
- 8- Kim YA. Scand J Inf Dis (2007); 1: 1-7
- 9- Rello J y cols. Am J Resp Crit Care Med (1999); 160:608-613
- 10- Livermore D y Woodford N. Trends in Microbiology (2006); 14:413-420
- 11- SENTRY datos en archivo (2007) On line
- 12- Casellas JM. Encuestas Asociación Panamericana de Infectología. Comité de Resistencia a ATB. www.apinfectologia.com
- 13- Programa SIR SADEBAC página web. www.aam.org.ar
- 14- Reina E y cols. Intensive Care Med (2005); 31:1058-65
- 15- Song JY y cols. JAC (2007); 60:317-322
- 16- Tan TY y cols. JAC (2007); 60: 421-423
- 17- Rosetti M y cols. JAC (2008); 61:417-420
- 18- Motaovakki S y cols. J Infection (2006); 53:274-278
- 19- Montero A y cols. JAC (2004); 54:1085-1091
- 20- Borda N y cols. Abst. Nº 16431. Congreso SADEBAC 2006, Bs As
- 21- Owen R y J y cols. JAC (2007); 59:473-477
- 22- Bergen P y cols. JAC (2008); 61:636-642
- 23- Rayner CR y cols. AAC (2006); 50:2946-50
- 24- Casellas JM. Chemotherapy (2006); 4:200-204
- 25- Casellas JM, Medicina (2006); 3:211-214
- 26- Casellas JM y Dana R. Enferm Infect Microbiol Clin (1997); 6:335-336
- 27- Freeman CD y cols. JAC (1994); 4:325-335
- 28- Ribera A y cols. AAC (2003); 47:2310-2312
- 29- Morris AB y cols. AAC (1997); 37:1-7
- 30- Conte J.E.(jr) y cols. Int J Antimicrob. Agents (2005); 25:523-529
- 31- Pérez F y cols. AAC (2007); 51:3471-3484
- 32- Lolans K y cols. AAC (2006); 50:2441-2945
- 33- Ruiz A y cols. JAC (2007); 59:1001-1004
- 34- Anthony K y cols. CID (2008); 46:567-570
- 35- Reid GE. y cols. Pharmacotherapy (2007); 27:1198-1201
- 36- Peleg AY y cols. JAC (2007); 59:128-131
- 37- Peleg AY y cols. AAC (2007); 51: 2065-2069
- 38- Karaglorgopoulos D.E. y cols. JAC (2008); 62: 45-55
- 39- Rubino CM y cols. AAC (2007); 51:4085-4089
- 40- Van Ogtrop M. AAC (2000); 44:943-949
- 41- Babinchak T y cols. CID (2005); 41:5-354-367
- 42- Insa R y cols. JAC (2007); 60:583-585
- 43- Harwood CJ y cols. JAC (2002); 49:479-487
- 44- Livermore DM. JAC (2006); 56:611-614
- 45- Jones R. y cols. J Clin Microbiol (2007); 45:227-230
- 46- Curcio D. y Fernández F. J Clin Microbiol (2007) 45: 2095-96
- 47- Ko M C. y cols. JAC (2004); 53: 393-395
- 48- Wolff M y cols. AAC (1999); 43: 1406-1411
- 49- Fu W. y cols. Int J. Antimicrob Ag (2003); 22:444-448

Atrévase a preguntar

La enfermera especializada en epidemiología e infecciosas Marta Truscillo (Sanatorio Parque, Rosario) pregunta:

P: En pacientes colonizados por CA-MRSA previo a una cirugía, se recomienda usar antimicrobianos no betalactámicos como profilaxis?

R: No conozco estudios en los que este aspecto se haya considerado más que como una especulación. Si

ello se comprobara, además de descolonizar al paciente con mupirocina y se cumpla con las recomendaciones del bañado, sería conveniente usar como profilaxis levofloxacina más trimetoprima-sulfametoxazol, pero insisto, no hay documentación al respecto

José María Casellas

Próximos Congresos

10-13 de setiembre 2008

VII Simposio Internacional SIDA. Fundación Huésped.

Palais Rouge. Jerónimo Salguero 1433.
Buenos Aires, Argentina.

22 - 25 de setiembre 2008

IX Congreso Argentino de Virología

Paseo La Plaza. Buenos Aires, Argentina
savcongreso2008@aam.org.ar

30 de septiembre y 1º de octubre de 2008

Simposio Internacional Multidisciplinario de papilomavirus humano (hvp)

Hotel Sheraton Libertador, Buenos Aires ,Argentina
hvpargentina@colpweb.org

9 - 11 de octubre 2008

XIII Jornadas Argentinas de Microbiología

Hotel Ariston. Rosario, Prov. Santa Fe, Argentina.
www.aam.org.ar

25-28 de octubre 2008

48th ICAAC/46th IDSA

Washington DC, USA
icaacpc@asmusa.org
www.icaacidsa2008.org

27-31 de octubre 2008

FASGO con FLASOG- Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia y Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología.

Mendoza, Argentina.

19 al 22 de noviembre 2008

5º Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica

Ciudad de Salta, Argentina
congresos@sap.org.ar
www.sap.org.ar

25-28 de abril 2009

XIV Congreso Panamericano de Infectología

Campos do Jordão- SP-Brasil.
www.api2009.com.br

“¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida mas fácil, nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es ésta: simplemente, porque aún no hemos aprendido a usarla con tino.”

Albert Einstein

“Dime y lo olvido, enséñame y lo recuerdo, involúcrame y lo aprendo”

Benjamín Franklin

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 dúo 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

Leflumas[®] 750 mg Levofloxacina

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

Leflumas[®] LEVOFLOXACINA 500mg

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