

La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 3, Nro. 4
Diciembre 2009

micro.infectologiajmcasellas@gmail.com

EDITORIAL: Bacterias multirresistentes en infecciones comunitarias no producidas por micobacterias. Estrategias para vencer la resistencia *J. M. Casellas y G. Levy Hara* pag. 01

ACTUALIZACIONES

Enfermedad por arañazo de gato en pediatría
Alejandro Cané pag. 05

Minociclina ¿otro resucitado?
José María Casellas, Gabriela Tomé y Alicia Farninati pag. 08

Enfoque diagnóstico y terapéutico de la fiebre sin signos de localización en niños menores de un mes de edad
Hugo Paganini pag. 10

ARTICULOS ORIGINALES

Bacteriemia por *Aeromonas hydrophila*. Estudio multicéntrico argentino con un sistema automatizado de hemocultivos.
Rolando Soloaga y colaboradores pag. 13

CASOS CLINICOS

Infección de prótesis de cadera por *P.aeruginosa* productora de biopelícula *Jorge Faragó* pag. 15

Opiniones Latinoamericanas pag. 17

Revista de Revistas pag. 18

Alerta: Nueva Microbiología. ¿Dime tu color y te diré quien eres? *José María Casellas* pag. 19

Próximos Congresos pag. 20



La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 3, Nro. 4

Diciembre 2009

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 Stamboulain,

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).



Bacterias multirresistentes en infecciones comunitarias no producidas por micobacterias. Estrategias para vencer la resistencia.

José María Casellas M.Sc.^{1,2,3} y Gabriel Levy Hara M.D.^{4,5}

1.Laboratorio CIBIC, Sanatorios Parque y de Niños, Rosario (SF) 2.Laboratorio CEB y Comité de Infecciones Hospital Central de San Isidro, San Isidro (BA) 3. Presidente Comité de Antibacterianos de la Asociación Panamericana de Infectología 4.Infectólogo, Hospital Durand, GCABA. Coordinador de la Red de Infectología, Ministerio de Salud, GCABA. 5. Co chair, Antimicrobial Stewardship Working Group, International Society of Chemotherapy

Introducción

Hasta los inicios de la década de 1990 sólo se habían detectado casos de resistencia (R) no intrínseca a varios antibacterianos (ATB) o a las nuevas familias surgidas en las décadas precedentes en aislados de pacientes infectados de la comunidad relacionados directa o indirectamente con el ambiente hospitalario, con las siguientes excepciones:

- R en *E.coli* aislado de infecciones urinarias (IU) a aminopenicilinas y cotrimoxazol simultáneamente.
- R a penicilinas y tetraciclinas en gonococos
- R conjunta a varios betalactámicos (aminopenicilinas y derivados) en aislados de *H. influenzae* y *H. ducreyji*.

A ello se sumó una falsa R, ya que hoy sabemos que los neumococos de infecciones respiratorias (neumonía, OMA y sinusitis aguda) son sensibles a las concentraciones de aminopenicilinas alcanzables en dichos focos.

Hasta ese momento la "Big Pharma" nos proporcionaba diariamente nuevos productos, entre ellos una multitud de cefalosporinas y fluoroquinolonas. Al tiempo, el cloranfenicol (ATB que conserva amplio espectro por vía oral, si bien se incrementó la R) cayó en descrédito, tal vez por una exagerada promoción proveniente de la industria farmacéutica de sus efectos hematológicos adversos, cuya frecuencia en América Latina no fue tan impactante. Sin embargo este ATB salvó muchas vidas en nuestro continente.

"Big Pharma" nos llenaba de promesas de futuros ATB casi "inexpugnables". Posiblemente, hubo fallas en los estudios en fase 3-4 de investigación clínica, porque hubo varias fluoroquinolonas (FQ) que hubieron de ser eliminadas del mercado: temafloxacina, tosufloxacina, sparfloxacina, gatifloxacina, garenoxifloxacina, etc.. con lo cual la comunidad médica se convenció que "no todo lo nuevo es inocuo, aunque mate bacterias".

En el ínterin, y por el sobreuso de ciprofloxacina logramos que la R llegara en América Latina a un promedio del 15-30% en *E.coli* aislados de IU de la comunidad. Probablemente el problema no radicaba en el producto sino en su mala

administración ya que muchos urólogos usaban las FQ a la inversa de lo debido: en lugar de altas dosis (compatibles con la toxicidad) por el menor tiempo posible, mantenían en forma prolongada dosis subóptimas que favorecieron la selección de mutantes resistentes.

Enumeraremos a continuación otras resistencias surgidas durante los últimos años en aislados de infecciones comunitarias:

1. El surgimiento, iniciado en el Pacífico Sur y hoy día extendido mundialmente, particularmente en Uruguay y Argentina, de los aislados de *S.aureus* R a meticilina (SAMR) adquiridos en la comunidad (CAMRSA) y que son obviamente R a todos los betalactámicos (incluidos los carbapenemes), pero a diferencia de los adquiridos en el hospital (HAMRSA), sensibles a otros ATB. El aislamiento de estas cepas nos planteó algún recelo sobre un precepto clásico que todos hemos repetido a nuestros colegas y alumnos: que las cefalosporinas de 1ª generación son el tratamiento obligado en la mayoría de las infecciones estafilocócicas de la comunidad, tanto en adultos como en pediatría. Si bien no es el objetivo de la presente editorial, es necesario mencionar que las recomendaciones actuales nos obligan a sospechar un CAMRSA en pacientes con infecciones graves de piel y tejidos blandos que ingresan con signos de sepsis, o tienen alguno de los factores de riesgo para éste.

2. Ocurrió un incremento de la R mutacional a FQ en *E.coli*, por suma de mutaciones en las enzimas responsables de la síntesis de ADN, como *par C* (topoisomerasa) y *gyr A* (girasa).

A este fenómeno, se sumó la demostración del maestro George Jacoby de Boston que, como se sospechaba, en *E.coli* y ahora en otras enterobacterias, existe la posibilidad de R plasmídica a FQ la que codifica mecanismos que imposibilitan la unión de FQ con el sitio diana del ADN. Ello agravó, además de las causas expuestas previamente, el incremento de R a FQ.

3. En varios países de Europa, USA y ahora también en Argentina, aparecen enterobacterias aisladas de la comunidad (la mayoría *E.coli*) productoras de BLEE, generalmente recuperadas de IU de pacientes con sonda vésico-uretral. Ello ocurre generalmente en pacientes gerontes internados en geriátricos, donde la atención tanto médica como de enfermería no suele ser de excelencia, muchas veces se abusa del sondaje y de la administración de ceftriaxona como ATB "universal". Consecuentemente, se aíslan cepas productoras de beta lactamasas de espectro extendido de la familia CTX-M-2 que es nuestra "marca distintiva" de BLEE. En estos casos se recurre al uso de FQ, imipenem o meropenem, cuando ésta sería una de las pocas indicaciones de ertapenem o tigeciclina en la comunidad. Sin embargo, por las condiciones descritas anteriormente y en muchos casos agravadas por el hacinamiento, el relativo abandono de los abuelos en los geriátricos de nuestro país, debería considerarse, como recomienda el CDC, a los geriátricos como un medio hospitalario y no comunitario, donde además muchas veces se suma la falta de cobertura médica que imposibilita tratamientos costosos.

4. Recientemente hemos sido sorprendidos por el aumento de aislamientos de *Acinetobacter* spp. particularmente de *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex de la comunidad en países asiáticos. Sin embargo también lo observamos en Argentina, en aislados de pacientes de IU sondados o con NAC en geriátricos, ya sea por tratamientos con ATB inadecuados o abusivos y ocasionalmente aislados de heridas expuestas por accidentes traumáticos "de calle".

5. La R inducible a clindamicina en estafilococos y neumococos se ha incrementado últimamente. Ya en un ICAAC de 1995, el distinguido investigador francés Patrice Courvalin del Instituto Pasteur de París advirtió que si bien la R inducible a macrólidos y azálidos no afectaba a clindamicina, sí podría durante el tratamiento, seleccionar aislados con R constitutiva en infecciones con un inóculo del orden de 10^7 - 10^8 UFC (ocurre en todas las infecciones por CAMRSA) y ello es el motivo por el cual estos ATB fallarían. Por tal motivo, siempre se debe solicitar a los bacteriólogos que efectúen el ensayo "D" para identificarlos. Recordar que el ensayo D consiste simplemente en acercar un disco o tableta de clindamicina a uno de eritromicina a una distancia de 2cm de borde a borde. Si se verifica que ocurre una deformación del halo de clindamicina en forma de la letra "D" se interpreta como que ocurre R inducible y que, en altos inóculos, pueden ser seleccionadas cepas con R total a la clindamicina. Ello no implica costo alguno adicional al antibiograma y forma parte de las recomendaciones de los consensos de SADEBAC.

6. Finalmente, preocupan los aislados de *Campylobacter* o de *Helicobacter pylori* con R a macrólidos que ocasionan la necesidad de una cuádruple terapia.

Estrategias para combatir la R

Enumeramos en ítems las diferentes alternativas para facilitar y abreviar la lectura.

- Usar los ATB de acuerdo a los actuales criterios farmacológicos (FC/FD).

- Usar los beta lactámicos de modo que se cubra FT/ CIM (F significa "free drug"; T = tiempo de permanencia de ATB libre, no ligado a proteínas) sobre la CIM, adecuado entre dosis:

Para Gram positivos 30-40%

Para Gram negativos 50-80%

Para *Paeruginosa* ~ 100%

- Ello implica que, un beta lactámico inyectable puede interesar, cuando sea posible, que se emplee en una infusión prolongada (ej: PTZ-Mero).

- En BL orales, ¡atención con formas dúo! Valorar clínicamente si es mejor usar 3 dosis diarias durante el episodio inicial y en la defervescencia pasar a 2 dosis diarias. Existen estudios que avalan las formas dúo pero en base a cálculos *in vitro*.

- Usar las FQ (levo, cipro, moxi) a la dosis máxima posible durante el menor tiempo posible, de acuerdo con las recomendaciones locales e internacionales vigentes. Se ha aumentado la dosis de levofloxacina a 750mg/d (American Thoracic Society).

- Si es necesario emplear un aminoglucósido (AG) en la comunidad (ej: gentamicina en IU), hacerlo en una sola dosis diaria total.

- Evitar el uso de amicacina en la comunidad, reservarla para el hospital.

- En la comunidad, tratar de evitar el uso de carbapenemes. En caso de ser absolutamente necesario, y salvo para BGNNF, elegir ertapenem, y reservar meropenem e imipenem para el hospital.

- Deben conocerse los datos de R a ATB de su comunidad. En este momento en Argentina ni el SIR ni el WHONET brindan datos suficientes de R en infecciones comunitarias. Existe tendencia a usarse datos de estas entidades o de extranjeras como SENTRY, TEST, etc, que no informan sobre infecciones de la comunidad con el consiguiente sobrempleo de ATB que deberían destinarse al hospital (carbapenemes, daptomicina, linezolid, etc).

- Cuidado con la mala recolección y/o mantenimiento de las muestras para cultivo: ello puede derivar en una innecesaria administración de ATB. Todas las muestras pueden conservarse por 48 h en heladera inclusive las respiratorias (excepto hemocultivos y LCR)

- Al respecto, ¡cuidado con los aislados de enterococos en muestras conservadas en heladera! (los enterococos crecen a $\geq 6^{\circ}\text{C}$). Si el cultivo es positivo conviene repetirlo con una nueva muestra y siembra inmediata. Es obvio, si los enterococos desarrollan a la temperatura de la heladera, una muestra conservada en la misma brindará un desarrollo muy superior al real.

- Es muy importante conocer y comunicar al laboratorio el foco de la infección, de lo contrario se puede obtener un resultado sensible falso. Como puede comprobarse en el siguiente ejemplo:

Un antibiograma frente a un aislado de *E.coli* de una infección prostática (obtenida con el método de Stamey) puede presentar sensibilidad a AG o beta lactámicos pero ninguno de ellos penetra en próstata (sólo FQ). En estos casos, si bien no existe un consenso sobre si dicha sensibilidad debe o no ser informada, es altamente recomendable que el microbiólogo, conociendo la procedencia del material biológico, especifique al pie del informe que dicha droga o clase de drogas no tienen eficacia suficiente para el tratamiento de dicha patología.

Uso de ATB “para la comunidad” en la comunidad.

Infecciones urinarias (IU)

Ejemplos:

- IU por *E.coli*, estafilococos o enterococos: nitrofurantoína.

Nitrofurantoína sólo en IU no bacteriémicas.

- En **IU de embarazadas**: no usar inyectables innecesarios.

Elegir cefixima por 5 o 7 días (según grado de infección)

En IU recurrentes, hoy día hay dudas, si hay ventajas de usar terapia permanente o tratar cada episodio. Si se usa permanentemente preferir nitrofurantoína.

Infecciones de piel y partes blandas (IPPB)

- IPPB, si NO ES CAMRSA usar C1G, si es CAMRSA, rifampicina + TMS o clindamicina

- TMS es actualmente el mejor antiestafilocócico en nuestro medio (> 98% S) pero recordar que no actúa sobre *S.pyogenes*. En infecciones donde no se puede clínicamente distinguir entre la posible etiología y sin criterios para tratamiento empírico de CAMRSA (ver arriba), se recomienda utilizar aminopenicilinas + IBL. En tales casos usarlo asociado a rifampicina o claritromicina,

Infecciones respiratorias

- Más del 50% de las OMA, y sinusitis agudas son de origen viral y no requieren el uso de ATB. En efecto, evitar su utilización en estas entidades clínicas es uno de los pasos más firmes hacia el uso racional de estas drogas, y en consecuencia, en la reducción del aumento de R.

- En el caso de requerirse ATB – en base a los criterios clínicos bien definidos en varias recomendaciones- no olvidar que el 98% de neumococos son sensibles a aminopenicilinas. La R en la práctica asistencial carece de importancia en más del 99% de los casos! El problema reside en la aplicación indebida de los puntos de corte destinados a meningitis. Por supuesto que esto también involucra a las NAC, donde casi todos los neumococos son sensibles a dosis diarias de 3-4 gramos de amoxicilina (80mg/k/d). Aquí es esencial evitar el uso de las formulaciones “dúo”, ya con las mismas no se logra alcanzar niveles suficientes. Día a día se internan en los hospitales pacientes que recibieron amoxicilina “dúo” que son mal interpretados como NAC “atípicas”, y en realidad sucede que recibieron ¡dosis insuficientes...! Ello no implica que en la defervescencia se pueda rotar a la forma dúo.

Por su parte, si se trata de *H.influenzae* o *M.catarrhalis* (raro)

Es conveniente usar aminopenicilina + IBL.

En cuanto al agregado de claritromicina depende de la sospecha de una neumonía atípica

- En NAC aspirativa (anaerobios-enterobacterias-estreptococos) se recomienda en la comunidad aminopenicilinas + IBL

- Interrogar exhaustivamente en NAC el antecedente epidemiológico. Recordar que existen infecciones por:

- *Legionella spp* (recorrir a antígeno urinario)

- *Coxiella burnetti* (carne)

- Hantavirus

- *Leptospira spp* (aún en formas no ictéricas)

- *Chlamydia psittaci* (pájaros), etc

- Recordar que se estima que hasta 15% de las NAC pueden ser mixtas

- En NAC de la comunidad NO recurrir a carbapenemes, tigeciclina ni vancomicina o teicoplanina.

Infecciones óseo articulares de la comunidad que no requieren internación.

Clindamicina + rifampicina ó ciprofloxacina + rifampicina ó TMS (sóla o asociada a rifampicina) tienen buena actividad inclusive por vía oral. No debe usarse vancomicina sin

causa justificada, ya que además de la potencial selección de cocos positivos con resistencia intermedia o completa a glucopépticos, tiene una eficacia reducida en estas infecciones causadas por estafilococos.

ETS:

- Uretritis masculina (gonococos + clamídeas + *micoplasmas*). Se recomienda azitromicina 1g día x 3 días.
- Ojo, doxiciclina erradica *Chlamydia* y *Mycoplasma* pero existe un 5-10% de R en *Neisseria gonorrhoeae* en Argentina, pero puede ser superior en otros países de América Latina (según las encuestas de API).

- Anexitis, salpingitis, EPI, abscesos del Douglas: la etiología es enterobacterias + anaerobios + estreptococos + enterococos + micoplasmas o clamídeas. Se recomienda levofloxacina + metronidazol (se sugiere no usar MDZ por más de 7 días por peligro de selección de enterococos Van R). Estas son las recomendaciones de ASAIGO (Sociedad de Infectología en Gineco Obstetricia) y del Consejo Argentino de Infecciones Urinarias.

El uso de levofloxacina en este contexto tiene la ventaja de cubrir además de gonococos y bacilos gramnegativos, a clamídeas y otros patógenos eventuales. Sin embargo, como hemos mencionado a lo largo de esta editorial, su uso debe ser muy cauto y controlado si verdaderamente deseamos frenar la progresión de la resistencia ya existente a las fluoroquinolonas.

Gastroenteritis:

Tratar solo infecciones invasivas! (*Shigella* spp; *S.Typhi*; *Campylobacter* spp), o salmonelosis bacteriémicas comprobadas. Se recomienda azitromicina o fosfomicina cálcica o ciprofloxacina (según la edad). (Zeballos A., Carvajal L, Tregnaghi M.) . Casellas JM jr. (comunicaciones personales).

Cuando existe sensibilidad a TMS o aminopenicilinas (<40%, según encuestas API en América Latina) éstas son recomendables

Interrogantes

¿El ATB en la comunidad debe ser bacteriostático o bactericida?

Desechando la endocarditis, no hay elementos que demuestren que deba ser bactericida. La actividad definitiva depende de las defensas del huésped (PMN, anticuerpos, etc...)

¿Biopelículas? ¿Son un problema?

Sin duda, en endocarditis, osteomielitis, prótesis infectadas (ver este número) e IU por sonda urinaria.

¿En infecciones de la comunidad, es necesario la automatización?

Sólo en infecciones graves que ameritan internación. El cultivo, identificación y antibiograma requieren un microbiólogo sabio y no una hermosa máquina.

Bibliografía recomendada

- Rotschafer JC. Ann Pharmacother (2009); 43:387
- Okimoto N (en japonés). Pub Med PMID: 19637794
- Roberts JA. JAC (2009); 64:142
- Casellas JM y cols. Diag Microbiol Inf Dis (2003); 47:247
- Damasso D y cols en Antibióticos y Quimioterápicos, Madrid 1984
- Carratalá J y cols. Neumonías. Ed SEIMIC, Madrid 2008
- Dorrington M y cols. Brit Med Journal (2008); 226:1429
- Casellas JM. La Gaceta de Inf Micr Clin (2008);2 (4):5
- Casellas JM. La Gaceta de Inf Micr Clin (2009);3 (2): 12
- Paganini H. La Gaceta de Inf Micr Clin (2009);3 (2): 14
- Berli DE y Notario R. La Gaceta de Inf Micr Clin (2009);3 (3):2
- Casellas JM. Resistencia bacteriana. Implicancias infectológicas en Infectología y enfermedades infecciosas. E.Cecchini y S.González Ayala, Editores, pag 1135. Ed. Journal, Buenos Aires ,2008
- Casellas JM y Arenoso HJ. II Simposio Internacional de Infectología Pediátrica, Córdoba, Argentina, 1994
- Gotuzzo E. XIV Congreso Panamericano de Infectología. Campos do Jordão, Brasil 2009
- Levy Hara G, Lopardo G, López Furst MJ, Pryluka D y col. Consenso SADI-SAM-SAD- CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas. Rev Panam Infectol (2009) (en prensa).
- Levy Hara G, Lopardo G, López Furst MJ, Varcasia D, Clara L, Pryluka D, Desse J, Ekizian D y Lopardo H, por el Grupo del Consenso Intersociedades ITU. Consenso argentino Intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario. Parte III. Rev Panam Infectol (2008);10(1):48-57
- Levy Hara G, Laplumé H, Lossa G, Daciuk L y col. Consenso SADI-SATH-INE-ADECI. Guía para el manejo racional de la antibioticoterapia en la Unidad de Terapia Intensiva - Parte I. Rev Panam Infectol (2008);10(3):48-64
- G. Levy Hara, A. Sosa. Uso y Abuso de los Antibióticos: ¿dónde estamos y adónde queremos llegar?. Editorial Arena, Montevideo. Abril 2006.

Si seguimos haciendo lo mismo, vamos a obtener los mismos resultados.

Albert Einstein

Daríá todo lo que sé por la mitad de lo que ignoro.

Descartes

ACTUALIZACIONES

Enfermedad por arañazo de gato en pediatría

Alejandro Cané

Médico Pediatra - Infectólogo Infantil. Departamento Materno Infantil Hospital Universitario Austral. Pilar - Buenos Aires - Argentina

Introducción: La enfermedad por arañazo de Gato (**EAG**) es una linfadenitis regional benigna y subaguda que puede evolucionar a formas severas en muy pocos casos.

Existen 12 especies del género *Bartonella*, 4 de las cuales han sido implicadas como patógenos humanos. El rol de *Bartonella henselae* en la mayoría de los casos de EAG ha sido establecido a través de estudios serológicos en pacientes y sus gatos, reacción de polimerasa en cadena (**PCR**) en ganglios linfáticos y aislamiento del organismo de los ganglios. *B. henselae* puede causar también angiomatosis bacilar, peliosis hepática, bacteriemia, y endocarditis en huéspedes inmunocomprometidos. Otras especies han sido vinculadas a enfermedad en humanos: *Bartonella elizabethae* puede producir endocarditis, *Bartonella bacilliformis* es causa de la enfermedad de Carrión y *Bartonella quintana*, produce fiebre de las trincheras.

La EAG fue descripta por primera vez como una entidad clínica independiente en 1931 y hasta 1950 aislados reportes hacían referencia a ella sin determinar todavía el agente etiológico responsable. En 1992 Regnery y col. demostraron la asociación entre *Bartonella henselae* (**BH**) y EAG al exponer suero de pacientes convalecientes con preparados antigénicos de esta bacteria. Recientemente se han vinculado las otras especies de *Bartonella* con esta enfermedad.

Microbiología

Bartonella spp es un pequeño bacilo gram negativo, pleomórfico y de difícil recuperación en cultivos, requiriendo medios especiales como lisis-centrifugación; además condiciones específicas de inoculación en agar sangre o agar chocolate frescos, e incubación entre 2 y 6 semanas en atmósfera de 5% de dióxido de carbono a 35° C.

Epidemiología

EAG es un síndrome de linfadenitis regional subaguda que ocurre después de la inoculación cutánea del microorganismo, BH, cuya incidencia real se desconoce. Según algunos reportes se denuncian más de 40.000 casos anualmente en EEUU, resultando en casi 2.

000 hospitalizaciones, con una tasa de 0.77-86/10⁵ hospitalizaciones. El 80 % de los pacientes tiene menos de 21 años. La mayoría de las publicaciones informan que la EAG afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, con un pico entre los 2 y 14 años. En un estudio desarrollado entre los años 2000-2007 en el Hospital de Niños de Buenos Aires por Contrini, Yerino, Cané entre otros, la media de edad coincidía con esos datos (8.5 años). Resultados similares fueron obtenidos por Rivera y col. en Perú y Abarca en Chile. En Argentina no disponemos de información acerca de la incidencia y morbilidad de EAG.

Varios estudios epidemiológicos han determinado que es una enfermedad estacional, afectando a la población principalmente en los meses de otoño e invierno en regiones de clima húmedo y cálido. Observaciones similares en países de nuestro hemisferio proponen como posible explicación el hecho que los gatos se reproducen más entre septiembre y noviembre, y el mayor número de nacimientos ocurre en verano. También durante el verano los niños pasan más tiempo en contacto con las mascotas, favoreciendo de esa manera un mayor registro de EAG.

En la mayoría de los casos puede identificarse el antecedente de arañazo, que generalmente es provocado por una mascota de menos de 6 meses de edad.

El aislamiento de BH de sangre de animales infectados naturalmente y la demostración que los gatos pueden permanecer altamente bacteriémicos por varios meses ha definido a estos animales como el reservorio zoonótico del microorganismo. En EEUU la prevalencia de bacteriemia en felinos oscila entre 15-44%. Tsukahara y col. demostraron que los perros cachorros también constituyen un reservorio.

Los reportes del estudio realizado en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" (HNRG) muestran que la mayoría de los pacientes (95.9%) tenían contacto con gatos, lo que coincide con informes previos donde cerca del 90% de los niños presentaban ese antecedente, y el 72.5 % de ellos eran menores de un año; datos similares fueron publicados por Carithers.

Existen reportes de casos de EAG transmitida por monos y a través de objetos inanimados como espinas y ramas.

No existe evidencia de transmisión persona-persona. Sin embargo, han ocurrido múltiples casos en familias, presumiblemente por contacto con la misma mascota.

Manifestaciones clínicas

EAG es la causa más común de linfadenitis subaguda regional unilateral en niños sin lesiones cutáneas evidentes. Los pacientes desarrollan una pápula indolora en el sitio de la herida por arañazo, seguida por la aparición de una linfadenitis regional. (fig. 1-2).

Las manifestaciones clínicas aparecen aproximadamente 2 semanas después de la inoculación (rango 3 a 50 días) con presencia de linfadenopatía en el 90 % de los casos, siendo la afectación cervical y submaxilar las más frecuentemente observadas. Aproximadamente un tercio de los niños tienen fiebre. La adenopatía se resuelve en aproximadamente 8 semanas aunque puede persistir hasta dos años. El área que rodea al ganglio afectado es típicamente tensa, caliente, eritemato-violácea e indurada. En casi el 30% de los casos puede progresar a la supuración espontáneamente.

En varias de las series publicadas, la localización de las adenopatías no presenta diferente distribución por sexo, siendo las localizaciones axilar (47.3%), cervical (23.3%) e inguinal (21.2%) las más frecuentemente observadas. Sólo el 1 al 3.5% de los pacientes presenta adenopatías generalizadas.

La mayoría de los casos, acorde a los datos publicados, son afebriles y no presentan síntomas constitucionales, pero de presentarse, en las formas típicas aparece febrícula, decaimiento, anorexia, fatiga y cefalea.

En todos los pacientes en que se confirma el diagnóstico, el curso de la enfermedad es insidioso con una duración media de los síntomas previa al diagnóstico de 13 días (rango 5 a 21 días).

La presencia de síntomas sistémicos, como síndrome óculo-ganglionar de Parinaud, encefalopatía, convulsiones, osteomielitis, artritis, hepatitis, esplenitis, neumonía con pleuresía y eritema nudoso ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes, usualmente menos del 6% según referencia de la literatura y reportes previos realizados por Kaplan, Rivera, Jalil y Huarcalla entre otros. (Figura 3).

Diagnóstico de laboratorio

Los exámenes complementarios de rutina usualmente no arrojan información de importancia en los casos de EAG. Sin embargo, en numerosas publicaciones internacionales se reportó eritrosedimentación elevada, en especial en las formas sistémicas de la enfermedad. Con compromiso hepático se elevan las transaminasas y la gamma GT. En esos casos la ecografía o la TAC abdominal pueden mostrar múltiples lesiones redondeadas, ovals o irregulares de 3 a 30 mm de diámetro en hígado y bazo. El uso de sistemas con Doppler permite realizar diagnósticos diferenciales con otras causas infecciosas de lesiones hepáto-esplénicas. (fig. 4)

La dificultad para recuperar BH en los cultivos, obligó a desarrollar técnicas complementarias de diagnóstico. Una amplia variedad de estudios serológicos se han desarrollado, el más utilizado la inmunofluorescencia

indirecta (IFI), títulos $\geq 1:64$ son positivos; es considerado el primer paso para el diagnóstico de EAG con una sensibilidad de 84% y especificidad de 96%. Se dispone de un ELISA que tendría mayor sensibilidad (95%). Las tasas de títulos positivos con IFI en población general son bajas (2% a 6%), serían más altas entre veterinarios y propietarios de gatos. La demostración de elevados niveles de IgG provee la mejor evidencia de infección; sin embargo, la mayoría de los pacientes con EAG ya tiene elevados títulos al momento de la presentación, los que permanecen altos entre 2 y 6 meses. Entre 10-15% de los casos de EAG típica tienen serología negativa. Este porcentaje puede justificarse en parte por el momento evolutivo de la enfermedad y el tiempo de enrolamiento de los niños. De la misma manera debe considerarse que muchos médicos no consideran EAG como diagnóstico diferencial entre los niños con adenopatías y/o síndrome febril prolongado, lo que conlleva la realización tardía de la serología y la posibilidad de encontrar resultados negativos.

Los hallazgos histológicos en los ganglios linfáticos u otros tejidos afectados son característicos pero no patognomónicos. En las etapas iniciales se observan infiltrados de linfocitos con formación de granulomas epiteloideos; en los estadios tardíos se observan granulomas con centro necrótico e infiltración de polimorfonucleares, seguidos por senos de pus que pueden extenderse a los tejidos circundantes. La tinción argéntica de Warthin-Starry permite observar con mayor facilidad los conglomerados de BH, aunque este test no es específico para esta patología. (Ver fotos 1-2)

Las técnicas que utilizan detección de ADN de BH para diagnóstico a través de PCR se han desarrollado en los últimos años y ofrecen mayor sensibilidad, especificidad y rapidez en el diagnóstico, pero debido a su alto costo no están disponibles en la mayoría de los centros en nuestro medio.

Tratamiento

Es fundamentalmente de sostén: aliviar el dolor o la fiebre si esta se presenta; la enfermedad es usualmente autolimitada y se resuelve espontáneamente en 2 a 4 meses. BH es susceptible in-vitro a una amplia variedad de antimicrobianos incluyendo penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina, quinolonas, aminoglucósidos.

El uso de ATB para el tratamiento de EAG típica en huéspedes inmunocompetentes continúa siendo controvertido. Esto se debe a la naturaleza autolimitada de la enfermedad así como a la falta de suficientes estudios controlados; asimismo a la fecha no se comprobaron casos fatales en inmunocompetentes. No obstante, y en un intento de acortar la sintomatología se han probado diferentes antibióticos.

Recientemente, un ensayo randomizado demostró la eficacia de azitromicina en el tratamiento de EAG típica, al acortar el tiempo de resolución de la adenopatía y los

síntomas constitucionales. De todas formas se necesitan más estudios para efectuar una recomendación uniforme en estos pacientes.

La observación que los niños con EAG no responden a los ATB como lo hacen los pacientes con angiomatosis bacilar tiene varias explicaciones posibles. Una de ellas es que los pacientes inmunocompetentes "secuestran" los agentes infecciosos del alcance de los ATB, mientras que los pacientes inmunocomprometidos no lo hacen. Otra explicación es que muchos de los hallazgos clínicos son mediados inmunológicamente y por tanto los ATB no ejercerían función alguna. Los ATB están claramente indicados en formas atípicas, de evolución prolongada, con compromiso visceral o neurológico y en inmunosuprimidos. En estos casos se han usado macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina, quinolonas y aminoglucósidos en distinta combinaciones durante períodos de 1 a 3 meses con singular éxito.

La incisión quirúrgica del ganglio se reserva sólo para aliviar los síntomas o para esclarecer el diagnóstico.

Complicaciones, secuelas, pronóstico

Las complicaciones son raras. La encefalopatía es la más seria, ocurre en casi el 5% de los pacientes. Una a 3 semanas después de la adenopatía, los pacientes presentan súbita aparición de síntomas neurológicos, que pueden incluir convulsiones, alteraciones del comportamiento, letargia y coma. La TAC o RMN de SNC no muestran alteraciones y el examen citoquímico de LCR sólo exhibe discreta pleocitosis linfocítica y leve aumento de la proteinorraquia. Los pacientes mejoran rápidamente en la primera semana de evolución. En la serie más grande reportada de 61 pacientes con encefalopatía por EAG, 2/3 se recuperaron al mes y ninguno tuvo síntomas residuales después de un año de seguimiento. La neuritis óptica con pérdida unilateral de la visión puede ocurrir semanas después de la aparición de la adenopatía y en general se recupera completamente después de varios meses de evolución.

Otras complicaciones son

Eritema nudoso, endocarditis, trombocitopenia, púrpura no trombocitopénica, anemia hemolítica, glomerulonefritis.

Aunque la fase aguda de la EAG sistémica puede ser dramática, el pronóstico de todas las formas de enfermedad es excelente, aún en ausencia de tratamiento casi todos los pacientes se recuperan completamente.

La reinfección a lo largo de la vida es extremadamente rara pero puede ocurrir.

La evolución prolongada de la enfermedad o la falta de mejoría de los síntomas obligan a descartar otras patologías concomitantes, tal como ocurrió en 0.1% de los pacientes de la serie del HNRG que padecían además, enfermedad de Hodgkin.

Prevención

La medida más simple pero menos popular para prevenir EAG es evitar el contacto con gatos. El CDC recomienda la eliminación de las pulgas de felinos. NO se recomienda el uso de ATB ni de vacunas en los gatos u otras mascotas para eliminar la portación de BH.

Los niños con inmunodeficiencia deben evitar el contacto con gatos, y de poseerlas, estas mascotas deberían ser mayores de 1 año.

Resumen final: La presencia de adenopatías y/o síndrome febril prolongado en los niños que han tenido contacto con mascotas previamente, lleva a considerar esta enfermedad en los diagnósticos diferenciales.

El uso de antibióticos continúa siendo controvertido para el tratamiento de formas típicas de EAG en pacientes inmunocompetentes, de tal forma son necesarios estudios que evalúen su real eficacia en esos casos.

Por último es de fundamental importancia para el pediatra general considerar que la persistencia de fiebre y/o la falta de remisión de las adenopatías en estos pacientes obligan a descartar patología onco-hematológica concomitante.

Bibliografía

- Lopez EL y col, "Enfermedad por arañazo de gato" en Manual de infectología para Pediatras, 174-77. (2000)
- Cattaneo A, "Enfermedades transmitidas por mascotas" en Infecciones en Pediatría Ambulatoria, 114-16. (2001)
- Goral S, Edwards K. "Bartonella: Cat Scratch Disease" Textbook of Pediatr Infect. Dis. En: Feigin R. Saunders. 5th Ed 2004.1691-95.
- Gerber M. "Cat scratch disease". Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. En: Long S. Churchill Livingstone. 2ª Ed. 2003. 875-77
- Kaplan S y cols. Clinical Infectious Diseases (2001); 28: 778-84.
- Birtles RJ. Int. J. System. Bact. (1995); 45: 1-8
- Carithers HA. Amer. J. Dis. Child (1985); 139: 1124-11
- Regnery RL. Emerg. Infect. Dis. (1995); 1:16-21
- Jalil M. Enfermedad por arañazo de gato: presentación de 14 casos, actualización bibliográfica. Salud Infantil (Argent) 1998; 7:142-6
- Tsukahara M. Lancet (1998); 352: 1682
- Kordick DL. J. Clin. Microbiol. (1997); 35:1813-18
- Maguina C. Bartonellosis. Infect. Dis. Clin. N. Amer. (2000); 14: 1-22
- Spach D. Infect. Dis. Clin. N. Amer. (1998); 12: 137-55
- Margolis B. Arch. Pathol Lab Med. (2003); 127: 706-10
- Cané A, Contrini MM, Lopez EL. Enfermedad por arañazo de gato en pediatría, Jornadas Hospital de Niños de Buenos Aires (2008)

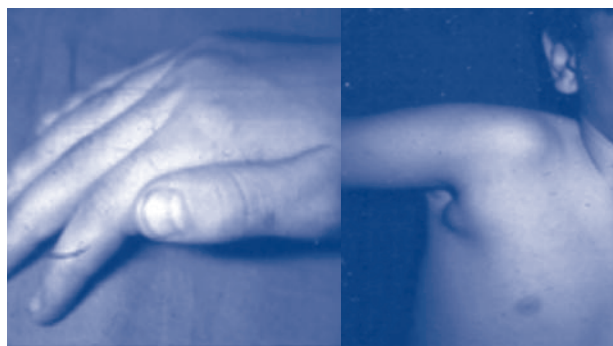


Figura 1-2. EAG típica

Linfadenopatía axilar homolateral
Pápula con pústula de inoculación

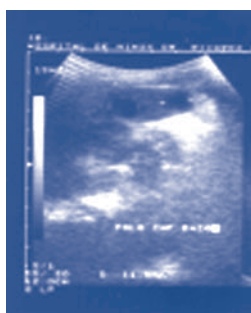
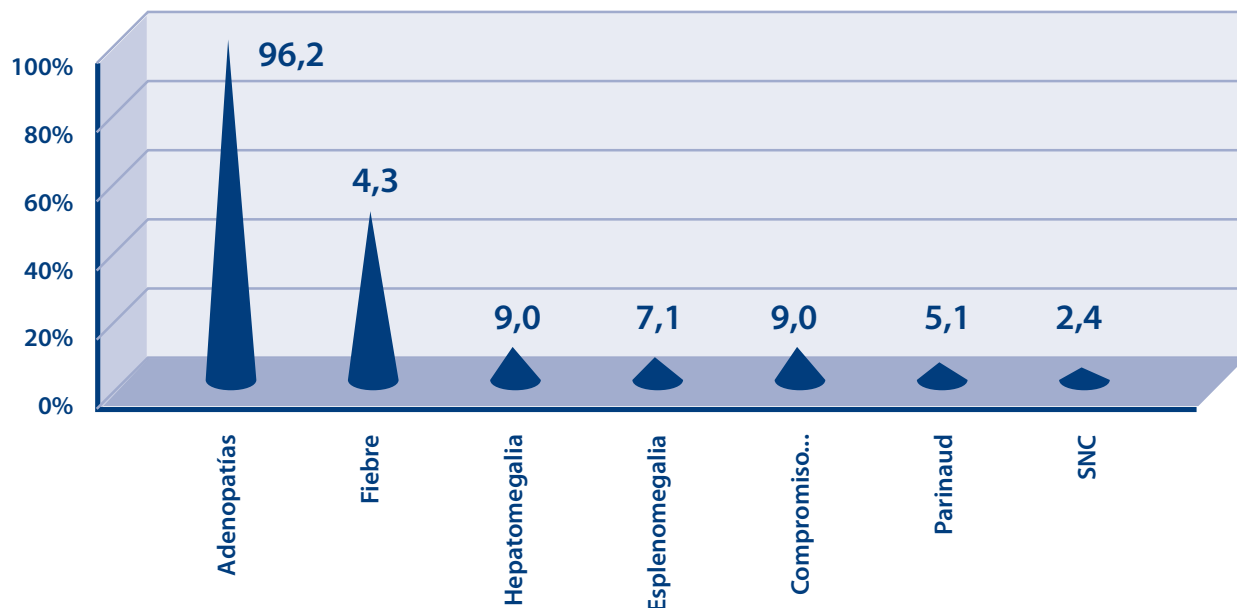


Figura 3
Manifestaciones clínicas

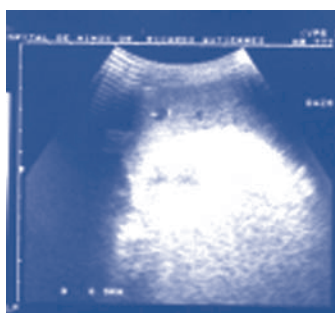
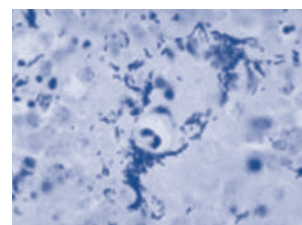
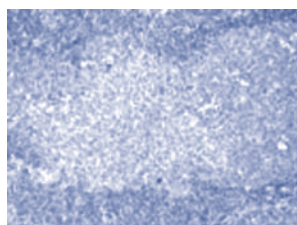


Figura 4 Abscesos esplénicos



Fotos 1-2
Biopsia de Ganglio: granuloma. Coloración con Hematoxilina-eosina.
Coloración de Whartin- Starry

ACTUALIZACIONES

Minociclina (MIN) ¿Otro resucitado?

José María Casellas¹, Gabriela Tomé² y Alicia Farinati³

1-Laboratorio CIBIC y Sanatorios Parque y Niño, Rosario (SF); 2- Laboratorio CEB, Acassuso, (BA); 3-Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador (BA)

Vamos a presentar esta actualización en forma de preguntas y respuestas, que en muchos casos corresponden a interrogantes que nos han sido formulados.

P: ¿Qué interés reviste MIN en el tratamiento ATB actual?

R: Su principal virtud al presente es su **actividad sobre SAMR** (tanto CAMRSA como HAMRSA) y frente a **Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex**.

P: ¿MIN se dispone solamente en forma oral?

R: Actualmente en EEUNA la forma parenteral ha sido

reintroducida en el mercado por Triax Pharmaceuticals con el nombre que tenía el producto abandonado por Wyeth: Minocin®. En Argentina hoy día solo se dispone de presentaciones orales.

P: ¿Qué diferencia existe entre minociclina y doxiciclina (DOX)?

R: MIN fue introducida en los años 60 y se diferencia químicamente de DOX por la remoción del metilo, y el hidroxilo en la posición 6, y la adición del grupo dimetilamino en 7 (a la que se debe su denominación "MINO"). Estas modificaciones determinaron un mayor coeficiente de partición a pH neutro y como consecuencia

un importante incremento en la lipofilia de la molécula que afecta su mecanismo de acción y resistencia.

P: ¿Cuál es el mecanismo de acción de MIN?

R: Como todas las tetraciclinas (incluyendo tigeciclina) inhibe la síntesis de proteínas asociándose al aminoacil-tARN en el ribosoma bacteriano. En gram negativos atraviesan las porinas OmpF y OmpC en forma de un complejo con carga positiva con magnesio. Se acumula en el periplasma y luego atraviesa la membrana citoplasmática en forma dependiente de energía. En el citoplasma se quela con metales divalentes y en esa forma se une al ribosoma 30S.

P: ¿Cómo ocurre resistencia a MIN?

R: En gram negativos el gen *tet B* da lugar a resistencia a DOX y MIN, otros genes de resistencia a DOX en gram negativos no afectan a MIN. Los genes *tet K* y *tet L* que codifican resistencia a DOX en gram positivos, no afectan

en forma abusiva puede ocasionar multiresistencia.

P: MIN ha sido acusada por no ser bactericida, ¿Ello es así?

R: Ninguna tetraciclina desde las originarias hasta tigeciclina son bactericidas, solamente inhiben la biosíntesis de proteínas. MIN depende farmacodinámicamente de la relación F. AUC/CIM y los valores requeridos para la disminución de 1log en la cuenta viable de SAMR son F. AUC/CIM: 76. Ello se logra con una dosificación de 100mg cada 12hs. Por otra parte, hay mucha experiencia clínica del seguimiento con MIN en pacientes que se externan con osteomielitis o endocarditis (L. Clara comunicación personal). Dos razones pueden esgrimirse, 1) No sólo los ATB producen la eliminación bacteriana; si el paciente es normoinmune los leucocitos y los anticuerpos terminan la labor y 2) en el caso de las infecciones mencionadas, las bacterias suelen encontrarse en biopelículas, no se reproducen, o lo hacen con suma lentitud ; los

Aislados (N=número)	CIM90mg/L	%R
Gram positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i> (25)	≤ 0.25	0
<i>Enterococcus faecalis</i> (44)	4	50
<i>Enterococcus faecium</i> (8)	>4	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	4	40
<i>Streptococcus agalactiae</i> (15)	>4	100
Gram negativos		
<i>Escherichia coli</i> (25)	>4	56
<i>Klebsiella spp</i> (25)	>4	52
<i>Enterobacter spp</i> (25)	>4	72
<i>Serratia spp</i> (10)	>4	60
<i>Haemophilus influenzae</i> (15)	2	0
<i>P.aeruginosa</i> (20)	>4	95
<i>Acinetobacter spp*</i> (20)	≤ 0.25	0

*todos grupo baumannii-calcoaceticus complex

a MIN. La resistencia ribosomal se debe a un complejo con GSP (agente *tet O*). En gram positivos MIN es poco afectada en *Staphylococcus* pero en mayor medida lo es en *Enterococcus* spp.

La recientemente descrita bomba de eflujo AdeABC que afecta a tigeciclina en *Acinetobacter* spp afecta igualmente a MIN.

P: ¿Cómo ocurre la transferencia genética en MIN?

R: Los genes que determinan eflujo en gram negativos se encuentran en transposones, plásmidos de variados tamaños o integrones. En cambio el gen *tet* que determina resistencia en gram positivos está inserto en plásmidos de pequeño tamaño. Dado que los elementos móviles en gram negativos conllevan generalmente resistencia a múltiples ATB, se comprende que el uso de tetraciclinas

beta lactámicos son pues, inútiles, pero los ATB que interfieren la síntesis de proteínas impiden la síntesis de las biopelículas.

P: ¿MIN tienen buena biodisponibilidad?

R: MIN es absorbida casi completamente en el estómago y duodeno-yeyuno. No es perjudicada por la alimentación. La Cmax luego de 200mg(dosis de carga) seguida de 100mg q 12hs varía entre 2 y 4mg/L. Se distribuye bien en tejidos. La relación tejidos/suero suele ser >10. Las concentraciones en LCR, próstata, **orina** y útero son bajas. La concentración pulmonar es muy buena.

P: ¿Efectos adversos de MIN?

R: La mayoría son gastrointestinales. Se han descrito cefaleas, pérdida de balance, tinictus y mareos que

curiosamente son más frecuentes en mujeres. Los síntomas vestibulares disminuyen durante la terapia y son reversibles.

P: ¿Determinación de la actividad in vitro?

R: Según CLSI y EUCAST los puntos de corte son $S \leq 4$; $I \geq 8$; $R \geq 16$ mg/L

P: ¿Cuál es la actividad in vitro de MIN en nuestro medio en 2009 en aislados hospitalarios?

R: Respondemos con una tabla en la que incluimos los resultados obtenidos por uno de nosotros (GT) determinando la CIM a MIN con paneles Sensititre (EUA) de microdilución manual.

P: Es llamativa la resistencia absoluta en *S.agalactiae*

R: Así es, y podría ser interesante para el desarrollo de un medio selectivo

P: ¿Los resultados de la actividad de MIN se correlacionan con tigeciclina (TIG)? ¿Cuáles son las diferencias?

R: TIG es un derivado de MIN. No es, como se pretende, "una nueva generación en tetraciclinas. Es simplemente

el 7-ter butil glicilamido derivado de MIN. Tiene solo formulación parenteral. Tiene mayor actividad que MIN sobre anaerobios, bacterias intracelulares, enterobacterias y enterococos. Los aislados de *Acinetobacter* spp que presentan resistencia a MIN tienen CIM ≥ 1 mg/L a TIG lo que es muy peligroso, como ha sido reiteradamente demostrado. Las concentraciones de TIG en sangre son lamentablemente bajas (media 0.7 mg/L). Sin embargo, como sugerimos en el Advisory Board de Wyeth para TIG, Daniel Stamboulia y JMC, el uso de TIG en UCI podría ser seguido de MIN a la internación.

Referencias

Arias C.A. y Murray B. N Eng J Med (2009); 360:439
Jonas M y Cunha BA. Ther Drug Monit (1982); 4:137
Oraghi DC y cols. Chemotherapy (2008); 54:91
Bisbburg E y Bisbburg K. Int Antimic Ag (2009); 34:395
Vázquez G. y Farinati AE. La Gaceta de Inf y Micr Clin (2009); 3(2):6

ACTUALIZACIONES

Enfoque diagnóstico y terapéutico de la fiebre sin signos de localización en niños menores de un mes de edad

Hugo Paganini

Médico Infectólogo, Médico Pediatra Infectólogo Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P Garrahan, CEMIC y Hospital Alemán de Buenos Aires.
Profesor Asociado del Instituto Universitario CEMIC de Buenos Aires

Introducción

La fiebre sin signos de localización (FSF) es un motivo de consulta frecuente en la práctica pediátrica diaria. En la actualidad existe controversia sobre cual es el mejor acercamiento diagnóstico y/o terapéutico para estos niños. Los estudios clínicos llevados a cabo en niños con FSF arrojaron resultados contradictorios y las normativas de recomendación dictadas por sociedades científicas son, en muchos casos, confusas.

Los niños menores de un mes de vida representan un grupo especial de población, incluidos dentro del período perinatal. Estos pacientes presentan un sistema inmune aún no desarrollado completamente, lo que lo hace vulnerable a padecer infecciones graves.

En esta etapa de la vida la presencia de fiebre debe ser un signo de alarma de infección grave y se debe obrar en consecuencia.

Impacto del problema

La mayor parte de los niños que consultan por FSF presentarán alguna infección de origen viral. Entre un 12% y un 28% padecerán alguna infección invasiva. La prevalencia de meningitis en los niños menores de un mes de edad y FSF es de 4/1000.

El enfoque de estos pacientes fue variando con el tiempo. A principios de la década de los '80, la mayor parte de los médicos asumían a los niños menores de 2 meses con fiebre como un niño séptico. Es a partir de 1985, en base a los estudios llevados a cabo por R. Dagan en Estados Unidos, donde se comenzó a categorizar a los pacientes de acuerdo a su riesgo para su manejo terapéutico.

En una encuesta realizada a 171 pediatras en Estados Unidos, donde se les preguntó cual era la conducta diagnóstica inicial frente a un caso de FSF en un niño menor de un mes de edad las respuestas fueron sorprendentes: el 90% solicitaba un hemograma, el 45% una radiografía de tórax y un 90% una punción lumbar. Al preguntar qué

conducta terapéutica se realizaba, la mayor de los médicos internaba al niño y lo trataba con antibióticos parenterales. Cuando las preguntas involucraban al mismo cuadro pero en niños mayores, la mayoría de los médicos tomaba una actitud más conservadora. Estos resultados muestran que el enfoque inicial de esta patología es al menos dificultoso entre los pediatras.

Etiología y cuadro clínico

Como fuera señalado más arriba, la mayor parte de los niños tendrán una infección leve y generalmente causada por un agente viral. Los patógenos bacterianos que participan en estas infecciones son: *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes* entre los más habituales. Le siguen en frecuencia *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria*

meningitidis y *Staphylococcus aureus*.

Dentro de los focos clínicos, la infección urinaria es la infección bacteriana que prevalece en este grupo de edad. La meningitis es una manifestación importante en los niños con sepsis neonatal tardía.

Enfoque diagnóstico

Se han realizado numerosos esfuerzos para diseñar un score diagnóstico de infección severa. Estos niños no presentan foco clínico de infección y el examen físico no evidencia focalización. La categorización del paciente en base a su riesgo es muy importante. Se han realizado diversos estudios para analizar el riesgo de padecer una infección bacteriana severa teniendo en cuenta el riesgo del niño (Tabla 1). La mayor parte de las categorizaciones fueron satisfactorias, aunque su sensibilidad y especificidad

Tabla 1. Incidencia de infección bacteriana severa en niños de bajo riesgo menores de 3 meses de edad con fiebre sin signos de localización

Autor	NºTotal de casos	Nº de bajo riesgo	IBS	ITU	BO	Enteritis	Meningitis
Anbar	117	69	3	0	2	2	0
Dagan	237	148	0	0	0	0	0
Broner	52	13	1	1	0	0	0
Jaskiewicz	1057	511	5	3	2	0	0
Chiu	250	131	1	1	0	0	0
Dagan	233	144	1	0	0	1	0
Crain	46	16	1	1	0	0	0
Baskin	503	503	27	9	9	10	0
Baker	747	287	1	0	1	0	0
Baker	422	101	0	0	0	0	0
Total	3664	1923	2%	0.4%	0.4%	0.2%	0

IBS: Infección bacteriana severa, ITU: Infección del tracto urinario, BO: Bacteriemia oculta. Basado en Ann Emerg Med 2000;36:602-614

no son del ciento por ciento.

Dentro de los scores de riesgo más utilizados figura el de Rochester. El mismo ha sido modificado recientemente, tiene buena sensibilidad diagnóstica y es el único que se ha validado para su aplicación en niños menores de 30 días de vida (Tabla 2).

Tabla 2. Score de riesgo de Rochester

- Buen estado general. Edad gestacional > 37 semanas
- Niño previamente sano
- Sin infección de piel, partes blandas, hueso y articulaciones

- Leucocitos en sangre entre 5000 y 15000/mm³
- Neutrófilos en sangre < 1500/mm³ relación cayados/segmentados < 2
- < 10 células por campo (x 40) en el sedimento urinario
- < 5 células por campo (x 40) en el fresco de material fecal
- < 8 leucocitos en sangre/mm³ en LCR con cultivo negativo

A los niños con fiebre sin foco se les deberá realizar hemograma completo con fórmula, sedimento urinario, proteína C reactiva cuantitativa, procalcitonina, si es

posible, urocultivo (de preferencia por punción vesical o sonda vesical) y dos hemocultivos aeróbicos. La radiografía de tórax se la reserva para los niños con algún signo o síntoma del aparato respiratorio. La punción lumbar deberá realizarse en todos los niños, particularmente en aquellos que recibirán tratamiento antimicrobiano.

Tratamiento

Los niños menores de un mes con FSF deberán recibir antimicrobiano en forma semejante a la sepsis neonatal y generalmente se hospitalizan para su tratamiento. Esta conducta se basa en que los scores para categorizar a los niños menores de 30 días con FSF no presentan una sensibilidad y especificidad altas. Entre un 10 y un 20% de los niños categorizados como de bajo riesgo presentarán

gentamicina cuando no tengan compromiso del SNC. Si el niño presenta meningitis se recomienda la combinación de ampicilina y cefotaxima.

Una vez obtenido el resultado de los cultivos se deberá adecuar el tratamiento antibiótico al aislamiento (Tabla 3)

Tabla 3. Tratamiento antibiótico definitivo de los niños con fiebre sin foco menores de 3 meses de edad con bacteriemia documentada

Patógeno	Tratamiento recomendado	Duración en días
E. coli	De acuerdo a sensibilidad	10 días para la bacteriemia y 21 si tiene compromiso del SNC
S. agalactiae	Penicilina (1)	10 días para la bacteriemia y 21 si tiene compromiso del SNC
Enterococos	Penicilina + gentamicina (2)	10 días para la bacteriemia y 21 si tiene compromiso del SNC
S. aureus	Cefalotina	10 días para la bacteriemia y 21 si tiene compromiso del SNC (3)
SAMR %	Vancomicina o clindamicina	10 días para la bacteriemia y 21 días si tiene compromiso del SNC
Listeria spp	Penicilina o ampicilina (1)	10 días para la bacteriemia y 21 si tiene compromiso del SNC
Neumococos Peni S	Penicilina (4)	10 días

(1) Algunos autores recomiendan la adición de gentamicina. (2) Cuando la cepa es resistente a penicilina utilizar vancomicina. (3) En caso de meningitis deberá utilizarse cefuroxima, ceftriaxona o cefotaxima. (4) Si la cepa es resistente a la penicilina y existe compromiso del SNC deberá indicarse ceftriaxona y vancomicina durante 14 días como mínimo.

alguna infección bacteriana.

Como fuera mostrado más arriba, *Escherichia coli* es uno de los patógenos más frecuentes en este grupo etario. Un 72% de estas cepas son resistentes a la acción de la ampicilina, como fuera mostrado recientemente en un estudio que involucró 10 hospitales de países subdesarrollados. Un pequeño porcentaje de aislamientos son, en nuestra experiencia, resistentes a cefalosporinas (19%) y a aminoglucósidos (13%). *Streptococcus agalactiae* es uniformemente sensible a la penicilina y no se han reportado cepas resistentes a la penicilina, aunque sí tolerantes.

El tratamiento recomendado es con ampicilina junto con

Bibliografía

Brook I. BMJ (2003);327:1094–7.
Hoberman A y cols. J Pediatr (1993);123:17–23.
Klein JO y cols. Pediatr Infect Dis (1984);3:75–9.
McCarthy P. Curr Opin Pediatr (2004);16:94–106.
Bauchner H y Pelton SI. Pediatrics (1997);100:137–8.
Barraff LJ. Ann Emerg Med (2000);36:602–614
Andreola B y cols. Pediatr Infect Dis J (2007);26:672–7.
Pratt A y Attia MW. Pediatr Int (2007);49:31–5.
Lin DS. y cols. Pediatrics (2000) ;105(2):e20.
Isaacman DJ. y cols. Pediatrics (2000) ;106:977–82.
Berberian G. Fiebre en el niño menor de 3 meses de edad. En Infectología Pediátrica, Paganini H. Editorial Científica Interamericana, 2007. Pag: 227-232

ARTICULOS ORIGINALES

Bacteriemia por *Aeromonas hydrophila*. Estudio multicéntrico de hemocultivos con un sistema automatizado

Soloaga, R.¹; Almuzara, M.²; Ascuá, V.¹⁰; Casimir, L.³; Couto, E.⁴; Ebi, C.¹⁸; Erdoiz, J.⁴; Iglesias, M.⁵; Famiglietti, A.⁶; Gagliardi, S.²⁰; Gullo, H.⁷; Kovensky, J.⁸; Lanata, L.⁹; Lopardo, H.³; López, M.¹⁷; Makler, R.¹¹; Mange, L.¹²; Meo, A.¹⁷; Mortarini, M.⁴; Palombarani, S.²; Perazzi, B.⁶; Perrone, M.¹¹; Piercamilli, A.¹⁴; Ponce, G.⁹; Ramirez Gronda, G.¹³; Rappazzini, J.¹⁴; Rigoni, A.¹⁴; Sarrouf, M. R.¹⁶; Sarrouf, M. N.¹⁶; Tanco, A.¹⁹; Tuduri, A.²; Vay, C.⁶; Vazquez, M.¹⁵; Vescina, C.¹³; Procopio, A.¹⁵.

1- Maestría en Microbiología Clínica, Pontificia Universidad Católica Argentina. 2-Servicio de Microbiología del Hospital Eva Perón de San Martín, Buenos Aires. 3-Servicio de Microbiología del Hospital de Pediatría "Dr. Juan Garrahan", Buenos Aires. 4- Servicio de Bacteriología del Hospital de Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñiz", Buenos Aires. 5-Servicio de Microbiología del Hospital "Dr. T. Alvarez", Buenos Aires. 6-Servicio de Microbiología del Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires. 7-Microbiología del Hospital Vicente Lopez y Planes, General Rodríguez, Buenos Aires. 8-Servicio de Microbiología del Hospital de Quemados, Buenos Aires. 9-Servicio de Microbiología de la Clínica San Camilo, Buenos Aires. 10-Servicio de Microbiología del Hospital Errill de Escobar, Buenos Aires. 11-Servicio de Microbiología del Hospital "Jose M. Pena", Buenos Aires. 12-Biomerieux Argentina. 13- Servicio de Microbiología del Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata. 14-Servicio de Microbiología del Hospital Z.G.M de Martínez, Tigre, Buenos Aires. 15-Servicio de Microbiología del Hospital de Niños "Ricardo Gutierrez", Buenos Aires. 16-Servicio de Microbiología del Hospital Lagomaggiore, Mendoza. 17-Servicio de Microbiología del Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires. 18-Servicio de Microbiología del Sanatorio Guemes, Buenos Aires. 19-Servicio de Microbiología del Hospital Español, Buenos Aires. 20-Servicio de Microbiología del Hospital Interzonal de Agudos "San José", Pergamino, Buenos Aires.

Introducción

El género *Aeromonas* se ha asociado con un amplio rango de infecciones que incluyen gastroenteritis moderada a severa, infecciones de heridas, mionecrosis, osteomielitis, artritis, endocarditis, neumonías, septicemia, etc^{1-6, 9-11, 13,16,18-19}.

La incidencia de bacteriemia por este género es muy baja y en general los pacientes presentan enfermedades de base como obstrucción biliar, enfermedades malignas y hepáticas; sin embargo también se informaron casos en personas previamente sanas. La mortalidad asociada es elevada y puede alcanzar valores de hasta 50%¹⁻⁶.

El objetivo de este trabajo fue realizar un análisis retrospectivo de la incidencia de bacteriemia por *Aeromona hydrophila* en hospitales argentinos que utilizaron el sistema Bact-Alert (Biomerieux, l'Etoile, Francia) de monitoreo continuo de hemocultivos.

Materiales y métodos

En el período comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 30 de octubre de 2002, se analizaron retrospectivamente 145.874 hemocultivos que correspondieron a 60.694 pacientes en once hospitales de la Ciudad de Buenos Aires, en cuatro del Gran Buenos Aires, en uno de Pergamino, en uno de la ciudad de La Plata y en uno de la ciudad de Mendoza. Del total de hemocultivos, 30.246 (20,7%) fueron positivos.

Los hemocultivos fueron incubados rutinariamente durante siete días antes de ser descartados como negativos. Las botellas que dieron señal de positividad fueron removidas del aparato, se extrajo una alícuota de caldo y se les realizó coloración de Gram, subcultivo en agar sangre y agar chocolate (ambos en atmósfera de 5-10% de CO₂) y CLDE (incubado en aerobiosis). Estos medios fueron incubados al menos por 72 horas.

Se consideró que un hemocultivo positivo representó una bacteriemia verdadera cuando los pacientes presentaron al menos dos de los siguientes hallazgos: hipertermia (>38° C) o hipotermia (<36°C), hipotensión, taquicardia (frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto), taquipnea (>20/minuto),

leucocitosis (>12.000 mm³) o leucopenia (<4.000 mm³) o >10% de formas inmaduras, acidosis metabólica (PaCO₂ <32 mmHg).

La identificación se realizó en base a morfología de la colonia, presencia de beta hemólisis alrededor de las mismas, oxidasa positiva, crecimiento en agua peptonada sin agregado de ClNa, metabolismo fermentativo en TSI (agar Triple Azúcar Hierro), resistencia al compuesto vibriostático O 129, DNasa e identificación con API 20 E (Biomerieux, l'Etoile, Francia).

Resultados

En el período estudiado se documentaron 6 episodios de bacteriemia por *Aeromonas hydrophila* en 6 pacientes.

El rango de edad fue de 1 mes a 44 años y la mediana de 17 años. Cuatro de los 6 pacientes fueron varones.

El origen de la bacteriemia fue el tracto gastrointestinal en dos casos, tracto biliar en uno, piel y partes blandas en dos y desconocido en 1. Los seis episodios de bacteriemia fueron monomicrobianos.

En la mayoría de los pacientes (5/6), se documentó alguna enfermedad de base (cirrosis n=1, linfoma Burkitt n=1, cirrosis alcohólica n=1, HIV n=1, isquemia cerebral n=1). En la tabla 1 se presentan en forma sintética los seis episodios de bacteriemia por *A. hydrophila*.

La mediana en horas para el aislamiento de las mismas utilizando el sistema Bact-Alert fue de 10,9 h y el rango de 9-13,5 h. (Ver Tabla 1)

Discusión

Los miembros del género *Aeromonas* son responsables de una amplia variedad de infecciones en el ser humano que van desde gastroenteritis hasta infecciones sistémicas^{13,14}. La forma clínica más frecuente es la gastroenteritis que puede ser moderada o asemejarse a una diarrea por *V. cholerae* o por *Shigella*^{13-14,20}.

Otras infecciones asociadas son endocarditis, osteomielitis,

Tabla 1. Bacteriemia asociada a *Aeromona hydrophila*

Paciente	Sexo	Edad	Enfermedad de base	Origen de bacteriemia	Frasco de hemocultivo	Tiempo de positividad (horas)
1	M	1m	No	Gastrointestinal	PF PF	13,3 13,5
2	M	44 a	Isquemia cerebral	Celulitis periorbitaria	SA SA	9 10,7
3	M	3 a	Linfoma Burking	Gastrointestinal	PF PF	11,6 11,2
4	M	9 a	Cirugía biliar	Tracto biliar	FA N	10 9,5
5	F	26 a	HIV	Desconocido	SA SA	7,8 7,8
6	F	44 a	Etilista crónico	Piel y partes blandas	N N	12,2 12

PF: Botella pediátrica FAN de Bact-Alert; N: Botella anaeróbica estandar; SA: Botella aeróbica estandar; FA Botella FAN aeróbica

artritis, oculares, peritonitis, colescistitis, neumonía, ginecológicas, mionecrosis e infección de heridas que entran en contacto con aguas contaminadas, etc.^{3,13-14,20,8}.

Aunque las personas predispuestas a septicemia por estos microorganismos son aquellas con enfermedad hepática y cirrosis, obstrucción biliar y enfermedades malignas, también se documentaron casos en personas previamente sanas^{2,3,6,7,9,11,13-15,17-19,21}.

Casellas y cols^{6a} publicaron en 1982, el primer caso de sepsis con aislamiento concomitante en hemocultivos y en heces de *Aeromonas sobria* en un paciente con diarrea aguda que bebía agua de río de un depósito. Casellas y cols^{6b} también documentaron dos casos de bacteriemias a partir de traumatismos en piel y partes blandas que entraron en contacto con aguas de ríos o arroyos.

Janda y cols¹³, revisaron 53 episodios de bacteriemia por *Aeromonas* en 27 centros médicos de 8 estados de E.E.U.U durante un período de 10 años; 25 episodios fueron por *A.hydrophila* seguida por *A.caviae* (n:15), *A.veronii* (n:11) y *A.jandaei* (n:2). En dicho estudio el rango de edad de los pacientes fue de 21-88 y la mediana de 56,3; y la relación hombre/mujer fue de 1,5. Si bien el 98% de los pacientes eran inmunocomprometidos y el cáncer fue la enfermedad de base más frecuente, los episodios por *A.hydrophila* y *A.veronii* se asociaron con enfermedades de base menos severas que los correspondientes a *A.caviae*. El principal foco relacionado con bacteriemia fueron las heridas infectadas. Los episodios en los que se aisló *A.hydrophila* o *A.veronii* eran más frecuentemente monomicrobianos, en tanto que aquellos en los que se aisló *A.caviae* eran polimicrobianos.

Davis y col⁸, analizaron 42 pacientes con cáncer y bacteriemia por *Aeromonas* y encontraron que 40% tenía enfermedades oncohematológicas, 14% tumores sólidos y 17% cirrosis.

Harris y col¹² realizaron un estudio retrospectivo de 13 años de bacteriemias por *Aeromonas* en un instituto de cáncer; hallaron 24 casos de los cuales todos menos uno tenían enfermedades oncohematológicas y 88% tenía leucemia; en este estudio 25% de los episodios fue polimicrobiano.

En el presente estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó tanto a hospitales pediátricos como de adultos, se documentó

bacteriemia por este microorganismo en solo 6/60.694 (tasa del 0,098/1000) pacientes y en 12/30.246 (0,039%) hemocultivos positivos; la mayoría fueron de sexo masculino (relación 1,5) en coincidencia con datos previamente publicados¹³.

La mediana en años de nuestros pacientes fue considerablemente menor (17 años) que la publicada por Janda y col¹³ (50 años). Nuestros datos coinciden con los de este autor¹³ en que todos los episodios de bacteriemia por *A.hydrophila* fueron monomicrobianos y en que la mayoría de los pacientes presentó alguna enfermedad de base; la diferencia está en que sólo uno de ellos tenía una enfermedad maligna.

Otra coincidencia con datos publicados previamente fue que la mayoría de los episodios se originó en los tractos gastrointestinal y biliar y en infecciones de piel y partes blandas. Sólo un caso en un paciente HIV positivo tuvo un origen desconocido.

Los aislamientos de hemocultivos, utilizando el sistema Bact-Alert (Biomerieux, l'Etoile, Francia) de monitoreo continuo, se produjeron en el 100% de los casos dentro de las primeras 14 h de incubación, independientemente del tipo de frasco de hemocultivo analizado (botellas FAN pediátricas, botellas FAN aeróbicas, botellas aeróbicas y anaeróbicas estándares).

Bibliografía

1- Abbott,S y cols. J Clin Microbiol (1994); 32:3091-3093.
2) Abrams,E. y cols. J Clin Pathol (1971); 24:491-492.
3) Beebe,J. y Koneman,E. Clin Microbiol Rev (1995); 8:336-356.
4) Brouqui,P; Raoult,D. Clin Microbiol Rev (2001); 14:177-207.
5) Bryan,C. Clin Microbiol Rev (1989); 2:329-353.
6) Bulger,R. y Sherris,J. Arch Intern Med (1966); 118:562-564.
6a) Casellas,J.M. y cols. Bacteriología Clínica Argentina. (1982); 1:13-21
6b) Casellas J.M. y cols. Rev Asoc Bioq Arg (1977); 41:197-211
7) Conn,H. Ann Intern Med (1964); 60:568-580.
8) Davis,W. y cols. Medicine (Baltimore) (1978); 57:267-277.
9) Dean,H. y Post,R. Ann Intern Med (1967); 7:314-320.
10) Fenollar,F y cols. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (1999); 29: 1056-1057.
11) Gifford,R. y cols. Am J Med Sci (1972); 263:980-981.
12) Harris,R. y cols.Rev Infect Dis (1985); 7:314-320.
13) Janda,J. y cols. Clin Infect Dis (1994); 19:77-83.
14) Janda,J. y Duffey,P. Rev Infect Dis (1988); 10:980-997.
15) Lopez,J y cols. Am J Clin Pathol (1968); 50:587-591.
16) Ong,K. y cols. J Clin Microbiol (1991); 29:1056-1057.
17) Tapper,M. y cols. Am J Clin Pathol (1975); 64:525-530.
18) Stephen,S. y cols.Ann Intern Med (1975); 83:368-372.
19) Sirinavin,S. y cols. Pediatr Infect Dis (1984); 3:122-125.
20) von Graevenitz,A. y Mensch,A. (1968). N Engl J Med (1968); 278:245-249.
21) Wolf,R. y cols. Am J Med (1980); 68:238-242.

CASOS CLINICOS

Infección de prótesis de cadera por *P.aeruginosa* productora de biopelícula

Jorge Faragó

Hospital de Necochea – Prov. Buenos Aires

Paciente de 48 años (UMI) que hace 7 años en accidente de carretera, sufre fracturas múltiples (pérdida de 1/3 de calcáneo derecho, fractura tercio medio de tibia derecha, fractura de tercio medio y cuello de fémur derecho, fractura conminuta de cabeza femoral derecha, fractura de codo derecho y fractura de peroné izquierdo). Durante la internación presenta osteomielitis femoral a SAMR y *P.aeruginosa* multiresistente.

En el primer protocolo antibiótico no se logra esterilizar el foco, volviendo a presentar signos de flogosis a los 60 días de la suspensión. Se vuelve a aislar SAMR. Se realiza nuevo esquema antibiótico y se retira material de osteosíntesis femoral, no presentando signos de actividad por 2 años. En ese momento se realiza control de laboratorio, radiológico y centellograma, que no muestran signos de infección, por lo que se decide hacer un reemplazo total de cadera derecha.

Al año del reemplazo de cadera, comienza con flogosis formándose una colección en cara externa de muslo derecho, que se visualiza ecográficamente y muestra captación en fémur en el centellograma. Se intenta extraer material por punción bajo orientación ecográfica, pese a

lo cual no se logra obtener material. Se realiza "toilette" quirúrgica, obteniéndose material muy denso, de aspecto gelatinoso que requiere raspado para su extracción. Dicho material es cultivado, apareciendo *P.aeruginosa* con la misma sensibilidad que la inicial (sólo sensible a colistina y con sensibilidad "intermedia" a ceftacídima). En el año 2008 se realizan 3 "toilettes" quirúrgicas con desarrollo de *P.aeruginosa* con la misma sensibilidad. A inicios del 2009 vuelve a presentar signos de flogosis, negándose la paciente a nueva limpieza quirúrgica, llegando a la supuración en forma espontánea. Dicho proceso dura 45 días aproximadamente, desapareciendo la flogosis y cerrando en forma espontánea. A los 15 días vuelve a indurarse llegando nuevamente a la supuración. En este episodio se aíslan 2 cepas de *P.aeruginosa*, con distinto tiempo de desarrollo y sensibilidad, pero ambas con sensibilidad intermedia a ceftacídima. Se decide realizar tratamiento con ceftacídima cada 12 h durante 1 mes. A los 20 días de iniciado el tratamiento no presentaba signos de mejoría. Tras interconsulta con el grupo del Prof. Casellas, se propone iniciar tratamiento con levofloxacina 750 mg/d más rifampicina 300 mg c/12 hs como inmunomodulador

Antibacterianos	CIM (mg/L)	
	<i>P.aeruginosa1</i>	<i>P.aeruginosa2</i>
Amoxi-clavulánico	>32 R	>32 R
Pípera-tazobactama	>128 R	>128 R
Levofloxacina	>8 R	1 S
Ceftriaxona	>64 R	>64 R
Cefepima	32 R	>32 R
Ampicilina	>32 R	>32 R
Amikacina	>64 R	>64 R
Minociclina	16 R	8R
Ceftacídima	16 I	16 I
Tigeciclina	8 R	2 R
Meropenem	16 R	>16 R
Imipenem	16 R	>16 R
Colistina	2 S	2 S

para limitar la formación de biopelículas en las que se supone están envueltas las bacterias responsables. A los 5 días de iniciado este tratamiento, deja de supurar y se cierra la fístula en forma espontánea. Lleva 30 días de tratamiento sin signos de flogosis y sin supuración, por lo que se continúa con este tratamiento.

Nos resultó evidente que estas infecciones sucesivas ocurren con clonas diferentes (ver comparación de las CIM de la cepa 1 y 2 aisladas en última instancia)

Comentario

Las biopelículas son habituales en los materiales implantables como prótesis que es lo que ocurrió en el paciente que se comenta. Debemos aclarar que los mecanismos de resistencia de los microorganismos frente a los antimicrobianos (AM) se pueden resumir en 4 puntos básicos:

- 1-enzimático
- 2-impermeabilidad
- 3-alteración del sitio blanco o diana
- 4-eflujo

Hoy debemos agregar los que se derivan de la presencia de biopelículas

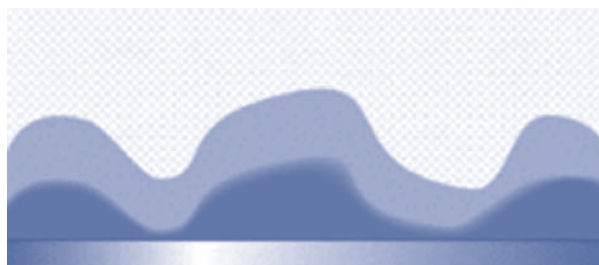
1. reducción de la concentración del AM en el ambiente que rodea a la biopelícula
2. falla en la penetración del AM
3. adopción de "resistencia fisiológica" o resistencia fenotípica por parte de un sector de la población microbiana de la biopelícula



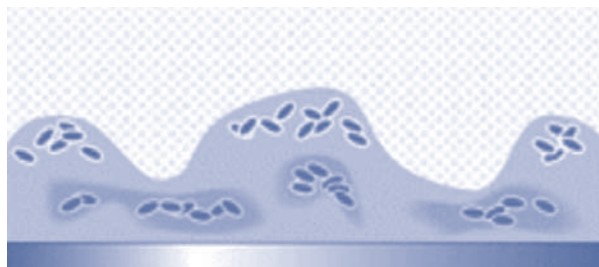
1. Neutralización del AM



2. Falla en la penetración



3a-Limitación de nutrientes :alteraciones fisiológicas en la biopelícula



3b-Grupos de microorganismos con resistencia fenotípica dentro de la biopelícula

En este paciente con una biopelícula mixta SAMR y *Pseudomonas aeruginosa* (aunque ésta pueda ser el menos representativo de los componentes) lo más probable que haya ocurrido es una **falla en la penetración**. Se consideran dos teorías: 1-el exopolisacárido o matriz que rodea a los microorganismos constituye una barrera para el ingreso del AM; 2-la más aceptada como limitación al transporte es la interacción entre el AM y la biopelícula que neutraliza su actividad. La barrera en este caso es reactiva más que física: el grado de desactivación del AM excede el grado de difusión o penetración.

Los AM como inmunomoduladores ya son conocidos desde hace un tiempo aunque no suficientemente aplicados como tal. No son muchos los que tienen esta actividad agregada: tetraciclinas , macrólidos y azálidos, lincosaminas (particularmente clindamicina) , fluoroquinolonas en grado variable y rifamicinas. La actividad inmunomoduladora participa en la facilitación de la actividad del sistema inmune en desempeñar su rol y de esta manera, por ejemplo, disminuir la carga de microorganismos presentes en una infección. Además se puede producir un efecto estimulador como inhibitorio de los leucocitos, facilitando la muerte bacteriana como la resolución del cuadro local inflamatorio aunque la muerte bacteriana no sea completa (1). Esto fue bien demostrado con la actividad de los macrólidos sobre la matriz de la biopelícula de *P.aeruginosa* en los casos de fibrosis quística. Sabemos que los macrólidos no son activos frente a *P.aeruginosa* pero sí sobre la matriz que forman en el pulmón de los afectados.

Los linfocitos T tipo 1 facilitan el adelgazamiento de la biopelícula y de esta manera el AM constituye una opción

terapéutica, entre otras, en procesos crónicos donde haya una biopelícula implicada.

La rifampicina usada en este paciente funcionó como inmunomoduladora ya que *P.aeruginosa* no es sensible a la misma. Se ha demostrado experimentalmente que combinada con vancomicina en casos de biopelículas de *S.epidermidis* el resultado es ampliamente superior a la de la vancomicina sola.(2).

Si bien no se recuperó SAMR en el último cultivo es posible que aún quedaran nichos de esta bacteria dentro de la biopelícula con lo cual se afianzaría aún más la actividad inmunomoduladora de la rifampicina. En lugar de este AM también podría haber sido útil el uso de la clindamicina que suma a su actividad inmunomoduladora su excelente penetración ósea.

En definitiva, creo que fue acertado el uso de la rifampicina en este caso de patología crónica asociada a una biopelícula y en la que estaba implicada *P.aeruginosa* e inicialmente SAMR. En nuestra experiencia, hemos podido comprobar que las biopelículas formadas por

este último microorganismo tienen un comportamiento variable frente a AM útiles y que las asociaciones pueden ser útiles cuando se combina algún AM con actividad inmunomoduladora (3). Quizás dentro de poco tiempo se tenga que efectuar ,entre otras determinaciones para la terapéutica de las infecciones asociadas a las biopelículas, la MBEC (ug/mL) (Minimal Biofilm Eradication Concentration) , o sea, la Concentración de Erradicación Mínima de las Biopelículas , técnica que utiliza procedimientos microbiológicos no tradicionales: citometría de flujo, microscopía confocal (CLSM), aparato de Calgari modificado.

Alicia E. Farinati

Bibliografía

- 1- Parnham, M J . Current Opinion in Infectious Diseases (2005);18:125-131
- 2- Kyong Ran Pecky cols . Chemotherapy (2003);49:189-193
- 3-Campana V y cols.JIC. USAL; (2009)

Opiniones latinoamericanas

Reproducimos las opiniones de la Dra Jeannette Zurita, médica microbióloga de la Facultad de Medicina y Laboratorio Zurita, de Quito, Ecuador, sobre un tema interesante :

“Percepción en relación a los equipos automatizados y a los métodos moleculares en microbiología”

Hay una consideración generalizada que un equipo automatizado sustituye la realización manual de muchas de las pruebas convencionales indispensables en microbiología clínica, o en el caso de los administradores, se pretende reemplazar al personal debido a la presencia de un equipo automatizado y algunos clínicos han podido caer en la tentación de creer que un laboratorio de microbiología clínica debe disponer de un sinfín de técnicas moleculares para un diagnóstico rápido y específico.

La automatización en el laboratorio de microbiología es el resultado de la evolución de los métodos convencionales, no es un procedimiento aislado, por lo que deben seguirse y registrarse todas las normas de calidad de un laboratorio de microbiología, definidos en el manual interno de procedimientos microbiológicos de la rutina de un laboratorio. Por lo tanto, la presencia de un equipo automatizado, de ninguna manera elimina la definición de caso, la toma de muestra, condiciones de almacenamiento, transporte y recepción de las muestras. Tampoco elimina el procesamiento de la muestra: cultivo, aislamiento e identificación (pruebas de orientación tales

como: tinción de Gram, catalasa, coagulasa y oxidasa, etc.) ni la preparación del inóculo acorde al microorganismo y al fabricante. Esto significa que a pesar de la automatización, se debe continuar con el control de calidad de los medios, insumos, cepas ATCC y ambiente.

Respecto a los métodos moleculares, de las 48 horas que demora un cultivo, a unas pocas horas y hoy, con RT-PCR, dos horas, parecía que realmente iban a revolucionar el manejo del paciente. Lamentablemente, salvo contadas excepciones, veinte años después del surgimiento de estas tecnologías son, de momento, muy caras, exigen mucho tiempo por parte de técnicos bien calificados y precisan de criterios fiables para su interpretación. Por lo tanto, el uso rutinario de tales técnicas está aún muy lejos de ser parte de la rutina hospitalaria, no sólo por razones presupuestarias sino por escasez de personal con calificación suficiente que, además, es muy mal pagado o peor aún, no puede optar por una plaza de trabajo en los hospitales..

REVISTA DE REVISTAS

Tolerancia a vancomicina (VAN) y resistencia heterogénea a VAN en *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes.

Sader H y cols. JAC (2009); 64:1024, JMI Labs. North Liberty, Iowa, USA

En un estudio sobre 900 aislados recuperados de diferentes países para el estudio SENTRY comprobaron 20% de SAMR tolerantes (sin bactericidia) y h-VISA (basada en teicoplanina $\geq 12\text{mg/L}$) de 61%.

Ello plantea la sugerencia de utilizar otros ATB en lugar de VAN (daptomicina, linezolid?)

Pero ratifica nuestra afirmación reiterada que VAN no es un buen antiestafilocócico y además en base a diferentes estudios (O.Vesga, Colombia) ello se agrava considerando que hay notables diferencias en la calidad de los productos comerciales que se comercializan en América Latina que redundan en variables niveles de VAN.

Otitis media aguda (OMA) por *Moraxella catarrhalis*

Broides A y cols. CID (2009); 49: 1641. Ben Gurion University, Negev, Israel

De acuerdo a los AA la OMA causada por *M.catarrhalis* se caracteriza por una alta proporción de infecciones mixtas particularmente en la edad pediátrica y con dudas sobre

su responsabilidad. Son mínimos los casos de perforación de membranas y no se relatan casos de mastoiditis.

Actividad in vitro de colistina sobre 3480 aislados de bacilos gram negativos hospitalarios en Canadá

Walkly A y cols AAC (2009); 55b:4924 . Fac de Medicina Winipeg, Canadá

Emplearon el método de microdilución recomendado por CLSI y comprobaron que la CIM₉₀ de colistina para *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp

y *Acinetobacter baumannii* fue $\leq 2\text{mg/L}$ con 100% de sensibilidad, aunque considerando un punto de corte para *Acinetobacter* de 1 mg/l hubiera sido de 89%.

Antimicrobianos y embarazo

Vallano A y Arnau JM. Enf Inf Micr Clin (2009); 27:536

Los autores , investigadores del Hospital de Bellvitge y de la Universidad de Barcelona, destacan que los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo condicionan cambios farmacocinéticos que pueden alterar la efectividad de los antimicrobianos y además, hay que tener en cuenta el posible riesgo teratogénico y la toxicidad de estos medicamentos sobre el embrión y el feto. En general, las mujeres embarazadas son excluidas de los ensayos clínicos y hay escasa información farmacocinética respecto al uso y la dosificación adecuados de los antimicrobianos en este grupo de mujeres.

La mayoría de los antimicrobianos cruzan la barrera hemato-placentaria, pero los datos relacionados con su potencial teratogénico y su toxicidad fetal y neonatal también son limitados y tienen una fiabilidad variable. En este artículo se revisan las evidencias disponibles y de mayor relevancia clínica relacionadas con la farmacología de diferentes antibacterianos, antifúngicos , antivirales y antiparasitarios en las mujeres embarazadas, con un énfasis especial en los datos de toxicidad fetal.

Resistencia mediada por plásmidos en quinolonas (Q)

Strahilevitz J, Jacoby G y cols. Clin Microb Rev (2009); 22:664

Esta es una puesta al día sobre un tema novedoso que recomendamos leer. Sus conclusiones son las siguientes: En 1998 ocurrió el descubrimiento del gen *qnr A*, el primero en demostrar la posibilidad de resistencia en FQ mediada por plásmidos, en *E.coli*. Los autores desafiaron enterobacterias con quinolonas sintéticas de las que no se esperaba que ocurriera resistencia clínica. Ello sin embargo, ocurrió en innumerables ocasiones. Ahora entendemos que en concomitancia con el uso abusivo de Q, las bacterias gram negativas pudieron lograr un arsenal de elementos genéticos horizontalmente

transmisibles que facilitó una explosión en la resistencia a Q y en particular a FQ. Por otra parte, determinados genes cromosómicos que no son nativos de *Enterobacteriaceae* han sido reclutados para proteger las topoisomerasas y el eflujo de Q. No hay duda de que la resistencia plasmídica a Q ha agravado la situación tanto en aislados clínicos humanos como de animales. Más que nunca debemos ser cuidadosos en el empleo de FQ.

José María Casellas y Alicia Farinati

ALERTA

Nueva Microbiología. ¿Dime tu color y te diré quien eres?

Han irrumpido internacionalmente diversos métodos cromogénicos de "diagnóstico" bacteriológico. En particular, Chromagar® para determinadas circunstancias: selección de *Streptococcus agalactiae* por ejemplo, resultan un excelente método de despistaje. En aquellos laboratorios con poca cantidad de estudios microbiológicos o escasos recursos resultan una buena posibilidad de lograr fácilmente un diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, pero no total.

Por ejemplo, es mejor usar Chromagar® que diagnosticar la ID de una enterobacteria con un SIM y un citrato (costumbre bastante difundida en nuestro medio).

Si me dan a elegir, prefiero sembrar un urocultivo en un CLDE, hacer un Gram y con unas pocas tabletas tipo Rosco o semejantes, llegar fácilmente a una identificación.

Pero, llegar a diagnosticar la presencia de BLEE, de beta lactamasa CTX-M o carbapenemasas Kpc con un medio cromogénico no sólo me parece insólito sino además peligroso. Un error en la diferenciación del color puede derivar en el empleo cada vez más intensivo de fluoroquinolonas o tigeciclina.

Creo que quienes se puedan dar el lujo de sembrar un Chromagar® Kpc, BLEE, etc y luego confirmar, porque es necesario que así sea, pues que les sea bienvenido. Nosotros seguiremos con las recomendaciones de Fernando Pasterán!

Por otra parte, y aunque comercialmente sea entendible, es muy difícil juzgar la bondad de una metodología que no revela los principios en que se basa.

Además, no todos somos capaces de diferenciar colores; para mí diferenciar entre malva, lila, morado, etc me resulta absolutamente imposible y yo no creo que ello invalide mi calidad como microbiólogo.

Hay que ser cuidadosos. La ambición de vender no tiene límites. Es posible que sembrando la saliva de su esposa, si el Chromagar da un color "lila oscuro", signifique que lo está engañando!

José María Casellas MSc

Sólo es útil el conocimiento que nos hace mejores. Sócrates

Próximos Congresos

9-12 de marzo 2010

14th International Congress on Infectious Diseases

Miami, Florida. USA

info@isid.org

22-26 de marzo 2010

10th ASM Conference on Candida and Candidiasis

Miami, Florida, USA

<http://www.asm.org>

conferences@mail.asm.org

10-13 de abril 2010

20th ECCMID – European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-

Viena, Austria

<http://www.esccmid.org/eccmid2010>

13-14 de mayo 2010

X Congreso SADI (Sociedad Argentina de Infectología)

Sheraton Hotel, Mar del Plata, Argentina

www.sadi.org.ar

13-15 de mayo 2010

Jornadas Nacionales Conjuntas de Alergia e Inmunología Pediátrica

Centro de Docencia y Capacitación Pediátrica "Dr. Carlos Giannantonio", Buenos Aires, Argentina

<http://www.sap.org.ar>

23-27 de mayo 2010

110th general Meeting of ASM (American Society for Microbiology)

San Diego, California. USA

<http://gm.asm.org>

28 de junio al 1 de julio 2010

15° Congreso Científico Internacional CNIC'2010 (Centro Nacional de Investigaciones Científicas)

Centro de Convenciones, Ciudad de La Habana, Cuba

<http://www.congresocniccuba.com>

xvc@cnic.edu.cu

1-4 de setiembre 2010

10 ° Simposio Internacional de SIDA

Centro de Convenciones Palais de Rouge

Salguero 1433,Ciudad de Buenos Aires, Argentina

12-15 de setiembre 2010

50th ICAAC

Boston, USA

<http://www.ICAAC.ORG>

27-30 de setiembre 2010

XX Congreso Latinoamericano de Microbiología

Hotel Radisson, Montevideo, Uruguay

<http://www.alam2010.org.uy>

alam2010@congresoselis.com.uy

29-30 setiembre, 1-2 octubre 2010

1er Congreso Argentino de Neonatología

Hotel Panamericano, Buenos Aires, Argentina

<http://www.sap.org.ar>

30 setiembre al 3 de octubre 2010

20° Congreso Argentino de Terapia Intensiva

NH Gran Hotel Provincial, Mar del Plata, Argentina

<http://www.sati.org.ar>

24-27 de octubre 2010

XII Congreso Argentino de Microbiología

Palais Rouge, Buenos Aires, Argentina.

info@aam.org.ar

Elea Antiinfectivos

*La línea más completa,
para volver a estar bien!*



ELEA
ANTIINFECTIVOS
Volver a estar bien!