

La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana

Publicación de OPS/OMS

lagacetainfomicro@yahoo.com.ar

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

COMITÉ EDITOR

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

Foto de portada: Biopelícula de *Candida albicans*

Autor: Alicia E. Farinati

TEMARIO**EDITORIAL**

**No todos los *Acinetobacter* son iguales en cuanto a patología y tratamiento.
Es necesario esmerarse en diferenciarlos.** _____ Pág 1
José María Casellas

ACTUALIZACIONES

Panorama infeccioso actual en América Latina. _____ Pág 4
Moisés Morejón García

¿Se debe seguir usando aminoglucósidos? _____ Pág 10
María del Rayo Morfin Otero y Eduardo Rodríguez Noriega

**Histoplasmosis en pacientes con infección por VIH en un hospital
de Costa Rica: un estudio comparativo** _____ Pág 16
Harol Hernández Matamoros, Antonio Solano Chinchilla y Pedro Carrillo Dover

**¿Cómo predecir el éxito o fracaso del tratamiento antibiótico?
Qué es y para qué sirve la Farmacocinética-Farmacodinamia** _____ Pág 32
Federico Nicola y José María Casellas

TRABAJOS ORIGINALES

Transmisión vertical de hepatitis B en un hospital de Guatemala _____ Pág 39
Sabrina Navas, Julio Juárez, Ana María Gramajo, Vivian Matta y Carlos Mejía

INFORMES LATINOAMERICANOS

**Susceptibilidad antibacteriana de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas
en el hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba** _____ Pág 47
Fidel Espinosa Rivera, Ada Lidia López Suárez, Marcia Hart Casares y Gilda Toraño Peraza

Fosfomicina intravenosa ¿Con qué antibacterianos se puede combinar? _____ Pág 55
*Casellas JM, Quinteros M, Tomè G, Borda N, Farinati A, Notario R, Morettin A,
Marquez M, Miquelarena A, Freije J*

REVISTA DE REVISTAS _____ Pág 60

PRÓXIMOS CONGRESOS _____ Pág 64

EDITORIAL**No todos los *Acinetobacter* son iguales en cuanto a patología y tratamiento. Es necesario esmerarse en diferenciarlos.****José María Casellas**

Presidente del Comité de Resistencia a Antibacterianos de la Asociación Panamericana de Infectología.

jmcasellassr@yahoo.com.ar



Como expresé en mi tesis¹ el mundo bacteriano se orienta como la entropía hacia el desorden, a pesar del afán de los taxonomistas de pretender ordenarlos.

El hoy reconocido género *Acinetobacter* es el ejemplo más conspicuo de estos avatares.

Hoy día sabemos que fue conocido y descrito por primera vez en 1906 en Alemania por un bacteriólogo del suelo, Von Lingelsheim, quien lo denominó *Diplococcus mucosus*² y demostró que su función es la de producir acidez y favorecer la descomposición del CO₃Ca permitiendo el reciclaje del calcio, indispensable para el suelo (hoy día esta misión la cumple *Acinetobacter calcoaceticus*).

No fue hasta 1940 en que Audureau³ en el Instituto Pasteur de París, estudiando el género *Moraxella* propuesto por el premio Nobel de la misma institución, André Lwoff⁴, denominaron a la especie *Moraxella lwoffii* luego de haber efectuado una completísima descripción de su capacidad de utilizar fuentes de C y N. Siempre en el Instituto Pasteur, en 1942, Brisou y Prévot⁵ demostraron que estas bacterias carecían de flagelos y eran por lo tanto inmóviles y crearon la denominación *Acinetobacter lwoffii*.

Lamentablemente, por el atraso en el conocimiento de estas bacterias, en EEUU de NA, De Bord⁶ con

ingenuidad observó que en los materiales genitales aparecían bacterias que tomaban el aspecto de diplococos gram negativos arriñonados y a veces eran bacilares, dada la probable mimetización con gonococos y por la variedad de su aspecto morfológico ideó la estrafalaria denominación *Mima polymorpha*. Ocurrió que casualmente, el aislado que usó como tipo era productor de débiles cantidades de ácido glucónico y por tanto en el medio TSI que se usaba proporcionaba reacción alcalina. Acertó a aislar de vagina, no de uretra como los anteriores, bacterias similares pero que al producir mayor cantidad de ácidos ónicos, acidificaban oxidativamente el TSI y sin hesitarlo ideó una segunda denominación para ellos: *Herellea vaginicola*⁶.

Durante 10 años los bacteriólogos clínicos en América convivieron con *Mima* y *Herellea* lo que atrasó notablemente la investigación.

Sahaub y Hauber⁷ efectúan un excelente estudio sobre este grupo bacteriano pero cometen el error de considerar a los aislados de esta especie incapaces de reducir los nitratos en medio complejo tamponado y proponen la denominación de *Bacterium anitratum*, irónicamente para una bacteria que luego se demostró que era capaz de usar NO₃⁻ como única fuente de N¹.

Se sucedió un interminable número de denominaciones. En los años 60 y parte del 70 se usaron los nombres *Moraxella lwoffii* para las especies que no acidificaban el TSI y *Moraxella glucidolytica* para las acidificantes¹. Ello se mantuvo hasta que Paul Baumann⁷ en San Diego, y el grupo en que este autor participaba en Río de Janeiro pudimos demostrar: 1) Que estas bacterias no guardan relación con *Moraxella*; 2) Que la diferencia entre *lwoffii* y *glucidolytica* era simplemente cuestión de cantidad de ácidos ónicos formados; 3) Que estos ácidos ónicos se producían por oxidación en presencia de NADP a partir de diversos azúcares (glucosa, lactosa, maltosa...) sin usar la vía de Embden Meyerhoff; 4) Que podían usar NO₃⁻ como única fuente de N.

En definitiva, se aceptó la denominación *Acinetobacter baumannii* y *A. lwoffii* para un mismo productor de ácidos ónicos siendo *A. lwoffii* de mayor sensibilidad a los antibacterianos (ATB)⁸, ya que es sensible a vancomicina y con frecuencia a aminopenicilinas.

Estudios posteriores, principalmente de Bouvet y cols⁹ hicieron una excelente revisión acerca de los fenotipos y genotipos de *Acinetobacter* que se ha mantenido hasta el presente con algunos agregados. El género comprende 23 especies con nombres válidos y 11 especies genómicas basadas en ADN-ADN hibridación¹⁰

Bouvet y Grimont⁹ describieron y reconocieron, en 1956, las especies *A. junii*, *A. johnsonii*, *A. calcoaceticus*, *A. baumannii* y *A. haemolyticus*.

Luego Nemec A. y cols¹⁰ incorporaron *A. berenzinae* y *A. guillouiae* para ubicar a los genotipos 11 y 13. Numerosos estudios demostraron que *A. baumannii* y las geno-especies 3 y 13TU y *A. calcoaceticus* son las más frecuentes en el medio hospitalario y fue propuesta la denominación de *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex ante la dificultad para separar por métodos fenotípicos a estas especies en el laboratorio clínico¹¹.

Recientemente Nemec y cols en conjunto con el Institute Pasteur de París han reconocido diferencias: a) estructurales en la composición de la pared celular; b) fenotípicas, tales como utilización de diferentes fuentes de C y algunas pruebas bioquímicas divergentes; c) genotípicas, como la reasociación ADN-ADN. En base a ello nominaron *A. pittii* a la geno-especie 3 y *A. nosocomialis* a la geno-especie 13TU, manteniendo *A. baumannii* y *A. calcoaceticus*¹².

El aspecto importante consiste en que se han reconocido diferencias entre las especies del complejo en cuanto a: a) localización; b) morbilidad y c) sensibilidad a ATB. Por ello los bacteriólogos deben diferenciar las especies y los infectólogos requerir la identificación nominal, desterrándose el "complejo *A. baumannii calcoaceticus*"^{13,14}.

La identificación se efectúa con el esquema de Bouvet y Grimont¹⁵ modificado por Gerner-Smidt y cols¹⁶ que incluye desarrollo a 37°C, 41°C y 44°C, hemólisis, ácido de glucosa y desarrollo en diversas fuentes de C.

	37°	41°	44°	Malonato	Tartrato
<i>A. calcoaceticus</i>	+	-	-	+	+
<i>A. baumannii</i>	+	+	+	+	90
<i>A. pittii</i>	+	60	-	+	90
<i>A. nosocomialis</i>	+	+	70	30	-

Se puede determinar la especie mediante análisis de restricción rADN amplificado (ARDRA) o por multiplex PCR.

En cuanto a las infecciones nosocomiales, un estudio prospectivo realizado en Colonia, Alemania, en el que se recolectaron 295 aislados de *Acinetobacter* spp de pacientes con infecciones

sistémicas y en el que se clasificaron los aislados de acuerdo a la nueva nomenclatura¹⁴ resultó que 63% fueron *A. baumannii*, seguido de *A. nosocomialis* 21% y *A. pittii* 18%. La mortalidad atribuible a la infección fue 37% para *A. baumannii*, 16% para *A. pittii* y 13% para *A. nosocomialis* (p ≤ 0.0001). Los ATB más activos frente a las 3 especies fueron

colistina y tigeciclina (99%) seguido de amicacina (95%).

Destacaron que *A. calcoaceticus* no se aisló de los especímenes de infectados, encontrándose en el suelo como colonizante. La frecuencia de aislados varía según la institución. Así por ejemplo un estudio de 2359 aislados recuperados durante 10 años en

Hamburgo mostró 1053 *A. pittii*; 352 *A. nosocomialis*; 333 *A. baumannii*; 160 *A. lwoffii* y solo 4 *A. calcoaceticus*¹³

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Casellas J.M. 1969. Tesis. Contribuição ao estudio de bactérias gram-negativas aeróbias produtoras de ácidos ônicos (grupo *Lwoffii-glicidolytica*) Universidade Federal do Rio de Janeiro.
2. Lingeshheim, Von W. 1908. Beitrag zur Actiologie der epidemischen Genikstarre nach den Ergebnissen del letzten Jahre. Zentr Hyg 1908; 59:457
3. Audureau A. Etude du genre *Moraxella*. Ann Inst Pasteur. 1940;64:126-166
4. Lwoff A y Audureau A. 1941. La nutrition carbonée de *Moraxella lwoffii*. Ann Inst Pasteur. 66:417-424
5. Brison J y Prévot A. Étude de systématique bacteremie. Ann Inst Pasteur.1954; 86:722
6. De Bord G.G. Descriptions of *Mimae* tribu nov. with two new species of *Neisseria* from conjunctivitis and vaginitis. Iowa State Coll. J. Sc 1942; 16:471-480
7. Shaub I y Hauber F D. A biochemical and serological study of a group of identical unidentifiable gram negative bacilli from human sources. J Bacteriol. 1948; 56:379-385
8. Casellas JM y Travassos LR. Gluconic acid forming bacteria from the soil. A new definition for the *Lwoffii-glicidolytica* group of bacteria. Anais de Microbiologia. 1968; 15: 81-85
9. Bouvert PJ y Grimont PA. Taxonomy of the genes *Acinetobacter*. Int J Syst Bact. 1986; 361: 228-240
10. Nemeč A y cols.. *A. berenzinae* sp. nov. and *A. guillouie* to accommodate genomic species 10 and 11. Int J Syst Evol Microb. 2010; 60:896
11. Djksroom L y Nemeč A. 2008. The diversity of the genes *Acinetobacter*. Gerischer (Ed) *Acinetobacter* molecular microbiology Academic Press. Pp 1-34
12. Nemeč A y cols. Research and Microbiology. 2010; 162:393-404
13. Traub W y Bayer D. Chemotherapy. 2008; 46: 282-292
14. Wisplinghoff H y cols. J. Infection. 2012;64: 282-290
15. Bouvet PJ y Grimont PA. Ann Inst Pasteur. 1987;138:569-578
16. Gener-Smidt P y cols. J. Clin Microbiol. 1991; 29:277-282

Si alguien requiere alguno de los trabajos referidos, solicitar a jmcasellassr@yahoo.com.ar

Profesor Jose Maria Casellas

Escribir sobre la muerte de alguien es difícil y mas aún cuando ese alguien es tan querido y respetado.

Nuestro Director , Profesor José María Casellas nos dejó el 13 de Mayo reciente. Nos dejó físicamente pero su espíritu seguirá presente junto a todos los que lo conocimos personalmente o a través de sus lecciones y enseñanzas. Supo ser emprendedor , polémico, discutiendo, conciliador, pero sobre todo muy honesto en el momento de defender sus convicciones. Cuando esto lo trasladamos a lo que fue la pasión de su vida , la docencia , se magnifica. Amó el conocimiento por el conocimiento mismo y así supo transmitirlo sencillamente , de tal forma que era difícil no entenderlo. De esto pueden hablar todos los que recibieron esos conocimientos elaborados tanto en lo teórico como en lo práctico.

Se formó sólidamente en una disciplina como la Microbiología Clínica en diversas instituciones del país y del extranjero que le permitieron encarar su actividad con sólidas herramientas para el análisis y la aplicación.

Seguramente perdurará en el tiempo porque lo aprendido es como el eco que mientras haya receptores, se transmite y se transmite .

Seguir con su cometido es lo más importante, pues su deseo era ése precisamente : abrir caminos, trazar huellas . La muerte es un paso, termina la vida y comienza otro camino , el de los que lo continúan. Ahí estaremos .

Me pareció significativo un parrafo de Carlos Fuentes , recientemente desaparecido y que dice:

“La muerte espera al más valiente, al más rico, al más bello. Pero los iguala al más cobarde, al más pobre, al más feo, no en el simple hecho de morir, ni siquiera en la conciencia de la muerte, sino en la ignorancia de la muerte. Sabemos que un día vendrá, pero nunca sabemos lo que es”

**Alicia E. Farinati
Vice Directora**

ACTUALIZACIONES

Panorama infeccioso actual en América Latina.

Moisés Morejón García

Clínico-infectólogo. Hospital Universitario “Cmdte Manuel Fajardo”. Presidente APUA, Cuba.

moisesm@infomed.sld.cu



Infectious panorama in Latin America

Abstract:

Introduction: The world infectious panorama has changed from 1980s, particularly in Latin America, caused mainly by appearance and development of the so called emergent and re-emergent diseases joined to the great problem of the bacterial multiple resistance. **Material and Method:** A review of papers appearing in: WHO, PAHO, PubMed, LILAC, was carried out with papers published in different languages, related to the emergent and re-emergent diseases and on the problem of bacterial multiple resistance to antimicrobials. **Conclusions:** The infectious panorama becomes complex, still to continue appearing new infectious agents and new mechanisms of bacterial resistance while the development of new antimicrobial is decreasing, only the appropriate use of antimicrobials may to avoid us to arrive to post-antibiotics era.

Key words: Bacterial resistance, emergent and re-emergent diseases, antimicrobials.

Palabras claves: Resistencia bacteriana, enfermedades emergentes y reemergentes, antimicrobianos

Panorama infeccioso actual.

En la década de 1980 algunos científicos llegaron a declarar que la guerra contra las enfermedades infecciosas había sido vencida: la aparición en el mercado de potentes antibacterianos como las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos, monobactámicos y fluoroquinolonas parecían suficientes para dar fin a las infecciones. A finales de la década del 80' y comienzos de 1990 el panorama infeccioso comenzó a cambiar, la aparición de nuevos

microorganismos dio lugar al surgimiento de una serie de enfermedades infecciosas hasta el momento desconocidas para el mundo médico, que fueron llamadas enfermedades emergentes, mientras que otras casi en extinción, comenzaron a aparecer cada vez con más frecuencia: son las conocidas como enfermedades re-emergentes.

Enfermedades emergentes

Este grupo de nuevas enfermedades fueron encabezadas por el VIH/SIDA, cuyos primeros casos aparecieron en el año 1981 y en el momento actual se ha diseminado por todo el planeta, existiendo 34 millones de seropositivos y 27 millones de fallecidos. Con una mortalidad anual de 2 millones de personas, se ha convertido en la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa.

Según reportes de la OPS, en el 2008 existían 2.2 millones de seropositivos en la región de las Américas. El Caribe se ha convertido en la segunda zona de mayor prevalencia de HIV en el planeta, en países como Bahamas, Bélize, Guyana, Haití y Surinam, más del 2% de la población son seropositivos.¹

El grupo de las enfermedades emergentes ha sido enriquecido con más de 30 nuevos virus, muchos de ellos afectando a Latinoamérica; *Guanarito* en Venezuela, *Junin* en Argentina, *Machupo* en Bolivia, *Ilheus*, *Mayaro* y *Oropouche* en Brasil, otros como *metapneumovirus*, virus de la Fiebre del Nilo y *Hantavirus*, este último detectado por primera vez en EE.UU en 1993 y posteriormente en Argentina, Chile, Brasil, Paraguay, Uruguay y Panamá.

Otros virus hepatotóxicos se suman a los anteriores: virus hepatitis B, C, D, E. Cuatrocientos millones de pacientes con hepatitis crónicas ha provocado el virus de la hepatitis B, 170 millones de infectados ha provocado el virus de la hepatitis C, de los cuales 80 % irán a la cronicidad y al cáncer hepático. El virus de la hepatitis C es responsable del 27% de los casos de cirrosis hepática y el 25% de los casos de carcinoma hepatocelular en el mundo, representando una considerable carga social y económica, razón por la cual la Organización Mundial de la Salud ha definido a esta enfermedad como un problema de salud pública global.²⁻⁴

Una cadena de virus respiratorios comenzó a aparecer a finales de febrero del año 2003, un brote de Coronavirus (*Coronavirus urbani*) provocó el llamado síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) que se originó en la provincia de Guangdong, al sur de China y se extendió rápidamente por todo el sureste asiático, incluso a países de Europa, América y Australia, abarcando más de 30 países, afectando a 8.384 personas de ellos 770 fallecidos.⁵

Le siguió en el año 2003 un virus epizootico de gripe aviar (H5N1) altamente patógeno, que en el curso de una epidemia de millones de aves en el sureste asiático cruzó la barrera de especies originando 148 casos humanos con 79 fallecidos entre ese año y el 2006 en Camboya, China, Indonesia, Tailandia, Turquía y Viet Nam. Existe gran preocupación internacional por el peligro de que este virus mute aumentando su patogenicidad en humanos y adquiera la posibilidad de transmitirse de persona a persona dando lugar a la pandemia del siglo XXI.^{6,7}

Entre los agentes donde la variabilidad biológica ha sido de gran importancia en la reemergencia de enfermedades se destaca el virus de la influenza que se adquiere por recombinación genética de cepas en los animales (patos y cerdos).

Los meses de marzo y abril de 2009 serán recordados por la epidemia causada por una nueva cepa del virus de la influenza A H1N1 o gripe porcina, aparecida en Estados Unidos y México, que alcanzó una velocidad de diseminación no vista en las pandemias gripales anteriores, ya que en 6 semanas ocurrió lo que en ocasiones anteriores había tardado 6 meses. El primer caso confirmado se reportó en los EE.UU el 28 de marzo de 2009; tres meses después (11 de junio) la OMS establecía la situación de pandemia cuando la infección alcanzaba 74 países, de ellos 12 países de América Latina: Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, El Salvador, Honduras, México, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana y Uruguay. De acuerdo con los datos oficiales de sus ministerios de salud, reportados a la OMS, estos países en conjunto notificaron un acumulado de 14.8850 casos confirmados con 2.902 muertes.⁸ La mayoría de los afectados fueron niños y adultos jóvenes con cuadros respiratorios que variaron de afección leve del tracto respiratorio superior hasta neumonía grave y mortal.⁹⁻¹¹

Son tan numerosas las enfermedades que han surgido y resurgido en los últimos decenios, que muchos consideran que nombrarlas representa un ejercicio estéril.

Enfermedades reemergentes

Un grupo de afecciones infecciosas prácticamente extinguidas, las cuales apenas eran abordadas en el contexto docente, reaparecen en la década del 1980 y fueron llamadas enfermedades reemergentes. En este grupo que encabezó la tuberculosis, se hizo

acompañar de afecciones como: dengue, fiebre amarilla, peste bubónica, difteria, cólera, paludismo, leptospirosis, rabia y otras.

La tuberculosis (TB), a pesar de ser considerada una enfermedad reemergente, en muchos países Latinoamericanos y en particular en las poblaciones aborígenes, nunca disminuyó. Se considera que un tercio de la población mundial es portadora del bacilo de la tuberculosis, esto favorece en demasía la llamada reinfección endógena, la cual se produce en momentos de inmunodepresión del portador, sea por el HIV/SIDA, cuya frecuente asociación se ha convertido en la llamada "pareja maligna", como por la desnutrición proteico calórica provocando el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida nutricional (SIDAN), así como pacientes portadores de síndrome linfoproliferativos y/o recibiendo tratamiento con inmunosupresores y esteroides. Las cifras de 10 millones de nuevos enfermos y 3 millones de fallecidos anualmente por esta afección, apenas en el 2010 por primera vez ha podido ser disminuida, reportándose en dicho año 8,8 millones de enfermos y 1,4 millones de fallecidos.

El aporte de las Américas a la carga mundial de TB es tan solo del 3,2%, sin embargo, esta infección sigue representando una causa importante de enfermedad, muerte y grandes gastos económicos en nuestro continente, el cual sobrepasa como la segunda región del mundo con mayor proporción de casos nuevos de TB infectados con el VIH. Es alentador que la incidencia notificada de TB en las Américas ha mostrado tendencia al descenso en las dos últimas décadas; de mantenerse así, la región de las Américas podría alcanzar una incidencia cercana a los 18 casos de todas las formas de TB por cada 100.000 habitantes para el año 2015.¹²

El fenómeno de la multirresistencia del bacilo (MDR) ha venido a crear un importante freno en el programa de la OMS *Stop a la TB*. Se calcula que 5% de los nuevos casos, aproximadamente 400.000 son MDR, lo cual encarece de forma importante el tratamiento, tal es así que la OMS calcula que sólo 7% de esos casos están recibiendo tratamiento anti TB. Más preocupante aún son los bacilos extremadamente resistentes (XDR), que en el 2009 se habían reportado en 45 países, en el 2010 en 56 y en 2011 en 69. En Cuba los índices de multirresistencia del bacilo TB son bajos; 0,4% en los casos nuevos y 8,8%, en casos tratados.¹³⁻¹⁵

El paludismo otra de las patologías infecciosas que la OMS ha intentado erradicar con su programa

Hacer Retroceder el Paludismo, ha disminuido el número de casos en un importante número de países, pero aún es un azote, sobre todo en el continente africano. Otro de los grandes afectados es el continente americano, específicamente Sudamérica donde hay transmisión de paludismo en 9 países de la región que comparten la selva amazónica: Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana Francesa, Guyana, Perú, Surinam y Venezuela y en 8 países de América Central y el Caribe: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá y México. También existe transmisión en Haití y en República Dominicana y se han registrado reportes en Argentina y Paraguay. La especie predominante en el continente americano es el *Plasmodium vivax*, con muchas menos complicaciones y mortalidad que el *P. falciparum* e incluso con alta sensibilidad a la cloroquina. La aparición en la década del 1980 de cepas de *P. falciparum* resistente a la cloroquina entorpeció de forma importante el programa encareciendo el tratamiento en países con grandes problemas económicos y deficientes sistemas de salud. Latinoamérica no está exenta de estas cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, incluso también han sido reportadas cepas de *P. vivax* resistentes a ese compuesto. Ante este tipo de cepas resistentes la recomendación de la OMS es el tratamiento combinado con artemisinina (TCA). Desde finales de 2004, 25 países africanos, 6 asiáticos y 8 sudamericanos habían modificado su política farmacéutica para introducir la TCA. Más preocupante aún han sido los recientes reportes en Cambodia y Tailandia de cepas de *P. falciparum* resistentes a este tratamiento.^{16,17}

La séptima pandemia de cólera afecta a América Latina desde enero de 1991 y se teme que adquiera carácter endémico. Según la OPS, en Perú, Ecuador y algunos países de Centroamérica ha aparecido una variante estacional de esta enfermedad que apunta a su posible carácter endémico en estos lugares¹⁸. El cólera y su reciente reaparición en el Caribe han creado una alarma epidemiológica en la región. Después de un terrible terremoto, Haití sufre el peor brote de cólera de la era moderna: 17.418 ingresos hospitalarios y 1065 muertes fue el saldo reportado por OMS en noviembre 2010.¹⁹

La reinfestación actual por *Aedes aegypti* de la región latinoamericana ha traído dos consecuencias fatales: frecuentes epidemias de dengue y urbanización de la Fiebre amarilla, esta última afectando anualmente a países como Bolivia, Perú,

Brasil, Colombia, Venezuela y Ecuador. Por su parte, el dengue no abandona Latinoamérica; según informes de OPS más de medio millón de casos con 843 fallecidos fue el reporte en 2010, muy pocos países latinoamericanos y caribeños estuvieron libres de este mal.

En la lucha contra las enfermedades emergentes y reemergentes se necesitan acciones rápidas y efectivas. La identificación e intervención precoz en estos eventos requiere de sistemas de salud capaces, con planes de contención estructurados que puedan ser aplicados de inmediato y que tengan participación y respaldo internacional entre países. Es de destacar la importancia de organizaciones internacionales (OMS, OPS) con sus programas y esquemas organizativos frente a epidemias, a la prevención de epidemias, epizootias y plagas, así como la toma de medidas adecuadas para mitigarlas. La responsabilidad no sólo le corresponde a los organismos profesionales que normalmente se encargan de estas actividades en los diferentes países, sino que además es necesario que la participación sea multisectorial, conforme a la magnitud del impacto de estas enfermedades sobre la población y la economía.²⁰

Multirresistencia bacteriana.

Muchos son los mecanismos constitutivos o adquiridos por las bacterias para enfrentar el efecto letal de los antibacterianos. Una lucha constante se ha desarrollado desde el surgimiento de los mismos hasta nuestros días, solo que los períodos de aparición de la resistencia frente a los antibacterianos más recientes, son cada vez menores. Esta situación está llevando a la medicina a una lucha desigual frente a las bacterias, a tal punto que la existencia de las llamadas cepas extremadamente resistentes (resistentes a todos los antibacterianos) son reportadas cada vez con más frecuencia.

La década del 90' fue llamada "*la era de los cocos azules*". Los microorganismos grampositivos: neumococos resistentes a la penicilina, estafilococos metilino-resistentes, enterococos vancomicino-resistentes y estafilococos vancomicino-resistentes ocuparon el escenario infeccioso.

A pesar de que el primer reporte de neumococos resistentes a penicilina se realizó en Nueva Guinea en la década del 60', su extensión máxima se llevó

a cabo en la década de los 90 cuando apareció en Norteamérica después de haberse extendido por Europa. Hoy todos los países del planeta han reportado este tipo de cepas. El comportamiento de este microorganismo no es igual en las distintas regiones del mundo: en la zona de Latinoamérica existe un predominio de las cepas medianamente resistentes las cuales, fuera del sistema nervioso central (SNC) pueden ser vencidas con altas dosis de penicilina. En Latinoamérica, en infecciones de vías respiratorias, menos de 1% de las cepas de neumococos son resistentes a las penicilinas, reporte del estudio SENTRY (programa mundial de vigilancia de resistencia, con más de 80 centros vigías, de ellos 10 en Latinoamérica).

El primer reporte de una cepa de estafilococo metilino-resistente (SAMR) fue realizado en Inglaterra en 1961 por Barber, Jevons y Knox. Prontamente estas cepas se diseminaron por Europa y América lo que provocó la necesidad de usar vancomicina como droga de primera línea en la sepsis por dichas cepas, lo cual se ha prolongado hasta nuestros días. La aparición en 1996 de estafilococos con sensibilidad intermedia a vancomicina provocó fundada preocupación ya que era la única arma disponible frente a las mismas. El reporte en EE.UU de cepas con resistencia total en el año 2002 aumentó la alarma. La aprobación por la FDA en 1999 de una combinación de estreptograminas (quinupristina/dalfopristina) y en el año 2000 de la primera oxazolidinona (linezolidina) apaciguó un tanto el panorama, quedando como drogas de elección frente a dichas cepas. A *posteriori*, otros antimicrobianos con efectividad frente a dichas cepas fueron apareciendo en el mercado: daptomicina (2003), tigeciclina (2005), telavancina (2009), ceftarolina (2010). Se incluye en este grupo la fosfomicina, antibiótico descubierto en 1969 con alta efectividad frente a cepas SAMR.

La resistencia de los enterococos a las penicilinas provocó la necesidad de utilizar la vancomicina combinada con aminoglucósidos en las sepsis provocadas por dichos microorganismos. La aparición en 1986 de cepas de enterococos resistentes a vancomicina en Europa y posteriormente en EE.UU¹⁷, complica la situación, la cual fue aumentando, sobre todo en EE.UU, donde hoy hasta 35% de las cepas aisladas pertenecen a este grupo; sin embargo, la situación en Latinoamérica es bien distinta, menos del 3% de los enterococos aislados son resistentes a la vancomicina, razón por la cual este medicamento debe ser usado cada día con mayor raciocinio.

Si preocupante es la multirresistencia antimicrobiana en las bacterias *grampositivas*, algo más lo es en las *gramnegativas*. En 1983 es reportada por científicos alemanes una cepa de *Klebsiella ozaenae* productora de la primera betalactamasa de espectro extendido (BLEE), enzima capaz de inactivar las oximiinocefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam. En la actualidad se han reportado más de 200 tipos de BLEE y son cada vez más frecuentes en el contexto nosocomial e incluso en el comunitario; esto ha obligado al uso cada vez más frecuente de los carbapenémicos, antimicrobianos considerados de elección frente a dichas cepas, a pesar del peligro de emergencia de carbapenemasas. La distribución actual de los microorganismos productores de BLEE y los distintos tipos de estas enzimas, varía de una zona geográfica a otra, aunque debido a un aumento en su dispersión asistimos a una situación pandémica. Desde el primer reporte en Latinoamérica de la BLEE tipo CTX-M, realizado por Casellas y col en Argentina, estas son frecuentes en las infecciones hospitalarias, contrariamente a EEUU y Europa donde prevalecen las derivadas de TEM.²¹

El reporte en 1996 en un hospital de Carolina del Norte de la primera cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KpC), enzima capaz de neutralizar la acción de los carbapenémicos, creó preocupación en el mundo científico. Un brote en el año 2001 en hospitales de New York y New Jersey creó una alarma mayor ya

que estas cepas posteriormente se diseminaron por 27 estados norteamericanos e incluso han sido reportadas en múltiples países latinoamericanos como Argentina, Bolivia, Colombia, Venezuela, Uruguay, Brasil y Puerto Rico²².

En el año 2008 el aislamiento en un hospital sueco de una nueva variante de carbapenemasas en un paciente proveniente de la India fue noticia internacional, la nombrada Nueva Delhi metalobetalactamasa (NDM-1). En un estudio europeo realizado entre 2008-2010 fueron reportados 77 aislamientos de NDM-1 en 13 países; en el 2011 es reportado en Guatemala el primer aislamiento de NDM-1 en Latinoamérica.²³⁻²⁴ En la actualidad, pasan de cien las variantes de carbapenemasas, tanto las serinoenzimas como las metaloenzimas, con la característica en común de que no existe en el momento actual un tratamiento específico frente a las mismas.

Conclusiones. El panorama infeccioso se torna complejo: por una parte, continúan apareciendo nuevos agentes infecciosos y por otra, el desarrollo de nuevos antimicrobianos se ha enlentecido. En corto tiempo se han reportado cepas resistentes a los últimos antibacterianos salidos al mercado, hemos agotado las dianas clásicas, debemos buscar nuevas alternativas antimicrobianas. Algunos pronostican que llegaremos a la “época post-antibiótica”. Sólo el uso adecuado de los antimicrobianos puede retardar estos pronósticos.

Bibliografía

1. Datos fundamentales sobre la epidemia mundial de VIH y los progresos realizados en 2010. Fuente: *Informe 2011 sobre la respuesta mundial al VIH/sida*. OMS. <http://www.who.int/hiv/es/>
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:2436-2441.
3. Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004;44:20-29.
4. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-538.
5. OMS. Global Alert and Response (GAR). Cumulative Number of Reported Probable Cases Of SARS. http://www.who.int/csr/sars/country/2003_06_02/en/
6. Girón B, Cáceres B. Influenza: La pandemia del siglo XXI. *INHRR*, 2004; vol.35(2):p.46-47.
7. Godoy, Pere . Pandemia de gripe aviar: un nuevo desafío para la salud pública. Published in *GacSanit*. 2006;20(1)20:4-8.
8. Rodríguez-Morales Alfonso J.. Asociación entre el desarrollo y la epidemiología de la influenza A H1N1 en países de América Latina. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [serial on the Internet]. 2010 Sep [cited 2012 Jan 26]; 27(3): 486-487. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342010000300030&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1726-46342010000300030>.
9. Pérez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L. La medicina respiratoria y la nueva gripe A/H1N1: la visión desde México. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(07):313-4 .
10. Centers for Disease Control Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infections worldwide, May 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:453-458.
11. Aparicio Llanos A. Las TIC y la pandemia de influenza: Desafío para la Salud Pública. *Rev Costarr Salud Pública* .2009; 18: 1 – 4.

12. OPS. Tuberculosis en las Américas: Reporte Regional 2009.
http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2701&Itemid=394&lang=es#conclusiones
13. Raviglione MC, Smith IM. XDR Tuberculosis — Implications for Global Public Health *N Engl J Med*. 2007 ;356:657-59
14. Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, y col. Worldwide Emergence of Extensively Drug-resistant Tuberculosis *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 13, No. 3, March 2007: 380-86
15. Montoro, E. et al. Vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba, 2000-2009. *Rev Panam Salud Publica* [online]. 2011; 30(6) : 615-618. ISSN 1020-4989.
16. Dondorp A, Fairhurst R, Slutsker D L, MacArthur JR, Breman JG, Guerin PJ, y col. The Threat of Artemisinin - Resistant Malaria. *Engl. J. Med*. 2011; 365 (12) 1073-75
17. Plowe CV. Combination Therapy for Malaria: Mission Accomplished?. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1075-7
18. Borroto René J.. Supervivencia de *Vibrio cholerae* O1 en agua dulce superficial y cólera endémico: una hipótesis geocológica. *Rev Panam Salud Pública* [serial on the Internet]. 1998 Dec [cited 2011 Dec 19] ; 4 (6) : Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&id=S1020-49891998001200001&lng=en.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49891998001200001>.
19. OMS. Alertas y respuestas mundiales (GAR) http://www.who.int/csr/don/2010_11_17/es/
20. Mesa G, Rodríguez I, Teja J. Las enfermedades Emergentes y reemergentes: un problema de salud en las Américas. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2004;15(4)
21. Casellas y col. Estudio de un brote debido a aislados de *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en un centro asistencial de Rosario – Argentina. *Rev Panam Infectol* 2005;7(4):21-27
22. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*. 1988;319:157-61
23. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Eurosurveillance*, 2010; 15: 46
24. Centro Nacional de Enlace en Guatemala. Alerta epidemiológica por el aislamiento de cepas de *Klebsiella pneumoniae* multiresistente por carbapenemasa tipo Nueva Delhi Metallo-beta-lactamasa (NDM) en el país. <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/>

COMENTARIO:

1) Debe tomarse en cuenta que al analizar los problemas de las Américas se ignoran países que no son ibérico-parlantes tales como las Bahamas, Bermudas, Jamaica, Aruba, islas del Caribe franco o ingleses parlantes. Dichos países no participan de la Asociación Panamericana de Infectología ni de la Sociedad Latinoamericana de Microbiología. Sus problemas son ignorados, pero son nuestros vecinos. Sería conveniente conocer la situación sanitaria y qué grado de resistencia tienen las bacterias en esos países e incorporarlos a nuestras sociedades.

2) En relación a la resistencia a penicilina en neumococos, una vez más insistimos que ello afecta

a las infecciones del SNC (meningitis), pero el empleo de penicilinas o aminopenicilinas en infecciones del aparato respiratorio, debido a las concentraciones que superan a la CIM en dichos focos, no se ha invalidado. La ignorancia de esta diferencia ha provocado un uso abusivo de ciertos antibacterianos (ATB) (ej. fluoroquinolonas).

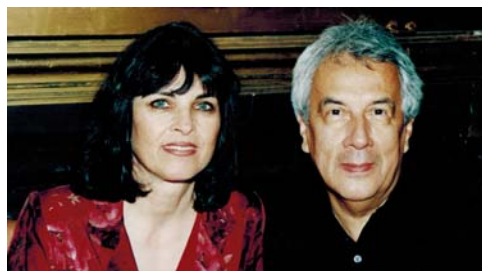
3) Referente a SAMR, efectivamente fosfomicina sódica o cálcica (no trometamol) son altamente efectivas asociadas a otro ATB. Debe tomarse en cuenta también que numerosos países de América, particularmente en el Cono Sur, cotrimoxazol es efectivo prácticamente en un 100% sobre SAMR.

J.M.Casellas - A.E. Farinati

¿Se debe seguir usando aminoglucósidos?

María del Rayo Morfin Otero¹ y Eduardo Rodríguez Noriega.¹

1. Instituto de patología infecciosa y experimental.
Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guadalajara, Infectología,
Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio
Alcalde, Jalisco, México.



<mailto:rayomorfin@gmail.com>

Are aminoglycosides antibiotics still clinical relevant?

Abstract

Aminoglycoside antibiotics (AG) have great clinical importance due to their bactericidal activity and wide antibacterial activity that includes gram negative bacilli, gram positive cocci, mycobacteria and *Nocardia* spp. Many AG have been developed since 1950, currently, streptomycin, gentamycin and amikacin are frequently used in the Americas and Europe. An important clinical advantage is their administration in a once daily dose which allows to obtain their pharmacodynamic target, high Cmax serum levels, lower nephro and ototoxicity, best compliance and cost-benefit relation. AG similar to other antibiotic families are faced with an increase in bacterial resistance. Bacteria have developed diverse mechanism of resistance including inactivation of AG by phosphorylation, adenylation or acetylation which is plasmid or transposon mediated. Other mechanisms include mutational RNA (16s), impermeability or efflux. Amikacin is less affected than other AG. AG are widely used in combination, AG have been aerosolized in pulmonary TB, aerosolized in patients in mechanical ventilation and in patients with cystic fibrosis. New AG have been recently discovered which are active against strains producing AG inactivating enzymes. After 70 years of the first AG introduced into clinical practice, these compounds still have an important role in the treatment of severe infections.

Key words: Aminoglycosides, Antimicrobials, Bacterial resistance

Palabras clave: Aminoglucósidos, Antimicrobianos, Resistencia bacteriana.

Los antibacterianos de la familia de los aminoglucósidos son de gran importancia para el clínico por su actividad bactericida contra bacterias aeróbicas gram negativas, su efecto contra micobacterias como *Mycobacterium tuberculosis* y

su eficacia contra otros patógenos como *Nocardia* spp.

La historia de los aminoglucósidos inicia en la década de los años cuarenta con el descubrimiento

de la estreptomina, un producto de *Streptomyces griseus*, que por su actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* le dio a Selman Abraham Waksman su descubridor, un premio nobel en medicina y fisiología (1952); sin embargo, el uso clínico de la estreptomina fue limitado por la nefrotoxicidad y ototoxicidad y por la rapidez de la aparición de resistencia en bacterias gram negativas.

Entre los años 1949 y 1959 se reportan 3 nuevos aminoglucósidos: el primero, la neomicina que tuvo como limitaciones su toxicidad y su falta de absorción en su administración oral; en 1957 aparece la kanamicina con una actividad similar a la estreptomina, pero con menores efectos colaterales, y finalmente en 1959 inicia el uso de la paromomicina, un antibiótico muy similar a la neomicina.

La era de mayor uso clínico de los aminoglucósidos se inicia en 1963 con el descubrimiento de la gentamicina, un producto de *Micromonospora purpurea* y de *Micromonospora echinospora*. Mostraba este antibiótico un espectro extendido de actividad contra bacterias gram negativas, incluyendo aquellas resistentes a estreptomina y kanamicina con menor probabilidad de nefrotoxicidad. En los siguientes años, la gentamicina fue el antibiótico de primera línea contra las infecciones severas causadas por bacilos gram negativos. El uso extenso de este aminoglucósido provocó la aparición de nuevos mecanismos de resistencia bacteriana, incluyendo la producción de enzimas bacterianas inactivadoras de este antibiótico.

Pasaron 4 años hasta que en 1967 aparecieran dos nuevos aminoglucósidos, la tobramicina, un nuevo derivado de *Streptomyces tenebrarius* y en 1972 aparece la amikacina producto de *Streptomyces kanamyceticus*. Estos dos nuevos aminoglucósidos tenían actividad contra bacterias resistentes a gentamicina, sin embargo al igual que con este antibiótico, las bacterias gram negativas, pronto encontraron como producir resistencia a través de nuevas enzimas inactivadoras específicas.

La introducción de otros aminoglucósidos semisintéticos como la espectinomicina con

actividad contra *Neisseria gonorrhoeae*, la netilmicina, la sisomicina, la dibekacina y la introducción de la isepamicina en 1978 no tuvieron mucho uso clínico por diferentes razones, principalmente la poca disponibilidad en algunos países, la resistencia compartida de algunas bacterias a gentamicina o amikacina y su toxicidad.

A continuación se revisa la información pertinente acerca del por qué se deben seguir utilizando aminoglucósidos.

El resurgimiento de los aminoglucósidos con el uso de una dosis diaria.

Durante los primeros años (1944-1990) de uso, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad de los aminoglucósidos fueron eventos adversos importantes que limitaron su uso. Se consideraba que podría ocurrir nefrotoxicidad entre el 0-50% de los pacientes que los recibían, ototoxicidad coclear en 0-62% y ototoxicidad vestibular entre el 0-19%. El clínico además tenía que tomar en cuenta otros factores de riesgo para nefrotoxicidad antes de administrar estos antibacterianos, como ser mayor a 65 años, daño renal previo, terapia previa con aminoglucósidos y uso concomitante de anfotericina B, o furosemida, así como el uso concomitante de vancomicina. Con la aparición de nuevos antibióticos menos nefrotóxicos y ototóxicos en las décadas de los años setenta y ochenta el uso de los aminoglucósidos disminuyó.

En 1991, se reportan los primeros resultados de un estudio internacional donde se demuestra que una dosis cada 24 horas tenía la misma eficacia que dosis cada 8 o 12 horas¹. En 1995, otro estudio de más de 2000 pacientes tratados con monodosis diaria de un aminoglucósido demuestran mayor actividad por lograr niveles pico iniciales más altos (el parámetro farmacodinámico de eficacia de los aminoglucósidos), y menor nefrotoxicidad con mayor costo-beneficio al utilizar menos recursos y tiempo para su aplicación²⁻⁴. El papel del uso de aminoglucósidos en monodosis diaria fue revisado cuidadosamente en 1997 en diferentes análisis concluyendo que estos antibióticos en la mayoría de

síndromes infecciosos debería de utilizarse de esta manera, por su menor nefrotoxicidad y ototoxicidad, administración en menos tiempo, y costo-efectividad⁵⁻⁷.

A pesar de la experiencia acumulada con monodosis diaria durante 15 años, todavía existen síndromes infecciosos y poblaciones donde esta variante de administración no ha probado su eficacia ya que pueden ocurrir reacciones tóxicas rápidas en algunos pacientes con el uso de dosis altas cada 24 horas de gentamicina, caracterizadas por fiebre, taquicardia, hipotensión y calosfríos severos⁸. En pacientes en cuidados intensivos la nefrotoxicidad y los niveles séricos deben ser vigilados cuidadosamente⁹⁻¹¹.

La evolución de la resistencia bacteriana contra los aminoglucósidos.

Las enzimas bacterianas que inactivan aminoglucósidos pertenecen a 3 tipos: fosfotransferasas (fosforilación de un grupo hidroxilo), nucleotidiltransferasas (adenilación de un grupo hidroxilo) y acetiltransferasas (acetilación de un grupo amino). Otros mecanismos de resistencia incluyen mutación ARN ribosomal (16s), disminución del ingreso y bombas de flujo.

En la mayoría de los reportes de laboratorios de microbiología se incluyen amikacina, gentamicina y tobramicina, lo que explica que estos 3 aminoglucósidos sean los más utilizados en la clínica en las Américas.

El fenómeno de la resistencia y su diseminación por elementos genéticos múltiples en unidades móviles como los transposones o plásmidos, debe ser estudiado y considerado a nivel local. En trabajos recientes donde se estudia resistencia en un país como Canadá, *Pseudomonas aeruginosa* mostró un 3.5% de resistencia a amikacina¹².

La amikacina demostró ser el mejor agente contra *Pseudomonas aeruginosa* y el más activo contra todos los bacilos gram negativos estudiados¹³. Así mismo este antibiótico mostró buena actividad

contra *Acinetobacter baumannii*¹⁴. Gentamicina fue el único aminoglucósido con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* resistente a meropenem (28.4% de susceptibles)¹⁴. En otros países, los aminoglucósidos como la amikacina continúan manteniendo buena actividad antibacteriana. En un reporte reciente la amikacina fue el tercer antibiótico más activo contra enterobacterias productoras de carbapenemasas y metallobetalactamasa¹⁵; en un estudio Mexicano la amikacina demostró actividad (83% susceptibles) contra *Escherichia coli*¹⁶; a nivel global esta actividad de la amikacina contra patógenos resistentes continúa incrementándose a través de los años¹⁷. El hecho de que después de 40 años de uso de aminoglucósidos como gentamicina o amikacina, persista su actividad in vitro, debe tomarse con cuidado y estudiarse con detenimiento en nuestros países, porque la resistencia en Canadá puede ser muy diferente a la que ocurre en Latinoamérica.

Uso Clínico de Aminoglucósidos, 2012.

Aminoglucósidos en combinación.

In vitro, los aminoglucósidos demuestran sinergia en combinación con antibióticos activos contra la pared bacteriana como los betalactámicos. Esta sinergia ocurre contra enterococos, estreptococos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, contra enterobacterias y contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* y *Corynebacterium jeikeium*. Este efecto in vitro aunado al efecto bactericida y al efecto postantibiótico ha sido demostrado en diferentes estudios tanto en modelo animal como en el humano. Este hallazgo provocó que el uso actual de un aminoglucósido raramente sea como monoterapia, lo más usual es utilizarlos en combinación donde no solo se aumenta su eficacia, sino además retrasa la aparición de resistencia^{18,19}.

Los aminoglucósidos en combinación con un antibiótico con cobertura contra anaerobios continúa siendo una buena terapia para las peritonitis que ocurren después de una perforación en una víscera hueca²⁰. Además, la combinación es parte esencial

de la terapia del paciente inmunosuprimido que desarrolla fiebre durante un episodio de neutropenia²¹ y en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii*²²⁻²⁴.

Los aminoglucósidos continúan siendo fundamentales para el tratamiento de las variantes extrapulmonares de tuberculosis, como la tuberculosis meníngea, la tuberculosis miliar y/o diseminada y de primer línea para el tratamiento de tuberculosis multirresistente o la extremadamente resistente²⁵⁻²⁶.

Otros usos donde los aminoglucósidos son indispensables son en infecciones por nocardia²⁷⁻²⁸, por *Francisella tularensis*²⁹, e *Yersinia pestis*³⁰. En ocasiones los aminoglucósidos tienen que ser utilizados para el manejo en combinación de infecciones por *Brucella abortus*³¹ y de *Vibrio vulnificus*³².

Aminoglucósidos en aerosol.

La administración por aerosol directa al sistema respiratorio es uno de los nuevos usos de los aminoglucósidos. La amikacina por aerosol junto con terapia convencional parece ser de ayuda en el tratamiento de infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas³³. La administración de amikacina con nuevos sistemas de nebulización ayudan a que los niveles de este aminoglucósido en el líquido de la pared alveolar sean superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias de bacilos gram negativos que producen neumonía asociada a ventilación mecánica³⁴. La amikacina en solución inhalada para administración por aerosol en pacientes con ventilación mecánica (BAY41-6551) produce niveles bactericidas en las secreciones traqueales³⁵.

Nuevos Aminoglucósidos.

En 2010 se reporta un nuevo aminoglucósido, análogo de la sisomicina, denominado ACHN-490, neoglicósido o aminoglucósido de nueva generación³⁶. Este nuevo neoglicósido tiene actividad contra enterobacterias resistentes a otros aminoglucósidos por la producción de las enzimas inactivadoras. El antibiótico tiene actividad moderada contra *Proteus mirabilis* y otros *Proteus* spp. indol positivos. El compuesto tiene actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* productores de enzimas que modifican aminoglucósidos, pero no contra aquellas bacterias resistentes a través de resistencia mediada por defecto de ingreso o aumento de salida por bombas de eflujo³⁶.

ACHN-490 tiene actividad contra aislados clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes con concentraciones mínimo inhibitorias 90% de 1 mg/L contra 32 mg/L de gentamicina, 8 mg/L de tobramicina y 4 mg/L de amikacina³⁷.

Este nuevo aminoglucósido tiene mejor actividad que otros previos contra *Acinetobacter baumannii*, pero una actividad similar que amikacina contra *Pseudomonas aeruginosa*³⁸.

Conclusiones.

Después de 70 años de la aparición de la estreptomycin, el primer aminoglucósido, del uso masivo de otros aminoglucósidos en la década de los años sesenta y setenta, para 2012 estos compuestos continúan teniendo relevancia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gilbert DN . Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 399-405.
2. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 650-655.
3. Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH, Quintiliani R, Freeman CD . Implementation of a once-daily aminoglycoside program in a large community-teaching hospital. *Hosp Pharm.* 1995; 30: 674-676, 679-680.
4. Deamer RL, Dial LK . The evolution of aminoglycoside therapy: a single daily dose. *Am Fam Physician* 1996; 53: 1782-1786.
5. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC . A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 786-795.
6. Ali MZ, Goetz MB . A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 796-809.
7. Hatala R, Dinh TT, Cook DJ . Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 810-815.
8. Fisman DN, Kaye KM . Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am.* 2000; 14: 475-487.
9. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2887-2891.
10. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14: R53.
11. Croes S, Koop AH, van Gils SA, Neef C . Efficacy, nephrotoxicity and ototoxicity of aminoglycosides, mathematically modelled for modelling-supported therapeutic drug monitoring. *Eur J Pharm Sci.* 2012; 45: 90-100.
12. Zhanel GG, DeCorby M, Adam H, Mulvey MR, McCracken M, et al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 4684-4693.
13. Zhanel GG, Adam HJ, Low DE, Blondeau J, Decorby M, et al. Antimicrobial susceptibility of 15,644 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69: 291-306.
14. McCracken M, Mataseje LF, Loo V, Walkty A, Adam HJ, et al. Characterization of *Acinetobacter baumannii* and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Canada: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis .* 2011;69: 335-341.
15. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN . Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother .* 2008;52: 570-573.
16. Silva-Sanchez J, Reyna-Flores F, Velazquez-Meza ME, Rojas-Moreno T, Benitez-Diaz A, et al. In vitro activity of tigecycline against extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and MRSA clinical isolates from Mexico: a multicentric study. *Diagn Microbiol Infect Dis .* 2011;70: 270-273.
17. Morfin-Otero R, Dowzicky MJ . Changes in MIC within a global collection of *Acinetobacter baumannii* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, 2004 to 2009. *Clin Ther* 2012; 34: 101-112.
18. Delannoy PY, Boussekey N, Devos P, Alfandari S, Turbelin C, et al. Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; Feb 15 [ahead of print]
19. Dube L, Caillon J, Jacqueline C, Bugnon D, Potel G, et al. The optimal aminoglycoside and its dosage for the treatment of severe *Enterococcus faecalis* infection. An experimental study in the rabbit endocarditis model. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; Mar 8 [ahead of print]
20. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-164.
21. Samonis G, Koutsounaki E, Karageorgopoulos DE, Mitsikostas P, Kalpadaki C, et al. Empirical therapy with ceftazidime combined with levofloxacin or once-daily amikacin for febrile neutropenia in patients with neoplasia: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; Oct 31 [ahead of print]
22. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect* 2012;64: 282-290.
23. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 690-697.
24. Akers KS, Chaney C, Barsoumian A, Beckius M, Zera W, et al. Aminoglycoside resistance and susceptibility testing errors in *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1132-1138.
25. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 621-629.
26. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest* 2009; 136: 420-425.
27. Larruskain J, Idigoras P, Marimon JM, Perez-Trallero E . Susceptibility of 186 *Nocardia* sp. isolates to 20 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2995-2998.
28. Tremblay J, Thibert L, Alarie I, Valiquette L, Pepin J . Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988-2008. *Clin Microbiol Infect* 2011;17: 690-696.
29. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285: 2763-2773.

30. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA 2000; 283: 2281-2290.
31. Corbel MJ Brucellosis: an overview. Emerg Infect Dis 1997; 3: 213-221.
32. Chuang YC, Yuan CY, Liu CY, Lan CK, Huang AH . *Vibrio vulnificus* infection in Taiwan: report of 28 cases and review of clinical manifestations and treatment. Clin Infect Dis 1992;15: 271-276.
33. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ . Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: an observational case series. BMC Pulm Med 2007; 7: 2.
34. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Crit Care 2009; 13: R200.
35. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. Intensive Care Med 2012;38: 263-271.
36. Aggen JB, Armstrong ES, Goldblum AA, Dozzo P, Linsell MS, et al. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4636-4642.
37. Landman D, Babu E, Shah N, Kelly P, Backer M, et al. Activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from New York City. J Antimicrob Chemother 2010;65: 2123-2127.
38. Landman D, Kelly P, Backer M, Babu E, Shah N, et al. Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City. J Antimicrob Chemother 2011;66: 332-334.

Comentario:

Cabe considerar la interpretación que sigue teniendo el empleo de gentamicina (no amikacina) en el uso combinado con penicilina, ampicilina o vancomicina en endocarditis.

Debe recordarse que los aminoglucósidos son sumamente efectivos en erradicar bacterias intrarenales por su actividad en lisosomas de células de los túbulos proximales y son pues de suma efectividad en pielonefritis. En tal sentido son más efectivos que los ATB beta lactámicos.

En lo que respecta a la sensibilidad, de acuerdo a las Encuestas de API publicadas en la Revista de la Asociación Panamericana de Infectología por su Comité de Resistencia a ATB, la actividad *in vitro* de gentamicina y en menor medida de amikacina sobre

P. aeruginosa y *Acinetobacter* spp es muy variable en los diferentes países del continente. En algunos países los aminoglucósidos sólo tienen actividad sobre 60-70% de los aislados.

En cuanto a nuevos ATB debe considerarse a la arbekacina producto de Seija (Japón) que se usa extensamente en Asia y fue ensayado con éxito en Argentina, destacándose su actividad sobre SAMR, VRE y *Acinetobacter* spp., fue lamentablemente retirado por motivos comerciales.

José María Casellas – Mirta Quinteros

Histoplasmosis en pacientes con infección por VIH en un hospital de Costa Rica: un estudio comparativo

Harol Hernández Matamoros¹, Antonio Solano Chinchilla² y Pedro Carrillo Dover³

1. Residente de Medicina del Hospital Calderón Guardia,
2. Asistente de Infectología Hospital Calderón Guardia
3. Microbiólogo Sección de Micología Médica, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Histoplasmosis in HIV patients in a Costa Rican hospital

Abstract

Background: Histoplasmosis is produced by *Histoplasma capsulatum*, a dimorphic fungus which is endemic in our country and has emerged as an important disease in people with HIV infection and a significant deterioration in cell-mediated immunity. **Methods:** This is observational, retrospective, case-control study done in the Hospital Dr. Rafael Angel Calderon Guardia, San Jose, Costa Rica during the period from July 2004 to December 2007, including HIV positive patients with suspected diagnosis of histoplasmosis. Samples were taken from peripheral blood, bone marrow aspirate or pathological examination, in order to establish the risk factors associated with this infection through a causal correlation between those who tested positive for the disease and those who were negative for it. **Results:** Histoplasmosis is a prevalent disease in HIV patients in our hospital with an average of 7.25 persons diagnose per year. It is an AIDS defining illness in a 58.3% and in males the hardest hit. There was no difference regarding social, demographic conditions and clinical presentation in both groups, the presence of diarrhoea and mucous ulcers were the only data with statistical significance. A CD4 below 50 c/mm³ were presented at a 62.5% of individuals in the histoplasmosis group, while in the control group only 38.5% were found within this range and without becoming statistically significant. Levels of LDH above 600UI represent a risk 5.7 times higher for the presence of histoplasmosis. The diagnostic method of choice was the culture of bone marrow aspirate and a dual treatment of amphotericin followed by itraconazole showed a good cure rate. The most important differential diagnoses were miliary tuberculosis, followed by systemic fungal infection and fever of unknown origin. **Conclusions:** Histoplasmosis should be suspected in any patient with HIV disease presenting with a low CD4 and admitted to the hospital with a systemic disease and associated constitutional symptoms, diarrhoea and high levels of LDH. A bone marrow sample should be taken in an early stage in order to establish their diagnosis.

Key words: Histoplasmosis, HIV, CD4

Palabras clave: Histoplasmosis, VIH, CD4

Introducción:

La histoplasmosis es una micosis de distribución mundial producida por *Histoplasma capsulatum*, cuya prevalencia es mayor en ciertas partes de Norteamérica (Valles del río Mississippi y Ohio) y América Central¹⁻⁴. La enfermedad fue descrita en 1905 por Samuel Darling, un patólogo panameño al examinar las vísceras y médula ósea de un paciente cuya causa de muerte fue atribuida a tuberculosis miliar².

Se adquiere mediante la inhalación de microconidias en actividades tanto de trabajo como recreacionales, que involucran la remoción de suelos húmedos, ricos en acidez, porosidad y con alto contenido de materia fecal de aves de corral y murciélagos, que favorecen su crecimiento y esporulación¹. Costa Rica presenta condiciones apropiadas en lo que respecta a clima, flora y fauna, para considerarse como una región endémica de histoplasmosis, lográndose documentar entre 1998 y 1999 una epidemia de histoplasmosis en visitantes nacionales y extranjeros en una cueva localizada en la zona norte del país⁶.

La histoplasmosis, tiene una presentación asintomática en individuos de áreas endémicas, pero en personas con una alta exposición, deterioro de la inmunidad celular o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), desarrollan una enfermedad sistémica progresiva severa, con un alto índice de mortalidad si no se diagnostica y trata oportunamente.

Es una enfermedad definitoria de sida desde 1987, con una incidencia de 5% en personas con VIH de zonas endémicas, donde su aparición generalmente se debe a una reactivación de la micosis cuando el conteo de linfocitos CD4 cae por debajo de 200 células por mm³ y debe ser sospechada en cualquier paciente con fiebre, síntomas respiratorios, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y diarrea.³⁻⁵

En pacientes que ingresan con un cuadro clínico sugestivo de histoplasmosis diseminada el diagnóstico diferencial es amplio y se requiere en nuestro medio, del aislamiento del hongo mediante cultivo de sangre periférica, aspirado de médula ósea o evaluación histopatológica, que conlleva a un retraso en el diagnóstico definitivo.

La identificación de histoplasma en frotis de sangre periférica con tinción de Wright o Giemsa (Buffy coat), ofrece una alternativa diagnóstica rápida con

una sensibilidad que ronda el 40% según series publicadas². Otros pruebas diagnósticas como la detección de un antígeno polisacárido en sangre u orina, mediante la técnica de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA), se convierte en una técnica diagnóstica rápida con una sensibilidad cercana al 90% en histoplasmosis diseminada¹; sin embargo, existe un alto índice de reacción cruzada con otras micosis y no contamos con dicha prueba en nuestro hospital.

Este trabajo de investigación pretende establecer los factores de riesgo asociados a la infección por histoplasmosis en pacientes portadores de VIH del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, mediante una correlación causal entre las pacientes a quienes se confirmó el diagnóstico de infección micótica por medio de frotis, cultivo o evaluación histopatológica y aquellos en quienes se sospechó pero no se confirmó, con el fin de reconocer tempranamente la enfermedad en esta población e iniciar de manera asertiva su tratamiento.

Metodología

Corresponde a un tipo de estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles en personas portadoras de VIH, con diagnóstico según criterios del Centro para el Control de Enfermedades (CDC de sus siglas en inglés: Center for Disease Control), mayores de 18 años, en control en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica, entre julio 2004 a diciembre del 2007, en quienes se sospechó el diagnóstico de histoplasmosis y se les envió muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea o examen histológico.

Se reclutaron un total de 70 pacientes, cuyas muestras se enviaron al Laboratorio de Micología, Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica o al servicio de Patología del hospital.

La población se dividió en dos grupos: El grupo caso corresponde a quienes se confirmó el diagnóstico de histoplasmosis (28 pacientes) mediante el frotis, cultivo de sangre periférica o aspirado de médula ósea y/o examen histopatológico; y el grupo control a aquellos cuyo resultado fue negativo para esta micosis (42 pacientes). Del total de pacientes reclutados sólo se incluyeron dentro del estudio 24 del grupo caso y 26 del grupo control ya que no se logró encontrar los expedientes clínicos respectivos en los restantes.

Se hizo revisión del expediente clínico y a cada paciente se le aplicó una hoja de recolección de datos estandarizada, incluyendo las características sociodemográficas (sexo, edad, fecha de diagnóstico de VIH y fecha de inicio de tratamiento antirretroviral), factores de riesgo para histoplasmosis (lugar de procedencia y ocupación que involucre la exposición al suelo o heces de aves), manifestaciones clínicas definidas por la presencia de fiebre, disnea o tos, síntomas constitucionales (fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna), afección de mucosas (úlceras en mucosa oral, esofágica o rectal), adenopatías, erupciones en piel, hepatoesplenomegalia y compromiso articular (artralgias o artritis).

Además se consignaron en estudios de laboratorio y clínicos al momento de la evaluación, la presencia de alteración de hemograma, radiografía de tórax y elevaciones por obtención de método Beckman de DHL (deshidrogenasa láctica), AST (aspartato amino transferasa), FA (fosfatasa alcalina), reactantes de fase aguda, presencia de hiponateremia e hipoalbuminemia. Se registraron también las características inmunológicas y virológicas mediante conteo de CD4 y carga viral. En las personas con histoplasmosis confirmada se registró el método de diagnóstico, enfermedades acompañantes, tratamiento antifúngico utilizado y si hubo recaída o no, definida como persistencia de síntomas y hallazgos de laboratorio sugestivos de enfermedad.

A los pacientes control se les consignó además el diagnóstico de egreso del hospital para determinar el diagnóstico diferencial de personas con sospecha de histoplasmosis.

Los datos fueron digitados en programa Epi Info 3.4.3 (CDC-2007) para posteriormente realizar el análisis respectivo, definiéndose como estadísticamente significativo un punto crítico de 0.05.

Para el análisis de los datos se dividió el estudio en tres etapas. En la primera etapa del análisis se describió las variables cuantitativas y cualitativas; las primeras mediante la determinación de las medidas de tendencia central y de dispersión, mientras que las variables cualitativas por medio de las frecuencias y proporciones. Además se realizó una comparación entre los grupos mediante la estimación de la prueba de t student y de chi cuadrado de homogeneidad, para las variables cuantitativas y cualitativas respectivamente.

En la segunda etapa se realizó un análisis univariado entre la condición de infección por histoplasmosis y las diversas covariables de interés, valorando mediante prueba de chi cuadrado de independencia, la asociación entre la exposición y el desarrollo de histoplasmosis.

En la etapa final, se realizó la determinación del análisis multivariado para aquellas variables con significancia estadística en el análisis univariado (ajustando los confusores de edad y sexo), mediante la utilización de regresión logística ordinaria con inclusión de las variables hacia adelante.

El estudio contó con la aprobación del comité local de bioética del Hospital Calderón Guardia.

Resultados

De las personas con VIH reclutadas dentro del estudio se evidenció que tanto en el grupo con histoplasmosis como en el grupo control, el sexo masculino fue el más prevalente con una proporción de 87.5% y de 88.5% respectivamente. La edad media para el grupo que desarrolló infección por histoplasmosis fue de 33.4 años y de 38.3 años para el grupo control, con un promedio general de 32.8 años. No se demostraron diferencias significativas entre los grupos para la distribución según sexo o medias de edad, ocupación de riesgo para histoplasmosis o lugar de procedencia. ($p > 0.05$) (Cuadro 1).

Al evaluar la distribución de los pacientes según el año de diagnóstico de VIH, se evidenció que a los pacientes a quienes se les confirmó la infección por histoplasmosis, en su mayoría fueron diagnosticados durante el 2006 y 2007 alcanzando una proporción del 20.8% por año, sin embargo en el grupo control los dos principales años de diagnóstico fueron el 2007 con un 19.2% y el 2005 con un 15.4% de los casos. (Cuadro 2)

De los casos con histoplasmosis confirmada se determinó que el 62.5% presentaron niveles de CD4 menores a 50 cel/mm^3 , mientras que en el grupo control un 38.5% se encontraron dentro de este nivel. En lo que respecta a carga viral un 87.5% de las personas con infección por histoplasmosis y un 50.0% de los del grupo control, tenía un número de copias mayor a 50,000. (Cuadro 3).

Con respecto a los hallazgos clínicos, se evidenció que dentro del grupo con histoplasmosis en el 91.7% los síntomas y signos de mayor prevalencia fueron fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna; hepatoesplenomegalia que se presentó en el 79.2% y disnea/tos en el 66.7%; en comparación con el grupo control donde los síntomas constitucionales se presentaron en el 80.0% de los individuos, la hepatoesplenomegalia en el 57.7% y la disnea/tos en el 50.0%, siendo también en este grupo, los hallazgos más prevalentes. (Cuadro 4)

Cabe agregar además que la fiebre se presentó en un 87,5% del grupo con histoplasmosis y en un 88.4% del grupo control resultando en un hallazgo significativo pero no de riesgo para histoplasmosis.

De los hallazgos de laboratorio con respecto al hemograma, se evidenció que la condición más prevalente fue la anemia, la cual se presentó en la totalidad de las personas reclutadas tanto para el grupo con diagnóstico de histoplasmosis como el grupo control, seguida de la leucopenia que estuvo presente en el 79.2% y en el 76.9% del grupo de caso y el grupo control respectivamente.

Con respecto a las pruebas de bioquímica sanguínea, se evidenció que la mayor alteración en el grupo con histoplasmosis fue la elevación de la DHL en un 91.7% seguido por la fosfatasa alcalina y AST ambas en un 75%; mientras que en el grupo control la elevación de estas enzimas fue en el 73.1% para DHL, 50.0% para FA y 42.3% para AST. La hiponatremia y la hipoalbuminemia ocurrió en un 95.8% en el grupo con histoplasmosis demostrada, mientras que en el grupo control estas alteraciones ocurrieron en el 84.6% y 88.5% respectivamente. (Cuadro 5)

La elevación de la proteína C reactiva, así como la velocidad de eritrosedimentación, se evidenciaron en una proporción de 75.0% dentro del grupo con histoplasmosis y en un 53.8% en el grupo control. (Cuadro 5)

La radiografía de tórax fue reportada en el 66.6% de las personas con histoplasmosis y los hallazgos más prevalentes fueron la presencia de infiltrado intersticial y retículo nodular con una proporción de 31.2% para cada condición. En el grupo control el 76.9% de las radiografías fueron consignadas en el expediente, los hallazgos más importantes fueron la presencia de infiltrado intersticial así como una descripción normal en el 35% y el agrandamiento de

hilios pulmonares en el 20.0% de las personas estudiadas.

Al evaluar los métodos diagnósticos en el grupo de personas con histoplasmosis, a un total de 16 personas se les envió muestra de aspirado de médula ósea, la cual fue diagnóstica en el 93.7% (15 personas). Un 86.7% de las muestras de médula ósea tuvieron un cultivo positivo (13 personas) y un 46.7% fueron positivas por frotis con tinción de Wright o Giemsa (7 personas). Con respecto a las muestras de sangre periférica, se enviaron un total de 13, siendo diagnóstica de histoplasmosis sólo el 69.2% (9 muestras), de las cuales fueron positivas por cultivo un 77.8% y por frotis un 55.6%. El diagnóstico histológico representó un 20.8%, cuyas muestras correspondían a bazo (1), pulmón (1) y ganglio cervical (2). En general el cultivo de médula ósea junto con el de sangre periférica fueron los más sensibles con un porcentaje de 54.2% y 37.5% de los casos respectivamente. La histoplasmosis diseminada fue la más prevalente, presentándose en el 95.8% de los casos. (Cuadros 6 y 7)

En el grupo de histoplasmosis las enfermedades acompañantes fueron en orden de frecuencia candidiasis del tracto gastrointestinal superior junto con neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en 45.8% y 41.6% de los pacientes respectivamente. (Cuadro 8)

En el grupo control, el principal diagnóstico fue tuberculosis miliar en el 26.9% seguido de la sospecha de micosis sistémica en el 23.1%, fiebre de origen oscuro el 15.4% y sarcoma de Kaposi en el 11.5% entre los más representativos; con candidiasis del tracto gastrointestinal superior y la pneumocistosis como enfermedades acompañantes en el 30.7% y 15.4% respectivamente. (Cuadro 9)

Con respecto al tratamiento, un 25% de las personas con histoplasmosis quienes iniciaron tratamiento con anfotericina y/o terapia dual de anfotericina seguido por itraconazole fallecieron durante el internamiento, en estos casos el deceso debido a histoplasmosis sistémica severa fue del 50.0%, la lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (TRALI por sus siglas en inglés) se presentó en un 16.6% y por sepsis asociada a bronconeumonía nosocomial en un 33.3% de los casos. La mayor proporción de curación se alcanzó en las personas que recibieron anfotericina seguido por itraconazole en un 62.5%. En las personas que se les indicó solamente fluconazole la proporción de curación fue de 8.3%. La recaída por histoplasmosis, definida por la presencia de

hallazgos tanto clínicos como de laboratorio sugestivos de enfermedad, se presentó sólo en una persona con una proporción del 4.2% y fue atribuida a abandono del tratamiento antimicótico.

Dentro del grupo control, 5 pacientes recibieron tratamiento con anfotericina seguido por itraconazole, con buena respuesta clínica y considerándose curación en el 100% de las personas que completaron tratamiento. Una sexta persona falleció mientras recibía terapia antifúngica con anfotericina y cuya causa fue atribuida a sospecha de micosis sistémica. (Cuadro 10)

Al evaluar la asociación de las diversas condiciones en los pacientes con infección por histoplasmosis, se logró evidenciar que un conteo menor a 100 cel/mm³ de CD4 es estadísticamente significativa (OR: 5.1, IC95%1.2-21.6, p<0.05), así como la presencia de diarrea (OR: 9.2, IC95%2.4-35.5, p<0.001) y afectación de mucosas (OR: 12.5, IC95%1.4-109.6, p<0.001) en las manifestaciones clínicas. Dentro de las variables de laboratorio, la elevación del AST (OR: 4.1, IC95%1.2-13.7, p=0.01) y de DHL \geq 600UI/l (OR: 7.7, IC95%1.4-46.5, p=0.01) fueron las únicas con significancia estadística como riesgo para presentar la infección por histoplasmosis. (Cuadro 11)

Al evaluar todas las condiciones que demostraron estar significativamente asociadas en el análisis univariado, por medio de un análisis multivariado y contemplando también la edad y el sexo, se evidenció que las únicas condiciones que mostraron significancia estadística fue la presencia de diarrea (OR:12.1, IC95%2.7-53.2, p<0.01), el compromiso de mucosas (OR:18.8, IC95%1.8-194.1, p=0.01) y los niveles de DHL superiores o iguales a 600UI/l (OR:5.7, IC95%0.9-32.9, p=0.05), sin embargo el sexo masculino, los niveles de CD4 inferiores a 100, la presencia de afectación renal y la elevación de la fosfatasa alcalina demostraron contar con OR muy por encima del uno, con amplios intervalos de confianza y valores no significativos.

DISCUSIÓN:

La enfermedad por VIH tanto en Costa Rica como a nivel mundial ha venido en aumento, con una incidencia en nuestro país en el 2007 de 8.11 por 100 000 habitantes, según reporte de la unidad de información estadística del Ministerio de Salud.

A pesar que Costa Rica se considera una región endémica para histoplasmosis, el número de personas portadoras de VIH reportadas con esta condición a la Dirección de Vigilancia de la Salud, del Ministerio de Salud durante el periodo de estudio, fue solamente de seis casos a nivel nacional. En este estudio se encontró que la histoplasmosis representa una enfermedad prevalente en la población de pacientes VIH de nuestro hospital, con un promedio de 7,25 personas por año, siendo la histoplasmosis diseminada al igual que en la literatura^{1-3,5,7-9}, la presentación más frecuente en un 95.8% de la población.

Al comparar ambos grupos de pacientes en cuanto a condiciones sociodemográficas, no se documentó una diferencia estadística según edad, sexo u ocupación de riesgo para la presentación de histoplasmosis, así como lugar de procedencia. En el grupo de histoplasmosis con diagnóstico confirmado, hubo similitud en lo reportado por Hajjeh y colaboradores³ en donde el sexo masculino fue el más prevalente alcanzando un 87.5% de la población con una media de edad de presentación de 33.4 años.

En este estudio, la mayoría de los pacientes tenían un diagnóstico reciente de VIH y solamente un 25.0% de los pacientes con histoplasmosis y un 23.1% del grupo control, recibían tratamiento antirretroviral previo a la inclusión, reportándose en ellos, un inicio reciente, historia de abandono o resistencia al tratamiento. De los pacientes con diagnóstico reciente, la histoplasmosis fue una enfermedad definitiva de sida en el 58.3% de los pacientes asignados a este grupo, similar a lo reportado por Hajjeh y colaboradores, donde la mitad de los casos de histoplasmosis de su estudio, el diagnóstico de VIH se hizo a su ingreso. En el grupo control con diagnóstico reciente de enfermedad por VIH, un 50.0% de los pacientes tenían una infección oportunista a su ingreso, siendo la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, la tuberculosis y el sarcoma de Kaposi las más representativas. La presencia concomitante de candidiasis y neumonía por *Pneumocystis* en ambos grupos, sugiere un deterioro marcado de la inmunidad celular, favorecida por un diagnóstico tardío de la infección por VIH así como un pobre control de esta enfermedad.

Según lo reportado en otras series al inicio de la epidemia del sida, como en la era actual, el deterioro de la inmunidad celular (conteo de CD4 < 100 cel/mm³) representa uno de los factores de

riesgo más importantes para el desarrollo de la infección por histoplasmosis.^{3,5,7,8} En el presente estudio un 62.5% de los pacientes con histoplasmosis presentaba niveles de CD4 inferiores a 50 cel/mm³, mostrando significancia estadística con una $p < 0.05$ y convirtiéndose en un factor de riesgo para el desarrollo de esta micosis al compararlo con el grupo control.

Dentro de los hallazgos clínicos, al igual que lo reportado en la literatura, la presencia de síntomas constitucionales, fiebre, hepatoesplenomegalia y síntomas respiratorios fueron los más prevalentes,^{5,9} siendo hallazgos inespecíficos y no encontrando diferencia significativas en ambos grupos. En contraste con la literatura, las únicas condiciones clínicas que mostraron significancia estadística dentro del grupo de histoplasmosis comparado con el grupo control, fueron la presencia de diarrea y úlceras mucosas. Estas últimas, aunque son más vistas en pacientes con histoplasmosis diseminada que en otras micosis, se observan solamente entre un 10% a un 25% de los pacientes.^{1,5,10}

En lo que respecta a exámenes de laboratorio, la anemia estuvo presente en el 100% de los pacientes de ambos grupos. La mayor alteración en el grupo de histoplasmosis fue la elevación de la DHL en un 91.7%, cuyo valor comienza a ser significativo a partir de 300 UI/l al compararlo con el grupo control, siendo un valor \geq a 600 UI/l muy sugestivo de enfermedad con un riesgo de 7.7 veces mayor (Tabla 1). Muy similar a lo reportado en la literatura, donde niveles de DHL superiores a 600 UI/l representan una sensibilidad y especificidad del 50% y 89% respectivamente, con un riesgo de 9.41 veces para infección por histoplasmosis y cuyos valores mayores a 450 UI/l comienzan a ser significativos.^{11,12}

La elevación de la AST también resultó tener un riesgo de 4.1 veces, para histoplasmosis con respecto al grupo control. Otros hallazgos de laboratorio (fosfatasa alcalina, afección renal) resultaron tener OR muy por encima de uno, con intervalos de confianza y valores no significativos, condiciones que pueden estar afectadas posiblemente por efecto de la potencia estadística, la cual es influenciada por el tamaño de la muestra; y aunque no fueron estadísticamente significativas, deben considerarse como posible asociación con la infección por histoplasmosis diseminada.

En cuanto a métodos diagnósticos de histoplasmosis en pacientes VIH, el frotis con tinción

de Wright o Giemsa de sangre periférica y aspirado de médula ósea, fue positivo en un 45.9% de la población, no considerándose una prueba diagnóstica útil en la detección rápida de esta micosis en nuestro medio. Con respecto a las muestras de aspirado de médula y sangre periférica, cuyo cultivo fue positivo, éstas fueron diagnósticas en el 81.2% y 69.2% respectivamente; considerándose el cultivo de aspirado de médula ósea el método de elección en pacientes que ingresan con sospecha de histoplasmosis a nuestro hospital.

En la literatura, aunque el cultivo de aspirado de médula ósea sigue siendo sensible para el diagnóstico diferencial de fiebre prolongada en pacientes VIH, principalmente por micobacterias e histoplasmosis, no se reporta diferencias en cuanto a la sensibilidad con el cultivo de sangre periférica (ambos test de detección a largo plazo) y considerándose la evaluación de biopsias de médula ósea, un método diagnóstico más precoz en la identificación de microorganismos mediante la observación directa por tinción, como por hallazgos de características histológicas propias a cada patología.^{13,14}

A pesar de que la biopsia de médula ósea se considera un método de detección rápida, la detección de antígeno en orina mediante técnica de ELISA, se ha convertido en el método de elección para un diagnóstico rápido de histoplasmosis, con una sensibilidad que ronda más del 90%.^{1,15} En nuestro hospital, no contamos con la detección de antígeno en orina y por lo tanto debería considerarse la toma de biopsia de médula ósea como método de detección temprana.

Las causas infecciosas siguen siendo las más frecuentes en el diagnóstico diferencial de FOO en pacientes VIH con deterioro de la inmunidad celular.^{17,18} En nuestro estudio la tuberculosis miliar fue diagnóstico diferencial más importante en pacientes VIH con sospecha de histoplasmosis (26.9%), asociado a un compromiso multisistémico, seguido de observación por micosis sistémica (23.1%) y FOO con un 15.4%, esta última similar a la literatura donde se reporta en un 12 a 21% según series publicadas.^{17,18}

La respuesta al tratamiento en el grupo de histoplasmosis, fue de un 62.5% para los pacientes con tratamiento dual de anfotericina B desoxicolato por 2 semanas (dosis acumulada de 500 mg aproximadamente) seguido por itraconazole por 6 a

8 meses según recomendaciones del IDSA (de sus siglas en inglés Infectious Diseases Society of America) ¹⁶ aplicadas a nuestro medio. En pacientes del grupo control un 23.1% de la muestra, cuyo diagnóstico final fue observación por micosis sistémica, recibieron tratamiento antifúngico, con un porcentaje de curación del 83.3% de los pacientes, sugiriendo que aunque no se diagnóstico la presencia de histoplasma como causante de enfermedad, en aquellos pacientes donde la sospecha diagnóstica persista, deben recibir tratamiento, debido a que la especificidad reportada en cultivos es solamente de un 85%.¹

En conclusión cualquier paciente con infección por VIH que ingrese a nuestro hospital con cuadro febril, síntomas constitucionales, diarrea y niveles de DHL superiores a 600UI/L aunado a un conteo bajo de CD4, debe sospecharse el diagnóstico de histoplasmosis y tomarse de manera temprana una muestra de MO para visualización directa y cultivo.

Si no se logra determinar la causa del cuadro clínico y la sospecha sigue siendo elevada por

histoplasmosis debe iniciarse tratamiento con antifúngicos mientras se obtienen los reportes de laboratorio ya que esto será de beneficio directo para el paciente.

Además debería considerarse por parte de la institución la adquisición de los equipos diagnósticos para la determinación de antígeno urinario para histoplasmosis como técnica diagnóstica rápida.

La infección por VIH debe ser sospechada en cualquier paciente con estos síntomas ya que en este estudio como en la literatura la histoplasmosis diseminada sigue siendo una de las primeras manifestaciones de sida.

Se debe intensificar la educación en la población costarricense con respecto a la enfermedad por el virus de inmunodeficiencia humana para un diagnóstico temprano de la infección y evitar con ello el detrimento de la inmunidad celular que no sólo esta asociado a histoplasmosis sino también a otras enfermedades oportunistas que aumentan la morbimortalidad en esta población.

Cuadro 1: Pacientes VIH del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia con histoplasmosis confirmada, según sexo y edad 2004 -2007.

	Histoplasmosis			Control			p
	N	%		N	%		
Sexo							
Masculino	21	87.5		23	88.5		0.92
Femenino	3	12.5		3	11.5		
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	p
Masculino	21	33.4	9.6	23	38.3	12.4	0.15
Femenino	3	29.3	10.3	3	32.0	4.3	0.41
Total	24	32.8	9.5	26	37.5	11.9	0.13

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 2: Distribución de pacientes VIH en el según presencia de histoplasmosis confirmada y año de diagnóstico. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2004 – 2007.

Año	Histoplasmosis		Control	
	N	%	N	%
1997	2	8.3	1	3.8
1999	2	8.3	2	7.7
2000	4	16.7	2	7.7
2002	1	4.2	2	7.7
2004	1	4.2	2	7.7
2005	4	16.7	4	15.4
2006	5	20.8	3	11.5
2007	5	20.8	5	19.2

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 3: Determinación de conteo de CD4 y carga viral en pacientes VIH según presencia de histoplasmosis confirmada. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2004-2007.

Conteo CD4	Histoplasmosis Con		trol	
	N	%	N	%
Menos de 50 cel/mm ³	15	62.5	10	38.5
De 50 a 99 cel/mm ³	6	25	5	19.2
De 100 a 200 cel/mm ³	3	12.5	8	30.8
Mayor a 200 cel/mm ³	0	0.0	3	11.5
Carga Viral				
Menos de 1000 copias	1	4.2	4	15.4
De 1000 a 50000 copias	2	8.3	9	34.6
Más de 50000 copias	21	87.5	13	50.0

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 4: Hallazgos clínicos de pacientes VIH según presencia de histoplasmosis confirmada. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2004 -2007.

Hallazgos Clínicos	Histoplasmosis Con		trol	
	n	%	N	%
Fatiga	22	91.7	21	80.8
Hepatoesplenomegalia	19	79.2	15	57.7
Disnea/tos	16	66.7	13	50.0
Diarrea	15	62.5	4	15.4
Fiebre	13	54.2	12	46.2
Adenopatías	11	45.8	11	42.3
Fiebre Origen Oscuro	8	33.3	11	42.3
Afectación de Mucosas	8	33.3	1	3.8
Manifestaciones Dermatológicas	5	20.8	0	0.0
Manifestaciones Reumatológicas	2	8.3	3	11.5

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 5: Hallazgos de Laboratorio en pacientes VIH según presencia de histoplasmosis confirmada. Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia.2004 -2007

Hallazgos de Laboratorio	Histoplasmosis Con		trol	
	N	%	N	%
Hemograma				
Anemia	24	100.0	26	100.0
Leucopenia	19	79.2	20	76.9
Trombocitopenia	16	66.7	15	57.7
Pancitopenia	13	54.2	12	46.2
Bioquímica				
Elevación DHL	22	91.7	19	73.1
Elevación FA	18	75.0	13	50.0
Elevación AST	18	75.0	11	42.3
Hiperbilirrubinemia	0	0.0	1	3.8
Otros				
Elevación PCR/VES	18	75.0	14	53.8
Hipoalbuminemia	23	95.8	23	88.5
Hiponatremia	23	95.8	22	84.6
Afectación Renal	5	20.8	1	3.8

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 6: Métodos diagnóstico para histoplasmosis en pacientes VIH. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.2004 – 2007.

Métodos diagnósticos	Histoplasmosis	
	N	%
Cultivo MO	13	54.2
Cultivo sangre periférica	9	37.5
Frotis MO	7	29.2
Examen Histológico	5	20.8
Frotis sangre periférica	4	16.7

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 7: Tipos de histoplasmosis en pacientes VIH. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.2004-2007.

Tipo de Histoplasmosis	Histoplasmosis	
	N	%
Histoplasmosis Sistémica	23	95.8
Histoplasmosis Pulmonar	1	4.2
Histoplasmosis Pulmonar Crónica	0	0.0

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 8: Enfermedad concomitante a histoplasmosis en pacientes VIH. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2004-2007.

Enfermedades N		%
Candidiasis	11	45.8%
Pneumocistosis	10	41.6%
Enfermedades virales (CMV)	2	8.3%
Malignidades	2	8.3%
Sepsis nosocomial	3	12.5%
Uncinariasis	1	4.2%
Enfermedades por Hongos (Criptococco)	1	4.2%
Tuberculosis	2	8.3%

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 9: Diagnóstico diferencial de los paciente VIH del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia cuyas muestras fueron negativas para histoplasmosis 2004-2007.

Enfermedad n		%
Tuberculosis miliar	7	26.9%
Observación por micosis sistémica	6	23.1%
Fiebre de origen oscuro	4	15.4%
Sarcoma de Kaposi	3	11.4%
Toxoplasmosis	2	7.7%
Pneumocistosis	2	7.7%
Endocarditis infecciosa	1	3.8%
Leucemia Linfocítica aguda	1	3.8%

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 10: Distribución de pacientes VIH con histoplasmosis confirmada según tratamiento indicado y evolución. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.2004 – 2007.

Tratamiento	Histoplasmosis Con		trol	
	N	%	N	%
Anfotericina				
Curación	0	0.0		
Fallecido	3	12.5	1	3.8
Anfotericina+Itraconazole				
Curación	15	62.5	5	19.2
Fallecido	3	12.5	0	0.0
Fluconazole				
Curación	2	8.3	0	0.0
Fallecido	0	0.0	0	0.0

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 11: Análisis univariado de factores asociados a infección con histoplasmosis en pacientes VIH. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.2004-2007.

Variable	Categoría	OR	IC95%	p
Sexo	Femenino	1.0	--	
	Masculino	0.9	0.2-5.0	0.63*
Edad (años)	Menor 35	1.0	--	--
	Mayor o igual a 35	0.7	0.2-2.2	0.53
Conteo CD4	Menos de 99	5.1	1.2-21.6	<0.05
	Mayor o igual a 100	1.0	--	--
Carga Viral	Menos de 1000	1.0	--	--
	De 1000 a 50000	0.9	0.1-12.9	0.93
	Más de 50000	6.5	0.6-64.3	0.11
Ocupación de riesgo	No A Riesgo	1.0	--	--
	A riesgo	1.6	0.4-6.0	0.42
Hallazgos Clínicos	Fatiga	2.6	0.4-5.0	0.27
	Fiebre	0.9	0.1-6.6	1.0*
	Hepatoesplenomegalia	2.7	0.7-9.7	0.10
	Disnea/tos	2.0	0.6-6.3	0.23
	Diarrea	9.2	2.4-35.5	<0.001
	Fiebre	1.4	0.4-4.2	0.57
	Adenopatías	--	--	--
	Fiebre Origen Oscuro	0.6	0.2-2.1	0.51
	Afectación de Mucosas	12.5	1.4-109.6	<0.001*
	Manifestaciones Dermatológicas	NC	--	--
	Manifestaciones Reumatológicas	0.7	0.1-4.6	0.7
Hallazgos de Laboratorio	Elevación DHL (≥ 600)	7.7	1.4-46.5	0.01
	Elevación PCR/VES	2.6	0.8-8.6	0.12
	Elevación AST	4.1	1.2-13.7	0.01
	Elevación FA	3.0	0.9-9.9	0.06
	Pancitopenia	1.4	0.4-4.2	0.57
	Anemia	NC	--	--
	Trombocitopenia	1.5	0.5-4.6	0.51
	Neutropenia	1.1	0.3-4.4	0.84
	Hiperbilirrubinemia	NC	--	--
	Hiponatremia	4.1	0.4-40.4	0.20
	Afectación Renal	6.6	0.7-61.1	0.06
	Hipoalbuminemia	3.0	0.3-31.0	0.34
Hallazgos Radiografía de Tórax	Infiltrado intersticial	0.7	0.2-2.6	0.30*
	Infiltrado Reticulonodular	3.2	0.5-18.1	0.18
	Hilios	0.5	0.1-3.0	0.44
	Ensanchamiento Mediastínico	NC	--	--
	Normal	0.5	0.1-2.2	0.38

* Test Exacto de Fisher.

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

Cuadro 12: Análisis multivariado de factores asociados a infección con histoplasmosis en pacientes VIH. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.2004-2007.

Variable	Categoría	OR	IC95%	P
Sexo	Femenino	1.0	--	
	Masculino	4.5	0.2-82.51	0.31
Edad (años)	Menor 35	1.0	--	--
	Mayor o igual a 35	1.2	0.1-10.2	0.88
Conteo CD4	Menos de 99	2.1	0.2-19.9	0.51
	Mayor o igual a 100	1.0	--	
Hallazgos Clínicos	Diarrea	9.2	1.7-49.1	<0.01
	Afectación de las mucosas	10.7	0.8-136.3	0.06
Hallazgos Laboratorio	Elevación AST	9.4	0.5-180.2	0.13
	Elevación FA	0.29	0.1-4.5	0.38
	Afectación Renal	5.1	0.3-91.3	0.26
	DHL menor a 600 UI	1.0	--	
	DHL mayor o igual a 600 UI	5.7	0.9-32.9	0.05

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Calderón Guardia

BIBLIOGRAFÍA:

1. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:1-19
2. Mandell, Bennett, Dolin. Principles and practices of infectious disease. In George S, Deepe JR. *Histoplasma capsulatum*. 6th ed. Livingtone: Elsevier, 2005: 1275-299
3. Hajjeh RA. Disseminated Histoplasmosis in Person Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl1):S108-10
4. Mckinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1195-203.
5. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical finding, diagnosis and treatment, and review of the literature, *Medicine (Baltimore)*1990;69:361-74
6. Lyon GM, Bravo AV, Espino A, Lindsley MD, Gutierrez RE, Rodriguez I, Corrella A, Carrillo F, McNeil MM, Warnock DW, Hajjeh RA. Histoplasmosis associated with exploring a bat – inhabited cave in Costa Rica, 1998 – 1999. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Apr; 70(4):438-42
7. Sarosi GA, Johnson PC. Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl 1):S60-7.
8. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 15;40(8):1199-202.
9. Goodwin Jr. RA, Shapiro JL, Thurman GH, et al. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:263-70.
10. Eidbo J, Sanchez RL, Tschen JA, Ellner KM. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Path.* 1993; 17:110-116.
11. Butt AA, Michaels S, Greer D, Clark R, Kissinger P, Martin DH. Serum LDL level as a clue to the diagnosis of histoplasmosis. *AIDS Read.* 2002 Jul;12(7):317-21
12. Corcoran GR, Al-Abdely H, Flanders CD, et al: Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997 May;24(5):942-4.
13. Akpek G, Lee SM, Gagnon DR, Cooley TP, Wright DG. Bone marrow aspiration, biopsy, and culture in the evaluation of HIV- infected patients for invasive mycobacteria and histoplasma infections
14. Ker CC, Hung CC, Huang SY, Chen MY, Hsieh SM, Lin CC, Chang SC, Luh KT. Comparison of bone marrow studies with blood culture for etiological diagnosis of disseminated mycobacterial and fungal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2002 Jun; 35(2):89-93.
15. Cloud JL, Bauman SK, Neary BP, Ludwin KG, Ashwood ER. Performance characteristics of a polyclonal enzyme immunoassay for the quantitation of Histoplasma antigen in human urine samples. *Am J Clin Pathol.* 2007; Jul (1):18-22
16. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2007; Oct 45(1):807-25.
17. Hot A, Schmulewitz L, Viard JP, Lortholary O. Fever of unknown origin in HIV/AIDS patients. *Infect Dis Clin N Am*, 2007; 21:1013-32
18. Miralles P, Moreno S, Perez-Tascón M, et al. Fever of uncertain origin in patients infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4):872-5.

¿Cómo predecir el éxito o fracaso del tratamiento antibiótico?

Qué es y para qué sirve la Farmacocinética-Farmacodinamia

Federico Nicola¹ y José María Casellas²

1. Laboratorio de Bacteriología, Micología y Parasitología, Dpto de Análisis Clínicos - CEMIC, C.A.B.A., Argentina
2. Asesor de microbiología. Laboratorio CIBIC, Rosario, Argentina



How to predict the success of antibacterial treatment? Which is the advantage for using the PK/PD parameters

Abstract

Presently when considering nosocomial severe infections the MIC for antibacterials (ATB) for the offender pathogen must be determined. The MIC value must be compared to break points (BP) from CLSI (USA) or EUCAST (Europe) and categorized as susceptible (S), intermediate (I) or resistant (R). S predicts probable successful clinical outcome while R predicts probable clinical failure. I results should be considered as dubious and is preferable not to use this ATB for therapy if other possibilities do exist. Due to the emergence of multi resistant strains or even pan-resistant ones new ATB have been used or new possibilities for old ATB have arisen and thereafter new ways to evaluate if an ATB could be therapeutically effective have been proposed. Thus PK/PD index were created which correlate effectively with clinical outcomes such as: C_{max}/MIC, % T/MIC and AUC_{c-t}/MIC for free drug (not protein bound). These parameters allow a) evaluation of therapeutic suggestions b) modification in determining the dose and intervals of administration c) determining possibilities of continuous infusion d) to select the best drug among those exhibiting susceptibility e) to modify treatments in conflictive patients (renal or liver failure) f) to evaluate the risk of selecting bacterial mutants and g) to determine or to modify ATB BP's.

Key words: antibacterials, PK/PD, clinical use

Palabras clave: antibacterianos, PK/PD, uso clínico

Hasta hace relativamente pocos años, ante una infección cualquiera bastaba con saber si el microorganismo causal era sensible o no a los antibacterianos (ATB) que pudieran utilizarse para el tratamiento. Esto se realizaba (y en gran medida aún hoy se sigue haciendo de esta manera) mediante pruebas *in vitro* relativamente sencillas que solemos denominar antibiograma, siendo en nuestro medio el método de difusión el más habitual. Sin embargo, el método de difusión, aunque está correlacionado por curvas de regresión (halo vs CIM) no proporciona el valor de la CIM. Podremos decir que el método de difusión es suficiente para

infecciones no complicadas, pero en pacientes graves (ej. en UCI) debe conocerse la CIM. No necesariamente los métodos automatizados son los más adecuados. Los métodos artesanales son el "gold standard", mientras que el método epsilométrico y la microdilución de lectura visual son también muy apropiados. En base a los resultados y mediante interpolación en tablas de interpretación de organizaciones destinadas a ese fin (CLSI, EUCAST, etc), clasificamos a las bacterias en sensibles, intermedias o resistentes. Los puntos que dividen cada categoría se denominan Puntos de Corte y su definición puede seguir diferentes

conceptos, lo que discutiremos más adelante. Por ahora mencionemos que el criterio más utilizado se basaba principalmente en relacionar la CIM del microorganismo con las concentraciones séricas alcanzadas en el ser humano por el antibacteriano, a las dosis usuales recomendadas. Si la CIM de un ATB frente a una bacteria es menor a las concentraciones séricas que logra el ATB, la bacteria es considerada sensible; por el contrario, si la CIM es mayor que dichas concentraciones séricas, la bacteria se considera resistente a ese ATB. La premisa detrás de esta categorización es muy simple: aquellos ATB para los que la bacteria es considerada resistente no deberían utilizarse para tratar infecciones por esa bacteria; aquellos ATB para los que es considerada sensible, sí. La categoría intermedia es algo más compleja en cuanto a su interpretación; en muchos centros de nuestro país se considera intermedio como resistente. Digamos en todo caso que los ATB dentro de esta categoría podrían usarse para tratar esa bacteria si pudiesen administrarse en dosis mayores a las usuales o si el ATB se concentra en el sitio de infección. Es recomendable, en

infecciones severas, no usar ATB con resultados intermedios. Hasta hace relativamente poco, para la casi totalidad de los casos se consideraba suficiente saber esta información.

Con el ulterior advenimiento de microorganismos multi-resistentes, para los que muchas veces no quedaban alternativas terapéuticas habituales (pan-resistentes), se empezó a requerir el uso de nuevos ATB o de nuevos usos de viejos ATB, en definitiva nuevos esquemas terapéuticos. Pronto quedó en evidencia que se necesitaban nuevas formas de evaluar si un ATB, o mejor dicho, un determinado esquema terapéutico, podría ser efectivo o no para un determinado microorganismo infectante. Surgen entonces los índices farmacocinéticos-farmacodinámicos (pK-pD). Con ellos se logra un acercamiento más íntimo a la interrelación bacteria-atb, principalmente relacionando concentraciones de dicho ATB alcanzadas en el ser humano (farmacocinética) y su acción sobre la bacteria (farmacodinamia). De los diversos índices pK-pD propuestos, los que preponderaron son los expuestos en la Tabla 1.

Tabla 1. Índices Farmacocinéticos-Farmacodinámicos más utilizados.

ÍNDICE	DESCRIPCIÓN	UTILIDAD	EJEMPLOS
C _{max} /CIM	Relaciona la concentración máxima que logra el antibiótico en el suero con la CIM de la bacteria infectante	Se lo considera un buen índice para antibióticos concentración dependientes	C _{max} /CIM > 8-10 predice éxito terapéutico con aminoglucósidos
%T>CIM	Es el porcentaje del tiempo entre dosis en que la concentración sérica del antibiótico es superior a la CIM del microorganismo	Parámetro más útil para aquellos antibióticos considerados tiempo dependientes	%T>CIM > 40% predice éxito terapéutico para penicilinas frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i>
AUC _{c-t} /CIM	Es la relación entre el área bajo la curva de concentración del antibiótico en el tiempo (24 hs) y la CIM de la bacteria	A este parámetro se lo considera útil tanto para antibióticos concentración dependientes como para aquellos con propiedades intermedias entre tiempo y concentración-dependientes (ej: azitromicina)	AUC _{c-t} /CIM > 125 predice éxito terapéutico con quinolonas

Desde su surgimiento, estos índices han sido utilizados para distintos objetivos, algunos de los

cuales se citan en la Tabla 2.

Tabla 2. Utilidades de los índices Farmacocinéticos-Farmacodinámicos

Evaluar esquemas terapéuticos.
Avalar cambios en formas de dosificación (dosis y/o intervalos de administración). Posibilidad de infusión continua del ATB
Seleccionar mejor droga para el tratamiento de una infección.
Evaluar el esquema terapéutico en pacientes individuales.
Evaluar riesgo de selección de mutantes resistentes.
Determinar o modificar puntos de corte de sensibilidad / resistencia en las pruebas de sensibilidad a los ATB.

Como dijimos, el surgimiento mismo de los índices pK-pD estuvo motivado por la necesidad de encontrar una mejor manera de evaluar los esquemas terapéuticos. Así, mediante ensayos en modelos animales y en estudios clínicos se determinaron cuales eran los mejores índices para evaluar un esquema terapéutico y qué valores de dicho índice predicen una respuesta favorable al utilizar dicho esquema. En forma similar se los ha utilizado para re-valorar un ATB que pudiera administrarse en diferentes formas, es decir ante modificaciones en su dosificación, ya sea mayores dosis, mayores intervalos entre éstas, duración de la infusión, etc.

Con el mismo criterio se ha utilizado los índices pK-pD para comparar diferentes ATB y elegir aquel con mayores posibilidades de lograr el éxito terapéutico, incluso ante casos particulares de pacientes individuales.

Una utilidad conceptualmente diferente es la de establecer los propios puntos de corte de sensibilidad/resistencia de los ATB. Básicamente, si para un determinado ATB conocemos el esquema terapéutico sugerido/usual y las concentraciones séricas que con éste se alcanzan, y se conoce

además el parámetro pK-pD que predice éxito terapéutico, se puede determinar la CIM del ATB frente a la bacteria infectante si este parámetro puede o no alcanzarse con ese esquema terapéutico.

Ejemplo de definición del punto de corte de sensibilidad por parámetros pK-pD

ATB: Cefepima

Esquema terapéutico: 1 g/8 hs

Parámetro pK-pD que predice éxito terapéutico:
%T>CIM > 35-40%

Tiempo equivalente al 37,5% del intervalo entre dosis: 3 hs

Concentración media de cefepima a las 3 hs: 4 mg/l

Punto de corte de Sensibilidad para cefepima:
Sensible CIM \leq 4 mg/l

Es momento de introducir otro concepto muy utilizado en este tema que es la denominada "probabilidad de lograr el éxito terapéutico", conocido como PTA por sus siglas en inglés

(*probability of target attainment*). Este concepto tiene en cuenta las variaciones inter-individuos en cuanto a la diversidad de curvas Concentración vs Tiempo que se logran ante una misma dosis de ATB y por ende en los valores pK que se utilizan en los índices pK-pD (es decir la variabilidad en Cmax, el AUCc-t y las concentraciones a diferentes tiempos entre dosis). Entonces, se puede calcular la probabilidad de que en una población heterogénea de individuos se alcance el índice pK-pD para cada esquema terapéutico. Esta probabilidad (PTA) se expresa en porcentual, que justamente expresa el porcentaje de individuos que alcanzarían el objetivo requerido para el éxito terapéutico con un esquema en particular. Aunque no está definido categóricamente, se suele considerar que la PTA debe ser mayor al 90% para que un esquema terapéutico sea aceptable. Realizar los cálculos requeridos para obtener estos parámetros no es tarea sencilla, requiriéndose sofisticados programas de computación siendo la simulación de Monte Carlo la más difundida para este fin.

Este programa permite “simular” las concentraciones de ATB que se obtendrían a diferentes tiempos en una población enorme de individuos, típicamente 5.000-10.000, para un esquema terapéutico dado; y en unas pocas horas!!. Por supuesto, además se pueden hacer simulaciones con diversas dosificaciones, por ejemplo: administrar X gr/8hs o X gr/12 hs o Y gr/8 hs, o Z gr en infusión de 30 min. o de 3 horas, etc. Se pueden especificar ciertas variables de importancia tales como el peso del individuo, la constante de eliminación del antibiótico, el porcentaje de unión a proteínas, etc. Y no solo eso, el programa también permite que, introduciendo datos de la distribución de las CIMs de diferentes bacterias, se calcule directamente los PTA que se obtendrían. Por ende, el potencial de este tipo de programas es realmente asombroso y su uso sumamente tentador.

No obstante, planteemos también las limitaciones de tales simulaciones. Para empezar, al utilizarlo se deben establecer un número importante de parámetros que se asumen como no variables cuando en realidad sí lo son, como el peso de los

individuos, *clearance*, etc. También se suele asumir que el ATB administrado sigue un comportamiento de distribución monocompartimental, una simplificación que puede estar muy alejada de la realidad en ciertas situaciones. Aún más importante, resulta el hecho de que la gran mayoría de datos que se ingresan en el sistema para realizar una simulación de Monte Carlo son obtenidos a partir de estudios *in vitro*, voluntarios sanos o modelos animales, con muy pocos y limitados datos provenientes de estudios clínicos. Es muy posible entonces que no queden fielmente representados los posibles resultados a obtener en situaciones con pacientes reales, siempre mucho más heterogéneos y complejos. Además, se sigue privilegiando la comparación de la CIM con concentraciones séricas y no con aquellas que efectivamente logra el antibiótico en los diferentes tejidos donde esté establecida la infección. Por último, según la opinión de algunos expertos en el área, la simulación de Monte Carlo funciona muy bien bajo premisas que no siempre son cumplidas en la práctica clínica; en particular, no funciona muy bien para variables biológicas no lineales como pueden ser las infecciones bacterianas. Así, efectos que muchas veces pueden ser sutiles y no influyentes, otras veces pueden ser determinantes importantes en la evolución de un proceso biológico como una infección. Solo para mencionar algunos, conocidos pero difíciles de mensurar, tenemos efectos biológicos del individuo, como la acción de anticuerpos y leucocitos; o parámetros farmacodinámicos tales como el efecto post-antibiótico, el efecto sub-CIM o **el efecto inóculo**.

Se pueden encontrar argumentaciones a favor y en contra del peso que pueden tener estas variables en la práctica clínica. Lo que resulta llamativo entonces es el valor de peso casi absoluto con que se ha venido utilizando a las simulaciones de Monte Carlo, sin evidencia directa que avalen ciertas conclusiones, las que claramente pueden ser cuestionadas. Ejemplos notorios de esto son las modificaciones propuestas y llevadas a cabo en los puntos de corte de cefalosporinas y carbapenemes por parte del CLSI. En estos casos se modificaron los puntos de corte siguiendo un criterio mayoritariamente basado en pK-pD,

independizándose de la presencia de mecanismos de resistencia que pudiera tener la bacteria (ej: BLEEs o carbapenemasas) y para los que existe sobrada información científica sobre el fracaso terapéutico en tales circunstancias. La importancia epidemiológica que tiene determinar la presencia de ciertos mecanismos de resistencia emergentes también es un argumento en contra de la consideración cuasi-única de parámetros pK-pD con este fin.

Recién en años actuales, y como una consecuencia directa de las modificaciones en los puntos de corte

llevadas a cabo por el CLSI, es que se ha comenzado a tener una visión crítica respecto al proceso seguido por tales organizaciones para definir los puntos de corte. Recientemente, varios grupos de microbiólogos, entre los que podemos citar a Jenkins y col. o Schreckenberger y col., han expuesto varios aspectos en los que consideran existen claras deficiencias en lo que respecta a la definición de puntos de corte. En la Tabla 3 se mencionan los principales puntos considerados como falencias.

Tabla 3. Deficiencias en el establecimiento de puntos de corte por parte de los organismos con competencia al respecto.

Se basan en criterios no homogéneos, aún dentro de un mismo organismo.
Existen diversas organizaciones que establecen sus propios puntos de corte, aún en una misma área de influencia.
Los esquemas terapéuticos presentan importantes variaciones en diferentes países o incluso instituciones de un mismo país o región.
La forma en que se presenta la información por parte de tales organizaciones suele ser demasiado compleja para su fácil seguimiento por parte de los microbiólogos clínicos.
Las sugerencias de tales organizaciones son cada vez más consideradas como mandatos y no como recomendaciones.

Podemos mencionar algunos ejemplos para exponer brevemente estos conceptos. El EUCAST suele seguir un criterio epidemiológico para establecer los puntos de corte, basado en la distribución de CIMs de cepas "salvajes" o *wild type* (sin mecanismos de resistencia) y la de aquellas en las que sí hay mecanismos de resistencia asociados con fallas terapéuticas (punto de vista clínico). Por su parte, el CLSI ha seguido otros criterios en la definición de puntos de corte, basados en complejos algoritmos delineados en el documento *Development of In Vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters* del mismo organismo. Ambas instituciones se encuentran en un proceso dinámico

en el cual se están re-evaluando dichos puntos de corte según los conceptos de pK-pD actuales. Para algunos ATB ya se han modificado puntos de corte según este criterio mientras que para muchos otros esto no ha sucedido, planteando una situación asimétrica.

Tal como vimos, el esquema terapéutico empleado tiene enorme injerencia en la PTA y por ende también en el punto de corte de sensibilidad cuando se usa este criterio para su definición. Retomando el ejemplo antes citado, planteamos que para cefepima, administrada en una dosis de 1 gr/8 hs el punto de corte es de 4 mg/l. No obstante, otro esquema terapéutico utilizado para este ATB es de

1 g/12 hs, siendo entonces que el punto de corte para el mismo sería de 1 mg/l (ya que esa sería la concentración que se logra a las 4,5 hs = 37,5% del intervalo entre dosis). Entonces, se plantea una situación donde para un aislamiento único cuya CIM a cefepima sea por ejemplo de 2 mg/l, podría ser considerado como sensible según la definición con el esquema de 1 g/8hs y como No-sensible para el esquema de 1 g/ 12 hs. De hecho, cefepima también puede administrarse a 2 g /12 h y el punto de corte razonable sería entonces de 2 mg/l.

Si bien esta variabilidad nos puede parecer una inconsistencia a primera vista, tiene mucho más que ver con la realidad observable en la práctica. Por ende, es imprescindible **tener presente bajo qué esquema terapéutico se han propuesto los puntos de corte y si es o se correlaciona con la realidad en nuestro país, área, hospital o incluso frente a un paciente individual.**

La definición de si una bacteria es sensible o no lo es para un ATB dado es cada vez más compleja y, además, cada vez hay más situaciones en donde esa simple categorización no es suficiente para guiar un tratamiento ATB. Dadas estas características, puede ser muy difícil, poco reproducible e incluso a veces peligroso, definir si un aislamiento es sensible o no a un ATB. Claros ejemplos de esto los podemos encontrar en infecciones severas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*. En el primer caso, con frecuencia creciente aislamientos de *P. aeruginosa* presentan CIMs para los ATB beta-lactámicos anti-pseudomonales (los más plausibles de ser utilizados) muy próximos a los puntos de corte de sensibilidad. Entonces, en diferentes pruebas de sensibilidad obtendremos resultados inconsistentes entre sí: un aislamiento, para el mismo ATB, a veces será sensible, otras intermedio y otras resistente. Por su parte, para *S. aureus* meticilino-resistente se ha planteado que la respuesta clínica puede ser diferente si el aislado presenta una CIM a vancomicina de 1 mg/l o de 2 mg/l, ambos valores dentro de la categoría de sensibilidad para CLSI (para EUCAST es sensible 1 mg/l) Cabe plantearnos entonces que las limitaciones técnicas actuales en la determinación de la CIM (error de \pm

una dilución) no cumplen con posibles requerimientos de impacto clínico. Esta limitación siempre será mayor para metodologías de extrapolación como lo son el método de difusión, y también el epsilométrico e incluso algunos métodos automatizados (ya que no cubren la totalidad de concentraciones de aplicación).

Ante tantas variables y consideraciones posibles en este tema, quedémonos con algunas certezas, planteando los siguientes objetivos a lograr en el futuro:

- ✓ Que un número creciente de laboratorios cuenten con la posibilidad de determinar rutinariamente la CIM.
- ✓ Que las metodologías para determinar dichas CIMs sean más confiables y reproducibles.
- ✓ Que tanto microbiólogos como infectólogos reconozcan la importancia del efecto inóculo tanto en las pruebas de sensibilidad como en el tratamiento de las infecciones (ej. infecciones de piel y partes blandas por CAMRSA).
- ✓ Que los laboratorios informen los valores de CIM obtenidos y no la simple interpretación de categoría que le correspondiese.
- ✓ Que la información generada por el laboratorio sea obtenida y transmitida a los efectores terapéuticos en forma más rápida y consistente.
- ✓ Que se cuente con infectólogos y microbiólogos capacitados en la interpretación y aplicación práctica de los parámetros pK-pD para la terapéutica de los pacientes.
- ✓ Que se desarrollen programas de computación que sirvan de nexo entre los datos generados en el laboratorio con el departamento de farmacia y los diferentes servicios médicos del hospital.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

- Andes D, Craig WA. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11 Suppl 6: 10-7.
- Beltran C. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infect.* 2004; 21 (Supl 1): S39-S44.
- Casellas JM y Quinteros M.A Latin America “point de vue” on the epidemiology, control and treatment options in infections caused by extended spectrum beta-lactamase producers. 2007. En *Antimicrobial resistance in bacteria*. Amábile Cuevas Ed. Horizon Bioscience, UK. Pp-99-122.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters. Approved guideline, 3rd ed. CLSI publication M23-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS- Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic–pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 621–628.
- Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, Rotschafer JC. What Do We Really Know About Antibiotic Pharmacodynamics? *Pharmacother.* 2001; 21(11s):302s-318s.
- Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(6):1119-25.
- Jenkins SG, Jerris RC. Critical Assessment of Issues Applicable to Development of Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(9): S5–S10.
- Livermore DM, Winstanley TG, Shannon MP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48:87–102.
- Mac Gowan AP, Wise R. Establishing MIC breakpoints and the interpretation of *in vitro* susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48(Suppl 1): S17-S18.
- Mouton JW, Brown DFJ, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M y col. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoint: the EUCAST approach. *Clin Microbiol and Infection.* 2011;18: E37-E45
- Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Antibiotic Kinetics and Dynamics for the Clinician. *Med Clin North Am.* 1995; 79(3):477-95.
- Paterson DL, Ko W, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL. Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum b-Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(6): 2206–2212.
- Quintiliani R Sr, Quintiliani R Jr. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for Critical Care Clinicians. *Crit Care Clin.* 2008; 24: 335–348.
- Roberts JA, Joint GM, Choi GYS, Gomersall CD y Lipman J. How to optimize antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualized dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J of Antimicrob Agents.* 2012;39: 187-192
- Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:S35–S39.
- Schreckenberger PC, Binnicker MJ. Optimizing Antimicrobial Susceptibility Test Reporting. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(9): S15–S19.
- Soriano-García F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(7): 461–466.
- Stevens DL. The Role of Vancomycin in the Treatment Paradigm. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:S51–S57.
- Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3548-54.
- Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, Citton R, D’Inzeo T, Fadda G, Cauda R, Spanu T. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(6): 1987-1994.
- Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW, Cars O, Craing WA, Andes D. y col. Protein binding: Do we ever learn?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(7): 3067-3074.

TRABAJOS ORIGINALES

Transmisión vertical de hepatitis B en un hospital de Guatemala.

Sabrina Navas¹, Julio Juárez², Ana María Gramajo³, Vivian Matta⁴ y Carlos Mejía⁵

1. Química Bióloga de la Clínica de Enfermedades Infecciosas
2. Jefe de pediatría de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt
3. Pediatra de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt
4. Directora de post- grado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala
5. Director de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

mailto:mejia_villatoro@hotmail.com

Vertical transmission of hepatitis B in a Guatemala hospital

Abstract

Introduction: Since children product of mothers HBsAg carriers, have a risk of 85% to become infected, during the perinatal period, the screening programs for detection in pregnant women, during prenatal care or at the time of delivery, represents an opportunity to use preventive measures, with vaccines administered early after birth, were implemented at Roosevelt Hospital, in Guatemala. **Objective:** Establish the definitive diagnosis of Hepatitis B in HBsAg in pregnant women, and to determine the efficacy of early access to vaccines in the exposed neonates. **Methods:** We included all detected HBsAg positive mothers, during the screening in the emergency room in obstetrics wards and in the antennal care clinic, from August 2006 to December of 2011. We review all the files to know the type of measures for diagnosis and monitoring of mothers, and the impact obtained by the early implementation of the first dose of HBV vaccine, in the first 12-24 hours of birth, and the status of infection, at the end of 12 months of follow up serological markers for. The data were analyzed, after having generated a database in Microsoft Office Excel 2007. **Results:** All detected-positive women for Antigen of surface (HBsAg), antibodies against the core total (anti-HBc) and antibodies against the Antigen and (anti-HBe) were included in the study; in all the result of Antigen (HBeAg) was negative, so were considered asymptomatic with low degree of replication carriers. The effectiveness of prophylaxis in infants was > 10 IU/l 25 of 26 children (96.2%) included in this study, and 0% of perinatal HBV transmission, at month 12. **Conclusions:** All the detected HBsAg positive women included in this study were referred for care, to the Ambulatory care, in the clinic. The effectiveness of prophylaxis administered in children of mothers HBsAg carriers during the neonatal period was 100%, although response was achieved by antibodies Anti.HBs > 10 UI, in the 96.2%.

Key words: vertical transmission, surface antigen, prophylaxis during the neonatal period.

Palabras clave: Transmisión vertical, antígeno de superficie, profilaxis durante el periodo neonatal.

Introducción

Se estima que el 40% de la población del mundo ha tenido contacto con el virus de la hepatitis B, además cabe hacer notar que alrededor de un millón de personas mueren por el VHB cada año. La infección por el VHB es actualmente la décima causa de muerte en todo el mundo, debido fundamentalmente al desarrollo de cirrosis y sus complicaciones y de hepatocarcinoma.¹⁻²

En Guatemala no existen estudios a gran escala sobre hepatitis B, pero existen diversas investigaciones en poblaciones específicas. En los años 70 y 80 fue identificada un área de alta prevalencia en algunas aldeas del departamento de Zacapa, en donde se encontró un número importante de casos de hepatocarcinoma asociado a hepatitis B³.

En la población prenatal del hospital Roosevelt en tres grupos evaluados: 1990 (200), 1995 (500) y en 1998 (550) no se encontró portadoras de HBsAg pero sí una evidencia del 3.7% de infección pasada a través del Anti HBcIgG^{4,5}.

Otras poblaciones donde se ha estudiado hepatitis B en el país se han encontrado un 4% de portadores de HBsAg en pacientes politransfundidos de un total de 200 pacientes evaluados en 1991¹⁴. En médicos y estudiantes de medicina del Hospital Roosevelt en 1995 se encontró un 0.8% de portadores, el 6% evidenció infección pasada⁶⁻⁷.

Actualmente, en la emergencia de maternidad (EMA) del Hospital Roosevelt y en la clínica de control prenatal, ubicadas en ciudad de Guatemala, se inició en agosto del 2006 y enero del 2002, un programa de tamizaje, en el cual a todas las mujeres que ingresan por dicho servicio, se les realiza la prueba para hepatitis B (HBsAg) con el objetivo de prevenir la transmisión vertical. El mismo servicio se presta en la consulta externa de maternidad, en donde la prevalencia encontrada, ha sido de 0.12 a 0.20%, detectándose un promedio de 32 pacientes HBsAg por año⁸.

Sin embargo, se evidenció que las pacientes no asistían a su cita de control y/o tampoco llevaban a

sus hijos al mismo, por lo que las pacientes debieron ser localizadas para establecer su diagnóstico definitivo y la eficacia de la profilaxis en los niños.

En el presente estudio, se realizó el diagnóstico definitivo de la infección por hepatitis B en las mujeres detectadas positivas para el HBsAg en la emergencia de la maternidad del Hospital Roosevelt y Consulta Prenatal, durante el período de agosto del 2006 a diciembre del 2011 y se evaluó la eficacia de la profilaxis con vacunas para hepatitis B, iniciadas desde el momento del post parto inmediato, en los neonatos nacidos de madres HBsAg positivas.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, en el cual se revisó la base de datos del proyecto de la prevención de la transmisión vertical, de pacientes detectadas en consulta externa y en la emergencia de maternidad del Hospital Roosevelt para identificar a las mujeres que fueron positivas para el tamizaje de HBsAg durante el período de agosto del 2006 a diciembre del 2011; así mismo se revisó los expedientes de todas las pacientes y sus recién nacidos para establecer la regularidad o ausencia a sus citas en la consulta externa de la clínica de enfermedades infecciosas tanto de la madre como del niño.

Se procedió a la localización por vía telefónica de todas aquellas mujeres que no asistieron a su seguimiento o que solamente lo hicieron de manera parcial al igual que sus hijos, para citarlos y realizar a las mujeres los marcadores de hepatitis B: antígeno de superficie (HBsAg), anti core total (anti-HBc) antígeno e (anti-HBe) y anticuerpos contra el antígeno e (anti-HBe) y a los niños antígeno de superficie (HBsAg), anti core total (anti-HBc) y cuantificación de anticuerpos contra antígeno de superficie (anti-HBs). Se calcularon los porcentajes de cada marcador y la eficacia de la profilaxis en los neonatos, quienes reciben desde las primeras 12-24 horas de vida, la primera dosis de vacuna de hepatitis B, integrándose luego al esquema de

vacunación oficial del país, que incluye la vacunación de hepatitis B a partir del segundo mes de vida., en una forma de vacuna pentavalente.

Para el tamizaje se utilizó la prueba rápida Determine ® HBsAg, cuyo principio es la inmunocromatografía. Es un ensayo cualitativo para la detección indirecta de antígenos de la hepatitis B, cuya interpretación es de lectura visual, y puede ser utilizada en suero, plasma y sangre completa. Mientras que las pruebas que se realizaron de HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe y anti-HBs fueron realizadas por el método de electroquimioluminiscencia el cual utiliza la capacidad del rutenio para emitir luz; cuando la luz es producida por una reacción química se le denomina quimioluminiscencia y si esta reacción es iniciada por una estimulación eléctrica de las moléculas se le denomina electroquimioluminiscencia (ECL). Todo el procedimiento se realiza en el sistema Elecsys® de la casa comercial ROCHE.

Resultados

En Guatemala, la infección por el VHB no es de alta prevalencia en comparación con otros países; sin embargo, es la causa de numerosos casos de hepatitis viral aguda, crónica e incluso de defunciones. Con la introducción de las medidas profilácticas aplicada a los neonatos hijos de madre positiva para VHB se logra disminuir el riesgo de contraer la infección, por lo cual se hacen necesarios estudios de marcadores serológicos para el VHB en las madres que puedan correlacionarse con la eficacia de la profilaxis en los niños. En la población tamizada la prevalencia anual de portadoras de HBsAg, ha sido: 0.12%.

Como se muestra en la tabla 1, para la emergencia de la maternidad fueron detectadas positivas al antígeno de superficie un total de 115 mujeres durante el periodo descrito, de un total de 92321 tamizajes realizados; mientras que en la consulta prenatal de un total de 15426 mujeres tamizadas se detectó a 13 positivas para dicho marcador.

Tabla 1. Mujeres tamizadas y detectadas positivas para el antígeno de superficie en la Emergencia de Maternidad y Consulta Prenatal del Hospital Roosevelt

PERIODO DE TAMIZAJE	EMA		PN	
	TAMIZADAS	DETECTADAS	TAMIZADAS	DETECTADAS
2006-2009	61636	76	11247	9
2010	16005	24	2948	3
2011	14680	15	1231	1
TOTAL	92321	115	15426	13

Fuente: Proyecto de Prevención de la Transmisión Vertical, Emergencia de Maternidad Hospital Roosevelt

EMA mujeres embarazadas o en labor de parto detectadas positivas para el HBsAg; PN mujeres detectadas positivas en la consulta externa de maternidad en el HR.

El total de pacientes detectadas positivas para HBsAg en la emergencia de maternidad durante el período de agosto 2006 a enero 2011 fue de 115,

de las cuales se pudo localizar a 32 cuyo hijo nació en el Hospital Roosevelt; se localizó también a 10 mujeres que tuvieron aborto y 11 que fueron

tamizadas durante su asistencia por problemas ginecológicos; los últimos dos grupos no fueron incluidos en este estudio. De la consulta externa de maternidad (control prenatal) fue posible localizar e incluir en este estudio a 6 mujeres de un total 13 detectadas positivas para HBsAg durante el mismo período que el grupo anterior.

La tabla 2 muestra que de un total de 115 mujeres detectadas positivas para el HBsAg fue posible la localización del 46% dentro de las cuales se encuentran 32 madres cuyos hijos nacieron en el Hospital Roosevelt.

Tabla 2. Mujeres detectadas positivas para el antígeno de superficie en la Emergencia de Maternidad y Consulta Prenatal del Hospital Roosevelt y localizadas

SERVICIO	PERIODO			TOTAL
	2006-2009	2010	2011	
EMA	20	6	6	32
AB	4	4	2	10
GINE	5	4	2	11
PN	2	3	1	6

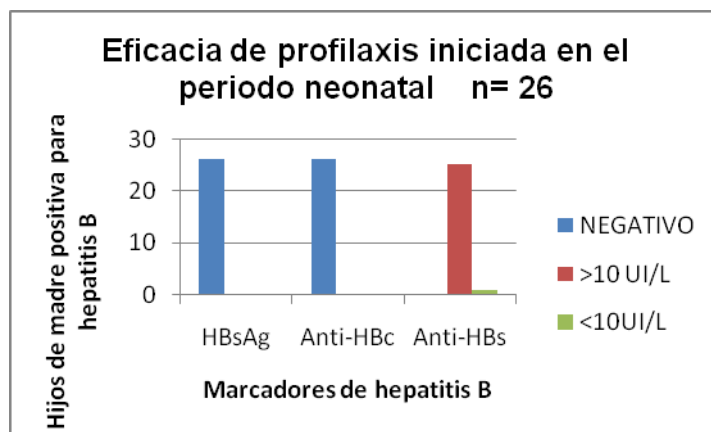
Fuente: Proyecto de Prevención de la Transmisión Vertical, Emergencia de Maternidad Hospital Roosevelt

EMA mujeres embarazadas o en labor de parto detectadas positivas para el HBsAg cuyo hijo nació en el HR; AB mujeres embarazadas tamizadas pero tuvieron aborto; GINE mujeres que acudieron a la emergencia de maternidad por problemas ginecológicos –no embarazadas-; PN mujeres detectadas positivas en la consulta externa de maternidad en el HR.

No fue posible localizar al total de las 115 mujeres detectadas positivas para HBsAg por desactualización de número telefónico y/o ausencia de dirección domiciliar completa, razón por la cual no fue posible incluirlos en el estudio. Todos los niños, hijos de madre detectada positiva para el antígeno de superficie cuya localización y participación en este estudio fue posible, 26 en total, participaron también, a excepción de los 6 localizados del 2011 ya que no ha pasado suficiente tiempo para que sea probada la eficacia de la profilaxis en ellos.

Respecto al estadio de la infección, a todas las muestras de las mujeres localizadas se les realizó la prueba para detectar HBsAg, partiendo de dicha prueba para establecer el estadio de la infección. Se encontró un 100% de positividad para HBsAg, anti-HBc y anti-HBe, en tanto que en ninguna de ellas se encontró positividad para el HBeAg clasificando al 100% de las mujeres, a través de los resultados de los marcadores, como portadoras crónicas de HBsAg.

Figura 1. Eficacia de la profilaxis para hepatitis B iniciada durante el período neonatal en hijos de madres portadoras del antígeno de superficie nacidos en el Hospital Roosevelt, medida a los 12-20 meses



Fuente: Proyecto de Prevención de la Transmisión Vertical, Emergencia de Maternidad Hospital Roosevelt

100% de negatividad para HBsAg; 100% de negatividad para anti-HBc; 96.2% de valores mayores a 10UI/L de anti-HBs; 3.8% de valores menores a 10UI/L de anti-HBs.

En las muestras séricas obtenidas de los hijos de madres positivas al HBsAg, nacidos en el Hospital Roosevelt se realizó la determinación del HBsAg (fig. 1) donde se obtuvo un 100% de negatividad para dicho marcador, al igual que para anti-HBc. Mientras que la determinación de anti-HBs mostró que en el 96.2%²⁵ de los casos en los que se administró profilaxis a los neonatos, los títulos de anti-HBs fueron superiores a 10 UI/L.

Discusión de resultados

En Guatemala no hay estudios previos que reporten resultados sobre la transmisión perinatal de hepatitis B, en mujeres detectadas durante el embarazo o en trabajo de parto. El haber evitado la transmisión en el 100% de los niños expuestos a virus de hepatitis B durante el periodo neonatal, con la aplicación de vacunación temprana contra el VHB, respalda la importancia del tamizaje rutinario de la VHB, para brindar acceso oportuno a la prevención a los neonatos expuestos.

Respecto a la transmisión perinatal, los resultados obtenidos en este trabajo son diferentes a los reportados en un estudio realizado en Cuba por

Bello, M. *et al* en 2002, donde se encontró un 5.7% de positividad al HBsAg en los niños de madres con un 100% de positividad para dicho marcador⁹. En países donde se han realizado estudios similares se encontró que el 4% de los niños fue positivo al HBsAg después de terminar el esquema de vacunación, como es el caso de EE.UU.¹⁰, mientras que en China se han encontrado valores hasta del 94.7% de positividad para el mismo marcador a los 9 meses de edad, lo cual probablemente está relacionado con el hecho de no haber encontrado ninguna paciente con alta replicación viral, que se evidenciara por la presencia de HBeAg o pruebas moleculares como la determinación de la carga viral en niveles elevados¹¹.

La diferencia de los resultados obtenidos en este estudio en comparación con los reportados en otros países podría deberse al estadio de la infección de la madre durante el embarazo y en el momento del parto. Aunque en este estudio, el estadio en las madres se estableció al menos un año después del nacimiento de los niños, es relevante el hecho de que presentan hepatitis B crónica con HBeAg negativo y anti-HBe positivo. La posibilidad de transmisión vertical de una madre HBsAg positivo que también es HBeAg positivo se ubica en el 90%,

mientras que si presenta el anti-HBe positivo dicha posibilidad es del 10%¹².

Aunque no es posible asegurar a través de esta investigación si el hecho de que el HBeAg sea negativo es la razón por la cual la profilaxis en los neonatos funcionó adecuadamente, ya que no se conoce como se encontraba dicho marcador durante el embarazo y/o al momento del nacimiento del niño, lo cierto es que los datos obtenidos nos indican que la infección detectada en estos casos no era de adquisición reciente (todos fueron Anti-HBcIgM negativo). Es sabido que la prevalencia de HBeAg negativo en pacientes positivos al HBsAg varía de acuerdo a la región del mundo y el genotipo del VHB^{13,14}.

Sin embargo, el hecho de que ninguna madre recibió tratamiento durante el embarazo ni después del parto, que las pruebas en ellas fueron realizadas al menos un año después de dar a luz obteniendo resultados negativos para el HBeAg, sumado a las medidas profilácticas aplicadas en los neonatos (todos fueron bañados inmediatamente después de su nacimiento y recibieron una primera dosis de la vacuna contra el VHB antes de las primeras 12 horas de vida) y la evidencia de que en el 100% de los niños el anti-HBcIgG medido a los 12-20 meses de vida, fuese negativo –lo cual es indicador de que ninguno de los niños estuvo expuesto al VHB–, sugiere que estos niños tuvieron bajo riesgo de ser infectados con el VHB por transmisión vertical.

Además los niños tuvieron la ventaja de recibir tres dosis más de la vacuna a los 2, 4 y 6 meses dentro del esquema obligatorio del sistema de vacunación en el país. Lo anterior es la razón por la cual los títulos de anticuerpos contra el HBsAg pueden ser medidos a partir de los 9 meses de edad evidenciando para ese momento si hay o no inmunidad contra el VHB; en este estudio los títulos Anti-HBs fueron medidos a partir de los 12 meses de edad. Si no hay formación de anticuerpos contra el HBsAg como sucedió en el 5.6% de los niños que participaron en este estudio, el paso a seguir es una repetición del esquema de vacunación completa. Si aún así no hay formación de anticuerpos podría ser

el caso de los llamados no respondedores, los cuales corresponden al 1% del total de individuos vacunados que no responden a la inmunización^{15,16}.

Los resultados de la eficacia de la profilaxis obtenidos en este estudio son del 94.4%, similares a los reportados en Cuba por Díaz *et al.*, aplicando únicamente la vacuna, quienes demostraron que el 96,1 % de los hijos de madres positivas al HBsAg estaban protegidos por niveles de anticuerpos favorables¹⁷. Los resultados de otros estudios en los que se ha realizado la determinación de títulos protectores a los 9 meses de edad en los hijos de madres positivas al HBsAg, han reportado que 91.4% tenían títulos protectores (>10 UI/L) en ese momento, otros reportaron que un 100% de los hijos de madres positivas presentaba anticuerpos protectores a los 6 meses de edad mientras que otro reporte revela que el 95 % presentaba seroprotección después de la primera dosis de refuerzo¹⁸⁻²⁰.

Muchos países aplican una vacuna recombinante contra el VHB a los hijos de madres positivas al HBsAg en el momento del nacimiento, junto a la administración de la gammaglobulina específica anti-VHB y en los meses siguientes se continúa un esquema de vacunación adecuado. Se sabe que la administración de la gammaglobulina junto a una primera dosis dentro de las primeras 12 horas de vida representa un éxito en el 95% de los casos, mientras que la administración únicamente de la vacuna lo logra entre el 75 al 90%. En los niños de este estudio, a diferencia de otros países, se administró únicamente la vacuna recombinante contra el VHB cuya seroprotección puede durar por más de 10 años. Los datos disponibles se basan en un seguimiento no mayor de 15 años²¹.

Los niños de este estudio recibieron únicamente la vacuna, en cuatro momentos: durante las primeras doce horas después de su nacimiento, con el esquema de vacunación, que todo niño independientemente del estado de la madre recibe, a los 2, 4 y 6 meses. En casos de riesgo de transmisión vertical, aunque la vacuna recibida con el esquema obligatorio de vacunación es de beneficio, la primera, aplicada dentro de las

primeras 12 horas de vida es la que establece la diferencia. Si la vacuna es aplicada más de cuatro veces, no causa daño alguno, a excepción de pocos casos en los que se han presentado reacciones secundarias severas, pero tampoco aumenta la inmunidad^{15,16,22}.

Conclusión La transmisión perinatal de virus de la hepatitis B fue del 0% en esta población de neonatos, expuestos a madres portadoras del VHB que presentaban evidencia de baja replicación viral, con una tasa de respuesta adecuada de anticuerpos protectores del 96.2%, por lo que se recomienda

continuar con el programa de detección de madres portadoras del HBsAg en el cuidado prenatal y en las pacientes que no han accedido a cuidado prenatal, en el momento de asistir a los servicios de emergencia de maternidad.

Se agradece de manera muy especial al personal de la emergencia de maternidad y consulta prenatal, así como al de las áreas de laboratorio, farmacia, trabajo social, recepción, archivo y al personal médico de adultos y de pediatría cuya dedicación, colaboración y apertura al trabajo multidisciplinario se ven reflejadas en esta investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. Mauss. S. *et al.* Hepatology: A clinical textbook. Alemania: Flying Publisher, 2009. 501p. (p.25-151).
2. Division of Gastroenterology. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver int* 2009;29:133.
3. Morales, J. Carcinoma Hepatocelular primario en familias de la Aldea La Espinilla, Zacapa. *Rev Col Med* 1988;35:56-57.
4. Crespo, J. Seroprevalencia de portadores del HBsAg en una Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual de la ciudad de Guatemala. Tesis de graduación. Facultad de medicina. Universidad Francisco Marroquín. 1992.
5. Flores, L. Marcadores de Hepatitis B, VIH y VDRL en personal de la Policía Nacional de Guatemala. Tesis de graduación. Facultad de Medicina. Universidad Francisco Marroquín. 1992.
6. Mejía, C. Lemus, J *et al.* Infección provocada por el virus de Hepatitis B en Guatemala. *Revista Col. Med.* 1992. Vol 2 (2ª Ed) 25-28.
7. Garzouzi, E. Mejía C. Riesgo ocupacional de la hepatitis B en personal médico y estudiantes de medicina del Hospital Roosevelt de Guatemala. *Rev Col Med* 1994, Suplemento SIDA.
8. Mejía, C. *et al.* Uso de cargas virales y marcadores de hepatitis virales en el laboratorio: indicaciones principales. *Clin Enf Inf* 2008,1:154-159.
9. Bello, M. *et al.* Vigilancia de los hijos de madres positivas al antígeno de superficie de hepatitis B, 2000-2002. *Rev Cubana Med Trop* 2004;56(1):31-34.
10. Kohn, M. *et al.* The need for more aggressive follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mothers: lessons from the Louisiana perinatal hepatitis B immunization program. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Jun;15(6):40-60.
11. Liu, Y. *et al.* Comparing immunogenicity and efficacy of two hepatitis B vaccines in newborn infants of hepatitis B surface antigen (+)/hepatitis B e antigen (+) carrier mothers. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi* 1999; 34(8):25-32.
12. Badía, I. *et al.* Vacuna Antihepatitis B en Pediatría. ¿Hacia la erradicación de la enfermedad?. *Rev. Hosp. Niños Buenos Aires* 2002; 44 (197): 105-111.
13. Hamdani-Belghiti, S. *et al.* Mother-child transmission of Hepatitis B Virus. State of the problem and prevention. *Arch Pediatr.* 2000;7:879-882.
14. Vranckx R, *et al.* Hepatitis B Virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat.* 1999;6:135-139.
15. Jilg, W. *et al.* Immune response to hepatitis B revaccination. *J Med Virol* 1988;24: 377-384.
16. Del Canho, R. *et al.* Hepatitis B revaccination of neonates with inadequate response after primovaccination. *Vaccine* 1992;1:10-69.
17. Díaz, M. *et al.* Efectividad de la vacuna Heberbiovac-HB en niños hijos de madres positivas al AgsHB. Mayo 1992-Junio 1997. *Biotecnol Mod* 1997;4:V37.
18. Vranckx, R. *et al.* Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat* 1999 Mar;6(2):9-18.
19. Kang, P. *et al.* Study on the efficacy of genetically engineered vaccines against hepatitis B for interruption of perinatal. *Zhonghua Hu Li ZaZhi* 1995;5:30(7):390.
20. Zamir, C. *et al.* Evaluation of screening for hepatitis B surface antigen during pregnancy in a population with a high prevalence of hepatitis B surface antigen-positive/hepatitis B e antigen-negative carriers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(3):262
21. Enna, Z. Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. *Rev Chil Infect* 2002;19(3):140-155.
22. Fisman, D.N., Agrawal, D., Leder, K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;35:1368-1375.

Comentario

La estrategia combinada del tamizaje durante el seguimiento del embarazo y en el momento del parto aparece como un excelente algoritmo para la detección de la infección en las madres y la adopción del esquema profiláctico en los recién nacidos. Los resultados arrojan un tasa nula de infección en los recién nacidos lo que demuestra la efectividad del programa establecido.

La inclusión de la detección y cuantificación del HBV-DNA en las madres HBsAg positivas, permitiría la estratificación de las mismas para saber si son portadoras inactivas o activas del virus y en este último caso, saber si son portadoras de cepas salvajes (HBeAg positivas) o mutantes HBe defectivas. Esta situación permitiría un análisis de mayor profundidad en la eficacia del esquema profiláctico propuesto, en función de entender que el riesgo de contagio perinatal es diferente en madres portadoras con alta o baja carga viral.

Si bien la prevalencia de infección por HBV en el país es baja, considero fundamental continuar con el programa de detección de madres portadoras del HBsAg durante la etapa prenatal y en el momento de asistir a los servicios de emergencia de maternidad en aquellas pacientes que no han accedido a cuidado prenatal previo. Este programa, más la vacunación de los recién nacidos tendrá impacto en el mediano y largo plazo sobre la prevalencia poblacional de la infección por HBV y la morbi-mortalidad asociada a dicha infección, disminuyendo los casos de infecciones agudas, crónicas y defunciones hoy existentes.

Fabián Fay

Director CIBIC – Centro de Diagnóstico Médico de Alta Complejidad, Rosario, Argentina. Miembro de la Asociación Argentina de Enfermedades del Hígado y de los Consensos Argentinos de Hepatitis B, C y co-infección HIV-HBV-HCV

INFORMES LATINOAMERICANOS**Susceptibilidad antibacteriana de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en el hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba**

Fidel Espinosa Rivera¹, Ada Lidia López Suárez², Marcia Hart Casares³ y Gilda Toraño Peraza⁴

¹ Especialista de 2do Grado en Microbiología. MSc en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar.

² Licenciada en Tecnología de la salud

³ Especialista de 2do Grado en Microbiología. MSc en Informática Médica. Profesor Auxiliar.

⁴ Licenciada en Microbiología. Dr. en Ciencias. MSc en Bacteriología-Micología. Profesora Titular.

¹⁻⁴ Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

fidel.espinosa@infomed.sld.cu

Antibacterial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated in the “Hermanos Ameijeiras” Clinical Surgical Teaching Hospital in Havana, Cuba**Abstract:**

Staphylococcus aureus is a pathogen emerged in the past decades leading to a great number of nosocomial and community infections, caused mainly by methicillin resistant strains (MRSA) and even with an intermediate sensitivity to glycopeptides. The aim of the present study was to classify 79 strains as sensitive or methicillin resistant from the hospital isolations carried from March 2008 to September 2009. Diagnosis was made as well as the antimicrobial sensitivity study using the conventional and an automatized method. The detection of gen mec A was achieved by latex agglutination technique confirming the resistance of the studied strains to penicillin, oxacillin and vancomycin determining the MIC by dilution. 69.6% of included strains were MRSA with a greater resistance to other groups of antimicrobial agents. There was a high level of resistance to penicillin, variable levels to oxacillin and a total sensitivity to vancomycin.

Key words: Multiresistant, β -lactamases, MRSA, MSSA

Palabras clave: Multirresistencia, β -lactamasas, SARM, SASM.

Introducción

La susceptibilidad bacteriana a los antimicrobianos utilizados en la práctica médica, ha venido variando de manera desfavorable en los últimos años. Cepas que habían sido consistentemente susceptibles para todos los antibacterianos por décadas, ahora han desarrollado resistencia a terapias clásicas, con la habilidad de desarrollar incluso resistencia a nuevos antimicrobianos, no probados en la actividad asistencial.^{1,2}

Staphylococcus aureus, representa una clara evidencia de cómo ha sido el comportamiento general de la resistencia bacteriana a nivel mundial. Desde el mismo descubrimiento de la penicilina y su extensión en el tratamiento de infecciones provocadas por este agente bacteriano a mediados del siglo XX, aparecieron las primeras certezas de resistencia bacteriana, que hoy en día alcanzan dimensiones alarmantes, debido al incremento de cepas meticilina resistentes y cepas con resistencia intermedia o total a la vancomicina.³

La aparición y diseminación actual de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM), con resistencia a todos los betalactámicos y a otros grupos de antimicrobianos, como macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos, se ve favorecida fundamentalmente por la presión selectiva que conlleva el elevado consumo de antibacterianos y por el incumplimiento de medidas epidemiológicas de control⁴, demostrándose una muy variable detección e identificación de SARM, por países y regiones geográficas estudiadas.⁵ La emergencia de infecciones por SARM en la comunidad, ha adquirido además características dramáticas, convirtiéndose ya de por sí en un grave problema de salud pública⁶.

En Cuba, los reportes realizados demuestran aislamiento e identificación de cepas SARM con valores que fluctúan entre un 20% y un 80%^{7,9} responsables de infecciones hospitalarias o nosocomiales, aunque no existen consensos relacionados con la prevalencia general de este patógeno. El conocimiento de los índices de aislamiento y de sus patrones de resistencia antimicrobiana en el medio hospitalario, permite

mantener activa la vigilancia epidemiológica así como implementar las correspondientes medidas de control, que lleven a un uso más racional y adecuado de los antimicrobianos.

Este trabajo responde a la necesidad creciente de conocer el comportamiento de la resistencia antimicrobiana en el medio hospitalario y en particular de *S. aureus*. El diagnóstico a partir de muestras microbiológicas, la identificación y la clasificación de *S. aureus* como cepas SARM y SASM, con sus correspondientes patrones de sensibilidad antimicrobiana, realizando la comparación de dichos patrones en cepas sensibles y resistentes a la meticilina, con la determinación de concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a la oxacilina, penicilina y vancomicina, fueron los objetivos trazados en la presente investigación.

Material y método

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo de 79 cepas de *Staphylococcus aureus* diagnosticadas desde marzo 2008 a Septiembre 2009, a partir de muestras clínicas procedentes de pacientes hospitalizados. La identificación y determinación de la sensibilidad antimicrobiana, utilizando métodos convencionales y automatizados, fue realizada siguiendo las recomendaciones de los procedimientos generales de diagnóstico de los laboratorios de Microbiología del Hospital Hermanos Ameijeiras, de las recomendaciones del CLSI del 2011, así como los procedimientos recomendados por el fabricante Biomerieux^{9,12}.

Resultados

La distribución por servicios de origen de las 79 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas y estudiadas, mostró que los servicios clínicos aportaron 30 cepas (38%), los servicios quirúrgicos 26 (33%) y las unidades de atención al paciente crítico 23 (29%). El tipo de muestra clínicas fue encabezada por 26 muestras de sangre, seguido de herida quirúrgica con 18 cepas, secreciones

endotraqueales 10, catéter y piel 6, pus de absceso 4 y otras muestras con un total de 9.

La sensibilidad antimicrobiana de las cepas estudiadas por método de difusión mostró una resistencia de 100% para penicilina, ubicándose a continuación ceftriaxona con resistencia de 78.5 % y

en orden decreciente eritromicina, ciprofloxacina, gentamicina, trimetoprima/sulfametoxazol (TMS), tetraciclina y cloranfenicol. No se encontraron cepas resistentes a la vancomicina, pero sí una cepa con sensibilidad intermedia. (Tabla 1). La oxacilina expresó resistencia en 64(81,3%) de las cepas estudiadas, que representa el porcentaje de SARM.

Tabla 1. Sensibilidad antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus aureus* por método de difusión.

Antibacteriano	Resistente (R) n=cepas	% R	Sensible (S) n=cepas	% S	Intermedio (I) n=cepas	% I
Penicilina	79	100	0	0	0	0
Eritromicina	59	74,7	18	22,8	2	2,5
Oxacilina	64	81,3	15	18,7	0	0
Ciprofloxacina	50	63,3	28	35,4	1	1,3
Gentamicina	48	60,8	30	37,9	1	1,3
TMS	23	29,1	55	69,7	1	1,3
Tetraciclina	22	27,8	48	60,8	9	11,4
Cloranfenicol	19	24,0	60	76,0	0	0
Vancomicina*	0	0	78	98,8	1	1,3

El estudio de sensibilidad a oxacilina, realizado por difusión, fue corroborado con la demostración de la respuesta a la cefoxitina, en método automatizado. Se demostró que de las 64 cepas resistentes a oxacilina, 55 fueron resistentes a cefoxitina, correspondiendo al 69.6 % del total. Se realizó además la detección del gen mec A, utilizando el método de aglutinación por latex descrito, para el total de cepas de *Staphylococcus aureus*. De las 55 cepas positivas a oxacilina y cefoxitina, 54 resultaron positivas por aglutinación, demostrando presencia del gen mec A, mientras que las 24 negativas o sensibles a oxacilina y cefoxitina,

resultaron negativas por la técnica de latex. Por otra parte el método automatizado permitió extender el rango de los antibacterianos examinados. (Tabla 2). Se ubicaron en orden decreciente clindamicina, levofloxacina, moxifloxacina y rifampicina con resistencia de 41.8%, 24%, 19% y 1.3% respectivamente. Frente a quinupristina/dalfopristina, teicoplanina, minociclina y vancomicina no se demostró resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus*, aunque frente a minociclina y teicoplanina, se precisó sensibilidad intermedia de 1.3% y 8.9% respectivamente.

Tabla 2. Sensibilidad antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus aureus* por método automatizado.

Antibacterianos	Resistente		Sensible		Intermedio	
	n	%	n	%	n	%
Cefoxitina (representa oxacilina)*	55	69,6	24	30,4	0	0
Clindamicina	33	41,8	44	55,7	2	2,5
Levofloxacina	19	24,0	30	38,0	30	38,0
Moxifloxacina	15	19,0	36	45,6	0	0
Rifampicina	1	1,3	78	98,7	0	0
Quinupristina/Dalfopristina	0	0	77	97,5	2	2,5
Linezolid	0	0	79	100	0	0
Teicoplanina	0	0	72	91,1	7	8,9
Vancomicina	0	0	79	100	0	0
Minociclina	0	0	78	98,7	1	1,3

*No se debe usar cefoxitina para uso clínico de infecciones por *S. aureus*

Se realizó la determinación de la CIM por microdilución para penicilina, oxacilina y vancomicina, al total de cepas de estudiadas. Penicilina presentó valores de CIM por encima de 16 mcg/ml. Vancomicina cifras de CIM en un rango de 1 a 2 mcg/ml, mientras que para la oxacilina las cifras de CIM quedaron establecidas como 1 cepa con 4 mcg/ml, 2 con 8 mcg/ml, 5 con 64 mcg/ml, 4 con 128 mcg/ml, 37 con 256 mcg/ml y 6 cepas con CIM de 512 mcg/ml.

Los resultados obtenidos mostraron diferencias significativas de resistencia, para los antibacterianos testados frente a cepas SARM y cepas SASM. En la mayoría de ellos las cepas SARM presentaron un porcentaje mayor de resistencia. Para este grupo la resistencia a ciprofloxacina alcanza el 85.4 % y para eritromicina, el 78.2 %. Para ambos grupos la resistencia a la penicilina, es del 100 % en el total de las cepas estudiadas. Se precisó además que el mayor porcentaje de cepas SARM identificadas, procedían de los servicios de atención al paciente crítico.

Tabla 3. Comparación de resistencia bacteriana de cepas SARM y SASM

Antibacterianos	Resistencia de SARM n: 55		Resistencia de SASM n: 24	
	n	%	n	%
Levofloxacin	19	34.5	1	4.2
Moxifloxacin	14	25.4	1	4.2
Clindamicina	27	49.1	3	12.5
Oxacilina	55	100	0	0
Ceftriaxona	55	100	7	29
Gentamicina	38	69.1	5	20.8
Ciprofloxacina	47	85.4	3	12.5
Eritromicina	43	78.2	12	50.0
TMS	0	0	1	4.2
Tetraciclina	2	3.6	8	33.3
Penicilina	55	100	24	100

Las cepas de *S. aureus* metilino sensibles (24 cepas) representaron el 30.4% del total. En todas se demostró resistencia a la penicilina, estudiando su sensibilidad a la combinación de una aminopenicilina (ampicilina) con un inhibidor de beta lactamasa (sulbactam). La sensibilidad demostrada a esta combinación antibacteriana fue del 50%, con 12 cepas sensibles, 10 con sensibilidad intermedia y 2 se mantuvieron como resistentes a esta combinación.

Discusión y conclusiones

Las muestras de sangre, herida quirúrgica y secreciones endotraqueales, correspondieron al 75 % del total de aislamientos, con franco predominio de los cultivos de sangre, donde se aislaron 26 cepas de estafilococos. La complejidad del centro

hospitalario, justifica que sean las muestras de sangre, secreciones endotraqueales y herida quirúrgica, las muestras con mayores resultados positivos en el aislamiento de este tipo de microorganismo. Se reporta internacionalmente que el principal agente responsable de bacteriemias nosocomiales es *S. aureus* con tasa de incidencia en muchos casos por encima del 28 % en pacientes hospitalizados y una mortalidad superior al 4 % en bacteriemias primarias e incluso por encima del 20 % en enfermedades invasivas provocadas por este agente^{8,9}.

La presencia de una bacteriemia provocada por *S. aureus* requiere de un tratamiento antibacteriano parenteral prolongado, con las complicaciones que esto acarrea, sumadas a mayor estadía hospitalaria, incremento de los costos, mayor toxicidad medicamentosa, incremento de los índices de

morbimortalidad e incremento de la resistencia bacteriana por el uso y abuso de antimicrobianos específicos y de amplio espectro¹⁰. A su vez el diagnóstico rápido y preciso, contribuye a la mejor evolución de los pacientes, a la selección adecuada de la terapia antimicrobiana y a la disminución de las complicaciones antes citadas¹¹.

Los resultados generales que se describen en la tabla 1, a partir de la realización del antibiograma convencional, muestran mayor resistencia frente a la penicilina, como se describe internacionalmente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta en abril del 2005, que la prevalencia mundial de resistencia en infecciones nosocomiales provocadas por *S. aureus* frente a todas las penicilinas y cefalosporinas, fluctúa desde un 0 a un 70 %¹². En la presente investigación el total de cepas aisladas fue resistente a la penicilina, en correspondencia con resultados reportados en trabajos previos realizados en el HHA¹³. La demostración de un 81.3% de cepas resistentes a oxacilina (64), acentúan el criterio de la existencia de un elevado porcentaje de cepas SARM, lo que fue confirmado con el estudio de la sensibilidad a ceftioxina y con la detección del gen *mec A*, en las cepas que lo portan.

De un total inicial de 64 cepas oxacilina resistentes, se confirmaron 55 resistentes a ceftioxina, que constituye un mejor inductor del gen *mec A* y por tanto de la PBP2a. Una de estas cepas fue negativa a la aglutinación por látex, que debe ser confirmada en los laboratorios de referencia microbiológica con métodos de biología molecular, en especial Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR, pero también pudiera estar relacionada con elementos genéticos cromosómicos no relacionados con el gen *mec A* o por la expresión de cepas BORSA, con hiperexpresión de PBPs o modificación de dichas proteínas por mutaciones en cepas BORSA. En cualquiera de estas posibilidades la demostración de CIM frente a oxacilina con rango igual o mayor a 4 µg/mL confirman el diagnóstico de cepas SARM¹⁴.

Se precisó en general resistencia elevada a eritromicina, ciprofloxacina y gentamicina, las cuales

no deben ser recomendadas como elección terapéutica en infecciones provocadas por *S. aureus*, teniendo en cuenta cifras de resistencia por encima del 60 % y recomendaciones internacionales que así lo avalan¹⁵. Los datos recogidos de una menor resistencia frente a TMS, tetraciclina y cloranfenicol, los señalan como posible elección en casos ambulatorios no complicados, donde pueda ser utilizada terapia vía oral.

La resistencia elevada (74.7%) que se presenta frente a eritromicina, con cifras más bajas para clindamicina y con una sensibilidad de 100% para quinupristina-dalfopristina, sugieren que existe una circulación en nuestro medio relacionada con el fenotipo MLSi, es decir de tipo inducible, generando resistencia a eritromicina, pero con mayor sensibilidad para otros macrólidos, lincosaminas y estreptograminas¹⁶.

La mayor resistencia observada frente a ciprofloxacina (63.3%), respecto a levofloxacina (24%) y moxifloxacina (19%), puede estar relacionada con su mayor disponibilidad y utilización en nuestro medio, tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario. Por otra parte existen importantes diferencias en la actividad de las distintas fluoroquinolonas frente a la diana o sitio receptor del estafilococo. No todos los compuestos tienen la misma potencia frente a la ADN-girasa y la topoisomerasa IV de las bacterias. Las mutaciones responsables de la resistencia suelen ocurrir habitualmente primero en los genes que codifican la diana primaria (para la mayoría de compuestos la topoisomerasa IV) y a continuación la diana secundaria (habitualmente la ADN-girasa), contribuyendo al incremento del nivel de resistencia, en la medida en que la mayor utilización de cada uno de los antimicrobianos, propicien la selección de cepas mutantes resistentes¹⁷. Charbonneau en un estudio realizado en el 2001 en cuatro hospitales franceses demuestra como la utilización sostenida de quinolonas en pacientes portadores de *S. aureus*, lleva al incremento de cepas SARM y recomienda su no utilización en las infecciones producidas por estos microorganismos¹⁸.

La sensibilidad frente a vancomicina y teicoplanina, fue de 100%, lo que coincide con los reportes internacionales de Cuba, otros países de América y el mundo. Sigue siendo la mejor alternativa terapéutica frente a infecciones nosocomiales graves provocadas por *S. aureus*. Su utilización debe mantenerse restringida y orientada por comisiones interdisciplinarias de cada hospital, orientados fundamentalmente al control de cepas multirresistentes¹⁹.

Por otra parte, alternativas terapéuticas que pueden ser previstas frente a cepas de estafilococos meticilina resistentes, como son rifampicina y minociclina se mantienen con porcentajes muy elevados de sensibilidad, también reportados en otras regiones geográficas²⁰.

Para oxacilina se informa como resistente una CIM ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$, rango superado por 55 cepas, que llegaron incluso a cifras superiores a 256 $\mu\text{g/mL}$. Una vez demostrada la CIM ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$, se confirma el diagnóstico de cepas SARM, quedando establecidas 55 cepas SARM (69,6 %) del total de 79 estudiadas. Los datos aquí reportados constituyen una alarma epidemiológica para un hospital terciario con toda la complejidad que lo caracteriza.

Se demostró además que las cepas SARM (resistentes a todos los β lactámicos), son más resistentes a otros grupos de antibacterianos que las cepas sensibles a meticilina, frente a ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, gentamicina, TMS, tetraciclina y cloranfenicol.

A pesar de que el total de muestras está distribuido en casi todos los servicios del hospital, las unidades de cuidados intensivos aportan el mayor porcentaje de cepas resistentes a meticilina. Está perfectamente demostrado que son las unidades de cuidados intensivos los principales reservorios de los gérmenes multirresistentes, en particular las cepas SARM, por ser las áreas hospitalarias donde existe la mayor utilización de antimicrobianos por pacientes hospitalizados, favoreciendo la presencia y diseminación de dichos microorganismos²¹.

La sensibilidad de los SASM a la combinación antimicrobiana de aminopenicilinas con sulbactam (inhibidor de beta lactamasas) indica, que existen otros mecanismos de resistencia de estas cepas a los antibacterianos betalactámicos como es la producción de penicilinasas fundamentalmente, considerando su elevada sensibilidad para otros grupos de antimicrobianos. La producción de penicilinasas plasmídicas inducibles, inactivan las bencilpenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y aminopenicilinas, sin embargo no inactivan a las cefalosporinas y son inactivadas por los inhibidores de betalactamasas como son el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Los datos demuestran que de las 24 cepas sensibles a meticilina, 22 pueden ser productoras de beta lactamasas, tipo penicilinasas. En las dos restantes su resistencia a la penicilina pudiera estar mediada por el fenómeno de tolerancia que puede afectar a todos los β -lactámicos y puede conllevar a un menor efecto bactericida de la penicilina. La expresión de cada uno de estos fenómenos lleva a la necesidad de completar el estudio de cepas multirresistentes, con la aplicación de técnicas de biología molecular.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Martínez – Martínez L, Calvo J. Development of resistance to antibiotic drugs: causes, consequences, and importance to the public health system. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; Suppl. 4 : 4 – 9.
2. European Center for Diseases Control. The bacterial Challenge: time to react. A call to marrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009.
3. Velázquez-Meza ME. Staphylococcus aureus methicillin-resistant: emergence and dissemination. *Salud Pública Mex* 2005; 47:381-387.
4. Organización Mundial de la Salud. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. OMS. Abril 2005. <http://www.who.org/>

5. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheldt M, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:155–64. Disponible: <http://www.elsevier.es/>
6. Gómez J, García Vázquez, Ruiz Gómez J. Significación clínica de las resistencias bacterianas: una perspectiva histórica (1982-2007) *Rev Esp Quimioter* 2008;21(2):115-122
7. Nodarse Hernández, R. Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante disco de cefoxitina. *Rev Cub Med Mil*. V.38 N. 3-4 Ciudad Habana jul. – dic. 2009.
8. Bermejo J. Los factores pronósticos en las bacteriemias nosocomiales debidas a *Staphylococcus aureus*. *La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana*. Vol 1. No 2 –Julio 2011.
9. Cosgrove S et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteriemia. A meta –analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53 -9. Disponible: <http://sciencewatch.com/>
10. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheldt M, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:155–64. Disponible: <http://www.elsevier.es/>
11. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Campaña Uso Prudente del Antibiótico. Consultado 22 Enero 2012. Disponible en: <http://www.seimc.org/>
12. Organización Mundial de la Salud. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. OMS. Abril 2005. <http://www.who.org/>
13. Espinosa Rivera F, Hart Casares M, et al. Resistencia bacteriana de cepas aisladas en el Hospital "Hermanos Ameijeiras". *Rev Cub Med*. 2008; 47(4). Disponible: <http://www.bvs.sld.cu/>
14. Torroba L, et al. Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, GISA y VRE. Revisado: 13 de Julio 2011. Disponible: <http://www.cfnavarra.es/>
15. Mensa J et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Consenso. Revisado: 31 de Enero 2012. Disponible: <http://seq.es/seq/>
16. Tamariz Ortiz JH, Cruz Quintanilla J, Atencia Porras A et al. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú. *Acta Méd. Peruana*. [online]. ene./mar. 2009, vol.26, no.1 [citado 31 Enero 2012], p.12-Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo>.
17. Rodríguez Baño J et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. Disponible: <http://www.apps.elsevier.es/>
18. Chaabonneau P, Parienti JJ, et al. Fluoroquinolone use and methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (6): 778 – 84 Disponible: <http://www.nebi.nlm.nih.gov/>
19. Fidel Espinosa Rivera, Marcia Hart Casares, María Carmen Halley Posada y René Zamora Marín. Control Multidisciplinario de la Infección Nosocomial en un hospital de nivel terciario. *Revista Cubana de Medicina* 2011;50(1)40-48
20. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Campaña Uso Prudente del Antibiótico. Consultado 22 Enero 2012. Disponible en: <http://www.seimc.org/>
21. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Indicadores de calidad en el enfermo crítico. 2005. Disponible: <http://www.semicyuc.org/temas/calidad/indicadores-de-calidad>

Fosfomicina intravenosa ¿Con qué antibacterianos se puede combinar?

**Casellas JM¹, Quinteros M², Tomè G³, Borda N¹⁻⁴, Farinati A², Notario R¹⁻⁵,
Morettin A¹, Marquez M², Miquelarena A², Freije J⁴**

¹ Laboratorios CIBIC, Rosario (SF); ² Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, C.A.B.A.; ³ Centro de Mezclas Intravenosas, Hospital Militar, C.A.B.A.; ⁴ Laboratorio Hospital Español, Rosario (SF); ⁵ Facultad de Medicina, Universidad Abierta Interamericana, Rosario (SF), Argentina

Abstract

Intravenous fosfomycin, which antibacterials could be adequate partners?

Introduction: Fosfomicin (FOS) is an antibacterial (ATB) discovered in 1958. Its structure is an epoxide with a very low MW. Sodium salt (FOSs) is the parenteral form whereas the calcic salt (FOSCa) is the oral form. It displays wide body distribution. No adverse effects nor interactions with other drugs have been observed. FOS acts in the early cytoplasmic phase of the peptidoglycan synthesis. FOSs shows *in vitro* activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli* (Ec), *Klebsiella pneumoniae* (Kp) and *Proteus mirabilis* wherever ESBLs or Kpc carbapenemases producers or not. FOS is incorporated into bacterial cytoplasm by an active transport mediated by 2 permeases. When those permeases are absent resistance may appear thus requiring always a partner ATB. FOSs was abandoned at middle 60's notwithstanding its clinical success due to the incorporation of many new effective ATB. However these new ATB also acquired resistance. Nowadays other ATB active against MRSA are in clinical use including the old vancomycin (VAN), teicoplanin (TEI) and minocycline (MIN) and the new tigecycline (TG), daptomycin and linezolid (LZ). However isolates resistant to LZ owing to a *cfm*-methyltransferase. Among ESBL or carbapenemase producers the efficacy of carbapenems and fluoroquinolones has diminished notably particularly in Latin American countries so clinicians are looking for combination of FOSs with other ATB for that purposes. **Objectives:** we intended to look for the activity of potential candidates to share ATB therapy with FOSs against the aforementioned bacterial isolates. **Methods:** we included only one isolate for each patient suffering hospital infection. A total of 127 strains were included in the study: 50 MRSA, 77 gram negative bacilli (GNB) out of those 49 Ec (24 ESBL producers), 28 Kp (22 ESBL and 6 Kpc producers). **Susceptibility:** MRSA was determined by cefoxitin susceptibility and *mec* gene by PCR specific primers. ESBL and Kpc were determined by the approximating disk method as CLSI 2009, phenylboronic acid, Hodges modified test and gene sequentiation. The diffusion method was performed with Neosensitab tablets (Rosco, Denmark), microdilution with Sensititre panels (TREK, UK) and macrodilution with Mueller Hinton broth (Biokar, France) plus 200 ug/ml G6P. All the strains were tested for susceptibility to FOS, TG and ciprofloxacin (CIP). MRSA were tested in addition for VAN, TEI, MIN, LZ, cotrimoxazole (TMS) and rifampin (RFP). GNB were tested in addition for meropenem (MER), amikacin (AK) and colistin (COL). **Results:** Breakpoints were those suggested by EUCAST 2012. The susceptibility percents obtained were the following for MRSA: FOS and TIG 100; TMS, VAN, MIN 96; LZ and RFP 93; CIP 84. GNB for Ec and Kp considered together since only small differences within both were found: FOS 98, COL 96; TIG 88; MER and AK 85, CIP 79. The MIC₉₀ for FOS against MRSA was 2 mg/L and vs Ec and Kp 16 mg/L. We did not observe modification of the susceptibility zone when approximating FOS tablets to those of other ATB implying that no antagonism nor synergism are probably present. Obviously these must be determined by time-killing curves. **Conclusion:** Based in our results FOSs may be considered as an appropriate ATB for the treatment of hospital infections caused by MRSA, Ec or Kp multiresistant. It should be taking in mind FOSs must be used together with an adequate ATB partner such as

those that we have shown in this study. We did not evaluate in this study the activity against *P. aeruginosa* but in our previous study (15th Panamerican Infectious Diseases Congress, Punta del Este, Uruguay 2011) we found a susceptibility of 72%.

Key words: parenteral fosfomicin partner

Palabras clave: fosfomicina parenteral

Introducción

Fosfomicina (FOS) es un antibacteriano (ATB) descubierto en Murcia, España, en 1958 a partir de extractos de bacterias del suelo del género *Streptomyces* por la investigación conjunta de Antibióticos SA y Merck Sharp and Dohme; esta última empresa abandonó prontamente el proyecto, motivo por el cual luego no se comercializó en EUA. Merck a su alta solubilidad acuosa resultó fácil obtener rápidamente dos formas farmacéuticas que sustitúan 2 oxhidrilos de la forma básica: la sal disódica (FOSs), de administración parenteral, y la monocálcica (FOSCa), oral.

Fue rápidamente comercializada al advertirse las siguientes virtudes: Bajo PM al punto que es el ATB comercializado de menor tamaño. Como consecuencia, posee una alta distribución y concentración tisular y humoral.

Su estructura química es única ya que se trata de un epóxido con un átomo de P unido directamente a C. Esta última propiedad determina que FOS no presente reacción cruzada con ningún otro ATB.

FOS penetra fácilmente a través del péptidoglicano y ácidos teicoicos de la pared de bacterias gram positivas. Su incorporación a través de las paredes de los gram negativos lo logra penetrando por porinas beneficiado por su bajo PM, alta hidrofilia y carga eléctrica.

Penetra al citoplasma por medio de un transporte activo que se logra por dos permeasas: la L-alfa-glicerofosfoaldehído y la glucosa-6-

fosfatopermeasa. Al llegar al citoplasma interfiere la primera etapa del péptidoglicano cual es la incorporación del fosfoenolpiruvato a la posición 2N-acetilglucosamina, lo cual impide la síntesis de la pared y como consecuencia da lugar a una rápida y permanente acción bactericida. En nuestro organismo, el PK/PC de FOSs determina que actúe como T/CIM dependiente, por lo que se favorecen las dosis próximas. No se metaboliza y puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal o hepática y en cualquier grupo etéreo.

Demuestra poseer actividad *in vitro* frente a cepas de *Staphylococcus aureus* productoras o no de penicilasa y sobre las que entonces eran recién descubiertas meticilino resistentes (SAMR); neumococos, otros estreptococos, enterococos, *Listeria* spp., *Corynebacterium* spp. Además sobre *Haemophilus* spp, *Bordetella* spp., *Neisseria* spp. Es activa sobre bacilos gram negativos (BGN) de la familia *Enterobacteriaceae* ej. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp y *Proteus mirabilis*. También actúa sobre algunos bacilos gram negativos no fermentadores como es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*.

Las bacterias mencionadas ya comenzaban en los años 60' a ser causa de multiresistencia (MR) ya que no habían aparecido ATB que suplantarán la resistencia incipiente al cloranfenicol, polimixinas, macrólidos. El uso de FOSs para este propósito permitió comprobar que carecía de reacciones adversas. Los estudios efectuados en los años 60 y más adelante, evidenciaron que FOSs resultaba

clínicamente exitosa en infecciones de piel y partes blandas complicadas; infecciones de las vías urinarias complicadas, osteoarticulares, de las vías respiratorias, particularmente en neumonías, infecciones de SNC.

FOSCa fue y se sigue **utilizando** en infecciones urinarias bajas no complicadas y en gastroenteritis por *Shigella* spp.

A fines de los '60 y hasta principio de la década del 90 se descubrieron sucesivamente las amino, ureido y carboxipenicilinas, cefalosporinas de 1° a 4° generación, varios aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol y combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. Estos ATB fueron desarrollando cepas con noveles mecanismos de resistencia (enzimas inactivadoras, impermeabilidad, eflujo, inhibidores ribosomales, etc).

En la década del 90 los noveles carbapenémicos y fluoroquinolonas parecieron resolver la MR a los ATB mencionados combinados a vancomicina. El uso de estas combinaciones pareció constituir la panacea y fue abusivamente utilizado en América Latina. Como resultado, se llegó a la extrema resistencia y/o panresistencia que ha aflorado en el siglo XXI.

Debido a la actividad comprobada tanto *in vivo* como *in vitro* por FOSs sobre SAMR h-VISA, EVR, sobre BGN productores de BLEE y actualmente sobre carbapenemasas de todo tipo, así como en un razonable porcentaje de *P. aeruginosa*, se ha renovado intensamente el uso de FOSs particularmente en países del sudeste europeo, Asia, África y del Pacífico Sur. Prácticamente no existen datos publicados en Latinoamérica. Finalmente, un inconveniente ha sido la introducción en EUA y otros países de un éster trometamol, de invención italiana, y cuyo uso **es exclusivo para el tratamiento de infecciones urinarias bajas, no complicadas por *E.coli* o *S. epidermidis* en el sexo femenino** ya que carece de actividad en próstata y no alcanza niveles útiles en sangre.

Objetivos

Los objetivos fueron los siguientes:

- 1) Determinar la actividad de FOSs frente a bacterias MR de participación relevante en infecciones intrahospitalarias en Argentina.
- 2) Comprobar la actividad de posibles consortes ATB de FOSs excluyendo cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, participantes de la extremada y/o panresistencia que se incrementa en nuestro continente. Creímos conveniente evaluar la sensibilidad de FOSs a las bacterias previamente mencionadas dada la carencia de publicaciones latinoamericanas y por otra parte, evaluamos un corto período (marzo-diciembre 2011) intencionalmente dado que la emergencia de cepas MR y con nuevos mecanismos de resistencia ocurre con suma celeridad.

Métodos

Cepas: se incluyeron un total de 127 cepas de un solo aislamiento de un solo paciente portador de una infección hospitalaria. Este total consistió de 50 SAMR, 49 *E.coli* (24 portadores de BLEE), 22 *K.pneumoniae*, todas productoras de BLEE (16 CTX-M-2) y 6 productoras de carbapenemasa Kpc.

Identificación de los aislados: La identificación a nivel de especie se determinó de acuerdo a las recomendaciones del manual de Murray. La MR de *S.aureus* fue evaluada por sensibilidad a tabletas de cefoxitina (Neosensitab, Rosco, Dinamarca) y por determinación del gen *mec* por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con *primers* específicos, además en 16 de ellas se verificó por PCR que eran productoras de la leucocidina de Panton Valentine (LPV). La producción de BLEE se realizó por acercamiento de tabletas de amoxicilina-clavulanato a tabletas de cefotaxima y ceftazidima, según la recomendación de CLSI 2009 y se obtuvo la confirmación del tipo CTX-M por secuenciación (gentileza de G.Gutkind, M.Radice y F. Pasteran).

Pruebas de sensibilidad:

Método de difusión, empleando tabletas Neo-Sensitabs, Rosco Dinamarca; para FOSs complementadas con G6P.

Método de microdilución manual con paneles Sensititre (TREK, UK) y en algunos casos por el método de macrodilución en caldo Mueller Hinton (Biokar, Francia) con el agregado de 200 ug/ml de glucosa-6-fosfato.

Las cepas productoras de Kpc se determinaron en base a la sensibilidad a meropenem, inhibición por

ácido fenilborónico, prueba de Hodges modificada y confirmadas por PCR.

Para cada aislado se realizó la comparación de la sensibilidad a FOS, tigeciclina (TG) y ciprofloxacina (CIP). Para SAMR se comparó además con vancomicina (VAN), linezolid (LNZ), teicoplanina (TEI), rifampicina (RFP), cotrimoxazol (TMS) y minociclina (MIN). Para los BGN se comparó además con colistina (COL), meropenem (MER) y amikacina (AK).

Puntos de corte (PC): fueron considerados según las sugerencias de EUCAST 2012.

Resultados

SAMR	FOS	CIP	LNZ	VAN	TEI	TG	TMS	RFP	MIN	MER	AK	COL
% S	100	84	93	96	93	100	96	93	96	---	---	---
BGN												
% S	98	79	---	---	---	88	---	---	---	85	85	96

Dado el reducido número de aislados no determinamos valores de CIM₅₀ y CIM₉₀, sólo determinamos la CIM₉₀ para FOS: SAMR 2 mg/L; *K. pneumoniae* y *Escherichia coli*: 16 mg/L.

Se acercaron tabletas de FOS a cada uno de los ATB ensayados y no se observó modificaciones de halo que sugirieran antagonismo, si bien sinergia y antagonismo deben ser determinadas por curvas de letalidad. No se comprobaron diferencias significativas para FOS entre los métodos de difusión y dilución.

Conclusiones y discusión

En base a los resultados obtenidos, cabe considerar a FOSs como un ATB apropiado para el tratamiento de infecciones por SAMR y *E. coli* o *K. pneumoniae* multiresistentes. Destacamos que el empleo clínico de FOSs debe ir siempre acompañado con alguno de los ATB que usamos como comparadores, para ser usados *in vivo* como consortes para evitar la emergencia de resistencia. Finalmente no intentamos evaluar en esta oportunidad la actividad sobre *P. aeruginosa* hasta reunir un número significativo de cepas, si bien destacamos que en un trabajo previo (XV Congreso API, Punta del Este, Uruguay, 2011), el porcentaje de sensibilidad fue del 72%.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hendlin D, Stapley EO, Jackson M et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. Science. 1969; 166:122-3
- Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomicin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27:439-43
- Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomicin. Int J Antimicrob Agents. 2010; 35: 497-9
- Skarzynski T, Mistry a, Wonacott A et al. Structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase, an enzyme essential for the synthesis of bacterial peptidoglycan complexed with substrate UDP-N-acetylglucosamine and the drug fosfomicin. Structure. 1996; 4:1465-76
- Popovic M, Steinart D, Pillai S, et al. Fosfomicin an old, new friend ? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29:127-42
- Alvarez S, Jones M, Berck S. In vitro activity of fosfomicin alone and in combination against MRSA. Antimicrob Ag. Chemother. 1985; 28:689-90
- Ribes S, Tabernet F, Domenech A et al. Evaluation of fosfomicin alone and in combination with ceftriaxone or vancomycin in a model of meningitis. J antimicrob Chemother. 2006; 57:931-36
- Figueredo V, Neu H. Synergy of ciprofloxacin with fosfomicin in vitro against *Pseudomonas* isolates from patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother. 1988; 22:41-50
- Roussos N. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic of fosfomicin for the treatment of patients with systemic infections . Int J Antimicrob Agents .2009; 34:506-518
- Casellas, JM. Fosfomicina: "Un viejo amigo olvidado". La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica. 2010; 4(1): 11-13
- Farmer J.J. *Enterobacteriaceae*: Introduction and Identification. En Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC , Tenover RH (Ed). Manual of Clinical Microbiology. 7th Ed. 1999; p442-458.

Parte de este trabajo fue presentado en el XV Congreso de API, Abst N° 052, Punta del Este, Uruguay 2011. Este trabajo ha sido presentado para su aprobación en el XII Congreso SADI, Córdoba 2012. Agradecemos a Laboratorios Luar, Nova Argentina, Laboratorios Bristol y Bagó por la provisión de drogas con potencia valorada.

REVISTA DE REVISTAS

Listeria monocytogenes en infecciones osteoarticulares

AA: Charlier C y cols

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

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

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

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

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

Se concluye que LM a pesar de ser prevalente en infecciones del SNC y en infecciones materno fetales cuya etiología suele pasar desapercibida es también responsable de infecciones osteoarticulares.

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

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

Si bien se indica la sensibilidad a amoxiciclina y gentamicina, no se menciona la actividad sinérgica entre ambas que debió ser efectuada por curvas de letalidad. Tampoco se menciona la actividad de TMS, que en otras patologías, ha demostrado ser eficiente.

Jorge Calabrese – José María Casellas

Multidrug-resistant, extensivel y drug-resi stant and pan drug-resistant bacterial an international expert proposal for interin standard definitions for acquired resistance.

AA: Magiorakus AA y cols

Lugar de trabajo: Consenso colaborativo de expertos investigadores suecos, israelíes, griegos, de EUA, suizos, australianos y españoles.

Revista: Clin Microbiol Infect .2012; 18:268-281

Ante las diferentes denominaciones utilizadas para expresar la resistencia a múltiples antibacterianos (ATB), los expertos se reunieron a pedido del CDC de EUA y del Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades. Las categorías fueron elaboradas tomando en cuenta la actividad de ATB sobre *S. aureus*, *Enterococcus* spp, *Enterobacteriaceae* (excluyendo *Salmonella* y *Shigella* spp), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. De este modo se categorizaron: a) Multiresistencia a drogas (MDR), que se definió como resistencia al menos a un ATB de tres o más categorías de ATB (ej: ciprofloxacina); b) Extremada resistencia a ATB (XDR), se definió como no-sensibilidad a por lo

menos un ATB en todas las categoría excepto dos de ellos (ej: resistencia a ciprofloxacina e imipenem), o sea, el aislado es sensible solamente a un agente de una o dos de las categorías; c) Pan-resistencia (PPR) se define como no-sensibilidad del aislado a todos los agentes de todas las categorías de ATB.

Comentario:

Sería conveniente usar estas definiciones en el relato de estudios clínicos para unificar criterios.

New insights into methicillin r esistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis, treatment and resistance.

AA: Gould IM y cols

Lugar de tr abajo: Se trata de una revisión en la que colaboraron investigadores de UK, EUA, Italia, España, Francia y Alemania, infectólogos de Instituciones de prestigio.

Revista: Int J Antimicrob .2012; 39:96-104

Los AA destacan que SAMR continúa siendo una de las principales bacterias multiresistentes patógenas causales de infecciones tanto en el ámbito hospitalario como comunitario. Revisan los estudios destacados, publicados recientemente (2008-2012),

que han elucidado las estrategias de virulencia empleadas por SAMR, artículos de importancia sobre los estudios clínicos que evalúan la efectividad de nuevos ATB y la acumulación de

información relativa a las implicancias de la resistencia a ATB en SAMR.

Los estudios recientes avalan el rol de la leucocidina de Pantón Valentine (LPV) en el desarrollo de sepsis severas por *S. aureus* y han comprobado la participación de otros mecanismos de virulencia. Destacaron que LPV está presente en 2-3% de los aislados de *S. aureus* y está casi universalmente presente en clones de CAMRSA. Se comprobó que LPV efectivamente es un bicomponente que forma poros en la membrana de leucocitos PMN y se asocia con infecciones necrotizantes agudas y severas de la piel y del pulmón. Además *S. aureus* produce adhesinas como las proteínas de adhesión a la fibronectina y la proteína A, ambas median la unión de la bacteria a las células del huésped, nodulinas y polisacáridos capsulares. La expresión de estos factores de virulencia está regulada por genes como el sistema *agr* (accessory gene regulator) y estos genes varían en diferentes cepas. Se han evidenciado nuevos mecanismos patogénicos que participan en infecciones endovasculares producidas por *S. aureus* (endocarditis, tromboflebitis, infecciones relacionadas a catéteres, etc). Observan que las cepas patógenas para el sistema vascular operan por vía de adhesinas antes de producir invasión y muerte celular.

Se ha confirmado la importancia de las variantes de “pequeñas colonias” (SCV). Estos fenotipos se asocian a infecciones persistentes como endocarditis y osteomielitis en forma intracelular.

Estudios clínicos recientes a doble ciego, azarizados, fase III/IV han demostrado la eficacia de linezolid y de telavancina en neumonías hospitalarias y en infecciones de piel y partes blandas (IPPB) causadas por SAMR. Tigeciclina fue

“no-inferior” a imipenem en neumonías no asociadas a ventilación asistida pero resultó inferior en las neumonías y además mostró un alto porcentaje de mortalidad en relación a los comparadores en un meta análisis. Se están proyectando estudios con dosis más elevadas. Ceftarolina fue clínica y microbiológicamente “no-inferior” a vancomicina más aztreonam en el tratamiento de IPPB complicadas por SAMR. En relación a la resistencia “*in vitro*” se ha comprobado un incremento preocupante en las CIM a vancomicina con aumento de h-VISA. Se han sucedido reportes de aislados clonales con resistencia a linezolid mediada por la adquisición de genes transferibles de cloranfenicol/lorfenicol (*cfr*) metil transferasa y además también se han incrementado los reportes de resistencia a daptomicina asociada a vancomicina resistencia, posiblemente debido al engrosamiento de la pared celular de las cepas de SAMR, estos casos se asocian a fallos clínicos de daptomicina. Los AA destacan **la utilidad de “viejos ATB”** como fosfomicina sódica IV, TMS asociada a rifampicina y también se la demostrado la ventaja de asociar rifampicina a vancomicina.

Comentarios:

- 1) Destacamos el hallazgo en Colombia de SAMR linezolid resistente, debida a la adquisición por la cepa del gen *cfr* (Seok-Ming T y cols. Molecular Microbiology (2007) 64:1506-1514).
- 2) La actividad de TMS sobre SAMR ha demostrado diferir de acuerdo a los clones circulantes en América Latina. En el Cono Sur el clon “cordobés-chileno” otorga casi 100% de sensibilidad. Ello no ocurre así con el gen brasilero. Cada país debe conocer

sus estadísticas antes de usar TMS empíricamente en infecciones por SAMR.

- 3) Debe tenerse cautela en el uso empírico de ceftarolina que se promueve como cobertura empírica de cocos gram positivos y enterobacterias, ya que varias cepas de

BLEE, especialmente CTX-M, la hidrolizan y además puede actuar como selector de las mismas.

Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults.

AA: Goldstein E y Lipsky B

Lugar de trabajo: División de Medicina Interna UCLA. CA. EUA

Revista: Clin Infect Dis (2012); 54(3)393-407

Los AA recuerdan que la recomendación estandarizada para el tratamiento de osteomielitis crónica (OC) son 6 semanas de terapia con ATB parenterales. Sin embargo, los tratamientos con ATB orales evitan el riesgo de infecciones por catéteres IV y tiene menor costo. Varios ATB orales logran concentraciones adecuadas en el hueso y

existen múltiples estudios publicados de su efectividad. La adición de rifampicina a otros ATB incrementa la efectividad. El tiempo de tratamiento de la OC sigue siendo incierto. Existen evidencias de éxito con tratamientos de 4 a 6 semanas. Se destaca el rol del debridamiento en tales situaciones.

¡ ALERTA!

Is *Neisseria gonorrhoeae* (NG) initiating a future era of untreatable gonorrhea? Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftiaxone.

AA: Ohnishi M y cols

Lugar de trabajo: Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Tokio. Japón.

Revista: Antimicrob Ag Chemother .2011; 55: 3538-3545

Recientemente se aisló en Japón una cepa de NG (HO41) altamente resistente a ceftriaxona, CIM 4 mg/L, que representa ser 8 veces mayor que aislados previos. El estudio genético demostró que un nuevo par A alelo en mosaico, fue responsable.

Comentario:

Ceftriaxoma (y otras C3G) representan una de las pocas alternativas en cepas de NG multiresistente. La CIM de los aislados en AL debe ser efectuada, o bien las cepas sospechosas enviadas a centros de referencia.

PROXIMOS CONGRESOS

MAYO

9-11 de Mayo

XVI Congreso SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica)

Bilbao, España

www.seimc.org

16-18 de Mayo

XII Congreso SADI (Sociedad Argentina de Infectología)

Córdoba, Argentina

www.sadi.org.ar

29 de Mayo al 2 de Junio

INMUNO PERU 2012

Westin Libertador Hotel, Lima , Perú

www.inmunoperu2012.org

JUNIO

13-16 de Junio

15th International Congress on Infectious Diseases

Bangkok, Tailandia

www.isid.org

26-29 de Junio

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

Palais Rouge, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

www.aam.org.ar

26-29 de Junio

3rd ASM Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens in Animals, Humans and the Environment.

Aix-en-Provence, Francia

www.asm.org

AGOSTO

6-10 de Agosto

XXXIX Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia de Guatemala

Guatemala, Guatemala

www.congresos-medicos.com

SETIEMBRE

9-12 de Setiembre

52nd ICAAC

San Francisco, California, USA

www.icaac.org

22-25 de Setiembre

22° Congreso Argentino de Terapia Intensiva

Centro de Convenciones City Center, Rosario, Argentina

www.sati.org.ar

OCTUBRE

3-5 de Octubre

XXIX Congreso Chileno de Infectología

Pucón, Chile

sochinf@sochinf.cl

29-30 de Octubre

3° Congreso Latinoamericano de Microbiología de Medicamentos y Cosméticos, CLAMME III

Organizado por la Asoc. Arg. de Microbiología (AAM) y la Soc. Brasileira de Microbiología (SBR)

Mendes Convention Center, Santos, SP, Brasil

www.sbmicrobiologia.org.br

NOVIEMBRE

14-18 de Noviembre

XVI Congreso Latinoamericano de Pediatría, ALAPE 2012

Cartagena de Indias, Colombia

www.congresos-medicos.com

26-29 de Noviembre

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

Palais Rouge, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

www.aam.org.ar



ASOCIACIÓN PANAMERICANA DE INFECTOLOGÍA
COMISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Curso de Educación a Distancia 2012
PROBLEMAS INFECTOLÓGICOS FRECUENTES EN
LA PRÁCTICA DIARIA

PROPÓSITO DEL CURSO

Capacitar a los médicos participantes en el manejo adecuado y racional de diferentes infecciones prevalentes en la práctica asistencial diaria, tanto en el manejo del paciente ambulatorio como en la internación.

ESTE CURSO ESTÁ DESTINADO A...

Médicos de América Latina y el Caribe que se desempeñen como infectólogos, microbiólogos clínicos, clínicos, generalistas, internistas, médicos de familia, de atención primaria de la salud, terapistas, emergentólogos, pediatras y de especialidades de medicina ambulatoria.

¿QUIÉNES COMPARTIRÁN CON USTED ESTE CURSO?

El programa estará a cargo de especialistas en enfermedades infecciosas pertenecientes a la Asociación Panamericana de Infectología.

Coordinador

Gabriel Levy Hara, Argentina

Cuerpo Docente

Max Brito, EE.UU.

Pablo Bonvehí, Argentina

Javier Desse, Argentina

Jorge Finquelievich, Argentina

Cristina Freuler, Argentina

Eduardo Savio, Uruguay

Mónica Thormann, República Dominicana

Hélio Vasconcellos Lopes, Brasil

Asesora Pedagógica:

Norma Adriana Mestres, Argentina.

Responsable del Área de Informática:

Miguel Prigioniero, Argentina.

CARACTERÍSTICAS DE ESTE CURSO DE FORMACIÓN A DISTANCIA

Este proyecto de capacitación tiene dos instancias de trabajo, cada uno con su propia dinámica:

- 1) los módulos educativos, que contienen material de lectura y bibliografía complementaria, que se presentarán sucesivamente a lo largo de los tres meses que dura el curso. Los módulos ofrecen la posibilidad de que cada participante pueda seguir su propio ritmo individual, adecuando la lectura a su disponibilidad horaria.
- 2) los foros de discusión, que son espacios abiertos al intercambio entre todos los participantes, profesores y alumnos, acerca de los contenidos abordados en los módulos.

Contenidos

- Módulo 1: Faringitis aguda
- Módulo 2: Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)
- Módulo 3: Neumonía asociada al cuidado de la salud (NACS)
- Módulo 4: Nuevos antibióticos
- Módulo 5: Manejo de la terapia antifúngica.
- Módulo 6: Manejo práctico de la Hepatitis B y C
- Módulo 7: Alteraciones metabólicas en personas con VIH/SIDA.
- Módulo 8: Vacunas.

Inicio: 3 de mayo de 2012

Finalización: 30 de julio de 2012

Evaluación y Acreditación

La aprobación del curso exige la realización de una evaluación final, escrita e individual, a realizarse al final del mismo.

Esta instancia de capacitación acredita 85 horas.

Tarifa de inscripción: USD 120.-

CONTACTO:

Julio Medina

jcmedina1@gmail.com



Organización Panamericana de la Salud



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) quiere expresar el reconocimiento a la labor del Dr. Josep Maria Casellas para promover y mejorar la microbiología en Latinoamérica. Sus incansables esfuerzos, excelencia técnica, liderazgo y humanidad, le valieron un indiscutible prestigio, fuera y dentro de la Región. Siempre comprometido con la mejora de la capacidad de microbiología en nuestros países, dedicó tiempo y energía a la formación de generaciones de microbiólogos. Sus innumerables publicaciones, entre las que se encuentra esta excelente Gaceta, han diseminado hasta el último laboratorio de Latinoamérica el estado del arte y el conocimiento científico. Muchas gracias, y hasta siempre, Profesor Casellas.

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

