Volumen 1 Número 3

Setiembre 2011

La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana

lagacetainfomicro@yahoo.com.ar

VOL 1 N°3 – SETIEMBRE 2011

LA GACETA DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA LATINOAMERICANA

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

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

Fotografía de la portada. Autor: Rodolfo Notario.
Examen microscópico del desarrollo en agar selectivo para *Campylobacter* con coloración de Gram Nicolle, 1.000X. Se observan formas características curvas, en “S”, en “gaviota” y de tres espiras.

VOL 1 N°3 – SETIEMBRE 2011

LA GACETA DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA LATINOAMERICANA

TEMARIO

EDITORIAL

Nuevas estrategias para lograr éxito en la actividad antibacteriana ____ **pág. 1**
José María Casellas

ACTUALIZACIONES

Los costos médicos directos de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) y los beneficios de prevenirlos. ____ **pág. 4**
Ricardo A. Durlach

Etiopatogenia y fisiopatología de las infecciones urinarias en el adulto. ____ **pág. 9**
José María Casellas, Carlos Lovesio y Alicia E. Farinati

Infecciones en pacientes con hipoesplenismo o asplenia (esplenectomizados) ____ **pág. 25**
Héctor E. Laplumé y Jorge O. Calabrese

Cuatro décadas de enteritis por *Campylobacter* ____ **pág. 31**
Rodolfo Notario, Telma Gambandé, Noemí Borda

TRABAJOS ORIGINALES

Agentes etiológicos y perfiles de sensibilidad en infecciones respiratorias altas en pediatría ____ **pág. 45**
María José Argoitía, Cristina Amieva, Fabiana Berruezo, Rubén Comisso, Pamela Broda, Darío Tosoroni y Marina Bottiglieri

***Staphylococcus aureus* meticilino resistente en el Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala 2007-2010.**
MR Gordillo, J Matheu, CR Mejia ____ **pág. 51**

Precauciones a considerarse en los sistemas automatizados de identificación y antibiograma. ____ **pág. 57**
Jeannete Zurita

BIOETICA

Bioética social para América Latina ____ **pág. 65**
Francisco Maglio

REVISTA DE REVISTAS ____ **pág. 69**

PROXIMOS CONGRESOS ____ **pág. 70**

VOL 1 N°3 – SETIEMBRE 2011

LA GACETA DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA LATINOAMERICANA

EDITORIAL

Nuevas estrategias para lograr éxito en la actividad antibacteriana

José María Casellas

Laboratorio CIBIC, Rosario, SF, Argentina. Coordinador del Comité de Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología. Presidente Fundador y actual miembro del Comité de Antimicrobianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC)

mailto:jmcasellassr@yahoo.com.ar

Es notorio el incremento de aislados que han sido denominados "multi", "pan" o "extremadamente resistentes", particularmente en el medio hospitalario, pero actualmente también en la comunidad.

La "pan-resistencia" ha sido atribuida a mutaciones (errores en el ADN) que se acumulan espontáneamente durante la replicación del genoma bacteriano. Estas mutaciones suelen perjudicar a las bacterias pero también beneficiarlas provocando su resistencia a los antibacterianos (ATB).

La literatura de estos últimos años está pletórica de reclamos para lograr que la "Big Pharma" y los investigadores en general se interesen en lograr nuevos antibacterianos. A pesar de los pedidos de IDSA, la OMS y otras entidades, "Big Pharma" se retiró ante el agotamiento de dianas, el costo de investigación, la multiplicidad de copias (ignorando las legislaciones de patentes) y el reclamo de los accionistas que prefieren que sus aportes contribuyan a la investigación de nuevos agentes cardiovasculares, antirretrovirales o vacunas, por ser más redituables.Apenas unos pocos nuevos ATB se han incorporado pero no se ha completado su estudio en Latinoamérica: daptomicina, ceftobiprole y ceftarolina.

La solución se ha encontrado en revivir "viejos antibacterianos" tales como polimixinas, fosfomicina, fusidanos, minociclina o compuestos desarrollados en países asiáticos (ej. arbekacina) e ignorados en occidente.

La capacidad de mutaciones e hipermutaciones bacterianas unidas al uso compulsivo de antibacterianos como carbapenemes y fluoroquinolonas hace poco probable que estas drogas sean totalmente recuperadas. Por ejemplo, en opinión del autor, los βlactámicos han encontrado escollos debido al continuo surgimiento de nuevas βlactamasas por lo que, probablemente subsistirán aquellos βlactámicos útiles frente a bacterias que a través de los años no presentaron evidencia de producción de βlactamasas (léase, penicilina vs *Streptococcus* βhemolíticos y la misma ó las aminopenicilinas frente a neumococos).

Por consiguiente, parece haber finalizado la época de la búsqueda de microorganismos del suelo de los que deriven drogas que interfieran la biosíntesis de la estructura o implicados en la reproducción bacteriana.

De ahí surge la idea de poder combatir a las bacterias en aspectos hasta ahora ignorados como son su capacidad de intercomunicación para la formación de comunidades de alta densidad: "quorum sensing" y de evitar la posibilidad de defenderse ante situaciones de riesgo: "S.O.S. bacteriano"

"Quorum sensing"

Las células se comunican unas con otras usando señales moleculares. Al igual que en eucariontes la información provista por estas moléculas es crítica para sincronizar la actividad bacteriana en poblaciones densas. En las bacterias esta comunicación química incluye la producción, liberación, detección y respuesta a compuestos semejantes a pequeñas hormonas que se denominan autoinductoras. Este proceso que ha sido denominado "quorum sensing" [1] permite a las bacterias de una especie monitorear el ambiente determinando la densidad de población de otras bacterias y en consecuencia alterar su comportamiento en respuesta al número y/o

especies presentes en una comunidad. Muchos de los procesos de "quorum sensing" son improductivos cuando son llevados a cabo por una bacteria en forma individual pero se tornan beneficiosos si son llevados a cabo simultáneamente por un conjunto de células. "Quorum sensing" en cierto modo confunde la distinción entre eucariontes y procariontes ya que tiende a que las bacterias actúen como organismos multicelulares.

Los sistemas de expresión de "quorum sensing" difieren entre especies y particularmente entre gram positivos y negativos.

"Quorum sensing" ha sido considerado como promotor exclusivo de la comunicación intraespecies y por consiguiente permitiendo a las poblaciones bacterianas clonales determinar el número de sus miembros y como consecuencia alterar la expresión genética al unísono.

El paradigma del "quorum sensing" y su primera evidencia fue en una bacteria gram negativa marina, *Vibrio fischeri* que utiliza las proteínas codificadas por Lux R y Lux F para la comunicación intracelular. Cuando *V. fischeri* o *V. harveyi* (frecuentes en nuestro medio marino latinoamericano) se cultivan en "caldo marino", alcanzan rápidamente una alta concentración e inducen la expresión de los genes requeridos para producir bioluminiscencia. Ello es aprovechado por una especie de calamar que aloja estas bacterias en un órgano especializado y las utiliza como sistema de contra iluminación para enmascarar su sombra. Las bacterias se benefician porque el mencionado órgano del calamar es rico en nutrientes y la comunidad bacteriana logra una altísima población que no lograría nunca en el agua de mar. Los genes Lux I y Lux R controlan la expresión del operon de la luciferasa; Lux I es la sintetasa autoinductora que produce acilhomoserina lactona (AHL) y Lux R es el activador transcripcional de ADN. La AHL difunde luego libremente fuera de la célula lográndose una comunidad bacteriana de la especie cada vez mayor.

Un importante número de especies de bacterias gram negativas poseen sistemas similares de "quorum sensing" con producción de señales AHL. Una diversidad de ácidos grasos de diferente longitud y sustituciones laterales son sucesivamente incorporados en las señales AHL. Estos diferentes sustituyentes son específicos de cada especie.

En ambientes donde hay múltiples especies hay una gran variedad de señales AHL pero cada especie distingue la suya y responde solo a las características de su propia señal.

Las bacterias gram positivas usan sistemas de "quorum sensing" diferentes. Generalmente usan circuitos de péptidos que facilitan la comunicación inter- especies. Los péptidos en las bacterias gram positivas no se liberan al medio como AHL sino que emplean exportadores oligopéptidos específicos.

Un ejemplo fascinante de péptidos "quorum sensing" se da en *Staphylococcus aureus.* Emplea una estrategia bifásica para producir infección. A baja concentración bacteriana expresa factores proteicos que promueven la unión célula-célula y una alta densidad (racimos). Pero a elevadas concentraciones reprime esos factores e inicia la secreción de toxinas y proteínas (toxina A, LPV, exfoliatina….). Un sistema "quorum sensing" denominado Agr regula estos acontecimientos.

S.O.S. bacteriano e hipermutación bacteriana

Se trata de genes que están silenciados pero que pueden activarse por una proteína represora denominada Lex A. En respuesta al ADN dañado el represor Lex A es clivado y permite la activación del sistema S.O.S. de reparación del daño al ADN. El clivaje de Lex A, redundaría en la expresión de tres ADN polimerasas, normalmente no esenciales, pol II, IV y V que en conjunto promoverán la reparación del ADN.

Perspectivas

Con mecanismos que bloqueen el "quorum sensing" se impide la acumulación bacteriana y sus toxinas. Impidiendo que Lex A se clive, se impide el reparo S.O.S.

Obviamente, ello podría impedir la subsistencia de las "superbacterias resistentes". El problema reside en que se logre bloquear a éstas sin impedir la proliferación de la biota comensal imprescindible para los mamíferos (intestinal, oral, vaginal etc.). ¡Es todo un desafío!

Mientras tanto, se ha demostrado los beneficios de la asociación de antibacterianos para suprimir la presencia de hipermutaciones, por ej. en*P. aeruginosa,* donde el empleo de dosis bajas de fluorquinolonas y otros antibacterianos por largo tiempo, generalmente actúan negativamente. Numerosos estudios (Chou y cols ,2009- Cooper, 2007) han proporcionado evidencias acerca de que los eventos mutacionales juegan un rol prevalente en la adaptación bacteriana y confieren una ventaja selectiva. LeClerc y cols., ya el 1996 reportaron alta presencia de mutación en cepas de *E.coli* y *Salmonella* spp. En base a ello se concluyó que las poblaciones mutacionales pueden responder de dos maneras 1) por incremento de la frecuencia de mutación (hipermutación) o 2) por recombinaciones (plásmidos). La hipermutación heredable en bacterias es debida a los denominados "methyl-

directed mismatch repair system" (MMR)o sea, errores dirigidos por productos metilados en el reconocimiento del sistema de reparación de errores en el ADN. Se han descrito cepas deficientes en MMR en diferentes especies y estas cepas presentan alta frecuencia de mutación y recombinación, lo que representa importantes mecanismos para la resistencia a antibacterianos. Se ha demostrado que ciertos antibacterianos como trimetoprima, fluorquinolonas, βlactámicos o metronidazol pueden actuar como promotores de resistencia induciendo el sistema SOS de reparo de errores en el ADN.

REFERENCIAS:

- Cao JG, Meighen EA. Purification and structural identification of an autoinducer for the luminescence system of *Vibrio harveyi*. *J. Biol. Chem.* 1989; 264:21670–76
- Casellas JM, Caria MA, Gerghi ME. Aislamiento de *Vibrio parahaemolyticus*, a partir de cholgas y mejillones en Argentina. Revista de la Asociación Argentina de Microbiología.1979; 9(2)
- Chen X, Schauder S, Potier N, Van Dorsselaer A, Pelczer I, et al. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature* .2002; 415:545–49
- Chun CK, Ozer EA, Welsh MJ, Zabner J, Greenberg EP. Inactivation of a *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal by human airway epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101:3587–90
- Dong YH, Wang LH, Xu JL, Zhang HB, Zhang XF, Zhang LH. Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl homoserine lactonase. *Nature* .2001; 411:813–17
- Friedman N, Vardi S, Ronen M, Alon U, Stavans J. 2005. Precise temporal modulation in the response of the SOS DNA repair network in individual bacteria.PLoS Biol. Jul; 3(7) : e238. Epub 2005 Jun 21.
- Gallio M, Sturgill G, Rather P, Kylsten P. Aconserved mechanism for extracelular signaling in eukaryotes and prokaryotes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* .2002; 99:12208–13
- Hammer BK, Bassler BL. Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae. Mol. Microbiol.* 2003;50:101–4
- Ji G, Beavis RC, Novick RP. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995;92:12055–59
- Jolivet-Gougeon A, Kovacs B, Le Gall-David S, Le Bars H, Bousarghin L, Bonnaure-Mallet M, Lobel B, Guillé F, Soussy CJ, Tenke P. Bacterial hypermutation: clinical implications. J Med Microbiol. May; 60(Pt 5):563-73. Epub 2011 Feb 24. Review
- Lyon GJ, Novick RP. Peptide signaling in *Staphylococcus aureus* and other Gram-positive bacteria. *Peptides.* 2004;25:1389–403
- Manefield M, Rasmussen TB, Henzter M, Andersen JB, Steinberg P, et al. Halogenated furanones inhibit quorum sensing through accelerated LuxR turnover. *Microbiology.* 2002;148:1119–27
- Mathesius U, Mulers S, Gao M, Teplitski M, Caetano-Anolles G, et al. Extensive and specific responses of a eukaryote to bacterial quorum-sensing signals. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003;100:1444–49
- Michel B. After 30 years of study, the bacterial SOS response still surprises us. PLoS Biol. 2005; Jul; 3(7):e255. Epub 2005 Jul 12
- Parsek MR, Val DL, Hanzelka BL, Cronan JE Jr, Greenberg EP. Acyl homoserinelactone quorum-sensing signal generation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* . 1999;96:4360–65
- Schuster M, Lostroh CP, Ogi T, Greenberg EP. Identification, timing, and signal specificity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-controlled genes: a transcriptome analysis. *J. Bacteriol.* 2003;185:2066–79
- Smith RS, Iglewski BH. *P. aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence. *Curr. Opin. Microbiol.* 2003; 6:56–60
- Waters C y Bassler L. Quorum sensing: cell to Cell Communication in bacteria Am Rev Cell Dev Biol ,2005; 21:319-46
- Xavier KB, Bassler BL. Regulation of uptake and processing of the quorum-sensing autoinducer AI-2 in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 2005;187:238–48
- Chou HH, Berthet J y Marx CJ. Fast growth increases the selective advantage of a mutation arising recurrently during evolution under metal limitation. *PLoS Genet* 5, 2009; e1000652.
- Cooper TF. Recombination speeds adaptation by reducing competition between beneficial mutations in populations of *Escherichia coli* . 2007. *PLoS Biol* 5: e225.
- LeClerc JE, Li B, Payne WL y Cebula TA. High mutation frequencies among *Escherichia coli* and *Salmonella* pathogens. *Science* 1996; 274: 1208-1211.

ACTUALIZACIONES

Los costos médicos directos de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) y los beneficios de prevenirlas.

Ricardo A. Durlach
Director Médico del HospitalAlemán.
Buenos Aires, Argentina
mailto:ricardodurlach@yahoo.com

Aproximadamente 1 de cada 20 pacientes internados en un hospital de agudos padecerá una infección adquirida en el hospital (IAH). Estas infecciones se asocian a mayor morbilidad, mortalidad y de costos evitables. El "*Institut for Healthcare Improvement*" en la campaña, salvemos 100.000 vidas, observó que 3 de las principales medidas de seguridad del paciente fueron intervenciones relacionadas a disminuir las IACS. Independientemente las entidades acreditadoras de instituciones de salud como ITAES o la "*Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*" consideran al programa para el control de las IACS como estándar obligatorio a cumplir. A pesar de la importancia que se le reconoce, los hospitales en la Argentina no les han destinado el presupuesto necesario.

Determinar el costo de un caso puede resultar fácil, pero el costo global de las IACS es difícil. La estimación de un tipo IAH en particular, causada por un determinado microorganismo y un tratamiento específico, no se ha podido alcanzar. Es una métrica importante para comprender el impacto de las IACS y el beneficio neto de un programa para controlarlas.

Este trabajo solo pretende sensibilizar al lector, más si es administrador en una institución sanitaria, mostrando los números que existen en daño, vidas y gasto de dinero que se pueden evitar cumpliendo con premisas eficaces, en su mayoría costo-efectivas, que surgieron de la medicina basada en pruebas de estudios multicéntricos.

Los pacientes que adquirieron una infección durante su estancia hospitalaria deben ser identificados, aislados, tratados, investigados y utilizar recursos evitables si no se hubieran infectado. El control de las medidas de higiene ambiental y de la cadena de transmisión son solo una parte del conjunto de medidas que hay que mantener activas, ya que la fuente principal del patógeno hospitalario es la microbiota del paciente. El microorganismo causal es un actor importante y como tal es una de las variables impredecibles. Los antibióticos, particularmente los de amplio espectro, tienen la virtud de seleccionar microorganismos que van adquiriendo propiedades de resistencia, virulencia y epidemicidad. Tres características que reúnen los patógenos emergentes hospitalarios. Los agentes de las IAH son causa de infecciones severas, que requieren tratamientos combinados y contribuyen a prolongar la internación. Considerando que las IACS prolongan el tiempo de internación y este a su vez incrementa su riesgo, ambas son variables endógenas de las infecciones adquiridas en el hospital y aparece como un sesgo en la evaluación económica.

Dos preguntas ¿cuánto debe invertir una institución en el control de las IASC? y ¿cuál es el programa más apropiado?

Los costos médicos

Existen tres componentes relacionados con los costos de las IACS: costos médicos directos, costos indirectos relacionados con la productividad y costos no médicos, que son aquellos costos intangibles relacionados con la pérdida de la calidad de vida. Los costos generales por los bienes económicos, generan costos y se llaman costos de existencia y su análisis excede la actividad

estrictamente médica. Si no se mantienen se dañan y tienden a desaparecer, más cuando se trata de bienes durables como edificios, muebles, equipos necesarios para el funcionamiento asistencial. Los bienes durables son en el proceso médico-productivo, lo que es la probeta en una reacción química, sin ellos los procesos no podrían llevarse a cabo. Costos es un proceso que vincula la producción con los gastos, ambos son necesarios para que ella ocurra, e incluye los ingresos obtenidos.

Los costos médicos directos pueden ser fijos y variables. Los costos directos fijos incluyen al edificio, equipos, tecnología, laboratorios, lavadero, control ambiental y gastos administrativos y se han calculado en el 84% y 89%, de los costos de las IACS en el corto plazo (Graves N). Una parte de los costos fijos son inabordables en el corto plazo, particularmente los de estructura, y es por eso que algunos autores prefieren analizar el tema como costo-oportunidad. El costo oportunidad es el análisis de la mejor alternativa en el uso de los recursos.

Los costos directos variables incluyen a los medicamentos, comida, honorarios profesionales, tratamientos, procedimientos, intervenciones quirúrgicas, materiales, estudios de imágenes, análisis de laboratorio y los cultivos microbiológicos.

La mayoría de las publicaciones sobre IACS se refieren a los costos directos fijos y variables, porque suelen ofrecer evidencias al valor que tienen las medidas preventivas, centradas en la reducción de los gastos por cada infección que se evita.

Fuente de datos

La obtención de los datos puede ser concurrente o comparativa. En el primero, personas entrenadas revisan la historia clínica de los casos y atribuyen los recursos utilizados para diagnosticar y tratar la infección. Fue cuestionado por McGowan (1982) entre otros expertos, por la subjetividad del método. En el segundo se propone comparar al grupo de pacientes infectados con el no infectado, asumiendo que la diferencia se debe a la infección, aunque se sabe que la diferencia está dada por las características de los individuos que componen cada grupo. La vulnerabilidad del paciente a la infección depende de la integridad de sus barreras anatómicas, su sistema inmunológico, la proximidad a una ruta de transmisión y la virulencia del microorganismo. Estas situaciones son difíciles de estratificar y a esta dificultad se agrega las metodológicas que reúnen las variables a medir. Robert Haley (1991) observa que al homologar los dos grupos, para comparar, también hay que evaluar las condiciones previas a la infección y las co-morbilidades.

El método para el análisis de los costos de las IACS

En 1992 Robert Haley publicó el "*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (Project SENIC*)", efectuado en la década de los años 70 en EEUU y fue el estudio más completo y emblemático sobre costos de las IACS. La incidencia de IACS en los hospitales fue 4,5 por cada 100 admisiones, con una estimación en costos médicos directos de $4,5 billones por año, en dólares americanos, del año 1992. Según R. Douglas Scott, economista del CDC, calculó el ajuste por el índice de precio al consumidor de EEUU, en el año 2007 y la cifra fue de $6,5 billones de dólares americanos. El estudio de Haley (1986) demostró, en hospitales de EEUU, que la suma de un programa de control de infecciones intensivo, que incluye vigilancia activa, devolución de los datos a quienes debían conocerlos, con la participación de enfermero en control de infecciones y un infectólogo o microbiólogo entrenado en epidemiología, el promedio en la reducción de las IASC fue un 32%. En Inglaterra, Rosalind Plowman (1999) basada en estimaciones derivadas de un distrito general, estimó que el costo de las IACS para toda Inglaterra es de £931 millones por año. El resultado de una encuesta efectuada por la Oficina Nacional de Auditoría de Inglaterra (National Audit Office, en el año 2000), los especialistas consideraron que entre el 5 y el 35% de las IACS son prevenibles, con un promedio de 15% después de un ajuste por el número de camas de los hospitales que intervinieron. El beneficio neto, sin entrar en aspectos de costo oportunidad, éticos u otros intangibles, está dado por el beneficio de la reducción del 15 al 32% de las IACS, menos el presupuesto institucional o del sistema en su implementación.

La OPS en un documento emitido en Chile, en el año 1999, recomienda que para el cálculo de costos en IACS se utilice un estudio de casos y controles. Se trata de un estudio de la epidemiología observacional en el que se comparan dos grupos a los que se les hace un análisis estadístico para evaluar las diferencias. Un grupo, son los casos, lo constituye los pacientes que han padecido una determinada infección o se infectó con un microorganismo en particular, y el otro grupo lo forman pacientes internados en el mismo periodo, con las mismas características demográficas, riesgos y enfermedad que no han padecido la infección. La comparación de los gastos ocasionados en cada grupo marca la diferencia.

Ha habido muchos cambios en la epidemiología de las IACS y no fueron acompañados por estudios económicos de la importancia del SENIC. Los estudios que se publicaron fueron parciales y sobretodo, logros obtenidos en una unidad o área, cuando la realidad es que son difíciles de extrapolar a otra ciudad, región o país.

El sistema financiador y el prestador tienen perspectivas diferentes y los resultados pueden cambiar según el ángulo de las estimaciones o las variables que se miden. Solo pensar en la diferencia que existe en los resultados medidos en base a un sistema modulado de los que resultarían de un sistema de pago por prestación. Por lo general los sistemas financiadores tienden a no reconocer los costos generados por las IACS y en el futuro será más evidente. El sistema DRG no tiene código para las IACS y esta voluntad americana está tentando a nuestros financiadores.

Drummond (1987) dice que en la evaluación económica tiene que incluirse costos y consecuencias. Los estudios válidos pueden ser los análisis de costo-utilidad, costo-efectividad o costo-beneficio.

Los costos o gastos pueden ser de cargos, cargos ajustados o datos de la facturación.

P. Stone realizó una revisión sistemática de los métodos de análisis económico de las IACS. En ella observó que tienen variabilidad metodológica aún dentro del mismo tipo de infección. Las diferencias están dadas en la definición de caso, los recursos atribuidos y el valor otorgado a cada uno. Otro problema en el análisis del tema es que los estudios se invalidan con el tiempo. Los tratamientos han cambiado y la modalidad de estudio y los días de internación se acortan. A pesar de estas diferencias, hay temas en común que permiten encarar estudios científicos, sistematizados y multicéntricos.

Los datos obtenidos de la facturación devengada pueden estar sobreestimando los costos propios de la IACS porque la cuenta institucional incluye otros gastos. Por otro lado el pago por módulo o la modalidad de algunos financiadores de debitar discrecionalmente las prácticas, puede llevar a su subestimación.

Según N. Graves (2005) el análisis de regresión evita los sesgos de selección, de severidad y de endogenicidad; y sugiere que es el estudio más adecuado para la evaluación económica de las IACS. Este test estadístico permite cuantificar la relación entre del resultado “costo” y “tiempo de internación” con una variable explicativa, la infección hospitalaria. El método ofrece la medida de efecto o de asociación entre un resultado y una variable explicativa. El intervalo de confianza provee una medida de la precisión de la estimación. Otros factores, edad avanzada, diabetes, obesidad, tratamiento con esteroides, utilización de dispositivos y una estancia preoperatoria prolongada, participan en el riesgo de infección y en la prolongación de internación, por lo tanto tienen el mismo comportamiento.

El programa de control de las IACS

Para que un programa de control de las IACS funcione bien, se deben cumplir algunas premisas. Es básico el compromiso de los directivos, el plan de capacitación del personal de salud, los elementos medibles para el seguimiento del programa de control de infecciones, la exhibición de los resultados, *benchmarcking* y el liderazgo.

Un comité formado por un grupo bien formado dedicado al control de infecciones tiene un costo de mantenimiento absolutamente justificado, medido en el número de los episodios que evita. La estrategia para prevenir cada una de las infecciones más frecuentes fue publicada y son fáciles de controlar. Para un director de hospital puede resultar sencillo elaborar una lista de verificación sobre la base de un programa mínimo de obligaciones que no se pueden dejar de cumplir si quiere responder al llamado de la OMS para darles seguridad a sus pacientes.

Existe una lista de prácticas basada en evidencias, más otras que son recomendaciones de expertos, que permite establecer las prácticas que demostraron ser útiles para reducir las IASC, sin embargo falta información y un modelo económico que permita evaluar la inversión necesaria para demostrar la eficiencia de cada práctica en particular.

En este momento Franz Daschner merece ser recordado como el infectólogo que más evidencias ha ofrecido sobre acciones inútiles, invitando a abandonarlas. Son ejemplo de ello los cultivos microbiológicos ambientales fuera de un estudio de brote o la ausencia de criterios para dividir los quirófanos en limpios y sépticos. Ambos temas los resolvió sugiriendo la limpieza local cada vez que hubiera habido una contaminación, sin necesidad de estudios previos.

Trabajos publicados

Anderson DJ y colaboradores (2007) analizaron los costos directos estimados de IACS en una red de 28 hospitales, de la Universidad de Duke. El estudio abarcó 1.430.048 pacientes-día, de 46 salas de terapia intensiva que en general tenían tasas por debajo de la media americana reportadas en el sistema NNIS. Los valores promedio estimados en dólares americanos del año 2004, para las 4 principales IACS fue: neumonía asociada a ventilador, $25.072; bacteriemia asociada a catéter

venoso central, $23.242; infección en el sitio quirúrgico, $10.443 e infección del tracto urinario asociada a catéter urinario, $758.

Engemann JJ y col. del Centro Médico de la Universidad de Duke analizó una cohorte prospectiva de 479 pacientes con infección en el sitio quirúrgico (ISQ) causada por *Staphylococcus aureus*. Su objetivo fue medir el impacto del *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR) en los costos de la ISQ. Seleccionó tres grupos: grupo 1, fueron 124 pacientes con ISQ a SAMR; grupo 2, incluyeron 165 pacientes con ISQ a SAMS y el grupo 3, fue el grupo control, con 193 pacientes que no se infectaron. El primer grupo reunión más co-mortalidades (más añoso, diabetes, renales, etc.) con diferencia estadísticamente significativa. La media de días que permaneció internado cada grupo, después de la cirugía, fue 23, 14 y 5 días respectivamente. Los cargos hospitalarios tuvieron diferencias significativas; en el grupo 1: la mediana fue $92.363, la media $118.415 y un rango de $40.198 y $136.479, con $40.000 dólares más que el grupo infectado con SAMS cuya mediana fue $52.791, la media $73.165 y un rango entre $29.074 y $91.805). El grupo control, los que no tuvieron infección, la mediana fue $29.455, la media $34.395 y el rango entre $15.637 y $41.764. La conclusión fue que la infección adquirida en la cirugía por una bacteria que tiene un factor de resistencia a los antibióticos, tiene predilección por la población vulnerable y resulta marcadamente más costosa que la infección producida por una bacteria sensible a los antibióticos o presente en la flora normal del paciente. La media ajustada de los costos atribuidos a la infección, por episodio de cirugía fue de $13.901 dólar americano.

En el análisis costos de las IACS basado en datos de la literatura especializada, de R Douglas Scott, economista del CDC, quién ajustó los costos por el índice de consumidor urbano americano, al dólar de 2007 y el valor ajustado más bajo para la ISQ, fue $11.874 y el estimado más alto $34.670; para la neumonía asociada a ventilador un mínimo estimado de $19.633 y un máximo estimado de $28.508; para bacteriemia asociada a catéter venoso central un mínimo estimado de $7.288 y un máximo de $29.156 y la infección en el tracto urinario una estimación que osciló entre $862 y $9.124 dólares. Cifras que permiten hacer ejercicios sobre costos institucionales o presupuestos en salud pública.

Ejercicio teórico:

- Un hospital de 200 camas con una admisión de 15.000 pacientes por año y un promedio de días de internación 4 días. La ocupación es de 80%. Se calculó una ocupación de 48.000 días cama por año.
- Una tasa global de infección teórica entre 5% y 10%, se espera que entre 750 y 1500 pacientes podrán padecer una IAH en el año.
- En la Unidad de Terapia Intensiva con 20 camas tendrá 6000 días-cama ocupadas.
- **Los pacientes conectados a dispositivos**: la ventilación mecánica tuvo una tasa de utilización de 50%, significa que en la sala hubo 3000 días-paciente con ventilación mecánica; la tasa de uso de CVC fue 70%, es decir que 4200 días-pacientes tuvieron uno o más CVC y la tasa de uso de catéter urinario fue 60%, generó 3600 días-paciente con sonda vesical.
- **Tasa estandarizada de infección**: a) la tasa de neumonías de 7 por 1000 días-paciente con ventilación mecánica, surgió de la suma de 21 neumonías ocurridas en 3000 días-paciente ventilados; b) La tasa de bacteriemias fue 4 por 1000 días-paciente con catéter venosos central, resultado de las 16 bacteriemias registradas en el laboratorio proveniente de 4200 días-paciente con un catéter venoso central; c) La tasa de infección en el tracto urinario (ITU) fue 2 por 1000 días-paciente con sonda vesical, ya que hubo 7 ITU en los 3600 días que sumaron los pacientes con sonda.
- **En este ejemplo** las 21 neumonías tienen un costo atribuible de $275.000 (21 por $25.000) en el año, las 16 bacteriemias costarán $368.000 (16 por $23.000) en el año; las infecciones urinarias será $5303 (7 por $768) y estos son algunos de los valores que deberán entrar en el presupuesto anual si no se hace ninguna intervención y todo sigue igual.

✓ **La frecuencia de las IACS, su tasa de mortalidad y los días de prolongación atribuibles:** a)la frecuencia de las neumonías asociadas a ventilador (NAV)es 10 por mil días-paciente, con una mortalidad cercana al 10% y una estadía excesiva atribuible de 9 días; b) la frecuencia posible de bacteriemias hoy es menor a 5 por mil días-paciente con CVC, mortalidad del 25% y un exceso de días de internación atribuibles de 10 a 14 días; c) la ITU tiene menos de 4 por mil días-paciente con sonda vesical, sin mortalidad atribuible y se le atribuyen 2 días de exceso de estadía; d) La infección en el sitio quirúrgico esperada esmenor a 1% de las intervenciones válidas para vigilar,

mortalidad atribuible, muy baja y mal conocida y tienen un exceso de días de internación atribuible de 5 días.

Un buen ejercicio para un administrador hospitalario es la razón de incidencia estandarizada que proporciona el número de casos por procedimiento de riesgo que cabría esperar si nuestro hospital se hubiera comportado con el número de casos esperados.

En el hospital FICTICIA la tasa de neumonías asociadas a respirador es 12 por 1000 días paciente, significa que sobre los 3000 días-paciente que ha tenido el hospital del ejercicio anterior y que ahora tomamos como referencia, en el año se esperan 36 neumonías, 15 neumonías más que en el hospital con el que hemos decidido compararnos. Si multiplicamos los 15 casos de más, por el costo estimado de un episodio, tendremos un presupuesto esperado de las neumonías asociadas a ventilador para el año.

Se puede tomar la tasa institucional del año pasado, se calcula la razón de incidencia estandarizada y se comparar (*benchmarcking*) con el sistema que se elija: VIHDA, VIGILAR, NHSN, otros. Si la razón es menor a 1 es porque ha tenido menos neumonías que las esperadas y sabrá cuánto se ha ahorrado. Si la razón es mayor a 1 es porque ha tenido más neumonías que las que debiera y sabrá cuanto tiene para ahorrar, después de restar la inversión.

En este escrito hemos revisado los costos directos de las IACS, no se consideraron los costos de oportunidad, los costos indirectos, costos después del alta hospitalaria (rehabilitación o internación domiciliaria o en un tercer nivel), costos de rehospitalización y los costos para la sociedad, como pérdida de productividad y otros.

El estudio de Anderson demostró que alcanza que un enfermero en control de infecciones reduzca una infección de cada uno de los 4 tipos descriptos, por año, para pagarse el salario.

En conclusión podemos decir que la evaluación económica de las IACS presenta una serie de dificultades metodológicas. Los trabajos publicados muestran beneficios en la disminución de costos de las 4 principales infecciones adquiridas en el hospital y muy poca información sobre el costo de las prácticas establecidas para prevenirlas. Los costos varían desde el punto de vista metodológico en su evaluación, por sitio de infección y por especialidad.

Las instituciones de salud son las que tienen el deber de cuidado y la responsabilidad de ofrecer seguridad a los pacientes que confían en ella. Están obligadas a velar por un programa efectivo de vigilancia y control. Por razones éticas, de responsabilidad y económicas, los directores de una Institución de salud no puede descuidar el tema. A las empresas financiadoras les cabe el papel de exigir el cumplimiento de estos programas, con las intervenciones efectuadas y los resultados a la vista, así como reconocer el gasto. Al sistema nacional de salud le corresponde promover la acreditación como un camino confiable para mejorar la calidad y la seguridad de atención.

Las instituciones que tienen un programa de calidad y seguridad del paciente educan y cuidan a su personal.

REFERENCIAS:

- Anderson DJ, Kirkland KB, Kaye KS, et al. Underresourced Hospital Infection Control and Prevention Programs: Penny Wise, Pound Foolish? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:767-773.
- Graves N. Economics and Preventing Hospital-acquired Infection. EID 2004; 10:561-6.
- Scott RD. The Direct Medical Costs of Healthcare-Associated Infections in U.S. Hospitals and the Benefits of Prevention. Division of Healthcare Quality Promotion. National Center for Preparedness, Detection and Control of Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. March 2009.
- Engemann JJ, Carmelí Y, Cosgrove SE et al. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. Clin Infect Dis 2003; 36:592-8.
- Haley RW. Measuring the cost of nosocomial infections: methods for estimating economic burden on the hospital. Am J Med 1991; 91:32S-38S.
- Haley RW. Cost-benefit analysis of infection control activities. In: Brachman P, Bennett J, editors: Hospital Infections. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. P.249-67.
- Stone PW, Braccia D, Larson E. Systematic review of economic analyses of healthcare associated infections. Am J Infect Control 2005; 33:501-509.
- Drummond M, Davies LF. Evaluation of the costs and benefits of reducing hospital infection. J Hosp Infect 1991; 18: 85S-93S.

Etiopatogenia y fisiopatología de las infecciones urinarias en el adulto.

José M. Casellas[1,2,3,4], Carlos Lovesio[2,5] y Alicia Farinati[3,6]

1. Laboratorio CIBIC, Rosario,(SF), Argentina
2. Comité de Infecciones de Sanatorio Parque, Rosario,(SF) Argentina
3. Miembro del Consejo Argentino de Infecciones Urinarias Sociedad Argentina de Nefrología.
4. Coordinador del Comité de Resistencia a Antibacterianos de API
5. Director Médico Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de Sanatorio Parque, Rosario (SF),Argentina.
6. Profesora Titular de Microbiología, Universidad del Salvador. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

mailto:jmcasellassr@yahoo.com.ar

Las infecciones urinarias se producen como consecuencia de la interacción entre bacterias virulentas y características biológicas del huésped, una vez que se superan los mecanismos de defensa locales del sistema urinario. Se admite que el daño tisular que sigue a la infección es el resultado de la respuesta inflamatoria más que de un efecto directo de las bacterias. El análisis de la fisiopatología de las infecciones urinarias debe incluir tres aspectos fundamentales: la vía de producción de la infección, las características bacterianas que permiten la misma, y los factores imputables al huésped.

VÍAS DE PRODUCCIÓN DE LAS INFECCIONES URINARIAS

Vía ascendente. La uretra habitualmente se encuentra colonizada con bacterias. Los estudios que utilizan técnicas de punción suprapúbica han revelado la presencia ocasional de un pequeño número de microorganismos en la orina de personas no infectadas. El masaje de la uretra, las relaciones sexuales y las duchas vaginales (bidet) en la mujer pueden forzar bacterias hacia la vejiga. El empleo de preservativos puede aumentar este efecto traumático. Por otra parte, se ha comprobado que aun una cateterización aislada de la vejiga se asocia con infección del tracto urinario en alrededor del 1% de los pacientes ambulatorios, y la infección es habitual luego de tres o cuatro días de la inserción de una sonda con sistema de drenaje abierto.

Tanto el empleo de diafragma como de espermicidas conteniendo nonoxilol-9 en la mujer como el empleo de preservativos en el hombre se han asociado con una predisposición a la infección. La deficiencia de estrógenos es reconocida como un factor predisponente para infecciones urinarias recurrentes en la mujer postmenopáusica, debido a los cambios en la biota vaginal, con reemplazo de los lactobacilos, que presentan una actividad protectora, por especies coliformes u otros uropatógenos. *Escherichia coli* uropatogénica con frecuencia es compartida por parejas heterosexuales.

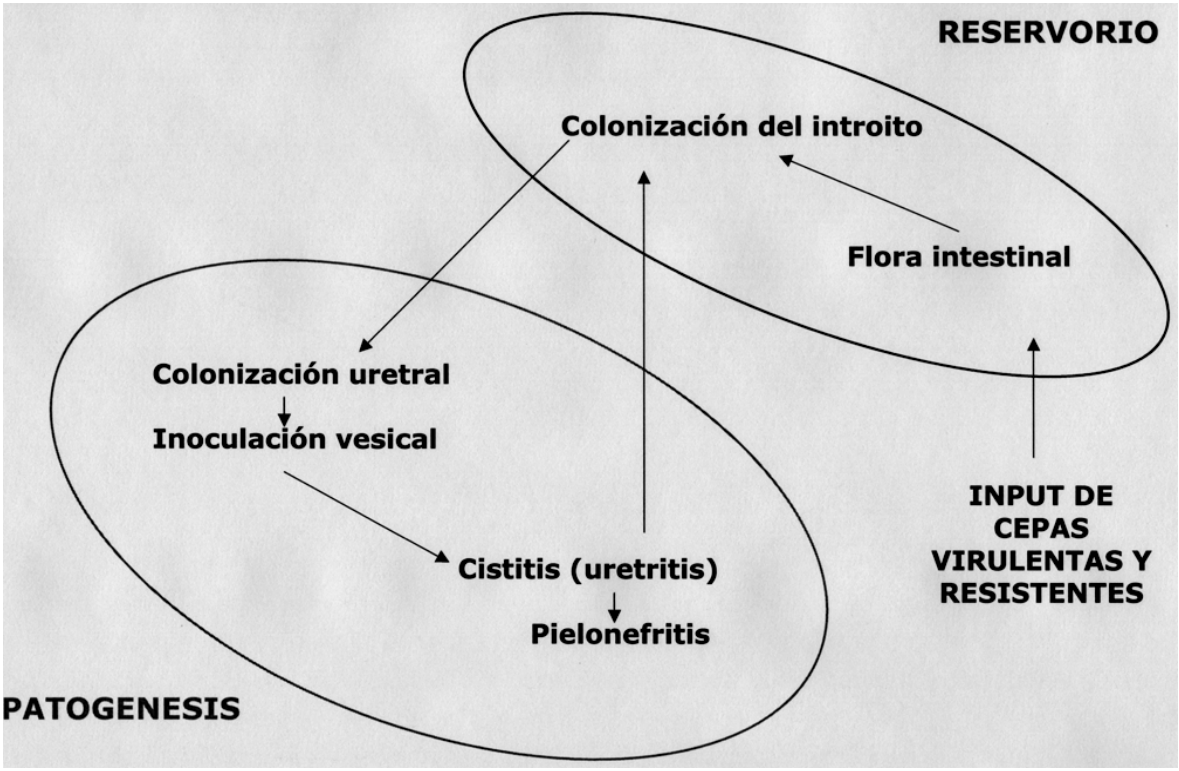
El hecho que la infección del tracto urinario sea mucho más frecuente en la mujer que en el hombre brinda soporte a la importancia de la vía ascendente de infección. La uretra femenina es corta y su proximidad con el introito vulvar y el área perianal facilitan la contaminación. Se ha demostrado que los organismos que producen infección urinaria en la mujer colonizan el introito vaginal y el área periuretral antes de que se produzca la infección urinaria. En la década del 60, T. Stamey comprobó que las mujeres con infección urinaria recurrente presentaban una colonización prolongada de la mucosa vaginal con enteropatógenos productores de cistitis, cosa que no ocurría en las mujeres sin infecciones a repetición. Si bien se admite que la colonización vaginal es un predeterminante necesario para la infección, otros eventos, tal como las relaciones sexuales, generalmente deben estar presentes para que se produzca dicha infección.

La evidencia clínica y experimental sugiere que la mayoría de los episodios de pielonefritis son causados por el ascenso retrógrado de bacterias desde la vejiga a través del uréter hacia la pelvis renal y el parénquima. Aunque la cistitis generalmente queda restringida a la vejiga, en aproximadamente el 50% de los casos existe una ulterior extensión de la infección hacia el tracto urinario superior. Aunque probablemente no se requiera un reflujo de orina para la infección ascendente, el edema asociado con la cistitis puede causar un cambio suficiente en la unión ureterovesical como para permitir el reflujo. El ascenso por el uréter se ve incrementado por cualquier proceso que interfiera con la función peristáltica ureteral normal; tanto las bacterias gram negativas como sus endotoxinas, el embarazo y la obstrucción ureteral, presentan un efecto antiperistáltico significativo. Las bacterias que alcanzan la pelvis renal pueden entrar al parénquima renal por medio de los ductos colectores a nivel del ápex de la papila y luego ascender a través de los túbulos. Este proceso es facilitado y exacerbado por cualquier aumento de la presión dentro de la pelvis renal (Fig. 1). Debe considerarse que en el sexo masculino el pasaje retrógrado de orina contaminada con bacterias de la uretra posterior a la próstata es causa de prostatitis crónica bacteriana y además de posibles recurrencias de infecciones vesicales (El tema “Infección urinaria en el sexo masculino” será encarado por los autores en el próximo volumen de la Gaceta)

Vía hematógena. La infección del parénquima renal por organismos presentes en la sangre no es infrecuente. Es habitual que se produzcan abscesos renales en pacientes con bacteriemia o endocarditis por *Staphylococcus aureus*. Otro agente bacteriano capaz de producir pielonefritis hematógena es *Salmonella* spp. La pielonefritis experimental se puede producir por la inyección intravenosa de diversas especies bacterianas o de *Candida*. Es llamativo que las bacterias gram negativas, que habitualmente producen infección urinaria, difícilmente lo hagan cuando se inyectan por vía intravenosa. Repitiendo lo mencionado hace años por los investigadores franceses, *S. aureus* es un “germe de sortie urinaire”

Vía linfática. Si bien se han demostrado conexiones linfáticas entre los uréteres y el riñón en animales y en el hombre, y que el aumento de la presión en la vejiga puede producir un flujo linfático retrógrado hacia el riñón, no existen evidencias sobre un rol significativo de los linfáticos renales en la patogénesis de la pielonefritis.

*Figura 1***Patogénesis de la infección urinaria por vía ascendente**



CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS INFECTANTES

La etiología de las infecciones urinarias no complicadas ha permanecido constante en el curso de las últimas tres décadas, aunque con un incremento significativo en la resistencia antibacteriana tanto en las infecciones adquiridas en la comunidad como en las infecciones nosocomiales. La etiología de las infecciones urinarias complicadas es más diversa, estando afectada en forma directa por las características del huésped.

Aunque las infecciones del tracto urinario son producidas por múltiples especies de microorganismos, la mayoría son causadas por *E. coli*, en particular por un grupo limitado de serogrupos: B2 y D. En efecto, *E. coli* causa del 75 al 90% de los episodios de infecciones urinarias, prevaleciendo en las infecciones neonatales, pediátricas, en la cistitis no complicada o recurrente de la mujer fértil, así como en la pielonefritis y en la denominada prostatitis bacteriana crónica.

Un "patotipo" es un conjunto de factores compartidos por cepas bacterianas de una mismaespecie dirigido a un proceso patogénico determinado. Estos "patotipos" o "islas asociadas de patogenicidad" (PAIs) son segmentos cromosómicos de 10 a 200 kb de tamaño, portan genes de virulencia, se encuentran insertados próximos o dentro de los genes RNAt, contienen secuencias de inserción u otros elementos genéticos móviles, y tienen un contenido G+C diferente del resto del cromosoma. Estas islas de patogenicidad son

considerablemente diferentes entre los distintos aislamientos uropatogénicos.

En el caso de aislamientos de *E. coli* que producen infecciones entéricas, se distinguen seis diferentes "patotipos": enteropatogénico (EPEC), enterohemorrágico (EHEC), enterotoxigénico (ETEC), enteroagregativo (EAEC), enteroinvasivo (EIEC) y difusamente adherente (DAEC). Cada uno de ellos produce enfermedad utilizando diferentes combinaciones de factores de virulencia determinados por distintos condicionantes moleculares, resultando en general en enfermedades cuyas manifestaciones pueden ser distinguidas claramente. Si bien no existe una diferenciación específica en patotipos de *E. coli* en las infecciones urinarias, se ha podido reconocer la existencia de clones uropatogénicos, para diferenciar las poblaciones patógenas de las comensales. Así, en EE.UU. el serotipo que más frecuentemente produce cistitis aguda es el O18:K1:H7 (grupo filogenético B2). Además, diversos serotipos O, K y H se correlacionan con la severidad clínica, en particular en pacientes con pielonefritis. Las cepas de *E. coli* aisladas de pielonefritis aguda no obstructiva pertenecen a un grupo restringido de *E. coli* virulentas, mientras que las aisladas de infecciones urinarias complicadas o de bacteriurias asintomáticas son muy heterogéneas, con una significativa baja frecuencia de factores de virulencia. Las diferencias genéticas entre los uropatógenos pueden ser responsables de las diferentes evoluciones clínicas.

Las cepas uropatogénicas (UPEC) se caracterizan por poseer grandes bloques de genes, llamados islas asociadas de patogenicidad, que codifican diversos conjuntos de propiedades especiales que se ha postulado que contribuyen a la virulencia, denominados factores de virulencia. Los factores de virulencia de las UPEC son propiedades específicas que confieren a las bacterias la habilidad de adherirse al tracto urinario, persistir e invadir los tejidos causando injuria. Tales factores también pueden ocasionar dificultad en la actividad de los mecanismos de defensa del huésped y la estimulación de la respuesta inflamatoria. Las UPEC aisladas de pacientes con infecciones urinarias poseen un número sustancial de factores de virulencia en comparación con los aislamientos comensales de la flora fecal.

Los factores de virulencia reconocidos incluyen un aumento de la capacidad de adherencia a las células de la vagina y del uroepitelio, la resistencia a la actividad bactericida del suero, una mayor cantidad de antígenos K en las cápsulas, la presencia de sideróforos como la aerobactina del factor necrotizante citotóxico tipo 1 y la producción de hemolisinas.

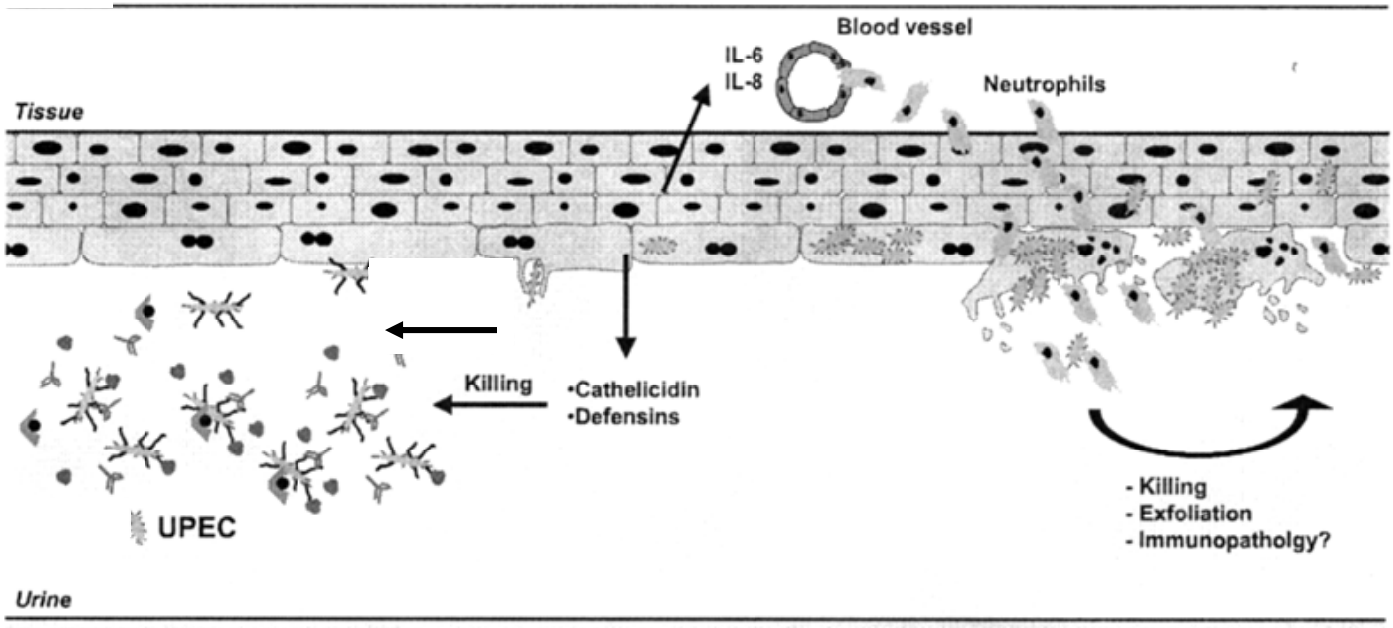
Todos los uropatógenos son capaces de utilizar la orina como un medio de cultivo. Sin embargo, la orina es un medio de cultivo incompleto, por lo que se requiere la síntesis de uno o más factores nutricionales por las cepas uropatogénicas para producir infección, incluyendo guanina, arginina y glutamina para un óptimo crecimiento. Por otra parte las orinas hipodensas (D < 1.005) pueden no soportar el desarrollo bacteriano por falta nutrientes y opuestamente las de D > 1.035 en pacientes con glucosuria normal pueden impedir el desarrollo de *E. coli* por hiperosmolaridad.

Está bien establecido que la adherencia bacteriana a las células epiteliales es un paso inicial esencial en el desarrollo de una infección del tracto urinario. La interacción huésped-patógeno que conduce a la enfermedad del tracto urinario se inicia luego de la fijación de las bacterias a las células epiteliales (Fig. 2). Este tipo de adherencia es un fenómeno sumamente específico: el tropismo por y dentro del tracto urinario es mediado por la interacción molecular entre *adhesinas* de la superficie de las bacterias y *receptores* complementarios en las células epiteliales. Las adhesinas bacterianas generalmente están integradas en fimbrias o *pili*, apéndices tipo piloso compuestos de subunidades repetitivas de un dispositivo helicoidal que protruye de la superficie de la bacteria, con un diámetro de 5 a 10 nm y una longitud de 2 µm. Alternativamente, las adhesinas pueden tomar otra variedad de formas (Tabla 1). Los genes que codifican la expresión de las fimbrias de *E. coli* uropatogénica se encuentran en los cromosomas, en oposición a las adhesinas codificadas por plasmidos de las cepas enterotoxigénicas.

Figura 2 **Mecanismo efector de interacción bacteria-huésped en el desarrollo de las infecciones del tracto urinario.**

Ciclo de vida bacteriana

1	2	3	4
Fijación	Invasión	Replicación	Exfoliación y reservorio quiescente



Mecanismos de defensa

1	2	3	4
Inhibición de unión Muerte directa IgA s Proteína T-M	Activación celular Producción de mediadores: Péptidos antimicrobianos Quemoquinas	Reclutamiento de células inmunes: neutrófilos, macrófagos, células dendríticas	Muerte Exfoliación

Tabla 1 **Adhesinas de *E. coli* uropatogénica y receptores epiteliales correspondientes.**

Adhesinas	*Secuencia genética*	*Receptor*	*Comentario*
Fimbria tipo 1 (MS)	Pil, fimH	Proteínas manosiladas de las células epiteliales (uroplaquina Ia) y PMN	Unión a la proteína de Tamm-Horsfall (THP) y SIgA
Fimbria P (MR)	*pag G* (clase Ia) *papGAP* (Clase II) *papG* (Clase III)	Gal-α 1-4 (antígeno P del grupo sanguíneo)	Raras Asociada con pielonefritis y bacteremia Cistitis en pacientes con anormalidades del tracto urinario
Fimbria S/F1C (MR)	*Sfa/fac*	Sialil-(α-2-3) galactósido	Adherencia inhibida por la THP
Fimbria G (MR)		Terminal N-acetil-D-glucosamina	
Familia Dr (fimbrias y no fimbrias)	Operon Drb, adhesina E, *afa* E1-5	Antígeno Dr del grupo sanguíneo DAF	16% de los aislamientos en cistitis de primera vez

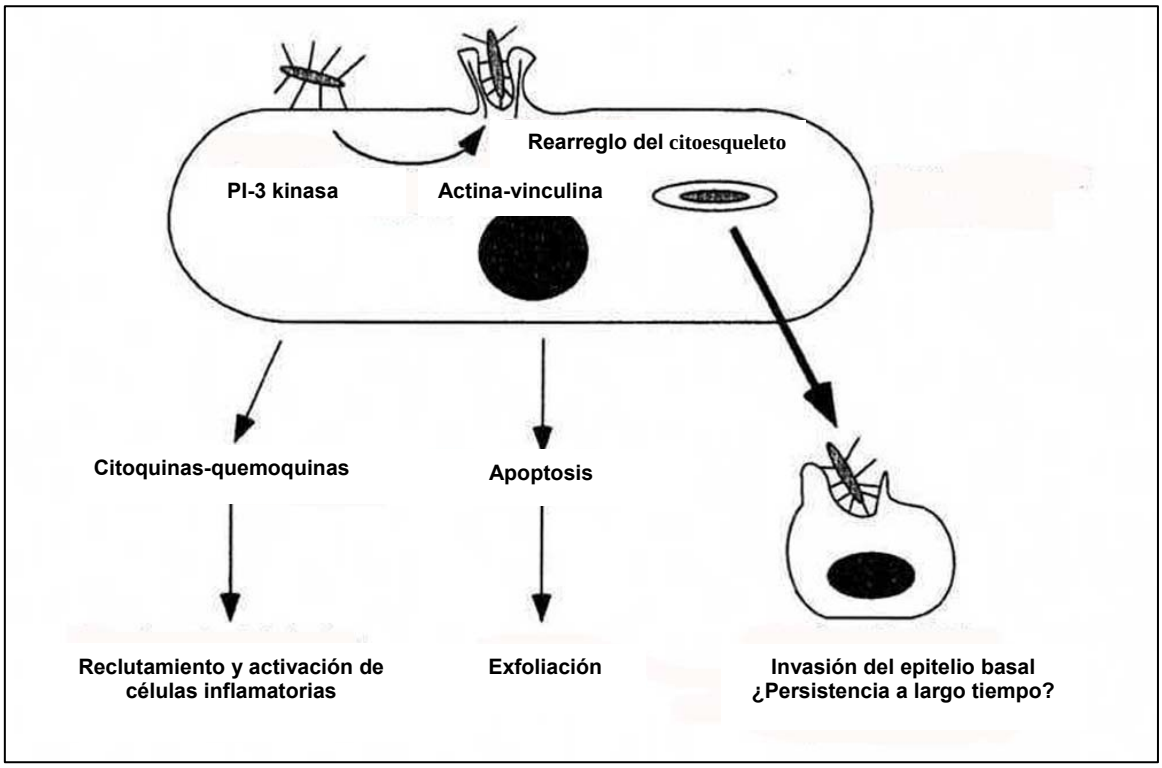
Las bacterias con aumento de la capacidad de adherencia a las células vaginales y periuretrales se seleccionan para colonizar las regiones anatómicas adyacentes al orificio uretral.

Una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* han establecido las evidencias relativas al rol de los *pili* en el desarrollo de infecciones urinarias. S. Eden y col. fueron los primeros en establecer una correlación entre la adherencia bacteriana *in vitro* y la severidad de las infecciones del tracto urinario. Demostraron que las cepas de *E. coli* de niñas con pielonefritis aguda presentaban una alta capacidad adhesiva, mientras que las cepas de niñas con bacteriuria asintomática presentaban una baja adherencia bacteriana, lo que evita el inicio de la respuesta inflamatoria de la mucosa. Entre el 70 y el 80% de las cepas productoras de pielonefritis expresan diferentes tipos de adhesinas (Dr y afa, S-tipo 1 y fimbrias P), todas las cuales se pueden unir a diferentes receptores en las células del huésped durante el proceso infeccioso. Esta asociación no se observa en individuos con infecciones urinarias asentando sobre alteraciones estructurales del tracto urinario.

Los genes para la producción de fimbrias tipo 1 son ubicuos en *E. coli* y bacterias gram negativas relacionadas, siendo las mismas producidas por más del 90% de todas *E. coli*. Una molécula de adhesina, FimH, localizada en el extremo de las fimbrias tipo 1, se une a receptores glicoproteícos que contienen manosa expresados en la superficie luminal de la vejiga y median la fijación de las bacterias al epitelio, permitiendo que las mismas permanezcan en el tracto urinario a pesar del efecto diluyente del flujo urinario continuo. Las cepas UPEC que carecen de fimbrias tipo 1 son incapaces de infectar las células epiteliales de la vejiga.

Justamente esta es la explicación de la bacteriuria asintomática. Se trata de bacterias que carecen de fimbrias de adherencia y son incapaces de adherirse a la mucosa vesical por lo que quedan “nadando” en la orina vesical sin producir ninguna reacción vesical o sea que no hay leucocituria, hematuria ni dolor.

Figura 3 **Mecanismos y consecuencias de la invasión bacteriana mediada por factores bacterianos**



Hasta recientemente, la única función identificada de las fimbrias tipo 1 era mediar la adherencia a las células del huésped como mencionamos. Actualmente se han implicado a estas fimbrias en la invasión de las células epiteliales de la vejiga, facilitando la formación de una "comunidad bacteriana intracelular". La interacción entre las fimbrias FimH y las células epiteliales induce una cascada de señales, incluyendo la formación de complejos proteicos entre kinasas de adhesión (FAK) y PI 3-kinasas, y α-actinina y vinculina, que conducen a una reestructuración del citoesqueleto y la internalización de la bacteria fijada (Fig. 3/2). La invasión de las células epiteliales puede desencadenar la producción de citoquinas/quemoquinas proinflamatorias y apoptosis de las mismas, produciendo el reclutamiento de células inflamatorias y la consecuente exfoliación. Para evitar la depuración bacteriana por exfoliación de las células epiteliales superficiales y por otros mecanismos de defensa innatos, *E. coli* uropatogénica puede invadir las células subepiteliales, facilitando potencialmente la persistencia por largo tiempo de la bacteria dentro de la mucosa de la vejiga, y la posibilidad del desarrollo eventual de recidivas de la infección con el mismo germen. Esto podría justificar la dificultad en erradicar organismos con tratamientos antibióticos cortos.

Los aislados de *E. coli* obtenidos de pacientes con pielonefritis se adhieren mejor que los provenientes de cistitis, y a su vez tienden a adherirse más firmemente a las células uroepiteliales que las muestras al azar de *E. coli* obtenidas del colon.

Svanborg y col. identificaron una nueva adhesina, la fimbria P, responsable de la adherencia particular presente en la pielonefritis. Esta está codificada dentro de la estructura PAIs conocida como *pap* (*pyelonephritis-associated pilus*) que comprende 11 genes y que se distribuye selectivamente dentro de las especies de *E.coli*. Estas fimbrias se denominan P debido a que el receptor es un constituyente del complejo antigénico del grupo sanguíneo P presente en los eritrocitos humanos y en las células uroepiteliales, tratándose de un glicoesfingolípido (GSL) específico, que a su vez recluta TLR-4 para iniciar las señales de membrana. Es interesante destacar que a diferencia de las fimbrias tipo 1, solamente *E. coli* y no otras bacterias gram negativas portan los genes para las fimbrias P.

Las fimbrias P aumentan la virulencia de estas cepas en diferentes estadíos de la infección, incluyendo su mayor permanencia en el tracto gastrointestinal y su mayor diseminación hacia el tracto urinario para colonizar y producir infección ascendente. Una vez en el tracto urinario, las cepas con fimbrias P se adhieren, persisten, y a pesar de generar una mayor respuesta de citoquinas, invaden el riñón e inducen bacteriemia. Las fimbrias P presentan una considerable variación antigénica, dando origen a múltiples subgrupos. La adhesina Pap G de la fimbria P es esencial en la patogénesis de la pielonefritis. El gen *pap* en secuencia EFG codifica este complejo de adhesinas.

Las fimbrias P también parecen conferir una mayor capacidad a los clones de *E. coli* uropatogénicos para colonizar el colon y diseminarse al perineo. Aunque relativamente resistente a la fagocitosis por neutrófilos, *E. coli* con fimbrias P paradójicamente aumenta la respuesta inflamatoria del huésped induciendo la elaboración de citoquinas proinflamatorias. Los neutrófilos, sin embargo, no presentan receptores para estas fimbrias. *E. coli* con fimbrias P es dominante como causa de pielonefritis y urosepsis, y es predominante en hemocultivos; sin embargo, durante su permanencia en el riñón se produce una subregulación de la expresión de fimbrias P, y esto puede facilitar la persistencia en el parénquima renal.

En adición a las fimbrias tipo 1 y P, existen una variedad de adhesinas, incluyendo los tipos S, 1c, G, Dr, y adhesinas M y X, con diferentes especificidades de unión y propiedades serológicas, que se expresan *in vivo* en la orina. El pili tipo 1 y la adhesina Dr se han relacionado con la invasión de las células epiteliales de la vejiga y con la persistencia intracelular de cepas uropatogénicas de *E. coli.*

Es imaginable que la mera fijación de la bacteria a una célula epitelial es insuficiente para producir una enfermedad sintomática. Es necesario que existan otros factores de virulencia relacionados con las bacterias para desencadenar los mecanismos responsables de las manifestaciones clínicas. Ya en el año 1900 se había comprobado que ciertas cepas de *E.coli* tenían la propiedad de lisar los eritrocitos, detectable como una zona clara alrededor de la colonia bacteriana en una placa de agar sangre la membrana externa. Se comprobó que alrededor del 50% de las cepas de *E.coli* que producían infecciones urinarias eran hemolíticas. El factor responsable, la hemolisina, es citotóxico para otras células humanas. Este fenómeno se advierte frecuentemente utilizando sangre de conejo (Casellas JM y cols) En la cistitis y en la pielonefritis aguda, la hemolisina de *E.coli* puede contribuir directamente a la infección a través de sus efectos sobre las células uroepiteliales. El efecto letal de esta toxina se ha demostrado sobre células epiteliales de la vejiga en el hombre.

Aunque el lipopolisacárido es un componente estructural de la membrana externa de *E. coli*, debe ser considerado como un factor de virulencia por sus efectos tóxicos sobre el huésped y la respuesta inflamatoria que desencadena. El lipopolisacárido, cuando se libera de la membrana externa de las bacterias viables, o cuando se produce la lisis bacteriana, interactúa con el receptor *toll-like* y otros receptores de las células epiteliales e inmunes. La activación de estos receptores inicia una cascada de señales que resulta en la síntesis y liberación de varias citoquinas, quemoquinas y otros mediadores. Localmente, estos mediadores producen el influjo de neutrófilos y el acompañante edema y dolor que caracteriza a la respuesta inflamatoria aguda. Si estos mediadores alcanzan la circulación, producen la respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por fiebre, leucocitosis, taquicardia y taquipnea.

El hierro es un micronutriente limitante para el crecimiento bacteriano tanto ambientalmente como dentro del huésped. Consecuentemente, la adquisición de hierro es imprescindible para diversas bacterias patogénicas, incluyendo *E. coli*. Las cepas uropatogénicas presentan múltiples mecanismos para extraer hierro del huésped, primariamente por la activación del sistema de sideróforos, pero también por captación a partir del hem. Los sistemas de sideróforos reconocidos incluyen la aerobactina, enterobactina y yersiniabactina, más los recientemente identificados sideróforos receptores IreA e IroN. Muchas cepas uropatogénicas producen hemolisinas, que facilitan la invasión tisular y producen daño celular a nivel

renal probablemente a través de la liberación de hierro que facilita la invasividad de *E. coli.*

Los aislamientos obtenidos de pacientes con infecciones urinarias en presencia de anormalidades estructurales de base, con frecuencia no presentan los factores de virulencia bacteriana descritos anteriormente.

S. aureus rara vez produce cistitis y pielonefritis ascendente; en contraste, *Staphylococcus saprophyticus* es causa frecuente de infecciones del tracto urinario inferior. *S. saprophyticus* se adhiere significativamente más a las células del epitelio vaginal que *S. aureus* o *Staphylococcus epidermidis*, produciendo infecciones casi exclusivamente en mujeres.

Otras características bacterianas pueden ser importantes en la producción de infecciones del tracto urinario superior. Las bacterias móviles, en particular *P. mirabilis* pueden ascender a través de los uréteres contra el flujo de orina, y se ha demostrado que las endotoxinas de los bacilos gram negativos disminuyen la peristalsis ureteral y posiblemente contribuyen a la respuesta inflamatoria del parénquima renal por activación de las células fagocíticas. En las especies de *Proteus*, la producción de ureasa se ha correlacionado con la capacidad de producir pielonefritis y estimular la formación de cálculos. En efecto, la ureasa por liberación de amonio puede elevar el pH urinario a un valor cercano a 8,0, ocasionando la precipitación de estruvita (fosfato amónico magnésico) y apatita (fosfato cálcico) en la vía urinaria produciendo litiasis vesical, prostática o renal.

Klebsiella pneumoniae es el tercer agente productor de infecciones urinarias no relacionadas con métodos invasivos. Esta bacteria expresa su virulencia urinaria a través de sus adhesinas, fimbrias de tipo 1. La presencia de cápsula, sin embargo, es el factor más importante de virulencia de *Klebsiella pneumoniae*. Presenta diversas variantes químicas del polisacárido capsular, lo que permite distinguir hasta 70 serotipos. Esta cápsula previene la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos e impide la acción de los anticuerpos dirigidos contra el lipopolisacárido de la membrana bacteriana externa, importante mecanismo de defensa del urotelio ante las infecciones producidas por bacilos gram negativos.

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter spp* y otros bacilos gram negativos no fermentadores son prácticamente inexistentes en la microbiota intestinal y genital de pacientes no tratados previamente con antibióticos, por lo que producen infecciones casi exclusivamente de índole hospitalaria.

Cuanto mayor es el número de organismos presente en el riñón, mayor es la posibilidad de producir una infección. El riñón por si no es uniformemente susceptible a la infección, ya que se ha demostrado que se requieren pocos organismos para infectar la médula, mientras que la infección de la corteza requiere un número sustancialmente mayor. La mayor susceptibilidad de la médula puede ser debida a su mayor concentración de amonio, que inactiva el complemento, y a la escasa quimiotaxis de polimorfonucleares en un área de alta osmolalidad, bajo pH y bajo flujo sanguíneo.

Las bacterias uropatogénicas también presentan una variedad de defensas contra los sistemas antibacterianos del huésped. La mayoría expresan un conjunto de lipopolisacáridos glicosilados y de polisacáridos capsulados, en oposición a las cápsulas características de las cepas comensales. Estos polisacáridos interfieren con la fagocitosis y protegen contra la opsonización o lisis mediada por complemento. El lipopolisacárido parece ser más importante patogénicamente dentro del sistema urinario que las cápsulas simples, mientras que ambos factores contribuyen a la virulencia sistémica.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED

La capacidad de un microorganismo de producir enfermedad sintomática es la resultante neta de la interacción entre las propiedades de virulencia de la bacteria y la respuesta del huésped para prevenir la colonización, inhibir el crecimiento bacteriano, contener al invasor o a sus efectos, o matar al microorganismo.

Con la excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario normal es resistente a la colonización por bacterias y elimina en forma eficiente y rápida tanto a los organismos patogénicos como no patogénicos que acceden a la vejiga. Esto se logra por la presencia de diversos mecanismos de defensa antibacteriana en el tracto urinario inferior (Tabla 2).

.

Tabla 2 **Mecanismos de defensa antibacteriana en el tracto urinario.**

Orina (osmolalidad, pH, presencia de ácidos orgánicos y de urea)
Flujo urinario y micción
Actividad bactericida de la mucosa
Inhibidores urinarios de la adherencia bacteriana (proteína de Tamm-Horsfall (uromucoide), mucopolisacáridos de la vejiga, oligosacáridos, inmunoglobulina A secretoria, lactoferrina)
Respuesta inflamatoria (polimorfonucleares, citoquinas, sistema de inmunidad humoral y celular)
Secreciones prostáticas que contienen zinc como inhibidor bacteriano.

El mecanismo de lavado de la vejiga ejerce un efecto protector mayor. Cuando se introducen bacterias en la vejiga de los humanos, existe una tendencia a su depuración. Sin embargo, el mecanismo de unión de las fimbrias puede proveer un modo para contrarrestar esta defensa, mediante la unión firme de la bacteria al epitelio del tracto urinario durante los periodos de ausencia de flujo urinario. Debido a que el mecanismo de lavado solo probablemente no produzca una eliminación total, deben existir factores defensivos adicionales. Ciertos factores del huésped, incluyendo la cateterizacion de la vejiga, aumentan la susceptibilidad de las células uroepiteliales a la fijación bacteriana, incrementando la posibilidad de bacteriuria.

Aunque la orina se considera generalmente un buen medio de cultivo para muchas bacterias, la misma también posee actividad antibacteriana. Las bacterias anaerobias y otros organismos de lento crecimiento que forman parte de la biota uretral generalmente no se reproducen en la orina. Se ha demostrado que los extremos de osmolalidad, la alta concentración de urea, y el nivel bajo del pH son inhibitorios para el crecimiento de algunas de las bacterias que producen infección del tracto urinario. El pH y la osmolalidad de la orina de la mujer embarazada tienden a ser más favorables al crecimiento bacteriano que el de la no embarazada, lo que justifica la elevada incidencia de infección urinaria durante el embarazo. La presencia de glucosa facilita el crecimiento bacteriano, explicando la elevada incidencia de infección urinaria en los diabéticos, aunque otras causas pueden estar involucradas en esta patología.

La superficie epitelial del tracto urinario se encuentra recubierta de una fina capa de orina y fluidos secretados por las células epiteliales. La proteína de Tamm-Horsfall (THP) o uromodulina es la proteína más abundante en la orina humana normal. Se expresa solamente en la rama ascendente del asa de Henle en el riñón. La abundancia relativa y la localización específica de la THP desempeñan un rol fisiológico importante en el sistema de defensa antibacteriano del tracto urinario. La THP sirve como un desencadenante endógeno de la activación de las células de la inmunidad innata tales como granulocitos, monocitos y células dendríticas; pero no de las células endoteliales, indicando una acción específica de estas células. Las ratas que no sintetizan THP son altamente susceptibles a infecciones urinarias severas. La THP previene la colonización por cepas uropatogénicas e interfiere con la fijación bacteriana al tracto urinario mediante su unión a las fimbrias tipo I. La THP también tendría un rol antiinflamatorio induciendo la maduración de las células dendríticas a través de la activación de un sistema dependiente del receptor TLR-4. En forma conjunta, estos datos muestran que la THP es un factor regulatorio de la inmunidad innata y adaptativa y podría tener un impacto significativo en la inmunidad del tracto urinario. En pacientes adultos con infección urinaria, el nivel de THP se encuentra disminuido.

Los microorganismos que se adhieren al uroepitelio toman contacto con la lactoferrina, que disminuye la concentración local de ion ferroso y además, al unirse a la membrana microbiana, produce un daño local de la misma. Los péptidos antimicrobianos tales como la defensina HBD1 y la catelicidina, que son secretados en forma constitutiva, contribuyen a las propiedades bactericidas de la capa fluida inmediatamente adyacente al uroepitelio. En coordinación con la inducción de catelicidina y HBD2, como consecuencia de las propiedades quemoatractantes de estos péptidos antimicrobianos, se congregan glóbulos blancos. Los monocitos reclutados en el sitio de actividad

microbiana pueden secretar citoquinas, tales como la IL-1 y el TNFα, que por su parte estimulan la expresión de péptidos antimicrobianos inducibles por las células epiteliales.

Si los microorganismos tienen éxito en superar los mecanismos de defensa precedentes, el uroepitelio puede ser susceptible a la fijación y al daño local. A través de vías mediadas por los *toll-receptors*, la fijación bacteriana, propagación e invasión estimulan la producción y secreción de citoquinas tales como la IL-8 y proteínas antimicrobianas tales como la lipocalina. La presencia de IL-8 produce un rápido reclutamiento de más neutrófilos, generando un efecto antimicrobiano pero produciendo también daño tisular local. Si estos niveles de defensa fracasan, el influjo de neutrófilos es mayor, produciendo la destrucción de la micro anatomía local. Si esta respuesta celular por su parte es superada, se produce una infección sistémica, con signos de respuesta inflamatoria sistémica, eventual sepsis o shock séptico.

En un estudio destinado a evaluar los mecanismos de defensa de la vejiga en perros, Parsons y col. demostraron un mecanismo de antiadherencia activo en la mucosa. El tratamiento previo de la vejiga con ácido aumenta la adherencia bacteriana en 20 a 50 veces. El aumento de la adherencia es independiente de la especie bacteriana empleada. Los estudios histoquímicos revelan que la adherencia bacteriana se incrementa por la remoción de un mucopolisacárido (GAG) de superficie que parece ser responsable de la resistencia natural de la mucosa. Por otra parte, la administración de un inóculo bacteriano pequeño probablemente no logre adherirse, permaneciendo suspendido en la orina y eliminado con la micción. En presencia de un inóculo mayor de bacterias con buenas características de adhesividad, los mecanismos primarios de defensa pueden ser superados y producirse la colonización con subsecuente infección. Una vez producida la infección, los mecanismos secundarios de defensa, tales como la movilización de leucocitos y macrófagos, permiten la remoción de las bacterias.

En la mujer, la colonización del introito vaginal y la región periuretral por enterobacterias es crítica en la patogénesis de la infección urinaria. La colonización periuretral con el mismo organismo invariablemente precede a los episodios de bacteriuria significativa. La biota normal de esta región contiene microorganismos tales como lactobacilos, estafilococos coagulasa negativos, corinebacterias y estreptococos, que forman una barrera contra la colonización por uropatógenos. Los estudios microbiológicos han demostrado que la uretra, la región periuretral y el vestíbulo vaginal de mujeres con infecciones recurrentes del tracto urinario están frecuentemente colonizados con enterobacterias. Un bajo pH vaginal y una carencia estrogénica son los factores más importantes relacionados con la falta de colonización. Sin embargo, es más común que los cambios en la colonización se asocien con el uso de agentes antimicrobianos o agentes espermicidas que alteran la flora normal y aumentan la receptividad del epitelio para los uropatógenos.

Se admite que algunas mujeres son más susceptibles a la infección urinaria debido a la presencia de ciertos receptores celulares localizados en el epitelio vaginal y determinados genéticamente para cepas de *E. coli* uropatogénicas, y que esta diferencia podría justificar los casos de infecciones recurrentes. Schaeffer y col. confirmaron estas diferencias vaginales, pero en adición, observaron que el aumento de la adherencia también es característico de las células epiteliales de la cavidad oral. En definitiva, existiría un aumento de la receptividad epitelial a *E. coli* en la mucosa del introito, de la uretra y de la cavidad bucal que sería característico de mujeres susceptibles a infecciones urinarias recurrentes, y que sería de carácter genotípico.

Otros factores endógenos, tales como el nivel de estrógenos, pueden influenciar la adhesión bacteriana a las células uroepiteliales, afectando el riesgo de infección. Desde el punto de vista conductual, tanto la colonización del introito vaginal como la bacteriuria debida a *E. coli* se han asociado con el uso de diafragma y espermicidas, que pueden aumentar el riesgo de infección urinaria relacionado con la actividad sexual.

Es poco conocido el rol de la inmunidad humoral en la defensa contra la infección del tracto urinario. Durante la pielonefritis aguda, existe una respuesta sistémica de anticuerpos. Se han reconocido anticuerpos contra el antígeno O y ocasionalmente el antígeno K de la cepa infectante, y anticuerpos contra las fimbrias tipo 1 y P. Los anticuerpos IgM dominan en la respuesta a la primera infección del tracto urinario superior, pero no en los episodios subsecuentes. Loa altos niveles de anticuerpos IgG contra el lípido A se correlacionan con la severidad de la infección renal y se pueden detectar anticuerpos secretorios IgA en la orina. En contraste con la infección del tracto urinario superior, la infección del tracto urinario inferior no se asocia con una respuesta serológica significativa, reflejando la naturaleza superficial de la infección. En particular, no se reconocen anticuerpos antifimbrias en la infección urinaria baja.

A pesar de la importante respuesta de anticuerpos sistémica y local que sigue a la pielonefritis aguda, el rol protectivo de estos anticuerpos no es claro. Cuando las bacterias persisten en el riñón por varios meses se produce una disminución antigénica. Se ha demostrado que los anticuerpos contra varias estructuras bacterianas, incluyendo los antígenos O y K y antígenos de fimbrias, protegen contra la pielonefritis ascendente o hematógena en animales de experimentación. Los anticuerpos pueden ser de valor para limitar el daño dentro del riñón o para prevenir la colonización que precede a las recurrencias.

No se ha demostrado que los anticuerpos protejan contra la infección de la vejiga. La inmunidad mediada por células no desempeña un rol mayor en la defensa contra la infección del tracto urinario. La mucosa urinaria contiene pocos linfocitos T. En este sentido, las mujeres VIH positivas con defectos severos en la inmunidad mediada por células, incluyendo bajos recuentos de linfocitos CD4, no presentan una mayor susceptibilidad o severidad de las infecciones urinarias.

Durante la pielonefritis, una vez que las bacterias han activado a las células de las superficies uroepiteliales, se sintetizan mediadores inflamatorios que pueden ser secretados en la orina y pueden ser medidos como un signo de infección. Más importante aún, la secreción basolateral permite que las células epiteliales propaguen la señal a las células adyacentes en la mucosa o recluten células inflamatorias desde la circulación. La infección produce un aumento en la secreción de quemoquinas, especialmente del tipo IL-8, que es quemotáctica para los neutrófilos, y otras quemoquinas que interactúan con monocitos y linfocitos. En respuesta a esta activación, las células inflamatorias dejan el torrente sanguíneo y migran hacia la barrera mucosa, donde ejercen sus efectos.

En los últimos años se han estudiado una serie de péptidos antimicrobianos naturales (AMPs). Se trata de componentes ubicuos de la inmunidad innata expresados por los neutrófilos y las células epiteliales, ya sea en forma constitutiva o luego de la inducción por patógenos. Los AMPs consisten en residuos de 15 a 45 aminoácidos, la mayoría de ellos cargados positivamente, debido a la presencia de numerosos residuos de arginina y lisina. Los AMPs se han categorizado en cuatro grupos de acuerdo a la composición de aminoácidos, estructura y tamaño reconocidos por RMI. Los más conocidos son las α-defensinas, las β-defensinas, las catelicidinas y las epcidinas. Una serie de modelos *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los AMPs protegen contra una amplia variedad de microorganismos incluyendo bacterias, virus, hongos y algunos protozoarios. Aunque el mecanismo exacto por el cual los AMPs destruyen a los microorganismos no es totalmente conocido, se sabe que su particular estructura, conteniendo un segmento cargado hidrofílico y un fragmento sin carga lipofílico, facilita la disrupción de la membrana celular. La predilección por las membranas microbianas en relación con las membranas de células nativas podría estar relacionada con la distinta estructura de dichas membranas.

Aunque la reacción inflamatoria está dirigida a limitar la diseminación bacteriana y la persistencia dentro del riñón, estas células y su respuesta inmune pueden contribuir al daño tisular, formando un área de fibrosis renal, como se evidencia por la menor destrucción parenquimatosa en pacientes con neutropenia. Se ha sugerido que la pielonefritis crónica y el daño renal persistente pueden desarrollarse aun después de la adecuada erradicación bacteriana con antibióticos. De acuerdo con este concepto, remanentes bacterianos o antígenos o la persistencia de la proteína de Tamm-Horsfall inducirían una respuesta inmunológica humoral crónica resultando en una fibrosis renal criptogenética.

Recientemente se ha dilucidado la identidad de receptores específicos en la superficie de los órganos del aparato urinario que median la invasión por cepas UPEC. Sacks y col. hallaron que la máxima internalización de *E. coli* se logra cuando la bacteria es opsonizada con complemento. En efecto, las células del epitelio renal internalizan menos bacterias en ausencia de C3, que es producido durante la infección urinaria. Ello demostraría que *E. coli* requiere del sistema complemento para invadir el epitelio renal. En otro estudio comprobaron que el receptor CD46 del C3 actúa en cohorte con la adhesión de las fimbrias para promover la captación de cepas patogénicas de *E.coli*. Es interesante que el CD46, en asociación con múltiples integrinas, potencialmente facilita las estrategias de invasión de las cepas uropatogénicas.

Diversas anormalidades del tracto urinario pueden interferir con la resistencia natural a la infección. La obstrucción al flujo de orina es la causa más importante. La obstrucción extrarenal puede resultar de anomalías congénitas del uréter o de la uretra, tales como válvulas, estenosis o bandas; cálculos, compresión ureteral extrínseca por una variedad de causas o hipertrofia prostática benigna. La obstrucción intrarenal puede ser producida por entidades tales como nefrocalcinosis, nefropatía por ácido úrico, nefropatía por analgésicos, enfermedad

poliquística, nefropatía hipokalémica, y lesiones renales atribuibles a la enfermedad por células falciformes. La obstrucción inhibe el flujo normal de la orina, el éstasis resultante es importante por cuanto aumenta la susceptibilidad a la infección.

Los cálculos pueden aumentar la susceptibilidad a la infección produciendo obstrucción. Sin embargo, no todos los cálculos son obstructivos, y también pueden ser importantes los fenómenos irritativos locales que producen. Por otra parte, los cálculos pueden desarrollarse como consecuencia de la infección. Se ha observado que las especies de *Proteus* spp y otros organismos productores de ureasa (*Corynebacterium urealyticum*) producen cálculos. Por fin, las bacterias pueden sobrevivir en la profundidad del cálculo, siendo extremadamente dificultosa su erradicación.

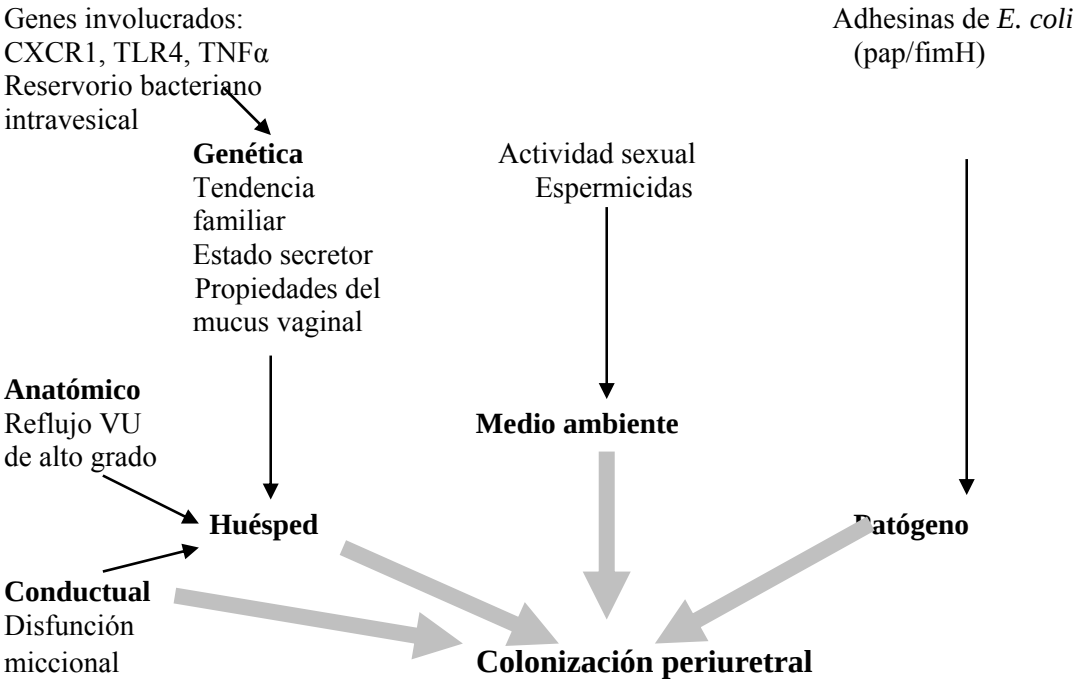
El reflujo vesicoureteral (RVU) y las infecciones del tracto urinario están relacionados. El reflujo debido a anormalidades congénitas, la sobredistensión vesical, o causas desconocidas probablemente contribuyan a la infección del tracto urinario por vía ascendente. Por otro lado, las observaciones clínicas han demostrado que la infección por sí misma puede producir reflujo, especialmente en niños. El reflujo tiende a perpetuar la infección manteniendo un *"pool"* residual de orina infectada en la vejiga luego de la micción. Es probable que el reflujo, especialmente en niños, desempeñe un rol importante en la producción de la infección del tracto urinario superior y consecuente fibrosis. Los pacientes con vaciado parcial de la vejiga por causas mecánicas (obstrucción del cuello vesical, válvulas uretrales, hipertrofia prostática) o malfunción neurogénica (poliomielitis, neuropatía diabética, lesión medular) están predispuestos al desarrollo de infecciones urinarias con frecuencia. Estos pacientes presentan una sobredistension vesical, que puede interferir con los mecanismos locales de defensa, y más importante, requieren con frecuencia una instrumentación del tracto urinario. La disfunción del mecanismo de micción (*voiding dysfunction*) es definida como una patente de vaciamiento anormal para la edad, y constituye una causa frecuente de infecciones urinarias en la infancia.

Existe una alta incidencia de fibrosis renal en pacientes con condiciones patológicas asociadas con nefritis intersticial crónica, virtualmente todas las cuales producen un daño papilar primario. Estas condiciones incluyen diabetes mellitus, anemia de células falciformes, nefrocalcinosis del adulto, hiperfosfatemia, hipocalemia, abuso de analgésicos, nefropatía por sulfonamidas, gota, intoxicación por metales pesados y edad avanzada. Se ha comprobado una elevada incidencia de infección del tracto urinario en pacientes con estos padecimientos, en particular en mujeres con diabetes mellitus.

RECURRENCIA DE LAS INFECCIONES URINARIAS

Aproximadamente el 25 al 35% de un episodio inicial de infección urinaria es seguido por episodios recurrentes. Las infecciones recurrentes se definen por la presencia de dos episodios en seis meses o ≥3 episodios en un año, constituyendo *recaídas* o *persistencia bacteriana* cuando el organismo infectante original se repite o *reinfecciones* cuando aparece un organismo, sea especie o sea biotipo, diferente. Este es un aspecto importante, no siempre los médicos piensan que el aislamiento en reiterados urocultivos de *E. coli*, generalmente es debido a diferentes *E.coli* (otras cepas de serotipos distintos). En general, las recaídas se producen dentro de las tres semanas de la suspensión de la terapéutica para la infección previa. Ocasionalmente, las reinfecciones se producen con el mismo organismo que persiste en la vagina o en las heces y pueden ser confundidas con recaídas. Las recaídas se producen por un tratamiento inadecuado o inapropiado, cuando existen focos secuestrados de infección en el riñón, o debido a una anormalidad estructural del tracto urinario. Las recaídas continuas (persistencia de un mismo organismo infectante a pesar de un tratamiento apropiado) o infecciones urinarias crónicas verdaderas del aparato urinario son inusuales y habitualmente sugieren la presencia de una anormalidad estructural o una urolitiasis. Las reinfecciones son responsables del 80% de las infecciones urinarias recurrentes, y resultan de la reintroducción de organismos desde la flora perineal. En la Fig. 4/2 se indican los diversos factores fisiopatológicos involucrados en la recurrencia de las infecciones urinarias.

Figura 4 **Modelo fisiopatológico de las infecciones recurrentes del tracto urinario.**



Investigaciones recientes en ratas han revelado que en lugar de permanecer confinadas a la luz de la vejiga, las UPEC rápidamente ganan acceso al urotelio y son prontamente internalizadas, proliferando dentro de un "santuario intracelular". La internalización de las UPEC adherentes a través de las adhesinas FimH estimula una cascada de señales en las células del huésped y conduce a la inducción de un re-arreglo del citoesqueleto. La comunidad bacteriana intracelular (IBC) resultante tiene propiedades similares a las de una biopelícula que protege a las bacterias de la respuesta inmune innata del huésped, y es inherentemente tolerante a los antibióticos. Eventualmente, estas IBC se desprenden de la biopelícula y se dispersan en la luz de la vejiga, resultando en la diseminación de las bacterias sobre la superficie epitelial, iniciando una nueva formación de IBC, de una manera que recuerda el ciclo lítico de los virus. La reentrada de las células desprendidas en la cascada de desarrollo del IBC se caracteriza por una cinética lenta. En un momento, la replicación bacteriana cesa y se genera un reservorio quiescente o un estado persistente en el tejido vesical que, en respuesta a las limitaciones en los nutrientes y en el oxígeno en el interior de las microcolonias, puede denominador es la invasión bacteriana del parénquima renal y o de las vías de excreción. La infección puede presentarse como un compromiso reactivarse y desencadenar una bacteriuria recurrente o persistente.

Rosen y col., por su parte, han demostrado la presencia de comunidades intracelulares de bacterias Gram negativas, aun en infecciones urinarias bajas no complicadas en la mujer. Detectaron comunidades de bacterias intracelulares en el 18% de mujeres jóvenes sexualmente activas con cistitis por *E. coli*. Hasta el 41% de los especimenes de orina en mujeres con cistitis demuestran la presencia de formas bacterianas filamentosas, característica morfológica de una residencia reciente dentro de comunidades bacterianas sesiles. Los estudios de inmunofluorescencia y de microscopía electrónica confirman que existen grandes comunidades bacterianas dentro del epitelio transicional de la vejiga en mujeres con infecciones recurrentes. Este ambiente intracelular protege a las bacterias de la mayoría de los antimicrobianos que actúan primariamente en el espacio extracelular.

LOS AGENTES ETIOLÓGICOS EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES PATOGÉNICOS

Las infecciones urinarias comprenden una gran variedad de entidades clínicas cuyo común de la vejiga (cistitis), del riñón (pielonefritis) de la próstata (prostatitis crónica bacteriana) o puede

estar limitada a la presencia de bacterias en la orina sin síntomas (bacteriuria asintomática).

Para categorizar el cuadro clínico, se deben considerar distintos factores: edad, sexo, presencia de embarazo o enfermedades asociadas, lugar de adquisición (comunitaria u hospitalaria), instrumentación urológica previa, uso de antibióticos, anomalías de las vías urinarias, presencia de diabetes u otra forma de inmunocompromiso, y forma clínica de presentación. Un factor adicional que determina la prevalencia etiológica y la patente de sensibilidad a los antimicrobianos en determinadas áreas geográficas es la influencia del empleo apropiado o no de antibacterianos.

La infección urinaria se define como complicada o no complicada. Una infección complicada del tracto urinario es aquella que ocurre en un paciente con una anormalidad anatómica del aparato urinario o presenta comorbilidades significativas, médicas o quirúrgicas. Habitualmente se considera que la infección no complicada es aquella que afecta a la mujer joven, no embarazada y sin patología previa del aparato urinario. Como contraposición, la infección urinaria complicada es la que se produce en pacientes con un dispositivo de drenaje de orina (sonda vesical, suprapúbica, nefrostomia, catéter ureteral), con una obstrucción urinaria, en varones adultos (las prostatitis son por dfinición IU complicadas), pacientes diabéticos, con insuficiencia renal, mujeres embarazadas, sujetos con urolitiasis, inmunosuprimidos, portadores de trasplante renal, con vejiga neurogénica y otros. La diferenciación entre episodios de infección urinaria complicada y no complicada tiene importantes implicancias en la evaluación inicial del paciente, en el tratamiento y su duración, y en la evaluación de la vía urinaria postratamiento.

Más del 95% de las infecciones urinarias son causadas por una especie bacteriana única. Existe una gran diferencia entre los tipos bacterianos de la orina en pacientes con un episodio inicial de infección en comparación con las especies aisladas de los pacientes con recurrencias frecuentes. *E. coli* es el agente infectante más común en la infección aguda. En la infección recurrente, especialmente en presencia de anormalidades estructurales del tracto urinario, la frecuencia relativa de infección causada por *Proteus* spp (particularmente *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp,*Enterobacter* spp, y por enterococos aumenta significativamente. En presencia de anormalidades estructurales, también es relativamente común aislar múltiples organismos de la orina. Debido a que la instrumentación y los cursos repetidos de antibióticos son comunes en estos pacientes, es habitual encontrar b multiresistentes. Una situación similar se produce en pacientes con internaciones prolongadas, especialmente en unidades de cuidados críticos.

En la Tabla 3, que resume datos de varios estudios epidemiológicos realizados en nuestro país, se indican los agentes etiológicos más frecuentes aislados de infecciones urinarias en función de los factores predisponentes citados.

*Tabla 3***Etiología de las infecciones urinarias en función de diversos factores predisponentes (en porcentaje).**

Agente etiológico	IU neonatal	IU en niñas no complicada	IU en niños no complicada	IU en mujer fértil no complicada	IU en hombres no complicada	IU en niños complicada	IU en pacien-tes con sonda vesical
E. coli	80	85-90	80	70-75	40-50	30-40	20-30
Klebsiella spp	5	5	3-5		5-10	5-10	15-20
SCN	3	2-3				1-3	
S. agalactiae	2			3-5			
P. aeruginosa	2					3-5	5-10
P. mirabilis		3	5-10		5-15	5-10	10-15
C. trachomatis				5-10	5-10		
S. saprophyticus				5-15			
Enterococos				1-3	3-5	5-10	5-10
Micoplasmas				5-10			

IU: infección urinaria; SCN: estafilococo coagulasa negativo

REFERENCIAS

- Ali A., Townes C., Hall J.: Maintaining a sterile urinary tract: the role of antimicrobial peptides.2009. J Urol 182:21.
- Consenso Intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario. Setiembre 2006, Buenos Aires, Argentina. www.sadi.org.ar
- Davies D., Parsek M., Pearson J.: The involvement of cell to cell signals in the development of a bacterial biofilm.1998. Science 280:295.
- Gillenwater J., Grayhack J., Howards S. (Edit): Pathogenesis of the urinary tract infections. En Adult & Pediatric Urology, 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York 2002
- Grabe M., Bishop M., Bjerkdlund Johansen T.: Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology 2008
- Finer G., Landau D.: Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy.2004. Lancet Infect Dis 4:631.
- Gaffney R., Venegas M., Kanerva C.: Effect of vaginal fluid on adherence of type I piliated *E. coli* to epithelial cells. 1995.J Infect Dis 172:1528.
- Hemphill R., Miller O.: Urinary tract infection and pyelonephritis.2001. Emerg Med Clin N Am 19:655.
- Hooton T., Scholes D., Hughes J.: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young woman.1996. N Engl J Med 335:468.
- Hooton T.: Pathogenesis of urinary tract infections: an update.2000. J Antimicr Chemoth 46(Suppl) S1.
- Hopkins W, Uehling D., Wargowski D.: Evaluation of a familial predisposition to recurrent urinary tract infections in women.1999. Am J Med Genet 83:422.
- Horcajada J., Smithson A.: Acute pyelonephritis in adults: an update.2003. Reviews Med Microb 14:119.
- Johnson J.: Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection.2003. Infect Dis Clin N Am 17:261.
- Mak R., Kuo H.: Pathogenesis of urinary tract infection: an update.2006. Curr Opin Pediat 18:148.
- Moura A., Nicolau A., Otón T.: Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships.2009. J Appl Microb 106:1779.
- Neal D.: Complicated urinary tract infections.2008. Urol Clin N Am 35:13.
- Opal S.: Communal living by bacteria and the pathogenesis of urinary tract infections.2007. PLoS Med 4:e349.
- Ronald A.: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens.2002. Am J Med 113(1A):14S.
- Ronald A.: The etiology of urinary tract infection.2003. Dis Mon 49:71.
- Rosen D., Hooton T., Stamm W.: Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection.2007. PLoS Med 4:e320.
- Sacks S., Springall T., Sheerin N.: Epithelial secretion of C3 promotes colonization of the upper urinary tract by *Escherichia coli*. 2001.Nat Med 7:801.
- Saemann M., Weichhart T., Horl W.: Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. 2005. Eur J Clin Invest 35:227.
- Schaudinn C., Stoodley P., Kainovic A.: Bacterial biofilms, other structures seen as mainstream concepts. 2007. Microbe 2:231.
- Schaeffer A.: New concepts in the pathogenesis of urinary tract infections.2002. Urol Clin N Am 29:241.
- Schilling J., Mulvey M., Hultgren S.: Structure and function of *Escherichia coli* type 1 pili: new insight into the pathogenesis of urinary tract infections. 2001. J Infect Dis 183(Suppl 1):S36.
- Sobel J., Kaye D.: Urinary tract infections. En Mandell G., Bennett J., Dolin R. (Eds). Principles and practice of infectious diseases. Vol 1. Churchill Livingstone, Philadelphia, EE.UU. 2009
- Stamey T., Sexton C.: The role of vaginal colonization with *Enterobacteriaceae* in recurrent urinary infections. 1975.J Urol 113:214.
- Webb S., Kahler C.: Bacterial virulence and subversion of host defences. 2008. Critical Care 12:234.
- Weichhart T., Haidinger M., Horl W.: Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection.2008. Europ J Clin Invest 38:S2-29.
- Weissman S., Warren J., Mobley H.: Host-pathogen interactions and host defence mechanisms. En Schrier R. (Ed): Textbook of Nephrology, Colorado, 2007
- Wullt B., Bergsten G., Fischer H.: The host response to urinary tract infection.2003. Infect Dis Clin N Am 17:279.
- Zhang D., Zhang G., Hayden M.: A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria.2004. Science 303:1522.
- Zasloff M.: Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract.2007. J Am Soc Nephrol 18:2810.
- Modificaciones en el criterio de utilidad de antibacterianos en infecciones urinarias pediátricas, José María Casellas; 2007; Vol 7 Nº 1: 15-19
- Infecciones urinarias, A. E. Farinati en Infecciones en Ginecología y Obstetricia; Editado por Pfizer; 1998; 205:227

Infecciones en pacientes con hipoesplenismo o asplenia (esplenectomizados).

Héctor Enrique Laplumé [1] y Jorge Omar Calabrese[2]

1 -Médico Infectólogo Coordinador del Comité de Control de Infecciones del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Docente adscripto de Infectología, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Buenos Aires.Argentina
Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Infectología (2005-2007 y 2007-2009).
2-Médico especialista Consultor en Clínica Médica.Médico de Staff del Servicio de Clínica Privada Hispano-Argentina. Tres Arroyos - Pcia de Bs Aires.Argentina
mailto:hlaplume@speedy.com.ar

Introducción

Las infecciones en pacientes con asplenia o hipoesplenismo (IPE) constituyen un riesgo de por vida y pueden ser prevenidas, por lo que el conocimiento y manejo de las mismas es trascendental tanto para los médicos internistas, de cabecera y cirujanos. [1]

Asplenia se refiere a la ausencia de bazo, que puede ser congénita o más frecuentemente post quirúrgica. Hipoesplenismo es una condición adquirida, potencialmente asociado a enfermedades severas y algunas veces acompañado por una reducción en el tamaño del bazo.

La evidencia experimental inicial del papel protector del bazo respecto a las infecciones fue provista por Morris y Bullock a principios de 1900. Ellos encontraron que las ratas esplenectomizadas tenían una mortalidad post quirúrgica más elevada que aquellas que tenían una falsa cirugía y fue atribuida a sepsis por el bacilo que produce la plaga en ratas[2]

La asociación entre esplenectomía y riesgo de desarrollar una sepsis fue descrito por King y Shumacher en 1952 [3]. El riesgo de infecciones serias es alto en los dos primeros años, pero un tercio de los casos puede aparecer luego de los 5 años y persiste un riesgo de por vida del 5% [4, 5, 6].

Las funciones del bazo son actuar como un filtro fagocítico removiendo células viejas o dañadas, partículas sólidas del citoplasma de los eritrocitos y microorganismos de la sangre y también producir anticuerpos. Algunas bacterias son reconocidas directamente por los macrófagos, pero muchas necesitan ser primero opsonizadas, proceso en el cual la superficie de la bacteria es cubierta por complemento u otras moléculas opsonizantes derivadas del bazo (properdina, tuftsina) para poder interactuar con receptores en los fagocitos. Las bacterias opsonizadas son removidas eficazmente por los macrófagos en el bazo y en el hígado. Sin embargo las bacterias pobremente opsonizadas como las encapsuladas (en particular *S. pneumoniae* cuya cápsula de polisacáridos impide la unión con el complemento o previene que el complemento se ensamble en la cápsula para interactuar con los receptores del macrófago) son también removidas por el bazo. Para remover estas bacterias en el curso inicial de una infección son

necesarios los anticuerpos naturales que son IgM pentamérica capaces de facilitar la fagocitosis depositándose en la cápsula o directamente o por la vía del complemento y son producidos por células B de memoria IgM. [7]

Epidemiología

La incidencia de sepsis o meningitis luego de la extirpación del bazo en adultos varía de 2.1 a 7.4 % durante un lapso de 30 años, dependiendo de la edad en que fue realizada la ablación, la causa de la misma y la inmunidad del huésped [6].
En una revisión de 78 estudios publicados entre 1966 y 1996 de 19680 pacientes esplenectomizados, 3,2% desarrollaron una infección invasiva con una mortalidad del 1.4%. La media del intervalo entre el acto quirúrgico y la infección fue de 22.6 meses. El riesgo de sepsis y muerte estuvo fuertemente asociado con el motivo por el que fuera realizada la esplenectomía.
La incidencia de la infección fue más alta en pacientes con talasemia mayor (8.2%) y anemia de células falciformes (7.3%) que en pacientes con trombocitopenia idiopática (2.1%) y más alta en niños con talasemia mayor (11.6%) y anemia de células falciformes (8.9%) que en adultos con las mismas patologías 7.4% y 6.4% respectivamente [9].
La prevalencia de infecciones y la tasa de mortalidad en pacientes esplenectomizados por trauma fue del 2.3 % y 1.1 % respectivamente.
La mayoría de la infecciones ocurren dentro de los dos años posteriores a la esplenectomía, pero más de un tercio ocurren luego de los cinco años. El riesgo de sepsis en ausencia del bazo es permanente; casos de infecciones graves fueron descritos 20 a 40 años después de haber sido removido el bazo y la prevalencia de infecciones que requieren hospitalización aumenta desde 17% a un año a 33% a los 10 años. [10] En un artículo publicado en 1985 Evans comunica tres casos de sepsis, dos fatales, luego de 14, 25 y 26 años luego de la ablación del bazo realizada durante la infancia-adolescencia por esferocitosis hereditaria. También fue descrito un caso ocurrido 45 años luego de la operación [11]. La enfermedad de base y factores concomitantes que deprimen el sistema inmune (mala nutrición, quimioterapia, alcoholismo, diabetes) desempeñan un importante papel.

Etiología y fisiopatología:

Etiología de las infecciones

El riesgo de desarrollar una infección grave es 50 veces mayor que en la población general [12] y el organismo causal más usual es *Streptococcus pneumoniae* (50 – 90% de los casos), seguido de *Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis* [13](todas bacterias encapsuladas)y más de la mitad de los pacientes fallecen. No se ha documentado un serotipo de neumococo predominante y la distribución de serotipos no difieren en este tipo de pacientes y otras formas de infecciones neumocóccicas. Dos trabajos de vigilancia epidemiológica brindan resultados diferentes: uno concluye que los factores del huésped son más importantes que el serotipo aislado en determinar la severidad y las consecuencias de la infección, [14] mientras otro reporta que los serotipos 18C, 9N, 6B, 16F, 23A, 19F y 3 son los más frecuentes asociados con un aumento de frecuencia de casos fatales [7,15]
Otros patógenos implicados son bacterias como *Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa, Capnocytophaga canimorsus* (transmitida por mordedura de perros), estreptococo grupo B, *Enterococcus* spp. y protozoarios como *Plasmodium* spp productor del paludismo o malaria [9,16] y hongos como *Histoplasma capsulatum*

Fisiopatología

El bazo constituye un sitio de formación de anticuerpos y un óptimo filtro para conseguir la remoción de microorganismos, inmnunocomplejos y hematíes parasitados (ej. paludismo), proceso facilitado por la opsonización con anticuerpos específicos. El bazo produce opsoninas, anticuerpos específicos y otros mediadores inmunes que facilitan la fagocitosis, sobre todo de bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae*. Mientras el hígado solamente es capaz de eliminar bacterias opsonizadas (revestidas de anticuerpos) de la circulación, en el bazo se produce un flujo más lento de la sangre por los sinusoides esplénicos y un contacto prolongado con el sistema reticuloendotelial de los cordones de Bilroth, lo que contribuye a que exista un tiempo adecuado para la eliminación bacteriana pese a no haber títulos elevados de anticuerpos [6,17]. Ante la ausencia de estos mecanismos los pacientes esplenectomizados son propensos a padecer infecciones y generalmente con un comportamiento agresivo, incluyendo sepsis de carácter fulminante.
Si se compara las tasas de ataque de sepsis postesplenectomía según las causas de la misma se encuentra una tasa baja (1.2% a 2.1%) en casos de ablación por traumatismo; una intermedia (2.1% a 5.9%) en casos de púrpura trombocitopénica

idiopática, esferocitosis o hipertensión portal y una tasa de ataque alta en casos de enfermedad de Hodgkin (7.1% a 11.6%) y talasemia (7.0% a 24,8%)[18].

La asplenia puede deberse a las siguientes causas:
1.- Esplenectomía.
La ablacion del bazo puede ser secundaria a un traumatismo esplénico, por quistes esplénicos o por patología tumoral que comprometa al bazo y órganos adyacentes. La técnica de esplenectomía parcial, con conservación de parte de tejido esplénico, deja incertidumbre respecto a la función remanente, por lo que se aconseja implementar las mismas medidas de prevención que en los pacientes asplénicos.
A pesar que ha habido una disminución en las indicaciones de la esplenectomía para estratificar enfermedades hematológicas malignas, aún se utiliza en entidades como esferocitosis hereditaria, púrpura inmune trombocitopénica y anemia hemolítica autoinmune. Los pacientes sometidos a quimioterapia inmunosupresiva o radioterapia o ambas terapéuticas luego de la esplenectomía tienen un alto riesgo de adquirir infecciones graves.

2.- Hipoesplenismo funcional.
Detectable por el hallazgo de glóbulos rojos conteniendo los corpúsculos de Heinz y Howell-Jolly en frotis de sangre asi como trombocitosis y monocitosis. La disfunción del bazo puede ser secundaria a una anemia de células falciformes (HbSS, HbSC), talasemia mayor, trombocitopenia esencial y enfermedades linfoproliferativas (enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica) y también puede aparecer en enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria del intestino y en la dermatitis herpetiforme.
El transplante de médula ósea es otra causa de hipoesplenismo funcional con alta incidencia de bacteriemia neumocóccica y neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo b. Si bien algunos estudios han demostrado una asociación de infecciones con la enfermedad crónica injerto contra huésped en algunos pacientes hay una función esplénica comprometida con cuerpos de Howell-Jolly. Las infecciones generalmente ocurren seis meses después del transplante de médula, después de suspender la profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

3.- Asplenia congénita.
Se asocia con anormalidades cardíacas y atresia biliar.

Cuadro clínico

Los pacientes esplenectomizados pueden sufrir infecciones frecuentes y con un comportamiento clínico agresivo. Un diagnóstico precoz y un tratamiento inmediato pueden reducir la mortalidad. [19] El curso clínico se evalúa en horas más que en días. La tasa de mortalidad es elevada, 50 – 70%, y la mayoría de las muertes ocurren dentro de las 24 hs. [13]
Dichas infecciones se presentan como sepsis, meningitis o neumonía, generalmente fulminantes pero no siempre de curso fatal, [20,21] generalmente relacionadas a bacterias encapsuladas. La enfermedad puede comenzar como un síndrome gripal que rápidamente progresa a una infección fulminante [9]. En los adultos generalmente no se encuentran signos de infección clínicamente demostrables. La bacteriemia generalmente tiene un origen desconocido: luego de un corto período de prodromos con fiebre, sudoración, mialgias, vómitos, diarrea y cefalea tiene una rápida progresión que puede conducir a un cuadro de coagulación intravascular diseminada, convulsiones, coma y shock. La aparición de una púrpura fulminante sumado a hipotensión, daño endovascular y la coagulopatía contribuyen a la aparición de lesiones necróticas en las extremidades que pueden requerir amputaciones [22]. Son más comunes en los dos primeros años luego de la ablación del bazo pero pueden ocurrir durante toda la vida.
Capnocytophaga canimorsus puede ser origen de una sepsis fulminante luego de una mordedura de perro [23].
Parásitos intraeritrocitarios como *Babesia* y *Plasmodium* producen infecciones con mayor gravedad y frecuencia en este tipo de pacientes.
En el caso de *Plasmodium* considerar que la esplenomegalia hiperreactiva malárica ocurre principalmente en personas que han residido en zonas donde la malaria es endémica y que puede ser la causa de síndrome febril a posteriori de la esplenectomía realizada con fines diagnósticos y/o terapéuticos. Infecciones permanentes asintomáticas por *P. falciparum* existen en pacientes inmunes provenientes de áreas donde hay paludismo; la causa de esta condición todavía no esta esclarecida [24].
El espectro clínico de la babesiosis humana, zoonosis transmitida por garrapatas, varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad hemolítica fulminante febril con evolución fatal [18,25].

Tratamiento

En los pacientes en riesgo con síntomas de infección, particularmente fiebre, es mandatario iniciar urgente tratamiento con beta-lactámicos, por ejemplo, cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima 2 g cada 8 hs o ceftriaxona 2 g cada 12 hs) asociadas a gentamicina (5 – 7 mg/kg cada 24 hs) o ciprofloxacina (400 mg cada 12 hs) si se sospecha un origen urinario o intestinal o vancomicina (1 – 1,5 g cada 12 hs) en caso de resistencia a las bencilpenicilinas [19] y luego adecuar el mismo según el hallazgo bacteriológico y la susceptibilidad del microorganismo implicado. Considerar la susceptibilidad del neumococo a la penicilina en el área de atención.
Para infecciones producidas por *Capnocytophaga canimorsus* la medicación de elección es amoxicilina-clavulánico.

Prevención

La incidencia de sepsis luego de la esplenectomía es baja, pero la tasa de mortalidad por IPE es 600 veces más que en la población general, con un riesgo estimado por vida para IPE de aproximadamente 5% [26]. Las IPE pueden prevenirse con simples precauciones y es por ello que se encuentran publicadas guías para la prevención a través de inmunizaciones, quimioprofilaxis y otras medidas.[27,28,29] Los médicos de cabecera, hematólogos y cirujanos deben asumir la importancia de su rol.

Profilaxis pasiva

Se realizará a través de las vacunas contra neumococos, *H. influenzae* tipo B, meningococos y virus influenza.[31]

Vacuna neumocóccica

La vacuna recomendada para su uso en adultos es la vacuna de polisacáridos capsulares para 23 serotipos (PPV-23). Se administrará dos semanas antes de la esplenectomía o bien hasta dos semanas de efectuada la misma en aquellos casos en que por olvido u otra razón se haya omitido. Si esto no es factible se debe indicar lo antes posible luego de la recuperación postoperatoria y antes del egreso del hospital. La administración debe postergarse al menos 6 meses luego de quimioterapia inmunosupresiva o radioterapia.
Se recomienda la reinmunización cada 6 años (CDC) o cada 5 o 10 años [8,30]. Puede ser necesario revacunar más frecuentemente, sobre todo si la patología de base es una enfermedad que causa inmunodepresión. Se recomienda controlar previamente el nivel de anticuerpos.
La capacidad de responder a PPV-23 con la producción de Ig G está genéticamente regulada por lo que algunos adultos no responden y, a pesar de la administración de PPV-23 pueden permanecer susceptibles a sepsis a neumococos recurrentes. Las recientes vacunas conjugadas protegen contra menos serotipos pero son más inmunogénicas.(32)
En estos correspondería utilizar la vacuna heptavalente de proteínas conjugadas (PCPV-7) que inducen altos niveles de IgG contra los 7 polisacáridos de superficie [33,34] y la nueva vacuna conjugada PCV-13 que ofrece cobertura contra diversas colonias de neumococo adicionales en comparación con la PCV-7 o PCV-10. [35,36]
Todos los pacientes que serán sometidos a un transplante de médula ósea deben ser inmunizados contra infecciones por neumococos entre 9 y 12 meses luego del mismo y aquellos con enfermedad crónica de injerto contra huésped deberán recibir una adecuada profilaxis antibiótica durante largo tiempo, sobre todo si se hubiera realizado una esplenectomía o irradiación previa.

Vacuna para *H. influenzae* tipo b

Debe ser indicada a los pacientes que no están inmunizados [28]. No hay acuerdo sobre la necesidad de reinmunizacion en niños y una sola dosis en adultos impresiona suficiente. Es una vacunación formal .[31]

Vacuna meningocóccica

La vacuna cuadrivalente (A, C, Y, W-135) no conjugada es la recomendada en adultos. Si bien el CDC la recomienda debido a la corta duración de la protección y ausencia del serotipo B, debería indicarse sólo en cado de brote o epidemia. [31]

Vacuna para virus influenza

Debe ser administrada anualmente en los pacientes con ausencia quirúrgica o funcional del bazo.

Profilaxis activa: uso de antibióticos (ATB)

Su uso es controvertido y no está basado en la evidencia [7,9,26]. Los ATB pueden reducir pero no abolir el riesgo de IPE. La efectividad de los mismos es desconocida y por lo tanto no hay acuerdo sobre durante cuanto tiempo hay que indicarlos ni en qué

grupos, especialmente cuando influyen factores como la pobre adherencia y la posibilidad de favorecer el desarrollo de cepas resistentes. [26] Las guías recomiendan las profilaxis antibióticas en niños menores de 5 años, pero no hay acuerdo respecto a cuando discontinuarla. La Academia Americana de Pediatría recomienda la suspensión de la misma luego de su administración durante 5 años si no hubo episodios de enfermedad invasiva neumocóccica y el niño ha sido vacunado. Dado que la mayoría de las IPE ocurren dentro de los 2 a 3 años luego de la esplenectomía algunas fuentes recomiendan la profilaxis ATB durante este período. Si el paciente presenta una enfermedad que pueda deprimir la inmunidad deben administrarse de por vida.

Se puede utilizar fenoximetilpenicilina (Penicilina V) 250 a 500.000 UI, dos veces por día o amoxicilina 250-500 mg por día. En pacientes pediátricos alérgicos a estos antibióticos existe la alternativa de co-trimoxazol o eritromicina aunque estas opciones pueden resultar menos efectivas por el aumento del desarrollo de resistencia de algunas colonias de neumococos. [26]

Es conveniente que los pacientes tengan amoxicilina en su casa y estar advertidos para que comiencen a recibirla inmediatamente si comienzan con fiebre, malestar y decaimiento y concurran a la consulta médica a la brevedad.

Otras medidas

Se ha demostrado que un adecuado conocimiento del paciente respecto a su situación mejora el cumplimiento de las medidas de profilaxis y lleva a una reducción de la prevalencia de IPE del 1.4%. Por el contrario, aquellos pacientes con escaso conocimiento de las medidas de prevención registran una prevalencia del 16.5% [26].

Es útil que el paciente tenga una tarjeta identificatoria que indique su condición de esplenectomizado. Deben ser advertidos en el caso de viajar a paises tropicales por el alto riesgo para infecciones parasitarias como malaria o babesiasis. En ese sentido deben considerar recibir profilaxis para malaria, llevar repelentes de mosquitos y otras medidas de barrera de preacaución.

Debe advertirse sobre la necesidad de un inmediato tratamiento en el caso de mordeduras por perros u otros animales. No hay consenso en la necesidad de profilaxis antibiótica en el caso de procedimientos dentales.

Diversas revisiones y encuestas a pacientes revelan que en algunos lugares los porcentajes de vacunación contra los patógenos habituales no alcanzan niveles satisfactorios y los pacientes no están debidamente informados de su condición [22,37]. Dichos datos los pudimos corroborar en una revisión retrospectiva realizada en el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas[21]. Un adecuado control de los esquemas de vacunación, la indicación de la autoadministración de amoxicilina o eritromicina ante los primeros síntomas de enfermedad como asimismo la sospecha de IPE por parte de los médicos que evalúan al paciente ante una consulta son medidas a implementar que contribuirán a disminuir tanto la ocurrencia como la gravedad de las mismas. Recordar que cuando la esplenectomía es electiva las vacunas deben indicarse al menos dos semanas antes. Si esto no es posible debe ser inmunizado lo antes posible luego de la recuperación de la cirugía y antes del alta hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Laplumé H y Calabrese J. “Infecciones en pacientes con asplenia funcional y esplenectomizados”. En Cecchini E y González Ayala S. *Infectología y enfermedades infecciosas*, La Plata, Argentina, 2007.
2. Morris Dh, Bullock FD. The importance of the splenn in resistence to infection. *Ann Surg* 1919: 70_ 513-21
3. King H, Shumacker HB Jr. Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 1952; 136:239-42.
4. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ 3rd, Offord KP. Postsplenectomy sepsis and mortality en adults. *JAMA* 1982; 248:2279-83.
5. Cullingford GL, Watkins DN, Watts ADJ, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991; 78:716-21.
6. Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin NorthAm* 1996; 10:693-707.
7. Di Sabatini A, Carsetti R, Corazza R. Post-splenectomy and hypoesplenic states. www.thelancet.com. Published online April6, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61493-6
8. Landgren O, Björkholm M, Konradsen H, Söderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A, Axdorph U, Kalin M, Grimfors G. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin´s lymphoma. *J Int Med* 2004; 255:664-673.
9. Newland A, Provan D, Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ* 2005; 331: 417-418.
10. Schwartz PE, Sterioff S, Muhca P, Melton LJ, Offord KP. Postesplenectomy sepsis and moratility in adults. JAMA 1982; 248: 279-83.
11. Evans D. Postsplenectomy sepsis 10 years or more after operation. *J Clin Pathol* 1985; 38:309-311.

12. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 4: 105-21.
13. Holdsworth RJ, Irvin AD, Cuschieri A. Postesplenectomy sepsis and its mortalitiy rate: actual versus pereceived risks. *Br J Surg* 1991; 78: 1031-38.
14. Alanee Sr, McGee L, Jackson D. Et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with diseases severity and outcome in adults: an international study. *Clin Infec Dis* 2007; 45: 46-51.
15. Jansen Ag, Rodenberg GD, van der Ende A et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among seroype, diseases characteristic, and outcome. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e23-29.
16. Deodlar HA, Marshall RJ, Barnes JN. Increased risk of sepsis after splenectomy, *BMJ* 1993; 307:1408-9.
17. Grande C, Iruretagoyena J, Fernández J, Aguirrebengoa K, Marrero M, Montejo M. Asplenia, esplenectomía y sepsis por *Streptococcus pneumoniae*. *Cirugía Española* 2001; 69:628-629.
18. Lutwich L. Infecciones en pacientes asplénicos. En Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Enfermedades Infecciosas, Principios y práctica*. Buenos Aires, 2002:3826-3834.
19. Brinden ML, Pattulio AL. Prevention and management of overwhwelming postsplecnectomy infection-an update. *Crit Care Med* 199;27: 836-42
20. Hegarty P, Tan B, O´Sullivan R, Cronin C, Brady M. Prevention of postsplenectomy sepsis: how much do patients know? *Hematol J* 2000; 1:357-359.
21. Laplumé H, Landaburu F, Torales G, Daciuk L, Alfonso G, Laplumé D. Análisis retrospectivo de infecciones severas y cumplimiento de las profilaxis recomendadas en pacientes esplenectomizados en un Hospital General del Gran Buenos Aires. Abstract, SADI 2006.
22. Hasse B, Moll C, Oehy K, Rüthlin M, Krause M. Anti-infectious prophylaxis after splenectomy: current practice in an eastern region of Switzerland. *Swis Med Wkly* 2005; 135:291-296.
23. Scully R, Mark E, Mc Neely W, Ebeling S, Phillips D, Ellender S. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Eng J M* 1999; 340:1819-1826.
24. Bidegain F, Berry A, Alvarez M, Verhille O, Huguet F, Brousset P, Pris J, Marchou B, Magnaval J. Acute *Plasmodium falciparum* malaria following splenectomy for suspected lymphoma in 2 patients. *CID* 2005; 40:e97-e100.
25. Persing D, Herwaldt B, Glaser C, Lane R, Thomford J, Mathiesen D, Krause P, Phillip D, Conrad P. Infection with a babesia-like organism in northern California. *N Eng J M* 1995; 332:298-303.
26. El-Alfy M, El-Sayed M. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J* 2004; 5:77-80.
27. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force.*BMJ* 1996; 312:430-4.
28. Davies J, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2:440-3.
29. Bridgen M, Pattullo A, Brown G. Practising physicians knowledge and patterns of practice regarding the asplenic state: the need for improved education: a practical check list. *Can J Surg* 2001; 44:210-6.
30. Whitney C. Preventing pneumococcal disease. ACIP recommends pneumococcal polysaccharide vaccine for all adults age > or =65. *Geriatrics* 2003; 58:20-2,25.
31. Recomendaciones sobre vacunas. Actualizacion 2010. SADI, Sociedad Argentina de Infectologia. www.sadi.org.ar
32. Chan Cy, Molrine DC, George S et al. Pneumococal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococal vaccine after treatment of Hodkgin´´s diseases. *J Infect Dis* 1996; 173: 256-58.
33. Musher M, Ceasar H, Kojic E, Musher B, Gathe J, Jr, Romero-Steiner S, White A, Jr. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumoccal polysaccharide vaccine. *JID* 2005; 191:1063-1067.
34. Cané A. Las vacunas neumococcicas y su rol en la prevención de la enfermedad en el adulto. *La Gaceta de Infectol y Microbiol Clin Latinoamericana*. 2011; (1), 2: 23-8.
35. Croxtall JD, Keatin GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix: PHiD-CV). *Paediatric Drugs* 2009, 11:349-57.
36. Lee CJ, Wang TR, Frasch CE. Immunogenicity in mice of penumococcal glyconjugate vaccines using pneumococcal protein carriers. *Vaccine* 2001; 19: 3216-25.
37. Deodhar M, Kakkar N. An audit of splenctomies in a teaching hospital in North India. Are postsplenectomy guidelines being complied with? *J Clin Pathol* 2004; 57:407-410.

CUATRO DECADAS DE ENTERITIS POR *CAMPYLOBACTER*

Rodolfo Notario[1,2,3,4], Telma Gambandé[1,2], Noemí Borda[3,4]

1. Universidad Nacional de Rosario, Argentina
2. Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.
3. Hospital Español de Rosario, Argentina
4. Laboratorio Cibic Rosario, Argentina

mailto:rnotario@cibic.com.ar

Las bacterias actualmente consideradas como especies termofílicas del género *Campylobacter*, emergentes en 1957 como organismos estrechamente relacionados con los vibrios [1] son causantes de enteritis en todo el mundo [2-8]. Desde las primeras descripciones en nuestro país [9-11] se han convertido en los principales agentes bacterianos causantes de diarrea inflamatoria [12,13], en algunos casos bacteriémica[14]. De ellos, *Campylobacter jejuni* es, por lejos, el principal patógeno humano del género, seguido por *Campylobacter coli*, también causante de enteritis en menos del 10% del grupo termofílico. Los casos debidos a *C. lari*[15] y *C. upsaliensis*[16], son raros. Otras especies tales como *C fetus* se presentan como infecciones oportunistas, con frecuencia bacteriemias, que ocurren en pacientes con déficit inmunológicos o enfermedad concomitante grave [17].
Son organismos microaerofílicos que no desarrollan en presencia de oxígeno ambiental, ni tampoco en anaerobiosis y se requiere de medios selectivos con suplemento de varios agentes antimicrobianos (ATM) o métodos de filtración y de preferencia, estufa de 42ºC, lo que representa dificultades técnicas y económicas.
La enfermedad es una zoonosis cuya fuente de infección principal proviene de las aves y en menor proporción del ganado y otros reservorios que se analizan más adelante [18,19].
Si bien en pacientes inmunocompetentes la enfermedad es autolimitada y no requiere tratamiento específico, algunos casos se presentan con gravedad y pueden presentarse complicaciones, entre ellas el síndrome de Guillain Barré [20].
La adquisición rápida de resistencia frente a algunos ATM ha cambiado el enfoque de la terapéutica específica y parece estar directamente relacionada con los aislados, también resistentes, recuperados de los animales [21].
El objetivo de este trabajo es efectuar una detallada caracterización del agente causante, su virulencia, epidemiología y diagnóstico, motivando por igual a médicos, laboratorios clínicos y a las autoridades gubernamentales que proporcionen el soporte necesario para disponer de datos de todo el país y colaborar con la industria alimentaria.

Breve reseña histórica

Tan pronto como Anthony van Leewenhoek desarrolló su lupa, pudo observar microorganismos (MOrg) espiralados. En 1886 Escherich ya describió "vibrios" en las heces de niños con diarrea [22] y desde entonces hasta el final del siglo XIX hay referencias similares en la bibliografía de habla

alemana como lo señala Kist quien refiere que autores como Pfeiffer, Fuerbringer, Kowalskl, Abel, Hufrecht, Grassberger, Rechtsamer, Muehlens, Werner, Nishiyama, Ruane y Hovind, mencionan organismos espiralados en heces y propusieron nombres dentro de los géneros *Vibrio, Spirochaeta, Spirilla, Brachyspira* y *Treponema*[23].

En 1919 Smith & Taylor llaman *Vibrio fetus* a un microorganismo (MOrg) causante de aborto en el ganado [24]. Los primeros casos de enfermedad intestinal aparecen en 1931, en que Jones y col aislan *V. jejuni* de problemas gastrointestinales del ganado y Doyle en 1944 aisla *V. coli* de casos de disentería en cerdos [25,26]. Posteriormente se aislan numerosos otros de la microbiota o enfermedades de animales como *V. bubulus, V. fetus* subsp. *venerealis, V. fetus* subsp. *intestinales, V. fecalis, V. sputorum*[27-29].

Emergencia del género *Campylobacter*

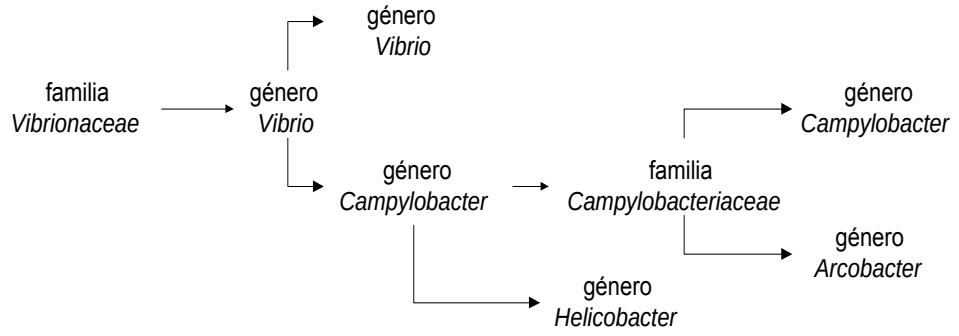
En 1963 se determina que, mientras los vibrios son fermentadores de carbohidratos, este grupo de MOrg es inactivo sobre los mismos y tienen diferencias en el ADN, por lo que Sébald y Veron los clasifican en un nuevo género: *Campylobacter*[30,31].

En 1969 Dekeyser y col describen un medio selectivo con antimicrobianos (ATM) que facilitan el aislamiento [32], se aisla *Campylobacter jejuni* (antes *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*) en casos de diarrea en todo el mundo y se produce una verdadera explosión mundial de publicaciones sobre el tema en los 80 [20-26]. En Argentina A M Picandet y AC Fernández lo describen como una causa importante de diarrea en niños en 1982 en el Hospital de Niños de La Plata y poco tiempo después en el Hospital de Niños de Rosario, determinándose en ese entonces que es responsable de 6 a 9% de casos de diarrea en niños en Argentina [9-12]. Hoy se conocen numerosas especies del género.

Evolución taxonómica

El descubrimiento de nuevas especies aisladas de animales y seres humanos continúa sin pausa. Especies anteriormente incluidas en el género *Campylobacter,* como la causante de la úlcera duodenal y la gastritis crónica activa y las causantes de casos de diarrea en homosexuales son luego incluídos en un nuevo género *Helicobacter* (hoy *Helicobacter pylori, Helicobacter fennelliae* y *Helicobacter cinaedi*). Se reserva para la nueva familia *Campylobacteraceae* los géneros *Campylobacter, Sulfospirillum* y *Arcobacter*, éste constituído por organismos relativamente aerotolerantes (Figura 1) [33].

*Fig 1:***Evolución desde el género *Vibrio* hasta los géneros *Campylobacter, Arcobacter* y *Helicobacter***



Características de las especies termotolerantes

Las especies actuales *C. jejuni, C. coli, C. lari* y *C. upsaliensis*, son llamadas termotolerantes o mejor expresado termofílicas ya que desarrollan más rápidamente, con colonias mayores y más numerosas a 42ºC que a 36ºC. Todas ellas son, como dijimos, microaerofílicas. Los causantes frecuentes de diarrea son *C. jejuni, C. coli, C. upsaliensis* y *Arcobacter butzlerii* en ese orden. Son bacilos gram negativos muy finos, gráciles, en forma de "S" o con 3 a 6 espiras y activamente móviles con movimiento rápido de avance y retroceso o en tirabuzón. En los cultivos viejos o dejados al aire tienen tendencia a transformarse en formas esféricas cocoides en 2 a 6 horas, que son viables pero no cultivables, cuya formación es retardada con el agregado al medio de cultivo de un suplemento de sulfato ferroso, metabisulfito de sodio y piruvato de sodio (FBP). *C. lari* es resistente al ácido nalidíxico y había sido llamado "nalidixic acid resistent termophilic Campylobacter" (NARTC). Dado que actualmente más de la mitad de los aislados de *C. jejuni* son también resistentes a quinolonas, se requiere de pruebas adicionales para diferenciarlo de *C lari*: éste es sensible a cloruro de trifenil tetrazolio (TTC) e indoxilacetato positivo, en tanto que *C. jejuni* es intermedio para TTC y negativo para indoxilacetato. *C. coli* es hipurato negativo y *C. jejuni* es hipurato positivo aunque hay cepas hipurato negativas. *C. lari* ha sido ocasionalmente hallado en casos de diarrea. Las tres especies son en general resistentes a la cefalotina aunque *C. jejuni* subespecie *doylei* es sensible a este antimicrobiano.

Composición de la célula

Por ser una bacteria gram negativa *C. jejuni* posee lipopolisacárido (LPS) en su pared y es responsable de la clasificación de Penner en serogrupos O. El LPS es de tipo rugoso a diferencia de *Campylobacter fetus* que es de tipo liso, lo que lo hace resistente a la actividad lítica del suero humano [35]. La pared del género *Campylobacter* contiene metil menaquinona y un ácido graso C14 ciclopropano es propio de las especies *C. jejuni* y *C. coli*. Del perfil enzimático destaca L-fenilalanina-L-prolina arilamidasa [36]. El flagelo contiene la proteína flagelina de PM 62.000 cuyos epitopes han sido bien caracterizados y es esencial para la adhesión al enterocito como se explicará más adelante; contiene los antígenos termolábiles responsables de los serogrupos H, descripta por Lior [37]. Las formas cocoides son estados degenerativos, viables no cultivables en respuesta a derivados tóxicos del oxígeno ambiental [38]; el peróxido de hidrógeno acelera la formación de formas cocoides mientras que tanto la superóxido dismutasa como el suplemento FBP que contiene sulfato ferroso, metabisulfito de sodio y piruvato de sodio, descripto por George y col [39] retardarían su formación.

Epidemiología. Fuentes de infección y Reservorio.

Los campylobacter termofílicos, en los 80-90 fueron informados como causantes de enteritis aguda en todo el mundo [40-45] y aún hoy [46-48], con frecuencia variable según la región y la época del año. Predomina en los meses cálidos mientras que en zonas tropicales aumenta en los meses húmedos de lluvias [7,40]. Sin embargo en países templados se aisla igual o más en invierno [12]. La incidencia en países desarrollados es de 59 por 100.000 habitantes [40] mientras que en los países en desarrollo el aislamiento en casos asintomáticos crece rápidamente en el primero y segundo año de vida lo que denota un alto nivel de parasitismo en la población [45].

Las aves constituyen el principal reservorio y fuente de infección. Aproximadamente 40% de las gallinas de campo y de las aves migratorias están colonizadas en su intestino [19,49], probablemente por su elevada temperatura corporal (Fig. 3). Se ha comprobado que los pollos nacen libres de *Campylobacter* y que los huevos también están indemnes en su interior, pero que ya entre 5 y 9 semanas de vida, rápidamente se infectan en los establecimientos de crianza [50,53]. En los establecimientos de cría colonizados prácticamente todos los animales portan la bacteria, a lo que contribuyen las moscas y los operarios [50,51]. Cuando se logra erradicar la bacteria de un plantel, en poco tiempo se colonizan

nuevamente, probablemente por la incorporación de moscas del exterior a través de la ventilación. La razón para que se extienda tan rápidamente en un establecimiento, además de las condiciones de cautiverio, parece explicarse por la reciente observación de Cawtran: una cepa que requería 10^4 UFC para infectar 100% de los pollos, con un sólo pasaje in vivo redujo esa dosis a 40 microorganismos [52]. Los datos de nuestra área geográfica son: Pollos parrilleros de establecimientos industriales de cría de los alrededores de las ciudades argentinas de Santa Fe, Paraná y Rosario: 86 a 100% de los animales están colonizados en su intestino [49,54]; Pollos de gallineros familiares donde se crían para propio consumo: 31 a 40% de los animales están colonizados en su intestino [49]. El porcentaje de colonización es significativamente inferior que los animales de establecimientos industriales; Gallinas ponedoras de establecimientos industriales: 78,6 %. La diferencia respecto de los establecimientos para pollos parrilleros no es significativa. Otra fuente de infección son el ganado bovino para carne o leche y el ganado porcino, particularmente portador de la especie *C. coli*[19]. Con menos frecuencia se ha señalado el agua, el contagio vertical de madre a bebé, el contagio accidental en el laboratorio, el contacto con crías de perros y gatos y numerosos animales portadores [19]. Debemos resolver si es más efectivo y menos costoso o dificultoso descolonizar las aves de los criaderos industriales o descontaminar el pollo antes de su venta.

Los factores de riesgo para adquirir la enfermedad son la ingestión de carne de pollo, cerdo, vaca, paté, leche, agua de laguna, el contacto con gatos y perros jóvenes, las tareas rurales o en establecimientos de aves y los viajes a zonas de elevada portación [55].

Edad y sexo

La distribución es similar en ambos sexos. La enfermedad se presenta con dos picos de frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes y en niños menores de 5 años [12,40]. Es precisamente en este grupo en el que se presenta con mayor frecuencia – superior al 50% de los casos – y gravedad. En efecto, en niños menores de 5 años deben internarse significativamente más casos comparados con los niños mayores y adultos, el cuadro se prolonga en mayor frecuencia y la fiebre es significativamente más elevada. En la ciudad de Rosario, Argentina, la mayoría de los casos de diarrea disenteriforme son debidos a esta etiología [12].

Factores de virulencia

El mecanismo de patogenicidad se basa en los siguientes pasos: reproducción en la luz intestinal, quimiotaxis a través del moco, adherencia a las células intestinales, colonización del tracto digestivo, invasión de células blanco y producción de toxinas, así como traslocación hacia la submucosa pudiendo producir bacteriemia [14,55,56-59].

C. jejuni responde a estímulos utilizando motilidad quimiotáctica. Percibe moléculas externas mediante sensores proteicos: *transducer like proteins* (TLP) y un sistema de sensor autoinductor AI-2 [60,61]. Según Line los genes dependientes de temperatura son importantes en la colonización [63].

La adherencia se debe al flagelo, el lipopolisacárido y una proteína de membrana externa. El flagelo cumple un importante papel en la virulencia ya que le permite acceder y adherirse a las células de las vellosidades, por lo que las proteínas flagelares (fla A fla B) son factores de virulencia basados en la adherencia; los receptores contienen fucosa. Posee un LPS de bajo peso molecular de tipo rugoso[19]. Además una proteína PEB1 de adhesión.

La internalización en el enterocito, propagación a células vecinas se produce gracias a una proteína de invasión (inhibida por D-glucosa, D-manosa y D-fucosa). Produce dos citotoxinas: una termolábil, tripsina sensible, que causa hemólisis de glóbulos rojos de conejo y cuya liberación es aumentada por la polimixina; una termoestable, que causa hemaglutinación de glóbulos rojos de conejo y se piensa que podría aumentar la adherencia de las cepas que la poseen. En Finlandia las heces sanguinolentas han sido asociadas a cepas que producen γ glutamil transferasa (GGT) y el gen *cgtB* [62]. A pesar de ser una bacteria invasiva, provocando un cuadro con heces frecuentemente mucosanguinolentas no produce queratoconjuntivitis en el cobayo por el test de Sereny [56].

En la acción secretoria intervienen el AMPc y la prostaglandina E2 pero está controvertido si

produce o no una verdadera enterotoxina. *C. jejuni* posee una proteína de membrana con reacción cruzada con la toxina colérica pero no se halló en *C. jejuni* un homólogo del *ctx* colérico [58]. Lo cierto es que se ha demostrado en ratas el transporte de electrolitos al intestino, el aumento del líquido en asa aislada de conejo y efecto citotóxico en células de cultivo de tejidos. No produce enterotoxina ST ya que resulta negativo para el test del ratón lactante.
Produce una toxina citoletal distensora (CLDT) que es vital en la virulencia de *C. jejuni,* codificada en los genes *cdtA, cdtB y cdtC.* Las CLDT son exotoxinas tripartitas, termolábiles y sensibles a la tripsina, de 30.000 d de PM, producidas por una variedad de bacterias gram negativas[59]. Inducen daño al DNA, detención del ciclo celular y apoptosis de las células de cultivo previa distensión celular demostrada en células vero. Estos genes le confieren adherencia e invasión, ensayadas sobre células Vero. Invaden además las células epiteliales Caco-2.
Produce además una hepatoxina para el ratón.
Otros genes de virulencia son el gen *fur* quele permite la *obtención* de hierro, los genes de *adF, dnaJ, racR, pidA,* un gen de sobrevida intracelular (*sod* B) y una lipoproteína codificada en un operon importante en la patogénesis y en la fisiología bacteriana [64].

Características clínicas

El principal cuadro clínico es el de una enfermedad diarreica aguda. Tiene una fase acuosa que corresponde a una enteritis, a su paso por el ileon. En esta etapa el paciente suele referir dolor centroabdominal y a veces, vómitos. En el colon produce una colitis inflamatoria que se manifiesta con heces mucosanguinolentas con o sin fiebre y dolores cólicos. En los casos en los que no se observa moco pus y sangre a simple vista, se puede comprobar la presencia microscópica de leucocitos y sangre oculta en materia fecal [12]. La diarrea por *Campylobacter* en general es autolimitada en 3 a 5 días y pocos casos pueden requerir antibacterianos. Algunos casos se prolongan y otros pueden presentar recidiva [65]. En algunos casos se puede comprobar bacteriemia [14]. Además de enteritis estas bacterias pueden producir también cuadros de colecistitis, adenitis mesentérica y apendicitis [7,66].

Otras formas clínicas son raras, e incluyen infección urinaria, bacteriemia en pacientes con hipogammaglobulinemia, aborto, sepsis, meningitis, proctitis en pacientes homosexuales y peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal crónica ambulatoria [66-70]. Se lo ha descripto también como causante de síndrome urémico hemolítico [71] y hubo por lo menos un caso en Argentina (Roldán C., comunicación personal).

Fenómenos autoinmunes.

Otras manifestaciones son de tipo autoinmune como el síndrome de Reiter, la artritis reactiva y la periarteritis nudosa, sobre todo en pacientes con el antígeno HLA B27[7]. Se ha comprobado una relación estrecha con el Síndrome de Guillain Barré (SGB) [72,73]. Se trata deuna polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. Clínicamente se presentan trastornos sensoriales, trastornos motores y aumento de albúmina en LCR sin aumento celular. Se pueden constatar diversos cuadros según que predominen los síntomas y signos axonales motores o sensitivos: la neuropatía sensorioaxonal motora aguda y la neuropatía axonal motora aguda. La patogénesis es el ataque del sistema inmunológico a la mielina por parecido de gangliósidos axomielínicos humanos con glicanos del LPS de *C. jejuni*, particularmente del serotipo PEN O:19 LIO:H7. La polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP) es desencadenada por los gangliósidos GM1 y GD1b; la neuropatía aguda motora axonal (AMAN), por los gangliósidos GD1a, GM1a, Gal-Nac GD1a y GM1b [74,75]. El síndrome de Miller Fisher (MFS) es una variante del SGB constituido por oftalmoplejia, ataxia y arreflexia. Primeramante observado en pacientes portadores del serogrupo PEN O10, está relacionado con los gangliósidos GQ1b, GT1a y GD3 [76]. Los agentes que precipitan el SGB son *Campylobacter jejuni* en un 40-60%, CMV en un 5-15 %, EBV en un 2-10% y *Mycoplasma pneumoniae* en un 1-5%. Si bien se puede demostrar evidencia de infección por *C. jejuni* en 38% de los casos de SGB sólo 1de cada 1058 casos de infección por *C. jejuni* se presenta esa complicación, debido a que la cepa O19 no se aísla con frecuencia de casos clínicos de enteritis por *Campylobacter.* Se genera una respuesta de

anticuerpos, por lo que se pierde la tolerancia inmunológica de lo propio. En la patología se puede comprobar que los anticuerpos se depositan en sitios ricos en gangliósidos, se fija el complemento que daña los nervios periféricos provocando el SGB. La naturaleza precisa de esta similitud genera los diferentes fenotipos neurológicos.

Se interpreta que el SGB es una falla del sistema inmunológico que ataca componentes propios. La fase activa de la enfermedad es corta como una respuesta adaptativa primaria. Los desencadenantes son la infección y raramente la vacunación. Se produce una reacción cruzada entre epitopos bacterianos y neuronales. Muchas personas están expuestos al desencadenante pero raramente desarrollan la enfermedad Habría determinantes que compiten sobre la decisión del sistema inmunológico de montar una respuesta. En los individuos afectados la presentación conjunta de antígenos cruzados y las señales de peligro superan el natural reconocimiento de lo propio y se inicia el ataque al nervio. En la mayoría de los casos la respuesta rápidamente se apaga lo que sugiere la activa restauración de la tolerancia. La inmunosupresión no ha sido efectiva, tal vez debido a que la inmunotolerancia ya está en reinstalación. Por eso, es más efectivo proteger al nervio hasta que se reanude la tolerancia normal frente a antígenos propios [77]. Las estrategias para disminuir la activación del complemento podrían ser terapéuticamente beneficiosas. Las infecciones por *Campylobacter jejuni* y por *Salmonella* pueden incrementar el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal.

Patología

En los pacientes con diarrea secretoria o en la primera fase acuosa de la diarrea disenteriforme, hay una ileítis. En los pacientes con diarrea inflamatoria hay predominio de lesiones colorrectales que comienzan con edema e hiperemia y llegan hasta petequias, hemorragias, friabilidad mucosa, e incluso con ulceraciones similares a la colitis ulcerosa. La anatomía patológica muestra edema, conglomerados de polimorfonucleares y arquitectura conservada de las criptas. Si bien en la colitis ulcerosa predominan las células inflamatorias crónicas (linfocitos y plasmocitos), se altera la arquitectura de las criptas y hay depleción mucosa, muchos casos son difíciles de encasillar en colitis infecciosa o enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha visto que *Campylobacter jejuni* puede precipitar una recaída deenfermedad inflamatoria intestinal [78]. En cuanto a la patología del SGB se observa desmielinización seguida de macrofagia, infiltrados linfocítarios, inmunoglobulinas, factores C3b y C5b y C9 del complemento sobre la célula de Schwann[75,77].

Diagnóstico

Métodos tradicionales

C. jejuni se puede aislar de materia fecal o de hemocultivo. A partir de materia fecal se toma una muestra abundante que debe ser refrigerada. Se efectúan preparados en fresco que permiten observar la motilidad, o fijados y coloreados. Se siembra un medio selectivo y se puede sembrar por el método de filtración

Cultivo

Se puede cultivar la muestra sobre un medio base como agar Mueller Hinton con 7% de sangre equina lisada, con suplemento antibiótico y de aerotolerancia. El suplemento antibiótico puede ser trimetoprima 5 mg/l, vancomicina 10 mg/l, polimixina B 2500 UI/l. Optativamente se puede agregar cefalotina 15 mg/l. El suplemento de aerotolerancia FBP: sulfato ferroso 0,5 g/l, metabisulfito de sodio 0,5 g/l, piruvato de sodio 0,5 g/l [10].

El método por filtración consiste en colocar con pinza estéril sobre la superficie del agar sangre no selectivo un filtro de celulosa de 0,45 µm de diámetro de poro, depositar sobre él unas gotas de heces líquidas o suspendidas en solución fisiológica, retirar luego de 30 minutos e incubar en microaerofilia [79].

Atmósfera

La atmósfera con 5 a 6% de dióxido de carbono se obtiene por medio de sobres comerciales en recipientes herméticos o en jarras con válvula por medio de vacío y llenado con una mezcla que contiene 10% CO2, 5% O2 y 85% N2 [10].

Temperatura de incubación

La temperatura óptima es 42ºC. Las colonias características aparecen a las 24 o 48 hs. A 36ºC pueden tardar más o no ser características. Las colonias son lisas, grisáceas, no hemolíticas, extendidas a lo largo de la estría, con aspecto acuoso, a veces con brillo metálico.

Identificación

Se efectúa un extendido de las colonias para coloración con fucsina para observar las formas en S, "gaviota" o de varias hélices características. Fenotípicamente la bacteria es oxidasa y catalasa +, *C. jejuni* hidroliza el hipurato a diferencia de *C. coli,* reducen nitratos a nitritos, son resistentes a cefalotina, TTC intermedio (halo de 5 mm) e indoxilacetato +. La prueba de hipurato permite separar *C. jejuni* (+) de *C. coli* y *C. lari* (-). Hay cepas de *C. jejuni* Hip - que pueden ser separadas por la sensibilidad a TTC (*C. coli* resistente, *C. jejuni* sensible intermedio < 5 mm)

C. lari es resistente al ácido nalidíxico, lo que lo diferencia de *C. coli*. Hay cepas de *C. coli* Na R, pero el TTC es *C. lari* S, *C. coli* R. Además *C. coli* es indoxilacetato + y *C. lari* es - . Hay cepas de *C. jejuni* Na R (y pueden ser hip -), pero *C. jejuni* es indoxilacetato + y *C. lari* es. [80,81]. Además pueden ser identificados y tipificados por PCR[82].

Biotipificación

Se siembra el aislado en medio DNAsa, en medio de SH2-FBP y se efectúa la prueba de hipurato [83]. Los biotipos figuran en la tabla 1

Tabla 1: **Biotipos de *C. jejuni, C. coli* y *C. lari* por el método de Lior.**

	C. jejuni				*C. coli*		*C. lari*	
	I	**II**	**III**	**IV**	**I**	**II**	**I**	**II**
HIP	+	+	+	+	-	-	-	-
SH2	-	-	+	+	-	-	+	+
DNAsa	-	+	-	+	.	+	-	+

Serotipificación

La determinación de la serovariedad y la biovariedad permite la confirmación de la identificación, es importante en caso de brotes epidémicos, así como para determinar la fuente de infección. *C. jejuni* predomina en vacunos y pollos y *C. coli* en cerdos. La mayoría de los serotipos de esos animales son los más comunes en el ser humano. Se utiliza la hemaglutinación pasiva con glóbulos rojos de carnero sensibilizados con Antígenos termoestables constituidos por determinantes polisacáridos del lipopolisacárido. Estos antígenos corresponden al antígeno O [8]. Paralelamente se utiliza la aglutinación en lámina con bacterias vivas, antisueros absorbidos con antígenos heterólogos no calentados y antígenos homólogos calentados. Reaccionan los antígenos flajelares equivalentes al antígeno H [8].

Conservación

Conservación stock de cepas a – 60 ºC

El medio de conservación de cepas por congelación a -60 C, consiste en caldo triptosa fosfato con suero equino 5% y glicerol 17%, contenido en tubos con 0,5 ml. El cultivo en medio sólido debe ser reciente (24-48 hs). Inmediatamente de ser sacado de la jarra o sobre, con asa de argolla se carga abundante hasta que se forme una esfera, la cual es depositada sin que se desarme en el caldo glicerinado. Rotular y llevar inmediatamente al freezer.

Conservación de cepas de trabajo a 2-8 ºC

También puede inocularse abundantemente el medio de Chan y Mackenzie modificado (medio semisólido de motilidad BBL con sangre y antibióticos en las mismas proporciones del medio de aislamiento), que se incuba a 42° C en microaerofilia con tapón que permita intercambio gaseoso: algodón o tapa a rosca no ajustada. Al otro día se sacan de la jarra, se les coloca cierre hermético y se guarda inmediatamente en heladera a 2-8 ºC. Así pueden enviarse refrigeradas o conservarse viables por lo menos un mes [84].

Medio de transporte y de enriquecimiento

Consiste en Caldo Nutritivo 100 ml, Agar 0,7 g se mezcla, se esteriliza y se enfría a 50ºC, se agrega sangre 5ml. Se puede incorporar el suplemento antibiótico en las mismas concentraciones que el medio selectivo [84].

Medios selectivos alternativos

El medio base puede ser también agar brucella, agar Oxoid Nº2, agar Columbia. Algunos autores utilizan suplemento de yema de huevo o carbón activado [85,86].

Mezclas antibióticas alternativas

El medio de Blaser emplea medio base: agar brucella, vancomicina 10 mg/l, polimixina B 2.500 UI/l, trimetoprima 5 mg/l, anfotericina B 2 mg/l, cefalotina 15 mg/l y sangre 5%. El medio de Butzler, medio base: 30 g/l de caldo tioglicolato sin indicador más 12 g de agar agar/l, bacitracina 25.000 UI/l, novobiocina 5 mg/ll, cicloheximida 50 mg/l, colistina 10.000 UI/l, cefazolina 15 mg/l y sangre 15%. El medio Preston contiene medio base: caldo nutritivo Nº 2 Oxoid más agar-agar 12 g/l, rifampicina 10 mg/l, polimixina B 2.500 UI/l, trimetoprima 10 mg/l, actidiona 100 mg/l y sangre 5%.

Estudios de sensibilidad a los antimicrobianos

El método de microdilución para concentración inhibitoria mínima se efectúa con caldo Mueller Hinton ajustado en cationes, con 2,5-5% v/v de sangre lisada de caballo.

El método de difusión con discos utiliza agar Mueller Hinton con 5% de sangre ovina. Para el inóculo se suspende el desarrollo en solución filiolótica hasta una turbidez equivalente a la escala 0,5 de Mac Farland. La incubación es a 36-37ºC durante 48 hs ó a 42ºC durante 24 hs, en atmósfera con 10%CO2 5%O2 85% N2. El control de calidad se efectúa con *Campylobacter jejuni* ATCC 33560 para microdilución (5%O2) y *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 para discos (aire) [89]. Los puntos de corte se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: **Puntos de corte para las pruebas de sensibilidad según CLSI**

ANTIMICROBIANO	DISCO	DIAMETRO (mm)			CIM (mg/L)		
		S	I	R	S	I	R
Eritromicina	15 ug	-	-	6	<16	16	>16
Ciprofloxacina	5 ug	-	-	6	<2	2	>2
Tetraciclina	-	-	-	-	<8	8	>8

Sensibilidad a los antimicrobianos y criterios de tratamiento.

Varios autores probaron la sensibilidad de las cepas humanas de *C. jejuni* a los antimicrobianos [90,91], refiriendo diferencias geográficas en la frecuencia de la resistencia a algunos de ellos, en especial a la eritromicina, considerada la droga de elección.

En general esta bacteria es habitualmente sensible a la eritromicina y otros macrólidos, cloranfenicol, clindamicina, furazolidona, gentamicina y tetraciclina, siendo en cambio casi siempre resistente a cefalotina, rifampicina, trimetoprima, vancomicina y polimixina B. El comportamiento frente a la ampicilina y sulfametoxazol trimetoprima es variable.

La mayoría de los cuadros de diarrea por campilobacterias son autolimitados y no requieren del empleo de tratamiento específico. Sin embargo, algunos casos lo pueden requerir. En tales pacientes se recomienda el empleo de macrólidos o azálidos por vía oral precoz [92]. En pacientes hospitalizados con localizaciones extraintestinales se pueden emplear aminoglucósidos por vía parenteral.

Estudios anteriores de sensibilidad a los antimicrobianos por dilusión en medio sólido nos permitieron determinar la presencia de aislamientos con numerosos perfiles de resistencia. En 1985 en los EU las quinolonas fluoradas eran los agentes más activos frente a *C. jejuni*. En la década siguiente a 1985 la sensibilidad a cirpofloxacina era cercana al 100 % y dado que tampoco se detectaban aislamientos resistentes de *Escherichia coli, Salmonella enterica* y las especies de *Shigella,* las quinolonas constituían la primera opción cuando se requería tratamiento empírico, como en la diarrea del viajero. En 1995 detectamos en América Latina por primera vez un aislamiento de *C. jejuni* resistente al ácido nalidíxico [93].

En un principio la resistencia al ácido nalidíxico sólo representó una dificultad para la diferenciación de *C. jejuni* con los campilobacter termofílicos resistentes al ácido nalidíxico, es decir *C. lari.* La proporción de cepas resistentes pronto aumentó frente a las fluoroquinolonas ocasionando un problema mundial en el tratamiento de la enteritis en general y particularmente por *Campylobacter* y el tratamiento empírico propuesto para la diarrea del viajero. Tan rápido y contundente aumento de resistencia podría deberse a la infección de seres humanos con cepas ya resistentes. Dado que la fuente de infección humana más importante son los pollos, la emergencia de mutantes resistentes en los pollos de consumo humano podría ser el origen de la infección humana con bacterias resistentes a quinolonas [21]. La resistencia a este grupo de antimicrobianos en los establecimientos de cría podría deberse a su uso en la cría de pollos o en medicina veterinaria. En cambio en países que limitan el uso de quinolonas en la producción de pollos o en medicina veterinaria, los aislados de infecciones humanas son todos sensibles a este grupo de antimicrobianos y los casos debidos a aislados resistentes son atribuidos a viajes[94,95]. En América Latina está permitido el uso de quinolonas para tratamiento veterinario y alimentación en aves, incluyendo el área del Sur de la Provincia de Santa Fe. Se emplean enrofloxacina, danofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, sarafloxacina, difloxacina, flumequina y ácido oxolínico

Mecanismos de resistencia

C. jejuni se hace resistente tanto por mutación con la correspondiente presión selectiva de los tratamientos antimicrobianos, particularmente en el reservorio animal, como por la transferencia de los determinantes de resistencia. Esta transferencia se efectúa por medio de plásmidos, trasposones, bacteriófagos e integrones asociados a plásmidos y/o a bacteriófagos. Se pueden demostrar plásmidos en 19 a 44 % de los aislados clínicos humanos.

La resistencia mediada por plásmidos ocurre principalmente frente a tetraciclina, cloranfenicol y kanamicina. Según Bradbury y col, 19 cepas de 57 tenían plásmidos; dos cepas tenían sólo 1, habiendo hasta 14 en otras. Los plásmidos eran de 1,6 a 70 megadaltones [96]. La resistencia de *C. jejuni* a tetraciclina es mediada por plásmidos de PM $38x10^6$ [97]. Se pudo demostrar que es transferible intra especie a *C. jejuni* SD2 e interespecie a *C. fetus* ATCC 27374. Se identificaron los plásmidos MK 22 que media resistencia a tetraciclina y MK 175 que media resistencia a la tetraciclina y la ampicilina. Existe evidencia de que el gen *tetO* plasmídico que confiere resistencia a la tetraciclina mediante protección ribosomal, fue adquirido de cocos gram positivos ya que tiene 75% de homología con el gen *tetM* de *Streptococcus pneumoniae*[98].

La resistencia a cloranfenicol es infrecuente, mediada por plásmidos y abarca desde modificación del sitio blanco en el ribosoma hasta la producción de enzimas inactivantes codificadas en el gen *cat*. Distal a este se dispone el gen *aphA*-3 responsable de resistencia a la kanamicina que suele estarligada a la resistencia a cloranfenicol, especialmente en *C. coli.* El determinante de resistencia a

kanamicina puede traslocar del plásmido al cromosoma sugiriendo la presencia de trasposones
Para la mayoría de los autores 82 a 92,5% de las cepas de *C. jejuni* producen beta lactamasa [97]. Además tienen impermeabilidad para penicilina y cefalosporinas. La resistencia a beta lactámicos es cromosómica. Puede haber modificación de las porinas, alteración de las PLP y producción de beta lactamasa.
La droga de elección en el tratamiento de la enteritis por *Campylobacter* es la eritromicina que es un inhibidor de la síntesis proteica por unión con un sitio blanco del locus 23S rARN. Las cepas resistentes están presentes sobre todo en aves pero pueden volverse resistentes en seres humanos durante el curso del tratamiento. La eritromicina puede tener resistencia cruzada con clindamicina. La resistencia es cromosómica, por modificación del sitio blanco ribosomal. La mutación puede llevar a una CIM > 64 mg/l. Casi todos los autores refieren algunas cepas resistentes a eritromicina. La CIM 90 para eritromicina es 2 a 3 mg/l y se han ensayado otros macrólidos como roxitromicina (CIM 90 1,52 mg/l) y rokitamicina (CIM 90 1,56 mg/l). El aumento de cepas resistentes probablemente se deba al uso de macrólidos como la tylosina en veterinaria. Una alternativa de tratamiento de la enteritis por *Campylobacter* es la azitromicina.
Un problema de salud pública es la acelerada adquisición de resistencia a las quinolonas. Los mecanismos de resistencia están codificados en genes que determinan cambios en la ADN girasa: una mutación puntual que produce una sustitución del aminoácido Thr-86-Ile que lleva la CIM a ciprofloxacina a valores mayores a 16-64 mg/l. También puede estar asociada a la activación de un sistema de bombas de expulsión. La resistencia puede originarse en modificación de *gyrA* y *parC* cromosómicos. Se ha demostrado la selección y desarrollo de resistencia a fluoroquinolona en pollos mediante tratamiento con enrofloxacina. Nosotros demostramos la identidad genética entre cepas resistentes a quinolonas provenientes de animales con las aisladas de seres humanos.
La resistencia frente a los aminoglucósidos es cromosómica, enzimática.
Frente a trimetoprima es codificada en el gen *dfrI* cromosómico, el gen *dfr9* cromosómico y modificación del sitio blanco.
Cuando se trata de cepas multirresistentes, frecuentemente se trata de bombas de expulsión de amplia especificidad [98].

Epidemiología molecular.
Con el objeto de determinar la posible trasmisión al ser humano de cepas resistentes a los antimicrobianos provenientes de animales, en 2010 se compararon aislamientos de *Campylobacter jejuni* resistentes a quinolonas de seres humanos con aislados de cloaca de gallinas y pollos, obtenidos de zonas próximas a la ciudad de Rosario [21]. La clonalidad se determinó por RAPD-PCR, utilizando primer 1254, en un Termociclador MJ Researcha. Para la realización de la técnica de RAPD-PCR se extrajo el ADN cromosomal de una colonia aislada y resuspendida en 200ml de Buffer Tris-EDTA (10mM Tris, 1mM EDTA) e incubada a 95ºC durante 15 minutos. 1.5 ml del sobrenadante fue utilizado para realizar las reacciones de PCR. La reacción se llevó a cabo utilizando el cebador 1254. La reacción de PCR constó de 35 ciclos de 40s a 95ºC, 40s a 48ºC y 40s a 72ºC con una extensión final de 7 minutos a 72ºC. El revelado de los productos de PCR se realizó por corrida en gel de agarosa con bromuro de etidio y transiluminación en UV. Se interpretó a los aislados como clones diferentes cuando diferían en una banda de amplificación. Se pudo determinar que 93.5% de las cepas se hallaron tanto en animales como en seres humanos por lo que se considera posible que la colonización de criaderos con cepas resistentes a los antimicrobianos podría ser el origen de la infección de seres humanos [21,94]. Se obtuvieron 5 clones. Hubo aislamiento de cepas del clon I en seres humanos, establecimientos industriales y familiares. El tipo II y el V aparecieron en establecimientos industriales de pollos parrilleros y ponedoras así como en seres humanos. El tipo III apareció en sólo en seres humanos, a diferencia del IV que apareció sólo en animales. El patrón V se aisló en SH, E2 y PON. El clon II se aisló en seres humanos y en todos los establecimientos industriales de carne y huevos pero no en gallinero familiar[21].
Otros modelos de tipificación se basan en electroforesis de campo pulsado, PCR y fagos [98].
En cuanto al empleo de búsqueda de antígenos por métodos inmunológicos o por Biología Molecular para el diagnóstico de la enfermedad en seres humanos, varios estudios permitieron detectar *C. jejuni* y *C. coli* directamente en materia fecal por técnicas inmunológicas (ELISA) y moleculares (PCR) [87,88]. Están disponibles test comerciales para detección simultánea de *Campylobacter* con *Salmonella, Shigella* y *Yersinia.*

Recomendaciones preventivas

La enteritis por *Campylobacter* es una infección invasiva, inflamatoria y puede ser grave. Se puede prolongar, se puede complicar con síndrome de Guillain Barré, síndrome de Reiter, síndrome urémico hemolítico, artritis reactiva, formas disenteriformes e incluso bacteriemia, eventualmente puede ser mortal.

El mayor énfasis debe ponerse en la prevención: promover la lactancia materna tanto tiempo como se pueda mantener, educar sobre el manejo de alimentos en el hogar, hervir el agua de bebida si es de origen dudoso, efectuar una correcta higiene de las manos, mantener limpios a los lactantes, ingerir alimentos de buena calidad en lugares higiénicos y promover el uso racional de antibacterianos.

Los gobiernos deben manejar la nueva evidencia científica para producir medidas epidemiológicas y de control: supervisión del ciclo del alimento, elaborar un programa para la Industria libre de *Campylobacter,* control de moscas y otros vectores, desautorizar el uso de quinolonas como promotores de crecimiento en animales y en la medicina veterinaria, educar a la población sobre conservación y manejo de alimentos en el hogar, incluir a los *Campylobacter* termotolerantes en el control bacteriológico de los alimentos y del comercio de animales en pie. Mejorar la provisión de agua potable, la correcta deposición de excretas y sistema cloacal, combatir la desocupación y la pobreza mejorar la distribución de la riqueza y combatir la desnutrición infantil y materna.

Los médicosdeben tomar las medidas de aislamiento con precauciones de contacto, tomar a la eritromicina o azitromicina y los nitrofuranos como las drogas de elección para la enteritis y la gentamicina para los casos de bacteriemia por *Campylobacter*termofílicos. Existen dos líneasde investigación para encarar la prevención de la contaminación por alimentos de *C. jejuni:*descolonizar las aves de los criaderos industriales o descontaminar el pollo antes de su venta Haughton y col usaron la luz ultravioleta para reducir la contaminación de los pollos asociada al empaque [99]. El grado de colonización de los establecimientos de producción de ese tipo de alimentos es alarmante y sería conveniente que se comience una tarea de control y descontaminación de los criaderos, adelantándose a la promulgación inminente de legislación restrictiva en los países importadores.

REFERENCIAS

1. King EO. Human infections with *Vibriofetus* and a closely related vibrio. J Infect Dis. 1957; 101:19.
2. Skirrow MB: *Campylobacter* enteritis: a “new”disease. Br Med J 2:9-11, 1977.
3. Smibert RM. The genus *Campylobacter*. Ann Rev. Microbiol 1978; 32:673-709.
4. Skirrow MB, Benjamin J. ‘1001' *Campylobacter*s: cultural characteristics of intestinal *Campylobacter*s from man and animals. J Hyg Camb 1980; 85:427-42.
5. Blaser MJ, Glass R, Huq MI, Stoll B, Kibriya GM, Alim AR. Isolation of *Campylobacterfetus* subsp *jejuni* from Bangladesh children. J Clin Microbiol. 1980; 12:744-7.
6. Svedhem A, Kajier B. *Campylobacterfetus* subsp *jejuni*: a common cause of diarrhea in Sweden. J Infect Dis 1980; 142:353-9.
7. Blaser MJ, Reller LB. *Campylobacter* enteritis. N Engl J Med 1981; 305:1444-51, 1981
8. Penner JL. The genus *Campylobacter*: a decade of progress. Clin Microbiol Rev 1988; 1:157-72.
9. Picandet AM, Fernández AC, *Campylobacterfetus* subspecie *jejuni*: aislamientoen heces de niños. Bact Clin Argentina 1982; 1:105-10.
10. Notario R, Borda N, Deserti S, Gambandé T. Infecciones entéricaspor *Campylobacterjejuni* in Rosario. Medicina (Buenos Aires) 1985; 45:654-8.
11. Morales EM, Notario R, Grinberg D, Borda N, De Giovanni E, Deserti S, Conticello J, Gambandé T, Gallardo L, Otal J, Torreus C. Enteritis por *Campylobacter*. Boletín de la Rev Argentina Pediátrica 1985; 1: 17-28.
12. Gambandé T, Damiano M, Borda N, Notario R, Aita J. Prevalencia de las bactérias causantes de diarrrea en un hospital de Rosario, Argentina. *Rev Fac Cien Méd Univ Nac Córdoba* 2006; 63:36-8.
13. Abdón AM. “Bacteriología, epidemiología y ecología de C*ampylobacter* termotolerantes**.** Tesis de doctorado. Universidad Nacional de San Luis. Res. 039/05. San Luis 2004.
14. Borda N, Gambandé T, Notario R. Dos casos de enteritis com bacteriemia por *Campylobacter jejuni*. Medicina (Buenos Aires) 2006; 66:450-2
15. Tresierra-Ayala A, Bendayan ME, Bernuy A, Pereyra G, Fernández H. Chiken as potential contamination Source of *Campylobacter lari* in Iquitos, Perú. Rev Inst Med Trop são Paulo. 1994; 36:497-9
16. Fernández H, Merino R, Riquelme A, Navarrete M, Lincopán N. *Campylobacter upsaliensis* primer reporte de su aislamiento clínico eidentificación de un reservorio en Chile. Rev Med Chil 1998; 126:343-4
17. Bagilet D, Notario R, Busnelli L, Bertoletti F. Aneurisma femoral infectado por *Campylobacter fetus*. Med Clin (Barc.) 2001; 116:237.
18. Terzolo HR *Campylobacter*s in enteric infections of cattle and sheep. Ph.D. Thesis, University of Edinburgh. Edinburgh 1984.
19. Fernández H. Species and biotype distribution of thermotolerant campylobacters in animal reservoirs in southern Chile. Rev Inst Med trop São Paulo. 1988; 30:357-60.

20. Jacobs BC, Van Doorn PA, Schmitz PI, Tio Guillen AP, Herbrink P, Visser LH, Hooijkaes, Van der Meche FG. *Campylobacterjejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1996; 40:181-7.

21. Notario R, Borda, Gambandé T, Bermejo J, Ponessa A, Toledo V. Cepas de *Campylobacter jejuni* resistentes a quinolonas aislados de humanos, gallinas y pollos. Medicina (Buenos Aires) 2011; 71:331-335.

22. Escherich T. Beitrarge zur kenntniss der darmbaterien III. Veber das vorkommen von vibrionen in darmcanal und den stuhlgaegen der saeuglinge. Muenchener Medicinische nochenschrift 1886; 33:759-763, 815-817, 833-835.

23. Kist M. Who discovered *Campylobacter jejuni/coli?* A review of hitherto disregarded literature. Zentralbl Bakteriol Microbiol Hyg A. 1986; 26:177-86.

24. Smith T, Taylor MS. Some morphological and biological characters of the spirilla (*Vibriofetus*, n. sp) associated with disease of the fetal membranes in cattle. J Exp Med 1919; 30:299-312.

25. Jones FS, Orcutt M, Little RB. Vibrios (*Vibrio jejuni,* n sp.) associated with intestinal disorders of cows and calves. J Exp Med 1931; 53:853-863.

26. Doyle LP. Some properties of the causative agent of transmissible gastroenteritis in swine. Am J Vet Res 1944; 5:3-5.

27. Firehammer BD, Lovelace SA. The isolation of *Vibrio bubulus* (Florent) from sheep. Am J Vet Res 1961; 22:449-61

28. Clark BL, Monsbourgh MJ, Dufty JH. Letter: Isolation of *Campylobacter fetus* spubsp. *venerealis* and *Campylobacter fetus* subsp *intermedius* from the preputial secretions of bullsAust Vet J 1974; 50:324

29. Loesche WJ, Gibbons RJ, Socransky SS. Biochemical characteristics of Vibrio sputorum and relationship to Vibrio bubulus and Vibrio fetus. J Bacteriol 1965; 89:1109-16

30. Sebald M, Veron M. Teneuren bases de l'ADN et classification de vibrions. Ann Inst Pasteur (Paris) 1963; 105:897-910.

31. Véron M, Chatelaine R. Taxonomic study of the genus *Campylobacter* Sebald and Véron designation of the serotype strain for the tytpe species, *Campylobacterfetus* (Smith and Taylor) Sebald and Véron. Int J Syst Bacteriol 1973; 23:122-134.

32. Dekeyser P, Godduin-Detrain M, Butzler JP, Sternon J. Acute enteritis due to related vibrio. First positive stool cultures. J Infect Dis 1972; 125:390.

33. Ursing JB, Lior H, Owen RJ. Proposal of minimal standards for describing new species of the family *Campylobacteraceae*, Int J Syst Bacteriol 194;44:842-5

34. Vandamme P, Falsen E, Rossau R, Hoste B, Segers P, Tytgat R, De Ley J. Revision of *Campylobacter, Helicobacter,* and *Wolinella* taxonomy: emendation of generic description and proposal of *Arcobacter* gen. Nov. Int J Syst Bacteriol 1991; 41:88-103

35. Pérez Pérez G, Blaser MJ. Lipopolisaccharide characteristics of pathogenic *Campylobacter*. Infect Immun 1985; 47:353-59.

36. Elharrif Z. Mégraud F. Characterization of thermophilic *Campylobacter*. II. Enzymatic profiles. Current Microbiol 1986; 13:317-22.

37. Newell DG. Monoclonal antibodies directed against the flagella of *Campylobacterjejuni*: cross-reacting and serotype specificit and potential use diagnosis. J Hyg Camb 1986; 96:377-84.

38. Moran AP, Upton ME. Factors affecting production of coccoid forms by *Campylobacterjejuni* on solid media during incubation. 1987; J Applied Microbiol 62:527-37.

39. George HA, Hoffman PS, Smibert RM, Krieg NR. Improved media for growth and aerotolerance of *Campylobacterfetus*. J Clin Microbiol 1978; 8:36-41.

40. Skirrow MB. A demographic survey of *Campylobacter*, salmonella and shigella infections in England. Epidem Inf. 1987; 99:647-57.

41. Lassen J, Kapperud G. Epidemiological aspects of enteritis due to *Campylobacter* spp. in Norway. J Clin Microbiol; 1984 19:153-6.

42. Prado V. Epidemiología de la enteritis por *Campylobacter* en niños. Rev Med Chile 1984; 112:1153.

43. Fernández H. Thermotolerant *Campylobacter* speciesassociated with human diarrhea in Latin America. Ciência e Cultura 1992; 44:39-43.

44. Cabrita J, Pires I, Vlaes L, Coignau H, Levy J, Goosens H, Gonçalves AP, de Mol P, Butzler JP. *Campylobacter* enteritis en Portugal: epidemiological features and biological markers. Eur J Epidemiol 1992; 8:22-6.

45. Prasanna RajanD, Mathan VI. Prevalence of *Campylobacterfetus* subsp *jejuni* in healthypopulations in southern India.J Clin Microbiol 1982; 15:749-75.

46. Al Jarousha AM, El Jarou MA, El Qouqa IA. Bacterial enteropathogens and risk factors associated with childhood diarrhea. Indian J Pediatr 2011; 78:165-70.

47. Ivanova K, Petrov MM, Kantardjiev T. Campylobacteriosis and other bacterial gastrointestinal diseases en Ssofia, Bulgaria for the period 1987-2008

48. Prère MF, Bacrie SC, Baron O, Fayet O. Bacterial aetiology of diarrhoea in young children: high prevalence of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) not belonging to the classical EPEC serogroups. Pathol Biol (Paris) 2006:54:600-2.

49. Notario R, Borda N, Gambandé T, Deserti S, Morales EM. *Campylobacterjejuni* en pollos. 4to. Congr Argentino Microbiol, Buenos Aires, 1985

50. Munroe DL, Prescott JF, Penner JL. *Campylobacterjejuni* and *Campylobactercoli* serotypes

isolated from chickens, cattle and pigs. J Clin Microbiol 18:877-81, 1983.

51. Lindblom GB, Sjögren F, Kaijser B. Natural campylobacter colonization in chickens raised under different environmental conditions. J Hyg Camb 96:385-391, 1986.
52. Cawtran SA, Wassendar TM, Ayling R, Newell DG. Increased colonization potential of *Campylobacterjejuni* strain 81116 after passage through chickens and its implication on the rate of transmission within floks. Epidemiol Infect 1986; 117:213-5.
53. Shanker S, Lee A, Sorrel TC. *Campylobacterjejuni* in boilers: the role of vertical transmission. J Hyg Camb 96: 1986; 153-159.
54. Mayoral C, Ochoteco C, Tessi MA, Arolfo MA, Rafaghelli RC. Aislamiento de *Campylobacterjejuni* y *Campylobactercoli* de pollos y de canales evisceradas. La Industria Cárnica Latinoamericana 1991; 18:36-41.
55. Wallis MR. The pathogenesis of *Campylobacterjejuni*. Br J Biomed Sci 1994; 51:57-64.
56. Manninen KI, Prescott SF, Dohgo IR. Pathogenicity of *Campylobacterjejuni* isolates from animals and humans. Infect Immun 1982; 38:46-52.
57. Haddad N, Maillart G, Garénaux A, Jugiau F, Federighi M, Cappelier JM. Adhesion ability of *Campylobacter jejuni* to Ht-29 cells increases with the augmentation of oxidant agent concentration. Curr Microbiol 2010; 61:500-5.
58. Albert MJ. Cross-reactivity of outer membrane proteins of *Campylobacter* species with cholera toxin. Indian J Med Res. 2011; 133:207-11
59. Eshraghi A, Maldonado-Arocho FJ, GArgi A, Cardwell MM, Prouty MG, Blanke SR, Bradley KA. Cytolethal distending toxin family members are differentially affected by alterations in host glycans and membrane cholesterol. J Biol Chem 2010 285:18199-207.
60. Plummer P, Zhu J, Akiba M, Pei D, Zhang Q. Identification of a kei amino acido of LuxS envolved in AI-2 production in *Campylobacter jejuni*. PLoS One 2011; 6:e15876
61. Korolik V. Aspartate chemosensory receptor signalling in *Campylobacter jejuni* Virulence. 2010; 1:414-7
62. Feodoroff B, Ellström P, Hyytiäinen H, Sarna S, Hänninen ML, Rautelin H. *Campylobacter jejuni* isolates in Finnish patients differ according to the origin of infection. Gut Patholg 2010; 2:22
63. Line J, Hiett K, Guard J, Seal B. Temperature affects sole carbon utilization patterns of *Campylobacter coli* 49941. Curr Microbiol 2011; 62:821-5.
64. Oackand M, Jeon B, Sahin O, Shen Z, Zhang Q. Functional characterization of a lipoprotein-encoding operon in *Campylobacter jejuni.* PLoS One. 2011 6:e20084
65. Richardson NJ, Koornof HJ, Bockenheuser UD. long-term infections with *Campylobacterfetus* subsp *jejuni*. J Clin Microbiol 1981: 13:846-849.
66. Chan FTH. Stringel G, Mackenzie AMR. Isolation of *Campylobacterjejuni* from an appendix. J Clin Microbiol 1983; 18:422-424.
67. Feder HM, Rasoulfpour M, Rodríguez AJ. *Campylobacter* urinary tract infection. Value of the urine gram's stain. JAMA 1986; 256:2389.
68. Simor AE, Karhali MA, Jadauji T, Roscoe M. Abortion and perinatal sepsis associated with campylobacter infection. Rev Infect Dis 1986; 8:397-402.
69. Goosens H, Kremp L, Boury R, Vlaes L, Van den Borre C, Henocque G, Rocque J, Alanio G, Hemelhof W, Macart M, Butzler JP. Nosocomial outbreak of *Campylobacterjejuni* meningitis in newborn infants. Lancet 1986; 146-9.
70. Pepersack F, D'Haene M, Toussaint C, Schoutens E. *Campylobacterjejuni* peritonitis complicating continous ambulatory peritoneal dialysis. J Clin Microbiol 1982; 739-41.
71. May T, Gerard A, Voiriot P, Schmit JL, Lion C, Canton P. Entérité à *Campylobacterjejuni* associeé à un syndrome hémolytique et urémique. Presse Med 1986; 15:803-4.
72. De Bont B, Matthews W, Abbott K, Davison GP. Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter* enteritis in a child. J Pediatr 1986; 109:660-2.
73. Nachamkin I, Allos BM, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain Barré Syndrome. Clin Microbiol Rev. 1998; 11:555-67.
74. Yuki N, Tagana Y, Handa S. Autoantibodies to peripheral nerve glycosphingolipids SPG, SPLG and SGPG in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneurophaty. J Neuroimmunol 1996; 70:1-6.
75. Hafer Macko C, Hsieh ST, Li CY, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, Mc Khann GM, Asbury AK, Griffin JW. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. Ann Neurol 1996; 40:635-44.
76. Salloway S, Mermel LA, Seaman SM, Aspinall GO, Nan Shin JE, Kurjanczyk LA, Penner JL. Miller-Fisher syndrome associated with *Campylobacterjejuni* bearing lipopolysaccharide molecules that mimic human ganglioside GD3. Infect Immun 1996; 64:2945-9.
77. Hardy TA, Blum S, McCombe PA, Reddel SW. Guillain Barré syndrome: modern theories of etiology. Curr Allergy Asthma Rep. 2011; 11:197-204.
78. Goodman MJ, Pearson KW, Mc Ghin D, Dutt S, Deodhar SG. *Campylobacter* and *Giardia lamblia* causing exacerbation of inflammatory bowel disease. Lancet 1980; 2:1247.
79. Fernández H, Fagundes Neto U, Ogatha S. Acute diarrhea associated with *Campylobacter jejuni* subsp *doylei* in Sao Paulo, Brazil. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16:1098-9.
80. Harvey SM. hippurate hydrolisis by *Campylobacterfetus*. J Clin Microbiol 1980; 11:435-7.

81. Hodge DS, Borczyk A, Wat LL. Evaluation of the indoxyl acetate hydrolisis test for the differentiation of campylobacters. J Clin microbiol 1990; 28:1482-3.
82. Humphrey T, O´Brien S, Madsen M. Campylobacters as zoonotic pathogens: a food production perspective. Int J Food Microbiol. 2007;117:237-57
83. Lior H. New, extended biotyping scheme for *Campylobacter jejuni, Campylobacter* coli, and "Campylobacter laridis" J Clin Microbiol 1984; 20: 636-40.
84. Chan FTH, Mackenzie MR. Enrichment medium control system for isolation of *Campylobacter fetus* subsp *jejuni* from stools. J Clin Microbiol 1982; 15:12-15.
85. Corry JEL, Atabay HI, Forsythe SJ, Mansfield LP. Culture media for the isolation of campylobacters, helicobacters and arcobacters. In Corry JEL (Ed). Handbook of Culture Media for Food Microbiology. Amsterdam 2003; pag 271-315
86. Munro JG, Rennie RP, Thornley JH, Richardson HL, Hodge D, Lynch J. Laboratory and clinical evaluation of isolation media for *Campylobacter jejuni*. J Clin Microbiol 1987; 25:2274-7.
87. Best EL, Fox Aj, Owen RJ, Cheesbrough J, Bolton FJ. Specific detection of *Campylobacter jejuni* fromo faeces using single nucleotide polymorphisms. Epidemiol Infect 2006; 17:1-8
88. Cunningham SA, Sloan LM, Nyre LM, Vetter EA, Mandrekar J, Patel R. Three-hour molecular detection of *Campylobacter, Salmonella, Yersinia* and *Shigella* species in feces with accuracy as high as that of culture. J Clin Microbiol 2010; 48:2929-2933.
89. CLSI Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Methods for a dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolates or fastidious bacteria. M45 A2. Wayne. 2009.
90. Karmali MA, De Grandis S, Fleming PC. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* with reference to resistance patterns of canadian isolates. Antimicrob Agents Chemoter 1981; 19:593-7.
91. MichelJ, Rogol M, Dickman D. Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter jejuni* to sixteen antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemoter 1983; 23:796-797.
92. Salazar Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E, Kay BA, Piscova ZA, Leon-Barua R, Yi A. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. J Pediat 1986; 109:355-60.
93. Notario R, Borda N, Gajardo T, Barudi C, Eller G, Paillacar J, Fernandez H, Morales E, Peralta V. Infección intestinal por *Campylobacter jejuni* resistente al ácido nalidíxico. Infect & Microbiol Clin 1995; 7:38-41.
94. Evans MC, Wegener HC. Antimicrobial growth promoters and *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. In poultry and swine, Denmark. Emerg Infect Dis 2003; 9:489-91.
95. Unicomb L, Ferguson J, Riley TV, Collignon P. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* absent from isolates, Australia. Emerg Infect Dis 2003; 9:1482-3.
96. Bradbury WC, Markom A, Hennessy JN, Penner JL. Occurrence of plasmid DNA in serologically defined strains of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter* coli. Infect immun 1983; 40:460-3.
97. Wright EP. ß-lactamase production by *Campylobacter jejuni*. J Clin Pathol 1980; 33:904-5.
98. Moore JE, Corcoran D, Doodley JSG, Fanning S, Lucey B, Matsuda M, McDowell DA, Mégraud F, Millar BC, O´Mahony R, O´Riordan L, O´Rourke M, Rao JR, Rooney PJ, Sails A, Whyte P. *Campylobacter.* Vet Res 2005; 36:351-82.
99. Haughton PN, Lyng JG, Cronin DA, Morgan DJ, Fanning S, Whyte P. Efficacy of UV light treatment for the microbiological decontamination of chicken, associated packaging, and contact surfaces. J Food Prot 2011; 74:565-72.

TRABAJOS ORIGINALES

Agentes etiológicos y perfiles de sensibilidad en infecciones respiratorias altas en pediatría

Argoitía María José[1], Amieva Cristian[1], Berruezo Fabiana,[1]Comisso Rubén[1],Broda Pamela[1], Tosoroni Darío y Bottiglieri Marina[1].
[1]Clínica Universitaria Privada Reina Fabiola, Córdoba, Argentina
mailto:marinabottiglieri@gmail.com

Introducción

Las infecciones respiratorias altas (IRA) son la causa más frecuente de la consulta en el servicio de pediatría [1]. La mayoría son diagnosticadas clínicamente y muchas veces no se toman muestras para exámenes microbiológicos, lo que lleva a que un alto porcentaje de pacientes reciba antibióticos en forma empírica con el consiguiente costo y la potencial selección de patógenos resistentes. [1,2]

Aproximadamente el 20-30% de las faringoamigdalitis son de origen bacteriano y en su gran mayoría son producidas por *Streptococcus pyogenes* (SGA). Debido a las posibles complicaciones supurativas y no supurativas es esencial su diagnóstico preciso y su tratamiento. [1,3]

Los agentes etiológicos de otitis media aguda (OMA) y sinusitis bacteriana aguda (SBA) son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis,* entre los más frecuentes. La resistencia de los agentes patógenos ha aumentado de manera notable en los últimos años. El tratamiento adecuado se basa en la elección correcta del antibiótico según el microorganismo causante de la patología, su sensibilidad antibiótica, la tolerancia y eficacia de la medicación elegida, su costo y el cumplimiento del mismo .[1,2]

Los objetivos fueron conocer la prevalencia de los agentes etiológicos de las infecciones del tracto respiratorio superior: faringitis, otitis media aguda y sinusitis bacteriana aguda y evaluar los perfiles de sensibilidad a los antibacterianos en nuestro medio de los agentes etiológicos recuperados de las infecciones mencionadas.

Materiales y métodos

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo. Las muestras respiratorias analizadas fueron obtenidas en el servicio de ORL de la Clínica Universitaria Privada Reina Fabiola y enviadas para su procesamiento al laboratorio de Microbiología de dicha institución. El estudio se realizó durante el período comprendido entre noviembre de 2007 a noviembre de 2010.

Se estudiaron 638 hisopados faríngeos de niños entre 5 meses y 17 años. Las muestras fueron procesadas de acuerdo a la metodología recomendada en la bibliografía. [4,5] A 34 muestras se le realizó determinación directa de antígeno de SGA por Inmunocromatografía, RapidSignal™, (Orgenics, Ltd. Francia) de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Se realizaron pruebas de sensibilidad por difusión con discos en agar Mueller Hinton (Britania, Argentina) con 5 % de sangre de carnero a los siguientes antimicrobianos: Penicilina 10 UI (PEN), Eritromicina 15 µg (ERY) y Clindamicina 2 µg (CLY) de acuerdo normas CLSI [6]

Se estudiaron 130 muestras de oído medio obtenidas por timpanocentesis de niños entre 1 mes y 5 años y 19 muestras obtenidas por punción de los senos maxilares de niños entre 1 y 15 años. A las mismas se les efectuó examen directo por coloración de Gram. Fueron sembradas en agar sangre, agar chocolate y caldo tioglicolato. Se incubaron a 37ºC en atmósfera de microaerofilia por 48 hs. A los cultivos positivos se les realizaron

pruebas de identificación según esquemas propuestos .[5]
Las pruebas de sensibilidad para *S. pneumoniae* se realizaron por el método de difusión con discos en agar Mueller Hinton (Britania,Argentina) con 5% de sangre ovina y se ensayaron los siguientes antimicrobianos: eritromicina 15 µg (ERY), clindamicina 2 µg (CLY), rifampicina 5 µg (RFA), vancomicina 30 µg (VAN) trimetoprima-sulfametoxazol 1.25/23.75 µg (TMS), levofloxacina 5 µg (LVX), tetraciclinas 30 µg (TET) y oxacilina 1 µg (OXA) para predecir la sensibilidad a penicilina.
A los aislamientos de *H. influenzae* se les realizó pruebas de difusión en agar *Haemophilus* Test Medium (HTM) y detección de betalactamasas por el método acidimétrico (Rosco Diagnóstica A/S, DK). Los antimicrobianos ensayados fueron: ampicilina 10 µg (AMP), Amoxicilina/ácido clavulánico 20/10 µg (AMC), cefaclor 30 µg (CEC), cefuroxima 30 µg (CXM), azitromicina 15 µg (AZI), cloranfenicol 30 µg (CNF) y TMS. Todas las pruebas de sensibilidad se realizaron de acuerdo a las normas del CLSI .[6]

Resultados
Se procesaron 787 muestras correspondientes a infecciones respiratorias altas. La prevalencia de cultivos positivos según los distintos procesos infecciosos se describe en la Tabla 1. En los casos de faringitis se estudiaron 638 muestras pertenecientes a 296 mujeres y 342 varones. En OMA se procesaron 130 muestras pertenecientes a 50 mujeres y 80 varones. En los casos de SBA hubo 19 muestras provenientes de 10 mujeres y 9 varones).

Tabla 1. Cultivos positivos de las diferentes IRA.

Muestra	Positivos	Totales	Prevalencia
faringitis	168	638	26,3%
otitis	105	130	80,8%
sinusitis	15	19	78,9%
Total	288	787	36,6%

Faringoamigdalitis

De las 638 muestras estudiadas, 168 (26,3%) fueron positivas. En 166 (98,8%) se aisló SGA y en dos casos (1,2%) estreptococos beta hemolíticos no grupo A (No SGA). Se observó una mayor prevalencia de la infección en el grupo de niños comprendido entre 3 y 9 años aunque la diferencia no fue significativa. Tabla2

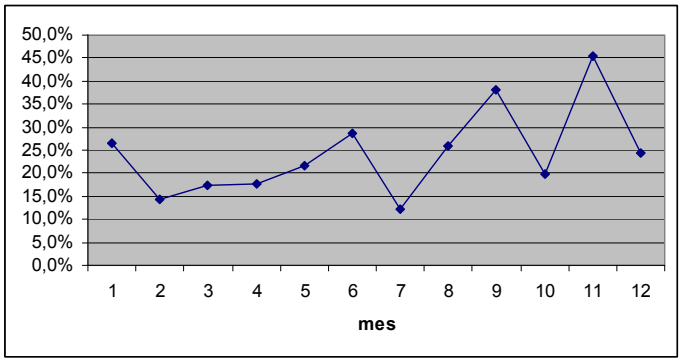
Tabla 2. Prevalencia de infecciones por SGA según edades

Edad	Positivo	Total	Prevalencia
0 a 11 m	1	21	4,8%
1-2	16	126	12,7%
3-5	80	264	30,3%
6-9	45	135	33,3%
10-17	26	92	28,3%
Total	168	638	26,3%

Chi^2 no significativo

Hubo diferencias en la prevalencia estacional con picos en los meses de junio, septiembre y noviembre ($p< 0.01$). Grafico 1

Gráfico 1. **Prevalencia estacional de faringoamigdalitis por SGA**



De los 34 pacientes en los que se realizó además del cultivo la detección de antígeno de SGA, el test rápido tuvo una sensibilidad de 79% (27/34) y una especificidad del 94 % (2/34).
Sobre un total 166 SGA aislados, pudo realizarse pruebas de sensibilidad en 163 cepas; 10 fueron resistentes a ERY 6,1% (10/163) sin modificación del halo de CLY lo que fue interpretado como probable mecanismo de eflujo (fenotipo M).Dos aislamientos presentaron resistencia a CLY y ERY 1,2 % (2/163) lo que fue considerado como posible

mecanismo MLS_B constitutivo. No hubo aislados resistentes a PEN ni a LVX.

OMA y SBA

Hubo desarrollo en el 80,8 % (105/130) de las muestras de oído medio estudiadas. De los cultivos positivos, 88,6% (93/130) fueron monomicrobianos y 11,4 % (12/130) polimicrobianos. La asociación más frecuente fue la de *H. influenzae* con *S. pneumoniae* en cinco casos.

Hubo desarrollo en el 78,9% (15/19) de las muestras de senos maxilares estudiadas; 63,2%(12/19) fueron cultivos monomicrobianos y 15,8% (3/19) polimicrobianos. Los agentes etiológicos más frecuentes de ambas infecciones se muestran en la Tabla 3.

AGENTE ETIOLOGICO	SBA	OMA
S. pneumoniae	31,6%	45,1%
H. influenzae	36,8%	41,9%
Moraxella catarrhalis	10,5%	5,3%
SGV	5,3%	2,1%
SGA	-	1,1%
SGB	-	1,1%
SCN	-	1,1%
E. faecalis	-	1,1%
Turicella otitidis	-	1,1%
Staphylococcus aureus	5,3%	-
BGN anaerobios	5,3%	-

SGV: Estreptococo del grupo viridans; SGA: Estreptococo beta hemolítico del grupo A

SGB: Estreptococo beta hemolítico del grupo B; SCN: Estafilococo coagulasa negativo;

E. faecalis: *Enterococcus faecalis,* BGN. anaerobios: bacilos gram negativos anaerobios

Las tablas 4 y 5 muestran los porcentajes de sensibilidad a los antibacterianos observados para los dos principales agentes etiológicos recuperados de OMA y SBA: *S. pneumoniae y H. influenzae.*

Tabla 4. **Sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antibacterianos**

	PEN S*	ERY	CLY	LVX	RFA	TET	TMS	VAN
***S.pneumoniae* (48)**	**44.4%**	**82.2%**	**89%**	**100%**	**100%**	**84.4%**	**60%**	**100%**

* Penicilina sensible según disco de Oxacilina 1 ug

De las cepas de *S. pneumoniae* estudiadas, 27 mostraron un halo de inhibición a OXA menor o igual a 19 mm. De estos aislados, se les realizó CIM a penicilina a 17 obteniéndose los siguientes resultados: 2 µg/ml (1/17), 0.12 a 1 µg/ml (13/17) y ≤0.06 µg/ml (3/17).

Tabla 5. **Sensibilidad a los antibacterianos de *H. influenzae***

	AMP	AMC	AZI	CEC	CXM	CNF	TMS	BLA*
***H.influenzae* (45)**	**64.4%**	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**	**96%**	**75.6%**	**35.6%**

*BLA +: Betalactamasa positiva

DISCUSION

Faringoamigdalitis

Streptococcus pyogenes es el agente más frecuente en faringoamigdalitis bacteriana, especialmente en niños en edad escolar y adolescentes. En nuestra serie la prevalencia de faringitis producida por SGA fue mayor a partir de los 3 años, aunque no hubo diferencias significativas. Coincidiendo con otros autores, [8,9] en nuestra población pudimos observar un aumento en el número de casos durante los meses de invierno y primavera.

Para la población pediátrica, la detección de antígenos es una prueba específica pero cuya sensibilidad varía entre 80 % al 95 % [9] y obliga, en los casos negativos, a confirmar con cultivo .[7] En nuestro estudio se observó una correlación aceptable entre ambos métodos y en un 15 % de los casos estudiados se presentó la situación de antígeno negativo y cultivo positivo, refrendando lo expuesto anteriormente.

Streptococcus pyogenes sigue siendo universalmente sensible a penicilina y como era de esperar no hubo cepas resistentes a este antimicrobiano. La resistencia a macrólidos fue del 6 %, principalmente por el fenotipo M (probable eflujo), estos valores difieren del 4% obtenido en un estudio multicéntrico realizado en nuestro país en el año 2004 [10] y son también superiores al 2,9 % reportado por Cosutta y col. en un estudio realizado en nuestra ciudad, durante el periodo comprendido entre 2006 y 2008.[11] Con anterioridad a 1994 la resistencia a macrólidos en nuestro país, era prácticamente despreciable. [12-14] Algunos autores han sugerido una asociación entre el aumento en el consumo de macrólidos y un incremento de la resistencia a los mismos, esto indicaría la necesidad de controlar su uso y efectuar pruebas de sensibilidad [15,16]. El bajo nivel de resistencia a clindamicina (1%) en nuestra población permitiría su uso como una opción terapéutica segura para los casos de faringitis bacteriana a repetición.

Los agentes etiológicos más frecuentes de OMA en nuestra población coinciden con numerosos reportes de otros países si bien las prevalencias son ligeramente variables de acuerdo a la región estudiada. [17-20]

Resaltamos el aislado de *Turicella otitidis*, patógeno que adquiere trascendencia clínica cuando es observado al examen directo y se recupera como único agente etiológico de otitis media recurrente [21].

La asociación de dos o más patógenos es poco frecuente pero debe ser tenida en cuenta. Debido a esto, cuando se realiza una punción timpánica bilateral, ambos oídos deben ser estudiados en forma simultánea.

En nuestro estudio los agentes etiológicos recuperados en SBA no difieren significativamente de los aislados en los casos de OMA.

Desde la aparición de las primeras cepas de *S. pneumoniae* no sensibles a penicilina en la década de los 80 la resistencia ha ido en aumento y actualmente varía según los diferentes países [22-27]. Estudios internacionales demuestran porcentajes de *S. pneumoniae* penicilina no sensibles de 53,4% en Asia, 46,2% en Francia y 42,1% en España. [22] En un estudio multicéntrico que incluye cepas provenientes de infecciones invasivas y no invasivas en Latinoamérica, el porcentaje global de *S. pneumoniae* no sensible a PEN fue de 42,1% [26] .En nuestro estudio el 55% de las cepas de *S. pneuemoniae* aisladas de pacientes con diagnóstico

de OMA y SBA fueron no sensibles a penicilina, aunque con valores de CIM menores a 2 µg/ml, siendo sensibles a amoxicilina según normas del CLSI por lo que este antimicrobiano sólo o combinado con un inhibidor de betalactamasas es una opción terapéutica apropiada para el tratamiento de la OMA y SBA producidas por este patógeno en nuestra población.

En nuestra serie todas las cepas de *M. catarrhalis* recuperadas fueron productoras de beta lactamasa, al igual que el 35% de los aislados de *H. influenzae*.

La actividad de los macrólidos sobre *S. pneumoniae* ha sufrido una considerable disminución en los últimos años. Ello ha tenido más trascendencia en países europeos, asiáticos y EUA. En Latinoamérica la resistencia no alcanzaba a 1-2% entre 1990 y 1994 y hoy supera el 10% principalmente atribuible al mecanismo de eflujo. [28-29] En nuestro estudio la resistencia a macrólidos de los *S. pneumoniae* recuperados fue del 17,8%, cifra similar a la descripta en otro trabajo de Argentina [30].

La resistencia a TMS fue de 40% en *S. pneumoniae* y de 24,4% en *H. influenzae.* Este antimicrobiano ha disminuido su actividad partir de los años 90 como consecuencia de serotipos de neumococos prevalentes en Latinoamérica que tienen una corresistencia a TMS y penicilina. [31] La actividad de TMS para *H. influenzae* también ha disminuido en estos países .[28,31]

Por todo lo expuesto, la elección de la antibioticoterapia debe estar orientada por criterios farmacocinéticos y de actividad frente a los patógenos causales.

La aparición de nuevas vacunas contra los microorganismos causantes de infecciones respiratorias altas y los patrones de resistencia cambiantes obligan a realizar un seguimiento continuo de la etiología y patrones de sensibilidad de estas infecciones tan frecuentes en pediatría.

REFERENCIAS:

1. Ward E R. Acute otitis media and acute bacterial sinusitis. *Clin Infect Dis* 2011, S4: 277-283.
2. Díez O, Batista N, Bordes A, Lecuona M, Lara M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio superior. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:387-93
3. Comisso R D, Romero Díaz R G, Romero Moroni F M, Romero Orellano F M, Centeno D M et al. Bacteriología y sensibilidad antibiótica en otitis media aguda. *Arch Argent Pediatr* 2006,104 (4): 333-337.
4. Guidelines for performance of Respiratory Tract Cultures. Clinical Microbiology Procedures Hand Book. ASM Press 2010, Washington D.C. Third Edition and 2007 Update.
5. Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D. Streptococcus in Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH. Manual of Clinical Microbiology, 7th ed., Washington D.C.: ASM Press 1999. 283-96.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100-S21. Vol 31 N°1, January 2011.
7. Bisno A L, Gerber M A, Gwaltney J M, Kaplan E L, Schwartz R H. Practice guidelines for the diagnosis and management of Group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infec Dis* 2002; 35:113-25.
8. Rubistein G, Bavdaz B, de Bunder S, Blazquez N. Incidencia de faringitis por *Streptococcus pyogenes* en Bariloche, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2005; 37: 84-86
9. Gerber M A, Shulman ST. Rapid Diagnosis of Pharyngitis Caused by Group A Streptococci. *Clinical Microbiology Reviews*, Jul 2004; 17 (3): 571-580.
10. Lopardo HA, Hernández C, Vidal P, Rosaenz L, Rubinstein G et al. Erythomycin-Resistant *Streptococcus pyogenes* in Argentina. *MEDICINA* (Buenos Aires) 2004; 64: 143-145
11. Cossutta, S; González, L, Medina, R, Corres, ME. Susceptibilidad Antimicrobiana de *Streptococcus pyogenes* aislados de faringe en el Hospital Infantil Municipal de Córdoba durante el período 2006-2008. Disponible en http:// www.cobico.com.ar/wp-content/archivos/susceptibilidad-antimicrobiana.pdf.
12. Lopardo HA, Venuta ME, Vidal P, Rosaenz L, Corthey C, Farinati A et al. Argentinian collaborative study on prevalence of erythromycin and penicilin susceptibility in *Streptococcus pyogenes*. *Diag Microbiol Infect Dis* 1997; 28: 29-32.
13. Lopardo HA, Venuta ME, Vidal P, Fernández N, Conci AM, Rubeglio EA. *Streptococcus pyogenes:* Vigilancia de su resistencia a los antibióticos en un hospital pediátrico. *Infectología y Microbiología Clínica* 1995; 7: 53-6.
14. Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, Takimoto M, Satake Y. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. *Am J Dis Children* 1979; 133: 1143-5.
15. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio- Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6.
16. Pichichero M E, Casey J R, Hoberman A, Schwarts R. Pathogens Causing Recurrent and Difficult to Treat Acute Otitis Media, 2003-2006.*ClinPediatr* 2008 47: 901-906.

17. Pichichero M E.Pathogens Shifts and Changing Cure Rates for Otitis Media and Tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr Infect*. 2006; 493-502.
18. Grubb M S, Spaugh D C. Microbiology of Acute Otitis Media, Puget Sound Region, 2005-2009. *Clinical Pediatrics* 2010; 49(8) 727-730.
19. García- Rodriguez J A, Fresnadillo Martínez M J. Microbiología de la infección respiratoria pediátrica. *An Esp Pediatr* 2002; 56 [1]:2-8.
20. Corbeel L. What is new in otitis media? Eur J Pediatr 2007; 166:511-519.
21. Pierrot S, Moumile K, Couloigner V, Manach Y, Contencin P. Clinical and bacteriological study on acute otitis media due to *Turicella otitidis. Fr ORL*2005; 88: 104-107.
22. Cantón E, Montaner M, Pérez-Bellés C, Román J, Moreno R, Igual R et al**.** Serotypes and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in children in the health district of Valencia and Castellón, Spain: a multicenter, prospective trial. *Rev. Esp Quimioterap* 2003; 16:412-420.
23. Grenon S, von Specht M, Corso A, Pace J. Regueira M. et al. Distribución de serotipos y perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en niños en Misiones, Argentina. *Enferm Infecc. Microbiol Clin*2005; 23:10-4.
24. Mayoral C, Baroni M R, Giani R, Virgolini S, Zurbriggen L, Regueira M et al. Distribución de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasoras en el Hospital de Niños de Santa Fe. *Rev Argent Microbiol* 2008; 40:13-16.
25. Kaplan S L, Mason E O, Wald E R, Schutze G E, Bradley J S, Tan T Q et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113:443-449.
26. Felmingham D, Reinert R R, Hirakata Y, Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (S1): 25-37.
27. Hoban D J, Doren G V, Fluit A C et al. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *S. pneumoniae, H. influenzae and M. catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial Surveillance program. *Clin Infec Dis* 2001; 32(S1): S81-S94.
28. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, et al. Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del grupo de trabajo de sudamerica (consensur II). *Rev Chil Infec* 2010; 27 (S1): 9-38.
29. Bongiglio L, Ojeda M I, de Mier C, Vay C, Famiglietti A, Gutkind G et al. Phenotype and genotipic characterization of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* recovered from adult patients with community-acquired pneumonia in an Argentinian teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:260-3.
30. Guzmán Blanco M, Casellas J M, Sader H S. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. *Infec Dis Clin North Am* 2000; 14 (1): 67-81.

"¿No tienes enemigos?

¿Es qué jamás dijiste la verdad o jamás amaste la justicia?

Santiago Ramón y Cajal

Premio Nobel de Medicina, 1906

Staphylococcus aureus meticilino resistente en el Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala 2007-2010.

MR Gordillo[1], J Matheu[1], CR Mejia[2]
1. Laboratorio de Microbiología 2.Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala
mailto:mejia_villatoro@hotmail.com

Introducción:

Staphylococcus aureus representa uno de los patógenos humanos más frecuentes, pudiendo producir infección en cualquier órgano o espacio del cuerpo humano. Su capacidad de invasión tisular y de diseminación hematógena, hace imprescindible conocer adecuadamente la tendencia en los patrones de resistencia a los antimicrobianos, pues el retraso en el inicio de una terapia adecuada y correcta de manera oportuna, está asociado a una mayor morbilidad y mortalidad.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA O SAMR por su siglas en inglés o español), también denominada ORSA por la forma de investigar la resistencia a través del test de oxacilina, ha mostrado un incremento marcado en la mayoría de países desde los años 90, y en el caso del Hospital Roosevelt desde 1998, cuando luego de varios años de estabilidad con resistencia menor al 10-15%, pasó a ser el microorganismo predominante y desde esa fecha hasta ahora se ha mantenido en valores de 50-65% [5].

El correcto diagnóstico de la presencia de SAMR es fundamental para la decisión terapéutica institucional, pues las cepas SAMR son resistentes a todos los antimicrobianos betalactámicos, y conlleva comúnmente resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. Se asocia además con frecuencia a quinolonas y aminoglucósidos, por otros mecanismos.

Las alternativas de tratamiento para este tipo de cepas están representada en primer lugar por vancomicina o alternativas como linezolid,trimetoprima-sulfametoxazol, fosfomicina y más recientemente con alternativas como tigeciclina, daptomicina o ceftobiprole.

Los reportes de los últimos 3 años, han mostrado que el nivel de susceptibidad para vancomicina in vitro, podría fallar como predictor de la falla terapeútica a la vancomicina, pues al menos tres reportes de grupos de casos, de estudios observacionales, nos han mostrado un incremento en el numero de fallos a vancomicina, cuando la CIM es mayor de 1a 2 µg/ml, lo cual ha obligado a bajar el punto de corte para susceptibilidad de 8 µug/ml en que iniciaba la definición de VISA (vancomicina intermedia) a 2 y 4 /ml según europeos y estadounidenses respectivamente a partir de los años 2010 y 2011.

El conocimiento adecuado de las tendencias de la resistencia antimicrobiana en una institución hospitalaria permite el inicio temprano con la mejor opción terapéutica, mientras se esperan los datos definitivos del cultivo y la susceptibilidad antimicrobiana, permitiendo, en el caso de aislar cepas no SAMR, de cambiar el tratamiento inicial con vancomicina a beta-lactámicos con actividad anti-estafilocócica , como dicloxacilina, para disminuir la presión selectiva que nos permita retrasar la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad disminuida a vancomicina o con susceptibilidad intermedia (VISA) o cepas resistentes (VRSA), así como por la mejor respuesta clínica de las cepas MSSA a dicloxacilina en comparación de su respuesta a vancomicina.

Material y métodos:

El Hospital Roosevelt, es un hospital de referencia de tercer nivel, con 850 camas, con 3 áreas críticas: un intensivo médico-quirúrgico, un intensivo pediátrico y uno neonatal, donde ingresan un poco más de 1000 pacientes cada año. El Laboratorio de microbiología brinda servicios a las áreas de cuidado crítico, las áreas de encamamiento de medicina interna, cirugía, traumatología y ortopedia, pediatría y neonatología, así como a gineco-obstetricia. Se procesan alrededor de 85000 muestras, aislándose en promedio de 12.000 a 15.000 microorganismos al año con una relación de 1.5-2.0 aislamientos/paciente, llegando hasta 2.5-3.0 en áreas de cuidado intensivo, tanto de adultos como pediátrico.

La resistencia antibiótica se realiza utilizando un sistema automatizado VITEK 1 y VITEK Compac 2 de BioMerieux, en el que utilizan las tarjetas GPS 119 y AST GP 67 respectivamente. Todas las resistencias inusuales son controladas con métodos alternativos recomendados por la CLSI y/o referidas al Laboratorio Nacional de Referencia en donde son controladas.

Los datos analizados corresponden a los años del 2007 al 2010 y los casos detectados como resistentes a vancomicina fueron reevaluados con métodos alternativos, como ETEST. Para el análisis de los datos se hizo el traslado de los mismos del sistema automatizado VITEK 1 y 2 al programa WHONET 5.4 La información fue almacenada en el equipo automatizado y posteriormente convertida y trasladada al software WHONET®, para el análisis de tendencias y distribuciones.

Resultados:

Durante el periodo 2007 al 2010, *Staphylococcus aureus* representó el 15% de todos los aislamientos microbiológicos del Hospital Roosevelt, ocupando el quinto lugar, por detrás de los aislamientos de bacilos gram-negativos, que representaron el 68% de los aislamientos del Hospital, como se puede observar en el cuadro número 1.

Cuadro No. 1 Total de aislamientos por año en el período 2007-2010

Código	Microorganismo	Número de aislamientos	(%)	Número de pacientes	2007	2008	2009	2010
Eco	*Escherichia coli*	9577	19	7341	2240	1798	2776	2599
Sau	*Staphylococcus aureus*	7666	15	5442	1894	1403	2098	2269
Kpn	*Klebsiella pneumoniae*	6108	12	4563	1526	1295	1644	1547
Aba	*Acinetobacter baumannii*	5681	11	3547	1338	980	1435	1842
Pae	*Pseudomonas aeruginosa*	5257	11	3154	1158	1140	1256	1598
Sep	*Staphylococcus epidermidis*	4888	10	4167	1339	1008	1335	1200

Cuando se establece la relación paciente-aislamiento, para determinar con qué frecuencia se aísla *Staphylococcus aureus* de un mismo paciente, se observa que la relación en la mayoría de los años es mayor de 1.3, siendo la más alta en 2009, donde el promedio de aislamientos por paciente fue de 1.5. (Cuadro 2).

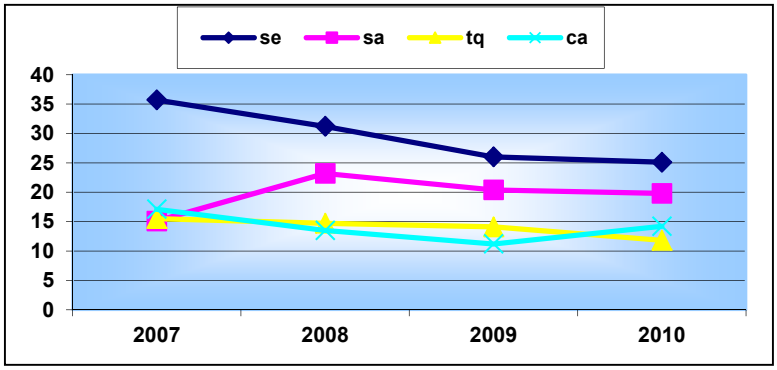
Cuadro No. 2 Total de Aislamientos por año en el período 2007-2010

Código	Microorganismo	Número de aislamientos	(%)	Número de pacientes	2007	2008	2009	2010
sau	aislamientos	7666	100	5442	1894	1403	2098	2269
sau	pacientes	7666	100	5442	1411	1074	1422	1654
					1.3	1.3	1.5	1.4

En relación a los sitios de aislamiento de *Staphylococcus aureus* se puede observar que se presentan predominantemente en secreciones, tanto de origen respiratorio (TQ: tráquea) como de sitio quirúrgico (SE: secreciones varias) y catéter (CA), y documentándose más de 1272 aislamientos en sangre (SA), que significan más de 300 bacteriemias documentadas por año. (Cuadro No 3)

Cuadro No. 3 y Gráfico No. 1 Porcentaje de aislamientos MRSA por tipo de muestra servicio por año en el período 2007-2010

Código	Número de aislamientos	(%)	Número de pacientes	2007	2008	2009	2010
Se	1956	30	1737	35.7%	31.2%	26.0%	25.1%
Sa	1272	19	1019	15.1%	23.2%	20.4%	19.8%
Tq	933	14	803	15.5%	14.7%	14.1%	11.8%
Ca	914	14	859	17.1%	13.5%	11.2%	14.2%
Orina	159	2	151	1.2%	2.9%	2.2%	4.3%



Resistencia a antibacterianos en *Staphylococcus aureus*, 2007-2010

En referencia a la resistencia de SAMR, ésta se encuentra en 57.8% en 2010 siendo el porcentaje más alto en 2007 (63.7%), luego se ha mantenido dentro del 58% para los años 2008-2010.

Uno de los antibacterianos que muestra una baja resistencia es trimetoprima-sulfametoxazol, (SXT), cuya sensibilidad está por arriba del 90%; solamente en 2008, tuvo una disminución de 96.1 a 93.9%. En 2010 la sensibilidad fue del 96.3%, quedando como una alternativa para el tratamiento ya que, a pesar de los altos porcentajes de aislamientos de SAMR, este antimicrobiano no se ve afectado.

Se observó que la resistencia en muestras de sangre, el porcentaje de cepas SAMR llegó a su pico más alto en 2010 (51.5%). En el caso de las cepas provenientes de catéter, donde los porcentajes de cepas SAMR suele ser más elevado que en muestras provenientes de sangre, el porcentaje más alto se alcanzó en el 2007 (81%) donde todas las cepas eran SAMR positivo. Para el

2010 este porcentaje no fue tan elevado, pero continuó en el rango del 74%.
Al igual se mostró un aumento en las cepas que se encuentran en el límite de sensibilidad a vancomicina, ya que el 49% del total se encontraron en el punto de corte de concentración de 2 µg/mL

Cuadro No. 4 Resistencia de *Staphylococcus aureus* de 2007 a 2010

Nombre del antibiótico	Año	Puntos de corte	Número	%R	%I	%S	0.25	0.5	1	2	4	8	16
Levofloxacina	2007	S<=1 R>=4	1890	62	0.4	37.6			37.6	0.4	1.8	60.2	
Levofloxacina	2008	S<=1 R>=4	1389	54.5	0.1	45.4			45.4	0.1	1.7	52.8	
Levofloxacina	2009	S<=1 R>=4	2076	55.6	0.1	44.2			44.2	0.1	0.6	55.1	
Levofloxacina	2010	S<=1 R>=4	1142	56.8	0.3	42.9			42.9	0.3	0.7	56.1	
Linezolid	2007	S<=4	1885	0	0	100				96.9	3.1		
Linezolid	2008	S<=4	1379	0	0	100				84.6	15.4		
Linezolid	2009	S<=4	2066	0	0	100				88.9	11.1		
Linezolid	2010	S<=4	1138	0	0	100				91.8	8.2		
Oxacilina	2007	S<=2 R>=4	1890	63.7	0	36.3	9.7	25.4	0.4	0.8	0.8	62.9	
Oxacilina	2008	S<=2 R>=4	1389	57.5	0	42.5	4.5	33.5	1.4	3.1	0.8	56.7	
Oxacilina	2009	S<=2 R>=4	2076	56.9	0	43.1	4.9	34.4	1.4	2.4	0.6	56.4	
Oxacilina	2010	S<=2 R>=4	1141	58.4	0	41.6	4.6	30.6	1.7	4.8	1	57.4	
Vancomicina	2007	S<=2 R>=16	1890	0.2	0.1	99.8		88.9	1.9	9			
Vancomicina	2008	S<=2 R>=16	1388	0.1	0.1	99.8		58.5	4.5	36.7	0.1		
Vancomicina	2009	S<=2 R>=16	2076	0	0	100		65	3.8	31.2			
Vancomicina	2010	S<=2 R>=16	1142	0	0	100		52.5	4.6	43			
SXT	2007	S<=2 R>=4	1897	3.9	0	96.1		92.7	1.2	2.2	0.8	2.4	0.7
SXT	2008	S<=2 R>=4	1389	6.1	0	93.9		88.7	3.5	1.7	1.1	3	2
SXT	2009	S<=2 R>=4	2076	3.7	0	96.3		94	1.2	1.1	0.7	1.5	1.4
SXT	2010	S<=2 R>=4	1134	3.7	0	96.3		93.1	1.1	2	1	1.4	1.3
Clindamicina	2007	S<=.5 R>=4	1897	61.4	0.3	38.3		38.3	0.1	0.2	0.5	60.9	
Clindamicina	2008	S<=.5 R>=4	1389	53.7	0.1	46.2		46.2	0.1		0.8	52.9	
Clindamicina	2009	S<=.5 R>=4	2076	49.3	0.2	50.5		50.5	0.2		0.2	49.1	
Clindamicina	2010	S<=.5 R>=4	1135	49.3	0.2	50.6	0.1	50.5		0.2	0.3	49	
Eritromicina	2007	S<=.5 R>=8	1897	64.3	5.6	30.1		30.1	4.8	0.4	0.4	64.3	
Eritromicina	2008	S<=.5 R>=8	1389	59.8	5.8	34.5		34.5	4.8	0.1	0.8	59.7	
Eritromicina	2009	S<=.5 R>=8	2076	59.6	5.7	34.7		34.7	4.8	0.4	0.6	59.6	
Eritromicina	2010	S<=.5 R>=8	1135	62	5.1	32.9		32.9	4.5	0.4	0.2	62	

Referente a vancomicina, en los años 2007 y 2008 se tuvieron cepas vancomicina intermedia, pero durante los años 2009 y 2010 el porcentaje de cepas cerca del límite intermedio se ha incrementado. En 2009 la cantidad de cepas en el límite de sensibilidad era del 31.2% y para el 2010 se incrementó a 41.8%. Cuadro No. 4
La resistencia a linezolid no ha sido documentada en 4 años, por lo que continúa siendo una alternativa para cepas SAMR que no responden a otras opciones terapéuticas.

Mecanismo de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS):

Este mecanismo que afecta a las tres familias de antimicrobianos, normalmente no se puede confirmar con sistemas automatizados, por lo que se hace necesaria su confirmación por medio de la prueba del D-test por difusión con disco.
Desde enero del 2006 se inició la búsqueda de este mecanismo en el laboratorio, sin embargo, lo que se ha comprobado es que este mecanismo no está relacionado con la resistencia a oxacilina, encontrando aislamientos MSSA con la presencia de este mecanismo. También se ha encontrado que este tipo de aislamientos no es comúnmente encontrado a nivel hospitalario.
Según el análisis hecho a todos los aislamientos de *Staphylococcus aureus* del 2001 al 2005 solamente el 4.5% de ellos fue sospechoso de poseer el mecanismo de resistencia aMLS y debió haberse confirmado la presencia de éste. (Comunicación personal Licda. R Godillo, no publicada).

Discusión:

En la revisión recientemente publicada de la Epidemiologia del MRSA en América Latina, se enfatiza la importancia de obtener la información exacta referente a la vigilancia de la resistencia antimicrobiana, incluyendo los resultados de las pruebas para determinar la susceptibilidad del microorganismo a los antibacterianos, y utilizarla como una herramienta para asistir en el control y en el manejo de las infecciones causadas por SARM.
En el Hospital Roosevelt, los datos obtenidos nos muestran una alta prevalencia de SAMR, en particular en infecciones adquiridas a nivel hospitalario. Los datos no nos permiten establecer la probable prevalencia de SAMR a nivel comunitario, por lo que será importante realizar estudios prospectivos para establecer dicha prevalencia y su relación con cuadros clínicos invasivos que podrían potencialmente no ser adecuadamente tratados, cuando se presenten. En un trabajo local como tesis de graduación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional (Universidad de San Carlos), Lainez, Gordillo y Mejía, demostraron una tasa de 11% de SAMR en pacientes con infecciones leves y moderadas de tejidos blandos, en 1999. (Datos no publicados). En América Latina los primeros reportes de SAMR comunitario vienen de Sudamérica, en particular el más importante descrito en Uruguay en el año 2002.
Siendo el Hospital Roosevelt, un centro de referencia para patologías de alta complejidad, con servicios médico-quirúrgicos y de trauma así como materno-infantil, se documenta un número importante de bacteriemias, cerca de 300 cada año, producidas por SAMR en más del 50% de los casos.
El tratamiento empírico inicial en casos graves de tipo hospitalario, para infecciones en donde se sospecha SAMR, se inicia generalmente con vancomicina y se usan de manera más limitada en estos casos, trimetoprima-sulfametoxazol endovenoso o linezolid.
Los primeros informes sobre infecciones por *S. aureus* con susceptibilidad reducida a la vancomicina fueron de pacientes con infecciones previas por SAMR y exposición a ciclos múltiples y prolongados de vancomicina. El primer informe de SAMR con susceptibilidad reducida a la vancomicina en América Latina fue en Brasil, en 2001. Oliveira y colegas analizaron 140 cepas hospitalarias de SAMR y encontraron cinco con una CIM de 8 µg/mL, lo que demuestra una menor susceptibilidad.
También se identificaron cepas con susceptibilidad reducida a la vancomicina en la comunidad. Sin embargo, no parece que estas cepas de SAMR con menor susceptibilidad a vancomicina estén aumentando en la región. Se ha reportado que existe mayor falla terapéutica en pacientes tratados con vancomicina, con CIM ≤ 1-2 µg/ml . Esta situación aún deberá ser mejor documentada de manera prospectiva y aleatorizada.
En el Hospital Roosevelt, el análisis preliminar de los años 2007 a 2010 muestra un aumento del número de cepas SAMR con CIM para vancomicina entre 1-2 µg/ml, pero se requerirá de un análisis cuidadoso para establecer esta situación de una manera estandarizada por medio de análisis con ETEST.
Por lo tanto, es imprescindible la implementación de los métodos estandarizados para la detección, determinación y confirmación de cepas vancomicino intermedia, principalmente en cepas provenientes

de pacientes con bacteriemias, pues es en estos pacientes en donde se ha observado una disminución en la sensibilidad a vancomicina. Su relación con las decisiones clínicas, aunque no puede ser determinada con certeza actualmente, sí debe alertar al clínico a la evaluación estrecha del paciente afectado, para detectar tempranamente potenciales fallos terapéuticos.

REFERENCIAS:

1. Guzmán-Blanco M., Mejía C., Istúriz R., Alvarez C. Bavestrello L., Gotuzzo E. et al. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Latin America. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 304-8
2. Rodriguez-Noriega, E, Seas, C, Guzmán-Blanco, M, Mejia, C, Alvarez, C, Bavestrello, L, et al. Evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in Latin America. Int J Infect Dis 2010 Jan 2: Epub ahead of print.
3. Leibovici, L, Shraga, I, Drucker, M, Konigsberger, H, Samra, Z, Pitlik, S D. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med 1998; 244: 379-86.
4. Kollef, M H. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. Clin Infect Dis 2000; 31: S131-8.
5. Klevens, R M, Edwards, J R, Tenover, F C, McDonald, L C, Horan, T, Gaynes, R. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. Clin Infect Dis 2006; 42: 389-91.
6. Moran, G J, Krishnadasan, A, Gorwitz, R J, Fosheim, G E, McDougal, L K, Carey, R B, et al. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006; 355: 666-74.
7. ECDC. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2007. Available from: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf. Accessed 18 October 2009.
8. Meyer, E, Schwab, F, Gastmeier, P, Jonas, D, Rueden, H, Daschner, F D. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in German intensive care units during 2000-2003: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units). Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 146-54.
9. Pan American Conference on Antimicrobial Resistance in the Americas. Epidemiol Bull 1999; 20: 6-7.
10. Flynn, N, Cohen, S H. The continuing saga of MRSA. J Infect Dis 2008; 197: 1217-9.
11. CDC. MRSA in healthcare settings. Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_MRSA_spotlight_2006.html. Accessed 10 November 2009.
12. Reyes, J, Rincon, S, Diaz, L, Panesso, D, Contreras, G A, Zurita, J, et al. Dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. Clin Infect Dis 2009; 49: 1861-7.
13. Galiana, V A. Infecciones por Staphylococcus aureus adquiridos en la comunidad. Arch Pediatr Urug 2003; 74: 26-9.
14. Ribeiro, A, Dias, C, Silva-Carvalho, M C, Berquo, L, Ferreira, F A, Santos, R N, et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in South America. J Clin Microbiol 2005; 43: 1985-8.
15. Ma, X X, Galiana, A, Pedreira, W, Mowszowicz, M, Christophersen, I, Machiavello, S, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Uruguay. Emerg Infect Dis 2005; 11: 973-6.
16. Oliveira, G A, Dell'Aquila, A M, Masiero, R L, Levy, C E, Gomes, M S, Cui, L, et al. Isolation in Brazil of nosocomial Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 443-8.
17. CLSI. PerformanceStandards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement (M100-S19). Available from: http://www.clsi.org/source/orders/free/m100-s19.pdf. Accessed 23 November 2009.
18. Sakoulas, G, Moise-Broder, P A, Schentag, J, Forrest, A, Moellering, R C, Jr., Eliopoulos, G M. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. J Clin Microbiol 2004; 42: 2398-402.
19. Stevens, D L, Gibbons, A E, Bergstrom, R, Winn, V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. J Infect Dis 1988; 158: 23-8.
20. Elmer Koneman, Stephen Allen Koneman diagnóstico microbiológico: texto y atlas en color – Resultado de la Búsqueda de libros de Google http://books.google.com.gt/books?id=jyVQueKro88C&pg=PA964&lpg=PA964&dq=e-test+vancomicina+intermedia&source=bl&ots=5NGg24dOiD&sig=sh2FA_2up5KpYEL0fGJChE8XBR8&hl=es&ei=i_RbTvDPOtGSgQey9OicDA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CEUQ6AEwBQ#v=onepage&q=e-test%20vancomicina%20intermedia&f=false

Precauciones a considerarse en los sistemas automatizados de identificación y antibiograma.

Jeannete Zurita MD, MSc

Servicio de Microbiologia y Tuberculosis. Hospital Vozandes.
Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Quito Ecuador
jzurita@hcjb.org.ec

En los últimos años, la automatización ha invadido los laboratorios de microbiología de mediano y alto rendimiento en América Latina, con miras a mejorar y agilitar la información generada por el laboratorio en relación con la identificación de microorganismos y pruebas de sensibilidad. Se espera que los equipos automatizados arrojen datos confiables que ayuden al médico a tomar una acción segura frente al proceso infeccioso que afecta a su paciente. El cambio que su introducción ha ocasionado en los laboratorios realmente ha sido sorprendente, si nos remontamos a la época en que los microbiólogos realizaban la identificación microbiana apenas con un juego de tubos y registrando sus reacciones bioquímicas.

La automatización en bacteriología no es un fenómeno reciente, se podría decir que se inicia con el desarrollo del replicador de Steer en el año 1959, continúa con los sistemas radiométricos de hemocultivos diez años después, hasta que aparecen los sistemas miniaturizados de identificación allá por el año 1971. Ya para la década de los ochenta los sistemas automatizados de hemocultivos empezaron a inundar los laboratorios, y en 1990 hay una verdadera revolución con los sistemas de identificación y determinación de la sensibilidad para micobacterias. Desde el lanzamiento del sistema de AutoMicrobic, diseñado a finales de 1960 por McDonnell Douglas, a petición de la NASA, varios productos han hecho su aparición en este mercado como el MicroScan hace 30 años y otros dos principales competidores en este campo como el Phoenix [1], puesto en marcha por Becton Dickinson en 2003, y el sistema Vitek [2], presentado por bioMérieux en 1997. En el año 2000, surgen las primeras placas cromogénicas, sembradores automáticos de primera generación y teñidores. Finalmente, en el año 2008 se comercializan los sistemas automatizados para el diagnóstico de la infección urinaria, los sembradores inteligentes automatizados y una verdadera revolución tecnología, la espectrometría de masas, para la identificación de microorganismos con el surgimiento de MALDITOF (por sus siglas en inglés *Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight*) [3].

Efectivamente los equipos automatizados para identificación y realización de pruebas de sensibilidad han cambiado sensiblemente el manejo del paciente con un proceso infeccioso. Estos equipos permiten un suministro temprano de datos de identificación de microorganismos y la sensibilidad a los antimicrobianos y esto a su vez reduce las tasas de mortalidad y los costos totales de hospitalización [4] debido a que logra acortar los tiempos de respuesta, mejorar la manipulación de muestra, la reproducibilidad, la precisión y la capacidad de seguimiento de los resultados. Todo esto ha llevado que los laboratorios de microbiología, sobre todo los localizados en los hospitales, adopten tecnologías de automatización

para el procesamiento de las bacterias de manera cada vez más creciente [5].

En América Latina los equipos automatizados para identificación y pruebas de sensibilidad más difundidos son el Vitek 1 y 2 (bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia), MicroScan Walk-Away® (Dade Behring Inc., West Sacramento, CA) y en menor proporción el Phoenix (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Maryland). Los sistemas están en posesión de un sofisticado software para identificar fenotipos de microorganismo o de "sistemas expertos" de manejo de datos cuya finalidad es asegurar la calidad de los resultados que son guardados en el sistema para realizar los informes y posteriores análisis epidemiológicos, permitiendo efectuar cambios en el informe de resultado de un antibiótico por la posibilidad de fracaso terapéutico o en base a una resistencia natural, origen de la muestra, edad del paciente, etc. El sistema experto condiciona, por lo tanto, a que estos análisis sean realizados por un microbiólogo clínico con conocimientos suficientes en el uso del equipo y la interpretación de los resultados generados por dicho equipo, que en muchas ocasiones no son simples de interpretar.

Estos tres sistemas proporcionan un alto nivel de precisión en la identificación y en general es poco frecuente la proporción de errores *Very Major* en relación con la pruebas de sensibilidad. De acuerdo al estudio de Shellenker y colaboradores [6], al comparar los tres equipos mencionados concluyen que Phoenix tuvo el mayor número de identificaciones correctas. El Vitek 2 con su método fluorimétrico presentó un menor número de identificaciones equivocadas pero con un mayor número de identificaciones con bajo nivel de discriminación. El panel MicroScan fue el que mayor número de microorganismos no pudo identificar plenamente. Con relación a las pruebas de sensibilidad cada sistema tiene sus limitaciones que podrían plantear problemas para los laboratorios, siendo el Phoenix el que mayor número de ellas presentó. En relación con el tiempo para la identificación el más extenso fue para el panel de MicroScan. Independientemente del equipo que se utilice el resultado final es significativamente influenciado por la metodología, que debe ser cuidadosamente controlada para lograr resultados reproducibles intra-laboratorio e inter-laboratorios [7].

Una buena administración de estos equipos requiere el cumplimiento estricto de las condiciones previas a su manejo y entre ellas está el control de calidad interno. De acuerdo al documentos elaborado por OPS [8] en el año 2004: **"***La automatización en el laboratorio de microbiología es el resultado de la evolución de los métodos convencionales, no es un procedimiento aislado, por lo que se deben seguir y registrar todas las normas de calidad de un laboratorio de Microbiología, definidos en el manual interno de procedimientos microbiológicos operacionales".* Adicionalmente el documento señala que la automatización no exime al operador del conocimiento sobre la definición de caso, el cumplimiento estricto de la toma apropiada de la muestra, las condiciones de almacenamiento, transporte y recepción. Tampoco evita el procesamiento de la muestra como es la siembra (cultivo), aislamiento e identificación o realización de pruebas de orientación básica como la tinción de Gram, catalasa, coagulasa, oxidasa, etc. El seguir las normas del fabricante como la preparación del inóculo acorde al microorganismo y sobre todo, esto es lo más importante, la realización del control de calidad de los equipos, sus insumos, el uso de cepas ATCC y el control del ambiente donde está situado el equipo. En el 2011 OPS publica una guía para el uso correcto de los equipos automatizados para identificación bacteriana y su correspondiente prueba de susceptibilidad [9].

A pesar de estos avances, la automatización en microbiología afronta dos problemas fundamentales que no están presentes en otros exitosos sistemas automatizados del laboratorio (hematología o bioquímica por ejemplo), el primero, la diversidad de muestras clínicas y el segundo, la complejidad del proceso diagnóstico que involucra un sinnúmero de microorganismos con patrones de sensibilidad permanente e intensamente cambiantes.

Empero de los resultados sin duda innovadores, el uso exclusivo de estos equipos automatizados tiene algunos inconvenientes, máxime cuando los microbiólogos se enfrentan a la necesidad de identificar microorganismos con características bioquímicas que no encajan en ningún patrón conocido de género y especie [10]. Estas cepas inusuales son muy comunes, sobre todo si tenemos en cuenta que las cepas aisladas de pacientes que han sufrido a largo plazo la terapia antimicrobiana (tales como los pacientes hematológicos y de las unidades de cuidados intensivos) pueden perder sus características bioquímicas típicas y se vuelven difíciles de identificar [11, 12, 13].

Los laboratorios de microbiología asistenciales son cada vez más dependientes de los sistemas automatizados, por lo que la exactitud de estos sistemas debe estar en permanente investigación. De acuerdo con el Manual of Clinical Microbiology, en el sistema de identificación sería ideal alcanzar una precisión no menor al 90% en comparación con

los métodos de referencia [14]. Kim M. y cols. Evaluaron la precisión para identificar el fenotipo de los estafilococos coagulasa negativos (SNC) de tres sistemas, MicroScan, Vitek 2, y el Crystal GP [15]. Ellos utilizaron la secuencia 16S rRNA y un análisis con la base de datos MicroSeq 500 v2.0 como método confirmatorio. De acuerdo a esta secuenciación 120 aislamientos eran SNC. Al compararse el fenotipo con MicroScan, Vitek 2, y el BBL-Crystal GP se obtuvo una identificación correcta en el 82,5%, 87,5% y 67,5% de los aislamientos, respectivamente. Errores en la identificación fue el principal problema en el MicroScan (10,8%) y Crystal GP (23,3%), mientras que en el Vitek 2 fue el bajo nivel de discriminación (7,5%). Los autores concluyeron que ninguno de los tres sistemas de prueba fenotípica puede identificar con precisión y fiabilidad a los SNC a nivel de especie y sugieren que son requeridas comprobaciones adicionales, tales como las pruebas bioquímicas o secuenciación del ARNr 16S. Así, en el análisis de MicroScan, ninguna de las identificaciones para *Staphylococcus caprae* fueron correctas. Esto se debió a que esta especie no está incluida en la base de datos MicroScan, demostrando la improcedencia de esta base de datos. Identificaciones ambiguas, discriminaciones de bajo nivel y errores de identificación, se observaron en 8 de cada 10 especies (con la excepción de *S. saprophyticus* y *S. warneri*) con el sistema MicroScan, frente a 6 identificaciones ambiguas con el sistema de Vitek 2. Este hallazgo es consistente con los resultados reportados por otros investigadores que encontraron que el sistema MicroScan tiene una mayor precisión en la identificación de *S. epidermidis* y *S. saprophyticus* que para la identificación de otras especies [16,17]. El otro hallazgo trascendente de este estudio es que un *S. epidermidis* aislado de hemocultivo fue confundido con *S. aureus* con un 87,5% de probabilidad, lo que podría haber retrasado el tratamiento adecuado para el paciente.

Ben-Ami R. y colaboradores [18] señalaron en el 2005, igualmente errores en la identificación de los SCN. Se investigaron 20 aislamientos clínicos identificados como *Kocuria* spp. por el sistema Vitek 2. Al realizarse la secuenciación de genes de ARNr 16S se confirmaron como 18 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Staphylococcus haemolyticus*. Concluyen los autores, que ante los aislamientos registrados como *Kocuria* por el Vitek 2, lo más probable es que se traten de SCN incorrectamente identificados, y si la condición clínica lo requiere, se debería confirmar estos hallazgos por métodos de genética molecular. Los autores también señalan que debido a que es bien conocida que la variación fenotípica se afecta por el medio de cultivo y las condiciones de crecimiento el desempeño del sistema Vitek 2 puede mejorar cuando los SCN son cultivados en condiciones que minimizan la variación fenotípica [19]. No hay que descuidar sin embargo que frente a la avalancha de nuevos fenotipos que aparecen en la práctica médica debido a un sinnúmero de factores modernos condicionantes, la *Kocuria kristinae* podría ser en realidad un nuevo fenotipo que está emergiendo en la etiología de las infecciones y su identificación podría ser real como lo sugiere Boeudewijns M. y colaboradores [20]. En relación con *Staphylococcus lugdunensis*, el grupo español liderado por Mateo M. [21] señala errores en la identificación y pruebas de sensibilidad al comparar la amplificación por PCR y secuenciación del gen rpoB frente a la prueba de factor de aglutinación, coagulasa en tubo y Vitek 2 para el fenotipo y a través del ATB32-Staph, Cristal, Vitek 2, Betalactamasa cromogénica y la detección del gen *mec*A por PCR para las pruebas de sensibilidad.

Los errores más frecuentes involucran la identificación de no fermentadores [22,23], esto es debido a sus variaciones fenotípicas, menores tasas de crecimiento y las inconsistencias entre las pruebas de sensibilidad a betalactámicos de amplio espectro principalmente en *P. aeruginosa*[24, 25]. Para mejorar la tasa de identificación de los bacilos Gram negativos no fermentadores, una nueva tarjeta colorimétrica Vitek 2 la NGNC con una base de datos ampliada fue introducida recientemente junto con un nuevo software (versión 4.02) para avanzar en la precisión de los resultados de las pruebas de sensibilidad. Desafortunadamente, los errores en la clasificación y en las pruebas de sensibilidad por cualquiera de estos sistemas, aún no han sido superados y pueden tener graves implicaciones para la evolución clínica de los pacientes. Por estas incongruencias en relación con los aislamientos de no fermentadores en pacientes con Fibrosis Quística se sigue recomendando el uso del método de difusión en disco para las pruebas de *P. aeruginosa* y otros no fermentadores [26, 27].

Las infecciones causadas por *Burkholderia pseudomallei* o *Burkholderia cepacia* pueden causar la muerte a menos que el agente causal sea identificado con precisión en un período de tiempo corto, fundamental para el tratamiento. Kiratisin P. y colaboradores [28] evaluaron la fiabilidad de los sistemas de uso comercial, API 20NE, Vitek 2, y WalkAway 96, para la identificación comparativa de *B. pseudomallei* y de *B. cepacia*. Sobre la base de pruebas bioquímicas y moleculares como métodos

de referencia, API 20NE fue probablemente la más fiable, con una precisión del 87% y 93%, para la identificación de *B. pseudomallei* y *B. cepacia,* respectivamente. El Vitek 2 y sistemas WalkAway 96 dieron lugar a una serie de errores de identificación y, por tanto, eran menos fiables. El autor concluye que los laboratorios deben interpretar cuidadosamente la identificación de *B. pseudomallei* y *B. cepacia* cuando se utilizan sistemas comerciales.

También han sido observadas incongruencias en especies de *Aeromonas* y *Vibrio.* De acuerdo al estudio de Park T., *V. alginolyticus* y *V. parahaemolyticus* se identificaron con apenas un 90% de precisión [29]. Mientras que un aislamiento de *Aeromonas hydrophila* fue identificado erróneamente como *V. alginolyticus.*

Ciertamente errores en la identificación y pruebas de sensibilidad no se deben exclusivamente a las limitaciones de los equipos, sino que pueden observarse en situaciones particulares inherentes al procesamiento, como contaminación de la solución salina, contaminación o cambios en la cepa a estudiarse, fallos en la preparación del inóculo, errores al escoger las tarjetas, daños en los dispositivos (tarjetas o paneles) y obviamente fallas en los equipos. Cuando se contamina la solución salina con *Acinetobacter,* en el caso del sistema Vitek 2, el panel de cocos Gram positivos (GP) identificará cepas de *Staphylococcus aureus* con CMI mayores a 16 ug/mL a vancomicina, ocasionando alarmas innecesarias de estos "pseudobrotes" como es el caso acontecido en un hospital de Ecuador (datos no publicados). Bruins MJ. y colaboradores [30] describen identificaciones erróneas debido al uso de etanol para desinfectar el dispensador de suero fisiológico en el sistema Vitek durante el uso de las tarjetas ID-GNB, situación en la cual, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* fueron constantemente identificados erróneamente como *Burkholderia cepacia* y *Klebsiella oxytoca*, respectivamente. El dispensador puede esterilizarse en autoclave o descontaminarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Por razones prácticas, sin embargo, se aplicó un protocolo local en el que al final del día, el dispensador se enjuagó con una solución de etanol al 80% y se dejó en remojo en etanol durante la noche. A la mañana siguiente se enjuagó con agua destilada estéril y suspensión antes del uso. Muy pequeñas cantidades de etanol fueron suficientes para causar esta identificación errónea.

Gilad J. [31] describe errores de identificación de *Candida albicans* debido a que estas colonias crecieron en agar MacConkey con una morfología que sugirió bacilos Gram-negativos por lo que se escogió la tarjeta para identificación inoculación posterior en GN-ID/VITEK-2. Esto recalca además la importancia de la realización de la coloración Gram de las colonias sobre todo en levaduras que no pocas veces simulan bacterias, incluso es frecuente confundirse con colonias de estafilococos.

El panel de identificación de levaduras del equipo MicroScan utiliza un sistema de microdilución de 4 horas, con una tasa de identificación exitosa del 94% [32, 33], mientras que el sistema Vitek 2 utiliza una tecnología fluorescente para identificación de levaduras, requiere 15 horas para la identificación [34] e identifica aceptablemente *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* con un 93% pero es menos exitoso en identificar *C. krusei* con el 58% y *C. lambica* apenas con el 12% de identificación correcta. Por lo tanto los resultados deben ser confirmados con un método alternativo [35]. La tarjeta de levaduras para el sistema Phoenix está en estudio y aún no se ha comercializado.

Los métodos automatizados para la realización de pruebas de sensibilidad son ampliamente utilizados en la práctica clínica por su eficiencia y comodidad, no obstante la exactitud de la sensibilidad de estos sistemas para los bacilos Gram negativos y ciertos antimicrobianos como carbapenemes y otros, no debería ser en general la premisa aceptada [36]. Por ejemplo, en imipenem es necesario destacar que este es un fármaco inestable [37, 38], que pierde actividad si es almacenado a temperaturas mayores de 4 °C. Se han descrito varios pseudobrotes de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem en laboratorios usuarios de sistemas automatizados[39, 40], a pesar de un buen control de calidad. En uno de los centros afectados [41] hubo un aumento en la tasa de *P. aeruginosa* resistente a imipenem al evaluar la vitácora del 12% a 23%, que no resultaron ser epidemiológicamente relacionados ni clonales por electroforesis en campo pulsado, por lo que se dudó de los estudios de susceptibilidad; al analizarse por otro método, las cepas resultaron ser susceptibles. La determinación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de la concentración de imipenem en los paneles automatizados mostró una concentración de fármaco activo menor que la esperada, confirmando la degradación del antimicrobiano probablemente por un problema en el almacenamiento. Este pseudobrote por fallas técnicas no pudo ser detectado a pesar de un adecuado control de calidad con la cepa control *P. aeruginosa* ATCC 27853, ya que esta cepa es extremadamente susceptible a imipenem y las inactivaciones parciales en el fármaco no son suficientes para dejar de inhibir el desarrollo de la

cepa control. Basados en esta publicación y en una posterior del grupo de calidad y validación de los tests de susceptibilidad por parte del CDC en Atlanta [42] en que se observó que sólo 74% (241/325) de la cepas de *P. aeruginosa* derivadas como resistentes eran efectivamente resistentes, se ha establecido que las resistencias a imipenem deberían ser confirmadas por un método alternativo, si se observa un aumento inusual de las cifras de resistencia [43].

Hay poca información acerca del rendimiento de esos sistemas contra *A. baumannii.* Estudios realizados en la década de 1990 demostraron que con el sistema Vitek 1 numerosos aislados eran resistentes a imipenem pero por dilución en caldo y agar por lo general eran susceptibles a imipenem [44]. En vista de este informe y una evaluación posterior muestra las dificultades de las pruebas de sensibilidad a carbapenems en *P. aeruginosa* y enterobacterias [45], algunos autores abogan por la confirmación de una determinada resistencia a los carbapenémicos a través de otro método [46]. Se ha descrito un procedimiento "todo-en-una placa" para este fin, en la que la susceptibilidad a imipenem y meropenem es confirmado por la difusión por discos y la CMI de la colistina se determina en la misma placa por Etest [40]. En general, sin embargo, el sistema Vitek 2 parece ser fiable, en comparación con los métodos de referencia de microdilución en caldo, para evaluar la susceptibilidad de *A. baumannii* a otros antibióticos de uso común [47]. En las evaluaciones de un pequeño número de cepas de *A. baumannii*, el Phoenix no dio errores muy importantes en las pruebas de sensibilidad en comparación con los métodos de referencia [48]. Estos resultados son consistentes con un estudio previo de 192 cepas de bacilos Gram negativos no fermentadores (incluyendo 25 cepas de *Acinetobacter*) que observaron una tasa de errores *Very Major* de 0,7% para el instrumento Vitek 2 [49]. En general se ha difundido erróneamente que un equipo automatizado puede reemplazar a otras metodologías sobre todo las manuales. Menozzi M. y colaboradores [50] encontraron que los sistemas automatizados son menos precisos que los métodos manuales para determinar susceptibilidad a imipenem y meropenem y observó una tasa inaceptable de errores *Major* con MicroScan y Phoenix en bacilos Gram negativos. Adicionalmente, ambos métodos automatizados y manuales eran inexactos en comparación con microdilución por caldo para doripenem mediante puntos de corte de acuerdo a la FDA.

Por último es importante señalar que hay problemas con el número y tipos de antibióticos probados [51]. Es evidente que cualquier nueva tarjeta con diversos paneles de antibióticos ha sido probada a fondo por la casa comercial, pero es totalmente inadecuado que arbitrariamente se cambien versiones de las tarjetas, adaptaciones nuevas que muchas veces no han sido explicadas a los usuarios eficientemente. Se ha retirado de algunas tarjetas antibióticos claves como cefpodoxima y cefepima [52] importantes para la presencia o ausencia de una prueba específica de confirmación de BLEE [53] y cefoxitina, antibiótico clave para la detección de la betalactamasa tipo AmpC. Las pruebas de sensibilidad antibiótica se ven limitadas por su deficiencia en detectar bajo nivel de resistencia a las cefalosporinas, ureidopenicilinas, carbapenemes y otros antibacterianos y por el hecho de que la mayoría de las pruebas detectan solamente actividad bacteriostática. En los últimos años se ha observado que algunas enterobacterias presentan sensibilidad disminuida a las fluoroquinolonas siendo sensibles a ácido nalidíxico, situación que en muchos casos se ha relacionado con la presencia de genes plasmídicos de resistencia a quinolonas. Se hace necesario implementar las estrategias de detección en aislados con bajo nivel de resistencia (pero sensibles según los puntos de corte vigentes), con gran riesgo de selección de nivel más alto de resistencia. En este sentido, sería importante que los paneles de antibiograma comerciales para los sistemas automatizados tengan suficientes pocillos con bajas concentraciones de quinolonas, con el fin de detectar pequeños niveles de resistencia, y alertar en este caso de un posible fracaso terapéutico aunque las CMI estén dentro de la categoría de sensible según los puntos de corte clínicos vigentes. Finalmente, en algunos países de América Latina puede haber un retraso de tiempo considerable en actualizar el software.

La automatización en el laboratorio, tiene como objetivo dar soluciones para las tres fases de un proceso de diagnóstico microbiológico: preanalítica, analítica y postanalítica. Parece ser que en la fase preanalítica se ha logrado un gran avance en el campo de la gestión informática que involucra peticiones estandarizadas de lectura automatizada e incorporación al sistema informático del laboratorio. Esto ha logrado minimizar errores, normalizar las peticiones, incrementar la trazabilidad de la muestra y sobre todo disminuir la carga de trabajo administrativo. Sin embargo, la automatización informática de esta fase preanalítica no ha logrado frenar el principal inconveniente: el exceso de peticiones innecesarias generadas por el clínico que enfrenta un paciente con un cuadro infeccioso, y esto es aún mayor cuando las solicitudes llegan a

un laboratorio centralizado sin la menor idea de lo que sucede con el paciente. En la fase postanalítica, y gracias a la disponibilidad de sistemas informáticos de gestión, el microbiólogo dispone de una herramienta de inestimable valor para generar valor añadido a su trabajo sobre todo a la hora de la toma de decisiones en áreas críticas, como son la vigilancia de la infección y de la resistencia antimicrobiana. En la fase analítica hay mucho por hacer todavía por el hecho de que constantemente surgen nuevos mecanismos de resistencia, existen muchos fenotipos similares; las bacterias pueden producir inesperadamente pequeñas o grandes cantidades de enzimas, y especialmente porque algunas bacterias tienen múltiples mecanismos de resistencia como el eflujo y las porinas, sumadas a la producción de enzimas.

En conclusión, el objetivo del laboratorio de microbiología es proporcionar resultados exactos y relevantes clínicamente. La selección del método de identificación contribuye al componente de la exactitud de este modelo con la advertencia que los microbiólogos realicen un buen uso de su juicio interpretativo al aceptar el resultado de cualquier equipo automatizado. La ciega aceptación tanto de la identificación como de las pruebas de sensibilidad sin la revisión experta conducirá a diagnósticos erróneos e inadecuados tratamientos. Lo más seguro es que este fenómeno de automatización en microbiología será irreversible pues tiene todo el respaldo de los administradores en salud que consideran la adquisición de estos equipos como una necesidad imperiosa a solucionar de manera eficiente la gran demanda de trabajo, la condición entonces sería junto con empleos de cualificados especialistas en microbiología.

Realizar los controles de calidad es una buena práctica que ayuda a disminuir las incongruencias en los resultados en este sentido considero que los microbiólogos debemos aprender de los otros profesionales del laboratorio clínico, ellos consideran que es inconcebible iniciar una jornada diaria de trabajo sin haber pasado exitosamente por sus equipos sus controles y calibradores. Lamentablemente esto es aún deficiente en algunos laboratorios de microbiología. Sugiero por ello seguir las guías publicadas al respecto por OPS (9).

A pesar que el artículo destaca las deficiencias, con miras a tener precaución en el trabajo diario con estos equipos, está claro que las ventajas de los sistemas expertos podrían compensar las desventajas, siempre tomando en cuenta el aprendizaje continuo, la capacidad de interpretación de los resultados y la evaluación de la relevancia clínica por parte del especialista. La responsabilidad del microbiólogo en estos temas no puede ser sustituida por una máquina.

REFERENCIAS:

1. Becton Dickinson. BD Phoenix system user's manual, documentL003342 (M). Becton Dickinson and Company, Sparks, MD. 2005.
2. bioMe´rieux. Vitek 2 product information, document 510769-4EN1. bioMe´rieux, Inc., Durham, NC. 2006.
3. Murray, P. R.Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: usefulness for taxonomy and epidemiology. Clin. Microbiol. Infect. 2010; 6:1626–1630.
4. Doern, G. V., R. Vautour, M. Gaudet, and B. Levy. Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. J. Clin. Microbiol. 1994; 32:1757–1762.
5. Donay, J. L., et al. Evaluation of the automated phoenix system for potential routine use in the clinical microbiology laboratory. J. Clin. Microbiol. 2004; 42:1542–1546.
6. Sellenriek P., Holmes J., Ferret R., Drury R., and Storch G. Comparison of MicroScan Walk-Away®, Phoenix™ andVITEK-TWO®Microbiology Systems Used in the Identificationand Susceptibility Testing of Bacteria. Disponible en: www.bd.com/ds/technicalCenter/whitepapers/lr900.pdf
7. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. CLSI document M7-A7 (ISBN 1-56238-587-9). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006.
8. Organización Panamericana de la Salud Estándares para el uso de sistemas automatizados de identificación de bacterias y susceptibilidad a los antimicrobianos. OPS/DPC/CD/324/05. 2004
9. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el uso correcto de los equipos automatizados para identificación bacteriana y su correspondiente prueba de susceptibilidad". Washington, D. C.: OPS, 2011.
10. Fontana C., Favaro M., Pelliccioni M., Salvatore E., Favalli C. Use of the MicroSeq 500 16S rRNA Gene-Based Sequencing for Identification of Bacterial Isolates That Commercial Automated Systems Failed To Identify Correctly Journal of Clinical Microbiology 2005, 43: 615-619,
11. Tang, Y. W., Ellis N.M., Hopkins M.K., Smith D.H, Dodge D.E.,, and Persing D.H.. Comparison of phenotypic and genotypic technique for identification of unusual aerobic pathogenic gram-negative bacilli. J. Clin. Microb. 1998; 36:3674-3679.

12. Woo P.C.Y., Cheung P.K L., Leung K.W., and K. Y. Yuen K.Y. Identification by 16S ribosomal RNA gene sequencing of an *Enterobacteriaceae* species with ambiguous biochemical profile from renal transplant recipient. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2001; 29:85-93.
13. Woo P.C.Y., Leung P.K.L., Leung K.W, and Yuen K.Y. Identification by 16S ribosomal RNA gene sequencing of an *Enterobacteria ceae* species from a bone marrow transplant recipient. Mol. Pathol. 2000;53:211-215
14. Carroll, K. C., and M. P. Weinstein. Manual and automated systems for detection and identification of microorganisms, p. 192–217. *In* P. R. Murray (ed.), Manual of clinical microbiology, 9th ed., vol. 1. 2007. ASM Press, Washington, DC.
15. Kim M, Heo SR, Choi SH, Kwon H, Park JS, Seong MW, y cols. Comparison of the MicroScan, VITEK 2, and Crystal GP with 16S rRNA sequencing and MicroSeq 500 v2.0 Comparison of MicroScan, VITEK 2 and Crystal GP with 16S rRNA sequencing and MicroSeq 500 v2.0 analysis for coagulase-negative Staphylococci. BMC Microbiology 2009; 8(1):233
16. Hussain Z, Stoakes L, Stevens DL, Schieven BC, Lannigan R, Jones C: Comparison of the MicroScan System with the API Staph-Ident System for species identification of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1986, 23:126-128
17. Stoakes L, Schieven BC, Ofori E, Ewan P, Lannigan R, Hussain Z: Evaluation of MicroScan Rapid Pos Combo Panels for identification of staphylococci. *J Clin Microbiol* 1992, 30:93-95.
18. Ben-Ami R, Navon-Venezia S, Schwartz D, Schlezinger Y, Mekuzas Y, Carmeli Y. Erroneous reporting of coagulase-negative Staphylococci as Kocuria spp. by the Vitek 2 system. J Clin Microbiol. 2005 March; 43(3): 1448–1450.
19. Deighton, M., J. Capstick, and R. Borland. A study of phenotypic variation of *Staphylococcus epidermidis* using Congo red agar. Epidemiol. Infect. 1992; 109:423-432.
20. Boudewijns M.,* Vandeven J., and Verhaegen J Vitek 2 Automated Identification System and *Kocuria kristinae* J Clin Microbiol. 2005 November; 43(11): 5832.
21. Mateo M, Maestre JR, Aguilar L, Cafini F, Puente P, Sánchez P, y cols. Genotypic versus phenotypic characterization, with respect to susceptibility and identification, of 17 clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis*. Antimicrob Chemother. 2005;56:287-291
22. Joyanes, P., Conejo M.C, Martinez-Martinez L, and Perea E.J. Evaluation of the Vitek 2 system for the identification and susceptibilitytesting of three species of nonfermenting gram-negative rods frequentlyisolated from clinical samples. J. Clin. Microbiol. 2001; 39:3247–3253.
23. Sader, H. S., T. R. Fritsche, and R. N. Jones. Accuracy of three automated systems (MicroScan WalkAway, Vitek, and Vitek 2) for susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* against five broad-spectrum betalactam agents. J. Clin. Microbiol. 2006;44:1101–1104.
24. Kiska, D. L., and P. H. Gilligan. Pseudomonas. *In* R. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. H. Pfaller, and R. H. Yolken (ed.), Manuel of clinical microbiology, 8th ed. 2004. American Society for Microbiology, Washington, DC.
25. Saiman, L., F. Mehar, W. W. Niu, H. C. Neu, K. J. Shaw, G. Miller, and A. Prince. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates fortransplantation. Clin. Infect. Dis. 1996; 23:532–537.
26. Burns, J. L., L. Saiman, S. Whittier, J. Krzewinski, Z. Liu, D. Larone, S. A. Marshall, and R. N. Jones. Comparison of two commercial systems(Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing ofPseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. Diagn. Microbiol.Infect. Dis. 2001; 39:257–260.
27. Saiman, L., J. L. Burns, D. Larone, Y. Chen, E. Garber, and S. Whittier. Evaluation of MicroScan Autoscan for identification of *Pseudomonas aeruginosa*isolates from cystic fibrosis patients. J. Clin. Microbiol. 2003; 41:492–494.
28. Kiratisin P., Santanirand P., Chantratita N., Kaewdaeng S. Accuracy of commercial systems for identification of Burkholderia pseudomallei versus Burkholderia cepacia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 59:277-281.
29. Park, T. S., S. H. Oh, E. Y. Lee, T. K. Lee, K. H. Park, M. J. Figueras, and C. L. Chang. Misidentification of *Aeromonas veronii* biovar sobria as*Vibrio alginolyticus* by the Vitek system. Lett. Appl. Microbiol. 2003; 37:349–353.
30. Bruins MJ, Wolfhagen MJ. Nonfermenters under the influence: ethanol disinfection of a saline dispenser caused misidentification by the Vitek 2 system using the new GN cards. J Clin Microbiol. 2005; 43:4296-4297.
31. Gilad J, M Giladi, Schwartz D.*Candida albicans* masquerading as gram-negative bacilli in the clinical laboratory. Scand J Infect Dis. 2007; 39:907-10.
32. 32 Land, G. A., I. F. Salkin, et al. Evaluation of the Baxter-MicroScan 4 hours enzyme-based yeast identification system. J Clin Microbiol 1991;29(4): 718 722.
33. St Germain, G. and D. Beauchesne. Evaluation of the MicroScan Rapid Yeast Identification panel. J Clin Microbiol 1991;29(10): 2296-9.
34. Graf, B., T. Adam, et al. Evaluation of the VITEK 2 system for rapid identification of yeasts and yeast-like organisms. J Clin Microbiol 2000; 38(5): 1782-5.
35. Dooley, D. P., M. L. Beckius, et al. Misidentification of clinical yeast isolates by using the updated Vitek Yeast Biochemical Card. J Clin Microbiol 1994;32(12): 2889-92
36. Nyberg, S. D., O. Meurman, J. Jalava, and K. Rantakokko-Jalava. Evaluation of detection of extended-spectrum beta-lactamases among*Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates by VITEK 2 AST-N029 comparedto the agar dilution and disk diffusion methods. Scand. J. Infect. Dis. 2008;40:355–362.
37. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; Approved Standard-Sixth Edition. M7A6, 2003 Vol 23 (2): 12.
38. Grist R. External factors affecting imipenem performance in dried microdilution MIC plates. J Clin Microbiol 1992, 30: 535-6.
39. O'Rourke E J, Lambert K G, Parsonnet K C, Macone A B, Goldmann D A. False resistance to imipenem with a microdilution susceptibility testing system. J Clin Microbiol 1991; 29: 827-9.
40. Joyanes P, del Carmen Conejo M, Martínez-Martínez, L, Perea E J. Evaluation of the VITEK 2 System for the identification and susceptibility testing of three species of nonfermenting Gram-negative rods frequently isolated from clinical samples. J Clin Microbiol 2001; 39: 3247-53.
41. Carmell Y, Eichelberger K, Soja D et al. Failure of quality control measures to prevent reporting of false resistance to imipenem in a pseudo-outbreak of

imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Microbiol 1998; 36: 595-7.
42. Steward C D, Mohammed J M, Swenson J M et al. Antimicrobial susceptibility testing of Carbapenems:
43. *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. J Clin Microbiol 2003; 41: 351-8
44. Tennover F, Hindler J. CDC, Division of healthcare quality promotion, issue in healthcare settings. Laboratory detection of imipenem or meropenem resistance in Gramnegative organisms. http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Lab/FactSheet/imipenem.htlm
45. Tsakris, A., A. Pantazi, S. Pournaras, A. Maniatis, A. Polyzou, and D. Sofianou. Pseudo-outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* resulting from false susceptibility testing by a rapid automated system. J. Clin. Microbiol. 200; 38:3505-3507.
46. Steward, C. D., J. M. Mohammed, J. M. Swenson, S. A. Stocker, P. P. Williams, R. P. Gaynes, y cols. Antimicrobial susceptibility testing of carbapenems: multicenter validity testing and accuracy levels of five antimicrobial test methods for detecting resistance in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. J. Clin. Microbiol. 2003; 41:351-358
47. Gilad, J., M. Giladi, F. Poch, Y. Aharoni, and D. Schwartz. 2006. "All-in-one-plate" E-test and disk diffusion susceptibility co-testing for multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2006; 25:799-802.
48. Donay, J. L., D. Mathieu, P. Fernandes, C. Pregermain, P. Bruel, A. Wargnier, y cols.Evaluation of the automated Phoenix system for potential routine use in the clinical microbiology laboratory. J. Clin. Microbiol. 2004; 42:1542-1546

Multicenter validity testing and accuracy levels of five antimicrobial test methods for detecting resistance in

49. Endimiani, A., F. Luzzaro, A. Tamborini, G. Lombardi, V. Elia, R. Belloni, y cols Identification and antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of nonfermenting gram-negative bacteria by the Phoenix automated microbiology system. New Microbiol.2002; 25:323-329.[
50. Kulah, C., Aktas E, Comert F, y cols. lDetecting imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* by automated systems (BD Phoenix, Microscan WalkAway, Vitek 2):high error rates with Microscan WalkAway. BMC Infect. Dis. 2009; 9:30.
51. Menozzi, M. G., U. Eigner, S. Covan, S. Rossi, P. Somenzi, G. Dettori, y cols.Two-center collaborative evaluation of performance of the BD Phoenix automated microbiology system for identification and antimicrobial susceptibility testing of gram-negative bacteria. J. Clin. Microbiol. 2006; 44:4085-4094
52. Meyer, K. S., C. Urban, J. A. Eagan, B. J. Berger, and J. J. Rahal. 1993. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation
53. Canton, R., Alos JI, Baquero F, Calvo J, Campos J, Castillo y cols. Recommendations for selecting antimicrobial agents for in vitro susceptibility studies using automatic and semiautomatic systems. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2007; 25:394–400.
54. Essack, S. Y. Laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs)—the need for a reliable, reproducible method. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2000; 37:293–295.

"No luches para vivir. Vive para luchar"

Anónimo

BIOETICA

Bioética Social para América Latina

Francisco Maglio

Miembro del Comité de Bioética y ex Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Infecciosas Ramón F. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.Argentina. Ex Profesor de la Cátedra de Infectología y de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica Argentina.

mailto:adelaruibal@yahoo.com.ar

La Bioética (ética aplicada a la vida) no debe circunscribirse a lo discursivo, debe ser además, un instrumento para mejorar la calidad de vida de la gente, promoviendo y defendiendo los derechos humanos fundamentados en la dignidad de las personas. De no ser así, es una bioética vana.
La Bioética tampoco debe circunscribirse al área médica, debe ser abarcativa a todos los espacios de la vida social.
Veamos, entonces, las áreas de incumbencia de la Bioética en la problemática latinoamericana, resaltando en cada una de ellas los aspectos más conflictivos.

Economía
América Latina es una de las regiones del mundo de mayor injusticia en la distribución de la riqueza:

- El 10% más rico concentra el 58% de la riqueza
- El 10% más pobre, solamente el 1,8%
- 150 millones viven con 2 dólares por día, siendo el 75% aborígenes
- Deuda externa: es una de las más importantes causas del atraso de la región:
  - En los últimos 20 años se pagaron 1,4 billones de dólares en servicios de la deuda.
  - Representó 5 veces la deuda original pero aún se debe 3 veces más.
  - Unilateralmente la banca acreedora aumentó en la década del 70 la tasa de interés del 6 al 20% anual.
  -

Ecología
- Por tala indiscriminada sin políticas oficiales de reforestación se han perdido el 70% de los bosques.
- La introducción de semillas transgénicas se ha realizado sin cumplir los 3 requisitos del principio bioético de precaución:

- a) que no dañe la salud de las personas
- b) que no altere el equilibrio ambiental
- c) que no profundice las diferencias sociales

El ejemplo más representativo es el cultivo masivo de soja transgénica en varios países de Latinoamérica sin rotación de cultivos, lo que ocasiona daños irreparables:

a) el consumo casi exclusivo (más de una vez por semana) ocasiona en los niños anemia ferropénica e hipocalcemia al impedir la absorción de calcio.
b) empobrece al suelo de fertilizantes, debiendo usarse agroquímicos que son muy costosos y que favorecen el efecto invernadero. Por otra parte, los herbicidas que se utilizan, especialmente el glifosato (alergénico y potencialmente cancerígeno) está en manos de un monopolio transnacional. La naturaleza no es un

shopping y los seres vivos no estamos en las góndolas.
c) desaparición del pequeño productor con incremento de grandes corporaciones.

-El problema del agua: el acceso al agua pura es un derecho humano básico:

- 1,500 millones de personas en todo el mundo carecen de agua potable.
- El agua contaminada ocasiona 25 muertes por día.
- El 80% del agua potable está privatizada y la mitad en manos de 3 empresas.
- En Latinoamérica se encuentra la segunda reserva mundial de agua suficiente para abastecer a toda la población mundial durante 200 años. Es el acuífero "guaraní" que abarca una superficie de 1.200.000 Km^2 extendiéndose entre Brasil, Argentina, Paraguay y Uruguay, cuyo epicentro es la llamada "Triple Frontera"
- No es de extrañar que a 100 Km de esa "Triple Frontera", con la excusa de combatir el narcotráfico, están apostados regimientos de la "Task Force"
- Será porque para producir un litro de Coca Cola se necesitan 9 litros de agua?

Educación

- En América Latina el 30% es analfabeto y el 25% analfabeto funcional.
- Resulta demostrativo correlacionar la distribución de la riqueza y la educación:
    1. El 10% más rico tiene 12 años de educación
    2. El 10% más pobre tiene solamente 2 años

En Brasil demostraron la relación entre pobreza y educación, estudiando la incidencia de retardo del crecimiento en menores de 5 años en familias de igual situación de pobreza según los años de estudio del padre y la conclusión fue:

a) Con 10 años de estudio el retardo del crecimiento fue del 3,94%
b) Con 2 años de estudio el retardo fue del 19,4%.

Nutrición

- 55 millones de niños desnutridos con déficit intelectual casi irreversible:
    1. 10% de desnutrición aguda
    2. 20% de desnutrición crónica
    3. 30% de subalimentados
- En una de las regiones de mayor producción de alimentos para el resto del mundo, esto es inadmisible.

Salud

Los datos son más que elocuentes:

- Mortalidad infantil evitable: 100 casos por hora
    - Evitable con:
        - El 5% de la producción mundial de granos ó
        - El 4% del gasto mundial en armas
- Enfermedades endémicas controlables pero no controladas: Chagas, Dengue, Cólera, Parasitosis intestinal, etc
- Acceso restringido a la atención sanitaria
- Déficit en atención primaria de la salud, que se convierte en atención "primitiva" de la salud.
- Corrupción: gasto desproporcionado en tecnología más que en recursos humanos en salud. Dos causas:
    -Política: los recursos humanos no son "inaugurables"
    -Económica: en los recursos humanos no hay "retorno"

Distribución de la tierra cultivable

- El 40% está en manos del 7% de la población.
- Aumento de los latifundios improductivos a expensas de microproductores productivos.
- Inexistencia (o casi) de políticas de reforma agraria.

Investigación biomédica

- El 90% del presupuesto en investigación biomédica es para el 10% de patologías no prevalentes en la región y sí para el primer mundo.
- Aplicación del "doble standard": un standard moral para el mundo desarrollado que privilegia la autonomía, el consentimiento informado y el acceso a los mejores procedimientos comprobados y otro "standard moral" para el tercer mundo, donde la sumisión hace inexistente la autonomía limitando el cuidado a los escasos recursos disponibles.
- En estas condiciones el consentimiento informado se convierte en "convencimiento interesado".

La Bioética como solución

La Bioética no debe quedarse en un diagnóstico de situación, debe arbitrar también las soluciones.

De acuerdo a lo expuesto, queda claro que el problema no es la falta de recursos sino la distribución injusta de los mismos.

Esta injusticia tiene un hilo conductor: la discriminación, que los poderes hegemónicos quieren que sea "natural" y lo que es natural no se reflexiona, no se problematiza, y, en consecuencia, no se cuestiona.

La discriminación, en realidad, es una construcción social, producto de relaciones hegemónicas de poder con sentidos de orden moral y funciones de normalidad, disciplinamiento y estigmatización.

Por el contrario, el proyecto de "naturalizar" la discriminación tiende a legitimar las injusticias: "pobres hubo siempre" es el slogan de este proyecto.

Si se piensa que el problema, entonces, es moral, la solución de fondo estará dada aplicando los principios éticos en la distribución de los recursos:

1.- Universalidad

Toda persona por ser persona, Kantianamente, tiene dignidad y no precio, es sujeto y no objeto, es un fin en sí mismo y no un medio. La dignidad, basamento y fundamento de los derechos humanos consiste en la no instrumentalización de las personas, por más loables (aparentemente) que sean los objetivos, como es la excusa "cientificista" del doble standard

2.- Igualdad

En base a lo anterior todas las personas tienen el mismo derecho a ser tratadas en un pie de igualdad. En el caso de la salud, por ejemplo, es inaceptable la teoría de los "standard" mínimos y máximos. No puede haber una salud "VIP" y una salud "villera" (de los pobres), una salud para ricos y otra para pobres. La salud es una sola, hay salud o no hay salud.

3.- Equidad

Este principio señala que en la distribución de los recursos se debe dar algo menos al que de por sí tiene más para poder dar algo más al que de por sí tiene menos. No se trata de robar a los ricos para dar a los pobres, tipo "Robin Hood", pero tampoco el "Hood Robin" del neoliberalismo donde los que tienen menos terminan pagando (y enfermándose) más.

Si en esta distribución aparece alguna desigualdad, la única éticamente aceptable (siguiendo la Teoría de la Justicia de John Rawls) es aquella que beneficia a los más desposeídos y no a los poderosos.

En esta distribución debe evitarse cualquier "focalización" que políticamente tienda a crear un clientelismo cautivo. Asistencialismo sin justicia es humillación.

4.- Participación

La comunidad como sujeto colectivo que comparte en "común-unión" necesidades, valores y proyectos, debe participar necesaria y solidariamente en la toma de decisiones. De no ser así, simplemente es una depositaria pasiva de las decisiones de un grupo de mesiánicos, "es retornar a viejas propuestas funcionalistas y materialistas con funciones de control social y legitimación de la subalternidad"

5.-Solidaridad

Implementada en tres niveles:

a) Nivel macro: como estrategia política para una redistribución equitativa del ingreso. Los instrumentos idóneos son varios, por ejemplo, un sistema tributario que grave más la renta y la riqueza y menos la producción y el trabajo. Políticas de generación de empleos, de créditos para microemprendimientos, de promoción de la pequeña y mediana empresa, de reforma agraria que privilegie la producción y el trabajo de la tierra "castigando" los latifundios improductivos, invertir en el 3º sector, el sector social que es el que genera más puestos de trabajo: 300 empleos por cada millón de dólares invertidos. Esta lista no agota los instrumentos, es solo para ejemplificar las decisiones políticas.

b) Nivel meso, promocionando y protegiendo las redes sociales con las organizaciones elegidas y constituídas democráticamente, para superar lo reivindicativo y convertirse en el eje central de la transformación socio-cultural y económica. El poder político debe respetar los procesos de autogestión y autonomía de dichas organizaciones, evitando cualquier tipo de control ideológico o social.

c) Nivel micro, incorporando la solidaridad en nuestra cotidianeidad. Generar estrategias de oposición a las injusticias sociales desde los mismos sectores marginados sin copiar estructuras coercitivas del poder resistiendo a sus mecanismos de seducción, "se trata de no enamorarse del poder"

Hacer de la cotidianeidad una denuncia de las injusticias como primer paso a la justicia, una función "profética" además de confortar a los afligidos empezar a afligir a los confortados.

En el Comité de Etica del Hospital F.J. Muñíz hemos presentado la siguiente declaración: ”Es necesario construir una ETICA LATINOAMERICANA que luche activamente a favor del más débil y de las necesidades de la región, denunciando los abusos del egoísmo y del lucro desmedido disfrazados de “Globalización”. Que preserve y respete la dignidad de las personas y nuestras identidades culturales”

Lo importante no es saber…

Es tener el teléfono del que sabe.

Les Luthiers

REFERENCIAS:

- PNUD: tgh://www.undp.org. Informe 2003.
- The World Health Report 2000: Improving Performance World HealthOrganization.
- La Salud en las Américas. Informe OPS, 2002.
- El agua como un derecho humano. Boletín Temas de salud Asociación de Médicos
- Municipales de la Ciudad de BsAs. Nª 94, Diciembre 2003.
- Estado en construcción. Grupo de reflexión rural. Lewcowicz I, Editorial Tierra Verde, BsAs,2003.
- Transgénicos: Un destino tecnológico para América Latina. Pfeiffer María Luisa(edit.).Ediciones Suarez (Argentina) 2002.
- Eduardo Menéndez “Participación en salud”. Cuadernos Médico Sociales1998: 73: 5-22.Rosario. Argentina)
- Foucault M: “Las redes del poder”. Almagesto, BsAs, 2000

REVISTA DE REVISTAS

Cephalosporin resistant gonococci.

Livermore D.

ARMRL Newsletter Londres. 2011; 27:1

Ex director del Centro de Detección de Resistencia a Antibacterianos en UK. Profesor de Microbiología Médica Universidad de East Anglia, UK

Hace varios años que en ARMRL vigilan cuidadosamente la sensibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) a diferentes antibacterianos (ATB) ya que progresivamente fueron adquiriendo resistencia a sulfonamidas en la década del 40, a bajo nivel a penicilina en los ´50 y alto nivel a penicilina en los ´ 70. Posteriormente a partir de los ´90 comenzaron a aparecer cepas con resistencia a las fluoroquinolonas.Las cafalosporinas de 3ª generación como cetriaxona, fueron entonces recomendadas.

La consecuencia de la resistencia a ciprofloxacina ha sido un cambio en la sensibilidad a cefalosporinas. En UK las C3G en 2001 representaban el 5% de las prescripciones para gonorrea, pero en 2007 alcanzaron el 87%. Este "cephalosporin creep" fue menos marcado pero más convincente que el "vancomycin creep" en SAMR. En 2006 no existían aislados con CIM >0.06 mg/l a ceftriaxona en UK mientras que en 2009 el 12% de aislados de gonococos presentaban CIM de 0,12 a 0,15 mg/l rango en el cual, los parámetros FC/FD predicen fallo terapéutico y de hecho se comunicaron fracasos clínicos con C3G. Probablemente estos fracasos no fueron mayores porque con frecuencia, se empleó concurrentemente azitromicina para cubrir la posible co-participación de una infección por *Chlamydia trachomatis.* Azitromicina tiene actividad antigonocóccica si bien existen aislados con resistencia de alto nivel. En base a todo ello, el Comité Británico (BASHH) dio recomendaciones en 2011 de utilizar una dosis de 500 mg de ceftriaxona unida a 1 g de aiztromicina p.o. Debe recordarse que los gonococos permanecen sensibles a espectinomicina, pero este ATB no es efectivo en infecciones faríngeas, cada vez más frecuentes y en esos casos debe considerarse ertapenem (CIM 0.06 mg/l) o piperacilina-tazobactam (CIM 0,25 mg/L). Entre los βlactámicos, ertapenem posiblemente tiene el mayor potencial para esta patología, tanto en ETS femeninas como masculinas debido a su larga vida media y formulación intramuscular (si bien no aprobada por FDA en EEUU de NA). Es, sin embargo, posible a juicio de Livermore que el uso de ertapenem determine a la larga la emergencia de resistencia. Es necesario continuar con la búsqueda de fármacos antigonocóccicos y en el interín deberían incrementarse los estudios multicéntricos evaluando la eficiencia de ertapenem y piperacilina-tazobactam.

Comentario

Lo ocurrido con gonococos ratifica lo previamente acontecido con cefalosporinas en enterobacterias productoras de BLEE donde el grupo de trabajo de uno de nosotros dirigido por Víctor Yu y David Paterson [1,2]demostró que el sobreempleo de fuoroquinolonas produjo la selección de las BLEE especialmente en infecciones por *Klebsiella* spp.

1.Paterson DL.,Ko WC, Van Gottberg A., Mohapatra S., Casellas JM., Goossens H. y cols. . Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (1) 31-7.

2. Paterson DL. , Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H. y cols. Intternational prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern. Med* 2004; 140 (1): 26-32.

J.M.Casellas - A.E.Farinati

Actividad antibacteriana de ceftobiprole frente a patógenos gram positivos y gram negativos. Resultados del estudio INVITA-A-CEFTO de Brasil.

Cereda RF, Azevedo HD, Giardello R, Xavier DR, Gales AC. **Janssen-Cilag Brasil.*Braz J Infect Dis*. 2011; 15:339-346.**

Ceftobiprole (CFB) es una nueva cefalosporina pirrolidin substituida que se expende como prodroga medocaril, este éster libera CFB rápidamente por la acción de las esterasas plasmáticas. Se destaca por su afinidad sobre PBP2a de *Staphylococcus aureus* (SAMR) lo que le confiere actividad sobre estos aislados que son resistentes a todos los demás βlactámicos.

Los autores reclutaron 336 aislados de pacientes hospitalizados entre febrero 2008 y agosto 2009. A cada hospital se le solicitó el envío de 100 aislados responsables de bacteremias, de infecciones respiratorias bajas y de piel y partes blandas. La identificación se confirmó en un laboratorio central donde se efectuó la determinación de la sensibilidad antibacteriana por el método de microdilución sugerido por CLSI. Se interpretó la sensibilidad a antibacterianos (ATB) de acuerdo a CLSI M100-S21 (2011).

Entre los 336 aislados de patógenos, 255 (75.9%) correspondieron a bacilos gram negativos y sólo 81 (24.1%) a cocos gram positivos. La CIM_{50} de CFB para los SAMR resultó dos veces más elevada que la correspondiente para *S. aureus* meticilino sensibles, considerando un punto de corte de 4 mg/l para CFB (correspondiente a dosis de 500 mg iv cada 12 h). CFB inhibió el 100% de los aislados ensayados. Frente a *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. la CIM_{50} de CFB fue de 6 mg/l para ambas especies. Frente a *Acinetobacter* spp. y*P. aeruginosa* las polimixinas fueron los ATB más potentes. En general, los resultados del estudio mostraron potente actividad frente a SAMR y *Enterococcus faecalis* (pero no frente a *E.faecium*). Los autores concluyen que frente a enterobacterias CFB es comparable a cefepima o ceftazidima.

Comentario

Este es el primer reporte que hemos encontrado en la literatura acerca de los estudios efectuados con CFB en Latinoamérica.

Lamentamos no haber tenido acceso al producto para estudios clínicos o bacteriológicos, pero nuestro comentario es resaltar la importancia de haber logrado, junto a ceftarolina, una cefalosporina afín a PBP2a, con lo que termina el concepto de que "no hay βlactámicos efectivos sobre estafilococos meticilino resistentes". Sin embargo, la actividad de CFB no parece superar a las cefalosporinas de 3ª o 4ª generación en su resistencia a βlactamasas de espectro extendido (BLEE) y menos aún a carbapenemasas, cada vez más extendidas en enterobacterias en Latinoamérica, como las Kpc. Varios estudios realizados en otros continentes han demostrado que CFB tiene limitada actividad frente a aislados de *E.coli* y *Klebsiella* spp. productores de BLEE. [1,2]

De tal modo, este estudio, así como la promoción industrial, podrían orientar el uso de CFB como ATB de "amplio espectro" en infecciones graves, lo que no resultaría cierto y además se corre el riesgo de que su empleo promueva mayor selección de BLEE o carbapenemasas, amén de que no actúa correctamente sobre *A.baumannii*, el temido patógeno en América Latina.

En consecuencia, creemos que CFB es un ATB bienvenido pero, debe acumularse cuidadosa experiencia clínica e incluir un numero representativo de aislados con BLEE que tienen mayor frecuencia en determinados países latinoamericanos (CTX-M-2 en el Cono Sur) antes de introducirlo como solución de alto costo frente a otras posibilidades de cobertura como por ej. fosfomicina.

1. Bazán JA, Martin SI y Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline and cefepime. *Med. Clin. N. Am.*2011; 95:747-750.

2.Lascols C, Legrand P, Mérens A, Leclercq R, Muller-Serieys C,Drugeon HB y cols. In vitro antibacterial activity of ceftobiprole against clinical isolates from French teaching hospitals: proposition of zone diameter breakpoints.*Int J Antimicrob Agents* 2011; 37:235-239.

J.M.Casellas

PRÓXIMOS CONGRESOS

SETIEMBRE

21-23 de Setiembre 2011
Brucelosis 2011
UCA, San Agustín Room. Bs As, Argentina
www.aam.org.ar/brucellosis2011

26-29 de Setiembre 2011
X Congreso Argentino de Virología
3º Simposio de Virología Clínica
Organiza SAV. www.aam.org.ar

NOVIEMBRE

09 de Noviembre
1° Simposio Brasileiro de Pediatría Hospitalaria
AMRIGS
Porto Alegre, Brasil

16-19 de Noviembre 2011
7th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID)
Melbourne, Australia
www.kenes.com

¡Tomar nota!
Abril 2013
XVI Congreso Panamericano de Infectología.
Santiago, Chile
www.apinfectologia.org

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