

Microbiología: lo esencial y lo práctico

Jorge Tulio Rodríguez
David Prado Cohrs



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Microbiología: lo esencial y lo práctico



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

® Organización Panamericana de la Salud

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio –electrónico, mecánico, fotocopador, registrador, etcétera– sin permiso previo por escrito de la Organización Panamericana de la Salud.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos.

Este libro está especialmente destinado a los estudiantes, trabajadores y profesionales de salud en América Latina. Se distribuye a través del Programa Ampliado de Libros de Texto y Materiales del Instrucción (PALTEX) de la Organización Panamericana de la Salud, organismo internacional constituido por los países de las Américas para la promoción de la salud de sus habitantes, y de la Fundación Panamericana de la Salud y Educación. Se deja constancia de que este programa está siendo ejecutado con la cooperación financiera del Banco Interamericano de Desarrollo.

Microbiología: lo esencial y lo práctico

1a. Edición

*Jorge Tulio Rodríguez
David Prado Cohrs
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala*

Autores

Dr. L. Arturo Batres
*División de Gastroenterología Pediátrica
Children's Hospital of the King's Daughter's
Norfolk, Virginia, USA*

Dr. Ricardo A. Blanco, MPH, Dr. PH.
*Facultad de Medicina
Universidad Francisco Marroquín, Guatemala*

Dr. E. Stephen Buescher
*Professor of Pediatrics
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia
USA*

Dra. Miriam Calvari
*Médico Pediatra
Centro de desarrollo de proyectos avanzados, Córdoba, Argentina*

Dr. Javier Calzada
Hospital de Basurto, Bilbao, España

Dra. Iris L. Cazali
*Hospital Roosevelt
Guatemala*

Dra. Ana Ceballos
*Pediatra Infectóloga
Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados
Córdoba. Argentina*

Dr. Thomas G. Cleary
*University of Texas - Houston Medical School,
Houston, EEUU*

Dr. Gherson Cukier
*Neumólogo Pediatra
Director Medico
Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía, David-Panamá*

Dr. Javier de Aristegui
Hospital de Basurto, Bilbao, España

Dra. Irma Virginia Díaz Jiménez.
*Servicio de Infectología
Instituto Nacional de Pediatría México*

Dr. Leire García Sarriguarte
Hospital de Basurto, Bilbao, España

Dra. Elisa Garrote
Hospital de Basurto, Bilbao, España

Dra. Verónica Alicia Gómez Hernández
*Infectóloga Pediátrica
Departamento de Neonatos
Hospital de Ginecoobstetricia
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Guatemala*

Dr. Napoleón González Saldaña.
Servicio de Infectología
Instituto Nacional de Pediatría México

Dra. Gabriela Graña
Pediatra
Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados
Córdoba. Argentina

Dr. Carlos F. Grazioso
Hospital General San Juan de Dios, Enfermedades Infecciosas,
Departamento de Pediatría, Guatemala, Guatemala

Dina Kolton
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Dr. Pío López López,
Pediatra Infectólogo
Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia

Katia Luna Reichert
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Dr. Hugo Marroquín
Neumólogo Pediatra
Hospital General San Juan de Dios
Guatemala Centro América

Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro
Jefe de Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala

Dra. Flor M. Muñoz
Assistant Professor of Pediatrics,
Molecular Virology and Microbiology
Baylor College of Medicine, Houston, TX

Dr. Javier Nieto Guevara
Hospital del Niño, Panamá

Dra. Theresa J. Ochoa
University of Texas - Houston Medical School, Houston, USA

Dr. Luis F. Pérez Martini
Neumólogo pediatra
Hospital Nuestra Señora del Pilar
Guatemala

David Alejandro Prado R
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Guatemala

Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Dr. Claudio A. Ramírez Rodríguez, F.A.C.P.
*Jefe, Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala*

Dra. Joseba I. Rementería
Hospital de Basurto, Bilbao, España

Dr. Adib F. Rodríguez Solares
*Grupo Pediátrico
Guatemala, Guatemala*

Dr. Jorge T Rodríguez
*Facultad de Medicina y
Escuela de Nutrición Clínica
UFM. Guatemala*

Dra. E Michelle Rojas A
*Medicina Interna, Infectología
Hospital Juan José Arévalo Bermejo, Guatemala*

Dr. Xavier Saéz-Llorens
Hospital del Niño, Panamá

Dra. Georgina Salmerón
*Servicio de Infectología
Instituto Nacional de Pediatría México*

Karen Schlosser
*Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala*

Dr. Aníbal Sosa
*Director, Programa Internacional
Alliance for the Prudent Use of Antibiotics
Boston, Massachusetts, EEUU*

Dra. Mónica Soto Midena
*Pediatra
Hospital Nuestra Señora del Pilar
Guatemala*

Dr. Estuardo Tercero Muxi
*Cátedra de Farmacología Clínica
Universidad de San Carlos de Guatemala
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán
México*

Dr. Marcelo Tregnaghi
*Pediatra
Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados
Córdoba. Argentina*

Dr. Miguel Tregnaghi
*Pediatra Infectólogo
Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados, Córdoba, Argentina*

Dr. Pablo Tregnaghi
*Pediatra Infectólogo
Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados, Córdoba, Argentina*

Dr. Jaime A. Tschen
Profesor Asociado
Universidades de Texas en Houston y Baylor College of Medicine
Departamentos de Dermatología.
Estados Unidos de Norte América

Tamara Velásquez Porta
Química Bióloga
Universidad de San Carlos de Guatemala
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Dr. José Ussher
Pediatra Gastroenterólogo
Centro de desarrollo de proyectos avanzados, Córdoba, Argentina

Dra. Paula Vanadía
Médico Pediatra
Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados, Córdoba, Argentina

Introducción

Su nombre era Fleming y era un pobre granjero escocés. Un día mientras trabajaba, escuchó los gritos de un niño aterrorizado que, con el lodo hasta la cintura, se hundía inevitablemente en un pantano. Fleming lo salvó de lo que hubiera sido una muerte segura. Al día siguiente, el noble padre del niño llegó para agradecerle y mientras lo hacía, el hijo del granjero los acompañaba de pie al lado de su padre. Dado que el granjero no quiso aceptar ningún pago, el noble le hizo una propuesta: le pidió que le permitiera dar a su hijo la misma educación que le daría al propio. Si el niño estaba hecho de la misma madera del padre, sin duda alguna haría sentir orgullosos a ambos.

Así lo hicieron y con el tiempo, el hijo del granjero se graduó de la Escuela de Medicina del Hospital Santa María en Londres. El mundo luego lo conoció como Sir Alexander Fleming, el descubridor de la penicilina.

Los años pasaron y el hijo del noble cayó enfermo con una neumonía. ¿Qué lo salvó esta vez? La penicilina. ¿El nombre del noble? Lord Randolph Churchill. ¿El nombre de su hijo? Sir Winston Churchill.

Lo que va, regresa. La vida de uno de los científicos más grandes de la microbiología y la vida de uno de los más grandes líderes que el planeta ha tenido, están escritas en este extraño mundo de retribuciones.

De eso se trata este manual. Es tiempo de retribuciones. Es tiempo de devolver lo que hemos recibido. Muchos de los que participamos en este texto nos hemos beneficiado del trabajo de tantos maestros que, desinteresadamente, se esforzaron por hacernos crecer y creer en nuestra profesión. Hace unos días, un amigo expresaba su incompreensión ante nuestro trabajo. “¿Tantos meses de trabajo? Eso está bien para médicos jóvenes que necesitan darse a conocer en el mundo académico, no para ustedes que están tan bien establecidos”. Le explicamos que era lo contrario. Este era el momento para retomar la enseñanza, la academia, los principios... Es el momento de estar vivo, de producir, de sentirse orgulloso con lo que se hace porque lo que se hace es congruente con lo que se siente. Es la satisfacción de encarar una meta y alcanzarla.

Muchas gracias a tantos distinguidos profesores y profesoras que, con el mismo espíritu, colaboraron con el contenido. Muchas gracias también a nuestros patrocinadores. Tanto unos como los otros creyeron en lo que hacíamos.

Los autores.

Guatemala, Enero 2005.

Indice

SECCIÓN I

Bacterias y enfermedades bacterianas

1. Cocos piógenos gram positivos

a. Infecciones por *Staphylococcus aureus*

Napoleón González Saldaña,

Irma Virginia Díaz Jiménez..... 15

b. Infecciones por *Streptococo* del grupo A

Miguel W. Tregnaghi, Jorge Pablo Tregnaghi,

Paula Vanadia 18

c. Infecciones por *Streptococo* del grupo B

David Prado Cohrs, Dina Kolton..... 22

d. Infecciones neumocóccicas

Pío López López..... 26

e. Infecciones por *Enterococcus*

Aníbal Sosa 32

2. Bacilos gram positivos formadores de esporas

a. *Clostridium botulinum*

David Prado Cohrs 34

b. *Clostridium difficile*

Joseba I Rementería, Javier de Arístegui 36

c. Tétanos

David Prado Cohrs, Dina Kolton..... 40

d. Infecciones por *Bacillus cereus*

David Alejandro Prado R, David Prado Cohrs..... 43

3. Bacilos grampositivos no formadores de esporas

a. Difteria

Karen Schlosser, David Prado Cohrs..... 45

4. Bacterias entéricas

a. *Helicobacter pylori*

Jorge Tulio Rodríguez 47

b. *Campylobacter*

L. Arturo Batres 52

c. Diarrea producida por *E. coli*

Theresa J. Ochoa, Thomas G. Cleary..... 54

d. *Salmonella*

Iris L. Cazali..... 57

e. *Shigella*

Theresa J. Ochoa, Thomas G. Cleary..... 60

f. *Yersinia*

L. Arturo Batres 62

g. *Vibrio cholerae*

Jorge Tulio Rodríguez 64

5. Pseudomonas	
a. <i>Pseudomona aeruginosa</i>	
E. Michelle Rojas A.....	67
6. Bacterias piógenas gram negativas	
a. <i>Neisseria</i>	
Estuardo Tercero.....	69
b. <i>Moraxella catarrhalis</i>	
Hugo Marroquín.....	73
c. <i>Haemophilus influenzae</i>	
Napoleón González Saldaña, Georgina Salmerón	75
d. <i>Bordetella pertussis</i>	
Mónica Soto, David Prado Cohrs	77
7. Bacterias similares a hongos	
a. <i>Actinomyces</i>	
E. Stephen Buescher.....	80
8. Bacterias zoonóticas	
a. Brucelosis	
David Prado Cohrs, Karen Schlosser.....	82
b. <i>Pasteurella multocida</i>	
David Prado Cohrs	84
9. Micoplasmas	
a. <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Gherson Cukier	86
10. Clamidias	
a. <i>Chlamydia pneumoniae</i>	
Gherson Cukier	89
b. <i>Chlamydia trachomatis</i>	
Javier Neto Guevara, Xavier Saéz-Llorens.....	91
c. <i>Chlamydia psitacci</i>	
Luis F. Pérez Martini.....	94
11. Espiroquetas	
a. <i>Treponema pallidum</i>	
Verónica Alicia, Gómez Hernández.....	96
b. Leptospirosis	
Carlos F. Grazioso.....	100
SECCIÓN II	
Enfermedades virales	
1. Virus ADN	
a. Adenovirus	
Flor M. Muñoz.....	103
b. Herpes simplex	
Flor M. Muñoz.....	105

c. Varicela-zoster <i>David Prado Cohrs</i>	110
d. Citomegalovirus <i>Verónica Alicia Gómez</i>	113
e. Virus de Epstein-Barr <i>David Prado Cohrs</i>	115
f. Molusco contagioso <i>Jaime A. Tschen</i>	116
2. Virus ARN	
a. Polio <i>David Prado Cohrs</i>	118
b. Enterovirus diferentes de polio <i>Flor M. Muñoz</i>	120
c. Sarampión <i>Ricardo Blanco</i>	122
d. Rubéola <i>Ana Ceballos, Gabriela Graña, Marcelo Tregnaghi</i>	125
e. Parotiditis <i>Ana Ceballos, Gabriela Graña, Marcelo Tregnaghi</i>	129
f. Influenza <i>David Prado Cohrs</i>	132
g. Rotavirus <i>David Prado Cohrs</i>	135
h. Dengue <i>José Brea</i>	137
i. Rabia <i>David Prado Cohrs</i>	139
3. Virus inmunosupresores	
a. Virus de inmunodeficiencia humana en niños <i>Pío López López</i>	141
4. Hepatitis viral	
a. Hepatitis A <i>José Ussher, Miriam Calvari</i>	148
b. Hepatitis B <i>David Prado Cohrs</i>	153
c. Hepatitis C <i>Carlos R. Mejía V</i>	155
d. Hepatitis D <i>David Prado Cohrs</i>	157
e. Hepatitis E <i>David Prado Cohrs</i>	159

f. Hepatitis G	
<i>David Prado Cohrs</i>	160

SECCIÓN III
Enfermedades fúngicas

1. Micosis profundas

a. <i>Aspergillus</i>	
<i>E. Stephen Buescher</i>	163
b. <i>Candida</i>	
<i>Iris L. Cazali</i>	165
c. <i>Cryptococcus</i>	
<i>Elisa Garrote, Javier de Aristegui</i>	170
d. <i>Histoplasma</i>	
<i>Carlos F. Grazioso</i>	174
e. Coccidioidomycosis	
<i>Carlos F. Grazioso</i>	176

SECCIÓN IV
Enfermedades parasitarias

1. Protozoarios parásitos

a. Entamoeba histolytica	
<i>Katia Luna Reichert, David Prado Cohrs</i>	179
b. <i>Giardia lamblia</i>	
<i>Javier Calzada, Javier de Aristegui</i>	181
c. <i>Plasmodium</i>	
<i>Leire García Sarriguarte</i>	184
d. <i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Katia Luna Reichert, David Prado Cohrs</i>	187

SECCIÓN V
Recomendaciones en el uso de antimicrobianos

1. Recomendaciones para el uso práctico de antibióticos en niños con infecciones del tracto respiratorio	
<i>Adib F. Rodríguez</i>	191
2. Recomendaciones prácticas para el uso de antivirales	
<i>Anibal Sosa</i>	195
3. Recomendaciones prácticas para el uso de antiparasitarios	
<i>David Prado Cohrs</i>	199

SECCIÓN VI
Prevención de infecciones en el trabajador de salud

1. Enfermedades inmunoprevenibles en trabajadores de salud	
<i>Miguel Tregnaghi, Pablo Tregnaghi, Paula Vanadía</i>	203
2. Riesgo ocupacional en el trabajador de salud	
<i>Claudio Ramírez</i>	208

SECCIÓN VII:
Manual de laboratorio de microbiología médica
Tamara Velásquez Porta

Uso del microscopio	218
Manejo aséptico de los microorganismos	219
Tinciones en microbiología	222
Técnicas de cultivo	227
Identificación bacteriana	230
Pruebas de susceptibilidad antibiótica	234
Diagnóstico e identificación viral	235
Diagnóstico e identificación de hongos y levaduras	239
Diagnóstico e identificación de parásitos	241
Tablas de antibiograma	246
Hoja de dibujos	247
Lecturas recomendadas	248

SECCIÓN I

Bacterias y enfermedades bacterianas



Estafilococo aureus

Dr. Napoleón González Saldaña.
Dra. Irma Virginia Díaz Jiménez.
*Servicio de Infectología
Instituto Nacional de Pediatría México.*

Generalidades

El estafilococo es uno de los microorganismos que producen con frecuencia infecciones en la comunidad así como intrahospitalarias. Es importante mencionar que a pesar del desarrollo de nuevos antibióticos, las infecciones por este microorganismo persisten debido a la resistencia que ha desarrollado en los últimos años.

Etiología

En un frotis con tinción de gram se observan como cocos gram positivos que tienden a agruparse en tétradas. Crecen adecuadamente en agar sangre y agar chocolate a una temperatura de 37°C. Al organismo cultivado, se puede realizar la prueba de catalasa dando un resultado positivo. Esta prueba consiste en la colocación en un portaobjetos de una gota de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) sobre la que se coloca con un palillo de madera parte de la colonia que se tiene en estudio; si se observa burbujear la muestra es catalasa positiva lo cual indica la presencia de dicha enzima permitiendo la liberación de O_2 . Este hallazgo es característico de los estafilococos. Otra prueba importante es la coagulasa, la cual permite la transformación de fibrinógeno a fibrina permitiendo observar la coagulación del plasma. Se describen dos tipos: a) coagulasa rápida en la cual se va a identificar el factor agregante, ésta se realiza en una laminilla colocando plasma sobre la que se aplica la bacteria en estudio y se observa si coagula al plasma, si esto ocurre se considera la prueba positiva y b) coagulasa libre la cual se realiza con 1cc de plasma donde se coloca la bacteria en estudio, dejándose a 37° C para observar en 6 horas la presencia de coágulo. Los estafilococos característicamente son coagulasa positivos.

El estafilococo aureus puede causar infecciones por dos mecanismos: 1) invasión directa de tejidos, 2) producción de toxinas. Posee varias enzimas y toxinas cuya función es la de convertir el tejido del huésped en nutrientes para el crecimiento bacteriano así como ayudar a la bacteria para la invasión del huésped. Existen diferentes enzimas. La hialuronidasa: hidroliza el ácido hialurónico o mucopolisacáridos presentes en la matriz acelular del tejido conectivo, favoreciendo así la difusión de la bacteria en los tejidos. La estafilocinasa es una fibrolisina que activa al plasminogeno, lo transforma en plasmina y ésta actúa sobre la fibrina, rompiendo sus enlaces peptídicos y produciendo lisis. El estafilococo aureus produce 5 toxinas citolíticas que causan daño a las membranas (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina Pantón Valenine (VP); algunas pueden producir toxinas exfoliativas (A y B), toxina 1 del síndrome de choque tóxico, enterotoxinas (A, B, C, D, E, G, H e I). Además de los factores del agente infeccioso se encuentran como predisponentes, la pérdida de continuidad en la piel y membranas mucosas del huésped que son una barrera de defensa importante. Posterior al establecimiento de la infección, se inicia una respuesta de polimorfocitos, la cual es esencial para controlar la infección y depurar al estafilococo; encontrándose alterada en enfermedades como el síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de hiper IgE.

Manifestaciones

El estafilococo aureus es el agente causal de una serie de manifestaciones clínicas.

Furúnculo: La infección se puede encontrar en el folículo piloso (foliculitis), glándula sebácea o glándula sudorípara (hidroadenitis), se presentan por el bloqueo del conducto de la glándula y lo espeso de su contenido, lo cual predispone a la infección. La evolución de la infección es generalmente benigna, no requiere de un tratamiento específico y se resuelve al drenar el pus.

Celulitis: Infección de tejidos blandos, no localizada, puede ser extensa y rápidamente progresiva. La supuración se presenta en forma tardía y puede evitarse al dar un tratamiento temprano.

Linfadenitis: La adenitis cervical en niños y lactantes tiene como agente etiológico frecuente al estafilococo aureus, por lo que es importante iniciar un tratamiento empírico temprano, ya que, aunque por lo general la infección permanece localizada a los ganglios, existen algunos casos reportados de desarrollo de neumonía y bacteremia estafilocócica.

Orfialitis: Esta infección se presenta en los recién nacidos y puede ser el sitio de partida para desarrollar sepsis si no se da tratamiento a tiempo. Se manifiesta con presencia de eritema en la circunferencia del cordón, con presencia de material fétido, purulento.

Celulitis periorbitaria y orbitaria: La preseptal es la que se relaciona con el estafilococo aureus ya que generalmente existe un antecedente de traumatismo o picadura de insecto lo que ocasiona una pérdida de continuidad de la piel. La enfermedad puede evolucionar hasta ocasionar una celulitis orbitaria. En la celulitis post septal se debe de considerar, además de *S. aureus*, a otros agentes infecciosos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificables.

Bacteremia: es una infección severa ya que se puede desarrollar sepsis por este agente, presentando choque séptico, coagulación intravascular diseminada y muerte.

Neumonía: no existe edad de presentación de neumonía por estafilococo, pero deberá de considerarse una infección grave ya que se relaciona con neumonías complicadas con derrame pleural principalmente en la edad pediátrica. Se ha descrito algunos factores predisponentes como son estancia intrahospitalaria, enfermedad crónica pulmonar, tratamiento antibiótico previo, infecciones virales como sarampión, influenza y adenovirus. Las manifestaciones clínicas son los mismas que en una neumonía bacteriana pero generalmente el paciente tiene aspecto tóxico. En la radiografía de tórax puede encontrarse derrame pleural, empiema, neumatoceles, neumotórax. El diagnóstico se realiza por medio del aislamiento del agente en hemocultivo (4-6%), o líquido pleural.

Artritis séptica: el estafilococo aureus es la principal causa de artritis séptica en niños de 2 meses a 4 años, ya que en el neonato se encuentran involucradas algunas enterobacterias. Las articulaciones más afectadas son cadera, rodilla, codo y hombro hasta en el 90% de los casos. El diagnóstico es clínico, ya que el paciente presenta incapacidad para el movimiento tanto pasivo como activo así como dolor en la articulación afectada, y puede presentar cambios locales como son aumento de volumen, incremento de temperatura, cambios de coloración. Se pueden realizar rayos X observando el aumento en el espacio de la articulación así como ultrasonido que permite cuantificar el líquido. Esta es una de las urgencias infectológicas, dada la cercanía con el cartilago de crecimiento, pudiendo dejar como secuelas necrosis en éste. Los hemocultivos en esta patología son positivos en un 50% de los casos.

Intoxicación alimentaria: resulta de la ingestión de una o más enterotoxinas preformadas en el alimento y que ha sido previamente contaminado por *S. aureus*. El período de incubación es de 30 minutos a 8 horas, generalmente de 2 a 4 horas, manifestándose como vómito dentro de las primeras 6 horas después de ingerir el alimento contaminado, puede acompañarse de diarrea. Teniendo una duración de 1 a 2 días, requiriendo de medidas de sostén, no se encuentra indicado dar tratamiento antibiótico.

Síndrome de piel escaldada: esta infección se presenta en neonatos y lactantes, producida por las toxinas A y B del estafilococo aureus. El cuadro clínico varía desde ampollas localizadas hasta una descamación severa que puede afectar el 90% de la superficie del paciente. Tiene un período de incubación de 1 a 10 días.

Síndrome de choque tóxico: Las exotoxinas del estafilococo aureus funcionan como super antígenos siendo estas moléculas capaces de activar un gran número de células T, aproximadamente un 20% de todas las células T en una sola ocasión, con lo que se obtiene una producción masiva de citoquinas. Los pacientes presentan clínicamente fiebre mayor de 38°C, hipotensión, manifestaciones en piel (eritrodermia involucra piel y mucosas), pudiendo evolucionar a un involucro multiorgánico. El aislamiento del estafilococo aureus de sangre se encuentra en un 5%.

Epidemiología

Es importante mencionar que el estafilococo aureus además de producir infecciones puede colonizar la piel y las mucosas en los adultos y niños sanos en un 30-50%, encontrándose reportados en niños con trastornos descamativos de piel o quemaduras y en personas que frecuentemente usan agujas (diabetes mellitus, hemodiálisis, uso de drogas). El período de incubación para el estafilococo aureus es variable, encontrándose como fuentes de infección: contacto con personas infectadas, contacto con portadores asintomáticos, contacto con fómites contaminados y por vía aérea, reportando en los hospitales como portadores al personal médico y de enfermería. Otra causa es la falta de adherencia a las prácticas para el control de infecciones nosocomiales (lavado de manos, uso de batas, guantes).

Prueba diagnósticas

- 1) Tinción de Gram: donde se pueden observar cocos en tétradas.
- 2) Cultivo: los medios de cultivo que favorecen el crecimiento de los cocos son agar sangre de carnero, agar chocolate (sólidos) así como el caldo de tioglicolato (líquido), presentándose crecimiento generalmente a las 18-24 horas de incubación a una temperatura de 37°C. En agar sangre es característica la presencia de hemólisis. Algunos estafilococos aureus presentan beta hemólisis así como el pigmento amarillo característico. Generalmente el aislamiento de un líquido estéril es definitivo. En hemocultivo no deberá de considerarse como contaminación.
- 3) Pruebas presuntivas: catalasa y coagulasa (puede ser coagulasa rápida en laminilla y coagulasa en tubo)
- 4) Utilización de discos de bacitracina (0.04 microgramos) y de furazolidona (100 microgramos); los estafilococos son bacitracina resistentes y furazolidona sensibles.
- 5) Prueba de microdasas que detecta la presencia de citocromo C siendo negativa en el estafilococo aureus pero positiva en micrococo luteus.
- 6) Pruebas para identificación y sensibilidad como son equipos de VITEK y Microscan, no siendo tan confiables como para enterobacterias.

Tratamiento

Las infecciones ocasionadas por estafilococo aureus como las bacteremias tienen una alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento por lo tanto deberá de ser rápido y agresivo, por lo que a su inicio deberá ser intravenoso. Si se encuentra algún sitio con formación de un absceso, este deberá drenarse o retirar el catéter o la prótesis con la que se relacione el evento. Siempre que se documente una bacteremia por este agente deberá descartarse la presencia de endocarditis ya que este agente tiene un especial tropismo por las células endoteliales. Existen varios antibióticos antiestafilocócicos como son:

- Los beta lactámicos: son la regla de oro para el tratamiento de infecciones estafilocócicas. Las penicilinas semisintéticas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina) son bactericidas y bien toleradas con un alto índice de éxito terapéutico siempre y cuando se trate de un meticilino sensible. Existen sólo algunas razones en las que no se usarían de primera elección como son: a) sospecha de estafilococo meticilino resistente; b) historia clínica con anafilaxia a betalactámicos
- Cefalosporinas: las cefalosporinas de primera generación tienen una acción contra el estafilococo aureus mayor que las otras generaciones. Las cefalosporinas de tercera cuarta generación no tienen adecuada cobertura para estafilococo por lo que deberán usarse en conjunto con otro antibiótico para este agente.
- Otros beta lactámicos: los beta lactámicos más un inhibidor de beta lactamasas (ampicilina-sulbactam, amoxicilina más clavulanato, ticarcilina clavulanato, piperazilina tazobactam), y meropenem son antibióticos activos contra estafilococo aureus meticilino sensible, pero no tienen ventaja en la cobertura en comparación con penicilinas estafilocócicas.
- Vancomicina: inhiben la formación de la pared bacteriana en un paso diferente al de los beta lactámicos lo cual explica su utilidad en los estafilococos meticilino resistentes. Debe tener indicaciones especiales ya que el sobreuso de éste puede ocasionar la emergencia de cepas resistentes a vancomicina.
- Clindamicina: forma parte del grupo de las estreptograminas, su mecanismo de acción consiste al unirse a las subunidad 50s y bloquear la síntesis protéica y sería un antibiótico alternativo. Se ha reportado resistencia inducible a clindamicina, tanto en cepas meticilino sensibles como en meticilino resistentes.

Lecturas recomendadas

1. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for panton – Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients, *Lancet* 2002;359:753-759.
2. Parsonnet, J. Mediators in the pathogenesis of toxic shock syndrome: overview. *Rev. Infect. Dis.* 1989;11Suppl 1: S 263
3. Kluytamans J, Van Belkum, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:505
4. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, et al. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1257-1260.

Estreptococo del grupo A



Dr. Miguel W. Tregnaghi

Dr. Jorge Pablo Tregnaghi

Pediatras Infectólogos

Dra. Paula Vanadia

Médico Pediatra

Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados, Córdoba, Argentina

Generalidades

Los estreptococos beta hemolíticos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) son bacterias Gram (+), esféricas u ovoides, que crecen en cadenas de diferentes tamaños, inmóviles, no esporuladas. Se encuentran a menudo en garganta y piel, capaces de producir numerosos cuadros clínicos de severidad variable. Los que se observan con mayor frecuencia son faringo-amigdalitis, impétigo y celulitis; más raramente fascitis, bacteriemias y choque tóxico; pueden presentar complicaciones supuradas (otitis media aguda, sinusitis, mastoiditis, neumonía, adenitis supurada, flemón peri amigdalino, sepsis, artritis séptica, osteomielitis, etc.) y no supuradas (fiebre reumática y glomérulo nefritis aguda).

El diagnóstico generalmente es clínico, pero requiere confirmación de laboratorio mediante pruebas de detección rápida de antígenos o aislamiento mediante cultivo.

Etiología

Tiene una estructura celular compleja. Presenta en su superficie una cápsula de ácido hialurónico, con actividad antifagocítica y fuera de la pared presenta fimbrias de ácido lipoteicoico (ocultas por el ácido hialurónico) que tienen un papel preponderante en la adherencia a los receptores de las células epiteliales. La pared celular está conformada por proteínas y carbohidratos. Las principales proteínas son las M, T, R y el factor opacificador del suero (ROS). La proteína M es el principal factor de virulencia. Ella también permite la serotipificación, en alrededor de 80 diferentes serotipos. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína M son protectores de la infección posterior causada por el mismo serotipo. Las otras proteínas son útiles como marcadores epidemiológicos, pero aún no se conocen bien otras funciones.

Otro de los componentes de la pared celular son los carbohidratos (especialmente el polisacárido c), responsables de la especificidad de grupo. También se encuentra el peptidoglicano, quien proporciona rigidez a la pared.

Durante el crecimiento, el estreptococo elabora numerosos productos extracelulares, entre los que se destacan: toxina eritrogénica, hay tres tipos distintos de ella (A, B y C), hemolisinas, estreptolisina O (lábil al oxígeno) y estreptolisina S (producción en presencia de suero). Son tóxicas para los eritrocitos y células del miocardio. La infección produce elevación posterior de los niveles de antiestreptolisina O, siendo ella un buen indicador de infección estreptocócica reciente. La estreptolisina S no es antigénica. Otros productos extracelulares como bacteriocinas, desoxirribonucleasas, estreptoquinasa, hialuronidasas, amilasa y otros, que no parecen ser tóxicas para las células humanas pero que intervienen durante la infección.

Manifestaciones

Infección faríngea: varía desde formas subclínicas hasta formas severas y tóxicas con gran compromiso del estado general. Las formas comunes después de un período de incubación de 2 a 4 días, comienzan con fiebre, odinofagia, malestar general, dolor abdominal, ocasionalmente vómitos y aliento fétido. La faringe se encuentra congestiva y edematosa, el 50 al 90%, presentan un exudado blanco-amarillento, habitualmente escaso. Mayoritariamente, se observan adenomegalias en región lateral del cuello y petequias en paladar blando. En un número menor, se encuentra enrojecimiento facial o erupción escarlatiniforme. La fiebre cede en 3 a 5 días. Casi todos los síntomas y signos desaparecen en aproximadamente 7 días, aunque puede requerirse varias semanas para que las amígdalas y ganglios linfáticos retornen a su tamaño normal. Los estreptococos asociados a infección faríngea son los serotipos M 1, 3, 5, 6, 12, 18 y 19.

La transmisión se produce por la proyección directa de grandes gotas expelidas, desde un enfermo o un portador faríngeo o nasal, que contenga estreptococos. El periodo de mayor contagiosidad es durante el estadio agudo que el tratamiento antibiótico suprime rápidamente. Por lo tanto, el paciente no debe considerarse contagioso luego del 2^{do} o 3^{er} día de tratamiento. No se conoce bien el papel de la contaminación ambiental en la diseminación de las infecciones estreptocócicas, pero alimentos, especialmente huevos duros, el agua o la leche contaminada, pueden producir infecciones faríngeas.

Escarlatina: es el resultado de una infección con una cepa de *S. pyogenes* que produce una exotoxina pirogénica (eritrogénica). Esta enfermedad se asocia habitualmente con infección faríngea, pero puede acompañar a otras localizaciones, como heridas, quemaduras, etc.

La erupción aparece generalmente el segundo día de la enfermedad, el eritema es difuso, suele comenzar en la región superior del tórax y pliegues, luego se extiende al resto del tronco, cuello y extremidades; las palmas y plantas habitualmente se hallan respetadas. La oclusión del conducto excretor de las glándulas sudoríparas le otorga a la piel una textura de lija.

El rostro aparece rubicundo, con la zona peribucal respetada. Además de los síntomas de faringitis, en la boca se observa que, en los estadios iniciales, la lengua se presenta cubierta de una gruesa capa de saburra blanca (lengua en frambuesa blanca) que más tarde, adquiere un color rojo intenso, con papilas hipertróficas (lengua en frambuesa roja). La erupción cutánea desaparece alrededor de los siete días y deja una extensa descamación que puede durar semanas.

Infección de piel y tejidos blandos

Impétigo: suele aparecer alrededor de 10 días después de colonizada la piel por *S. pyogenes*, se observa una induración eritematosa, indolora, que luego evoluciona a una vesícula que al romperse deja una costra gruesa color miel (impétigo costroso) y puede durar días o semanas. La localización más frecuente es en las extremidades y en la cara, especialmente en la región peribucal o nasal.

Celulitis: es la infección profunda de la piel que afecta a la dermis. Se presenta con edema, calor, dolor, y enrojecimiento que se extiende rápidamente. En la zona central se suele observar un despegamiento de la epidermis. Habitualmente se asocia con fiebre, y compromiso del estado general.

Erisipela: forma superficial de celulitis con compromiso linfático que se caracteriza por una lesión bien delimitada, donde la piel está roja y endurecida con bordes elevados y firmes. La localización más frecuente es la cara (asociada a faringitis) o los miembros (asociada a heridas).

Para la producción de infecciones de piel y tejidos blandos se requiere una lesión previa, por traumatismo, picadura de insectos, quemadura, lesiones de varicela, cirugía, etc. Los estreptococos del grupo A se suelen encontrar en ella días o semanas antes que se desarrolle la enfermedad; el contagio proviene, desde otro niño con lesión cutánea por estreptococo. Una forma menos habitual de observar, pero de notable gravedad, son las fascitis, que afectan con mayor frecuencia a pacientes inmunocomprometidos o en quienes están cursando una varicela. La lesión tiene aspecto gangrenoso de rápida progresión, elevada toxicidad, tempranamente presentan choque, siendo el inicio del tratamiento una verdadera urgencia médica quirúrgica.

Choque tóxico: comunicaciones recientes muestran la existencia de un cuadro clínico similar al producido por el *S. aureus*. En su mayoría, los pacientes tienen antecedentes de una lesión cutánea infectada. Sin embargo se han descrito relacionados a faringo-amigdalitis y neumonía, y muchos cursan con bacteriemia. Los síntomas habituales son: eritrodermia difusa, hipotensión, cambio del estado mental, progresando rápidamente a un fallo multisistémico y muerte. Se le ha atribuido la responsabilidad del cuadro a un superantígeno formado por proteínas M tipo 1 o 3 y toxina pirogénica A, aunque se han involucrado a las B y C. Ellas presentan reactividad cruzada con las enterotoxinas B y C del *S. aureus*, que tienen la capacidad de estimular la proliferación de linfocitos T y que por complejos mecanismos relacionados con la inmunidad del huésped, desencadenan la liberación masiva de distintas citoquinas que conducen a lesiones multisistémicas y choque.

Epidemiología

Streptococcus pyogenes es una bacteria frecuentemente involucrada en infecciones humanas, encontrándose raramente en otras especies. Al considerar la epidemiología, se debe diferenciar las infecciones respiratorias de las cutáneas.

El impétigo se produce con mayor frecuencia en niños preescolares, con bajo nivel

socioeconómico, mientras que las faringo-amigdalitis no respetan la condición social y se observa comúnmente en escolares, especialmente entre los 6 y 9 años, siendo menos frecuente en preescolares y muy rara en lactantes.

La distribución geográfica y estacional es diferente para la infección de piel y la faríngea, el impétigo se presenta más frecuentemente en países tropicales, de climas cálidos, mientras que la amigdalitis es más frecuente en climas fríos y templados, a finales del invierno y comienzo de la primavera.

Para establecerse, debe competir con la flora bacteriana normal de la faringe, especialmente con estreptococos alfa hemolíticos o viridans, que interfieren con la colonización. El requisito primario es la adherencia, la que logra por medio de las fimbrias de ácido lipoteicoico que se unen al receptor específico de las células epiteliales (la fibronectina). En piel, también debe competir con la flora bacteriana local y sortear la acción de los lípidos cutáneos, que son letales para la bacteria.

La invasión posterior de tejidos es facilitada por una serie de propiedades bacteriológicas del estreptococo. Se pueden dañar células tisulares y neutrófilos por cualquiera de las toxinas y la diseminación posterior se puede facilitar por la acción de enzimas específicas que atacan el ácido hialurónico y la fibrina. La proteína M, componente constante de las cepas virulentas, es antifagocitaria y citotóxica, por inhibición de la activación de la vía alternativa del complemento. Algunas sustancias, como las toxinas pirogénicas y los peptidoglicanos, tienen propiedades similares a las endotoxinas.

La falta de respuesta inflamatoria inicial es causante de los escasos síntomas clínicos en el comienzo de la infección y esta falta de respuesta está dada, fundamentalmente, por la dificultad que existe para reconocer inicialmente al *S. pyogenes* como elemento extraño al sistema inmune, debido a la notable similitud estructural del ácido hialurónico que recubre la bacteria con el del humano, sirviéndole de *camuflaje* a las fimbrias de ácido lipoteicoico.

Durante la infección, el organismo humano produce una serie de respuestas destinadas por un lado, a erradicar al agente y por otro, a iniciar la reparación tisular; éstas se denominan respuestas de fase aguda y se han identificado a varios marcadores peptídicos llamados *citoquinas*, las cuales son las responsables del inicio de ellas y actúan en forma conjunta; son cuatro las proteínas humerales que desempeñan un papel preponderante: factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa); Interleuquina 1 beta (IL-1 beta); Interleuquina 6 (IL-6) e interferón gamma (IFN-gamma).

Pruebas diagnósticas

En las infecciones de garganta, para confirmar la etiología estreptocócica, el diagnóstico debe apoyarse en tres aspectos: clínicos, epidemiológicos y el aislamiento del estreptococo. El problema es que la utilización de uno solo de estos criterios hace difícil la certeza diagnóstica, ya que la mayoría de los hallazgos clínicos pueden ser común a distintos agentes etiológicos. Además, el aislamiento de *S. pyogenes* puede ser un hecho normal en niños sanos, ya que un 5 al 20% de ellos presentan situación de portación, por lo que se lo puede aislar también en otras faringoamigdalitis, sin tener responsabilidad en la etiología.

Para el cultivo de faringe, es importante utilizar una técnica correcta para la toma del material, para ello se necesita una visualización directa con buena luz, se debe frotar un hisopo de algodón o Dacron sobre las amígdalas, orofaringe y nasofaringe; evitando el barrido del paladar blando, úvula y lengua que diluye el inóculo. En las celulitis, la toma del material debe efectuarse en la zona central de la lesión, por medio de hisopo o por medio de punción aspiración. El medio de cultivo que se prefiere para el *S. pyogenes*, es el agar sangre de oveja, porque con el se obtiene un patrón más claro de hemólisis, además este inhibe el desarrollo de *Arcanobacterium haemolyticum*, cuyas colonias pueden inducir a confusión.

Los métodos rápidos de diagnóstico, se basan en la detección de antígenos polisacáridos de grupo mediante una reacción inmunológica (Co-aglutinación, látex o ELISA). La ventaja fundamental de estas pruebas es la rapidez con que se obtiene el resultado generalmente en 10 o 20 minutos; tienen una alta especificidad (95%) y moderada sensibilidad (70-75%), ello significa que, ante un test positivo la certeza es elevada; y no es necesario efectuar cultivo, pero ante un test negativo, se deberá efectuar cultivo faríngeo ya que no se puede descartar con seguridad la infección. Tienen como ventaja que posibilita la instauración precoz del tratamiento con desaparición rápida de la sintomatología y como desventaja, el alto costo y que aumenta el riesgo de recidivas por el inicio temprano de la terapéutica.

En el impétigo estreptocócico, el diagnóstico clínico es altamente seguro, el cultivo puede llevar a confusión ya que frecuentemente se aíslan conjuntamente *S. pyogenes* y *S.*

aureus, este último suele ser un invasor secundario que no se debe tener en cuenta en la terapéutica.

Los anticuerpos antiestreptocócicos (ASTO-anti-DNasa B) son útiles sólo para el análisis retrospectivo de la infección y sirven para apoyar el diagnóstico de complicaciones no supuradas (fiebre reumática, glomerulonefritis) y también son de utilidad en infecciones donde no se pudo cultivar el lugar de infección (neumonía, osteomielitis, etc.). La detección en suero de títulos altos de anti-carbohidrato A es generalmente empleada con fines de investigación y tiene uso clínico limitado.

Tratamiento

Los *S. pyogenes* son generalmente susceptibles a numerosos antibióticos; sin embargo, la penicilina continúa siendo el antimicrobiano de elección, excepto en los pacientes alérgicos, donde los macrólidos (eritromicina o claritromicina), son los principales sustitutos. Cepas resistentes a eritromicina y otros macrólidos han sido prevalentes en algunos países (Ej. Japón y Finlandia) y han resultado en fallos terapéuticos. En las fascitis necrotizantes y en el choque tóxico, clindamicina se ha mostrado más eficaz que las penicilinas. No se han identificado cepas de *S. pyogenes* resistentes a la penicilina, siendo la CIM de 0.01mg/l.

En la faringo-amigdalitis estreptocócica el principio fundamental del tratamiento se basa en obtener la confirmación etiológica mediante el cultivo faríngeo o por medio de test rápidos, en la práctica ellos no siempre están disponibles, para lo cual sólo se deberá contar con los síntomas clínicos, epidemiológicos y factores de riesgo para decidir la conducta terapéutica. Hasta ahora se considera fundamental el mantener niveles útiles del antimicrobiano durante 10 días. Esto se puede lograr mediante la administración de penicilina benzatínica a la dosis de 600.000 UI en pacientes de menos de 27 Kg. y de 1.200.000 UI en mayores de 27 Kg., en una sola aplicación (intramuscular), sobre todo en familias sospechosas de mal cumplimiento o de riesgo elevado de fiebre reumática. Tiene las ventajas de ser eficaz y de bajo costo, presenta como inconvenientes el dolor y la posibilidad de accidentes graves (aunque raros), por la aplicación intra-arterial del antibiótico. Es igualmente efectiva la administración de penicilina V por vía oral a la dosis de 25 a 50 mg./kg./día, cada 8hs durante 10 días, tiene como inconveniente la posibilidad de abandono del tratamiento. La amoxicilina y ampicilina, constituyen un tratamiento eficaz aunque las combinaciones con inhibidores de B-lactamasas no han demostrado mejores resultados, al menos en los casos no recurrentes, son más costosos y su espectro ampliado favorece la aparición de resistencia bacteriana para otros agentes. Los nuevos macrólidos como la claritromicina, roxitromicina, azitromicina (tiene la ventaja de su fácil prescripción, con una duración corta del tratamiento de 3 a 5 días), telitromicina, son opciones válidas, sin embargo la resistencia de los macrólidos se puede desarrollar en una comunidad o país como consecuencia de la presión antibiótica debida a su amplio uso. Una serie de 10 días de una cefalosporina oral es una alternativa aceptable. Se ha observado que un régimen de 4 o 5 días con cefalosporinas como cefuroxima axetil, cefadroxil, cefpodoxima y cefdinir, produce una tasa de erradicación bacteriológica similar a la lograda con 10 días de penicilina V oral.

La clindamicina es efectiva para eliminar la portación de EBHGA, pero no se aconseja su uso de rutina debido a sus efectos colaterales como la colitis pseudoembranosa. La rifampicina ha sido estudiada en combinación con la penicilina oral como un posible antibiótico para erradicar la portación de EBHGA, con buenos resultados, pero transitorios.

Los pocos estudios bien controlados no muestran diferencias de fracasos bacteriológicos entre la penicilina y otros antibióticos y tampoco se sabe cual es la implicancia real que tiene la recuperación posterior del estreptococo, en relación a ello, se puede decir que en las últimas décadas no se reportan aumento de fracasos clínicos ni aumento de los casos de fiebre reumática de los pacientes tratados con penicilina.

En el tratamiento de la celulitis y el impétigo; se utiliza un esquema similar al de la faringoamigdalitis, si las lesiones del impétigo son escasas se puede ensayar tratamiento tópico con antisépticos. Es muy importante las medidas higiénicas de la piel y el cuidado de las uñas para evitar la diseminación por rascado.

En infecciones graves de tejidos blandos, como la fascitis necrotizante, actualmente el tratamiento de elección es la clindamicina a la dosis de 25 a 40 mg./kg./día intravenosa, la que se ha mostrado mas eficaz que la penicilina, (en lugares donde la resistencia a macrólidos es alta debe asociarse cefotaxima o ceftriaxona) ya que logra una mayor concentración en tejidos desvitalizados y donde la concentración bacteriana es alta, además hoy se sabe que en estos cuadros el ritmo de replicación bacteriana en el foco es lento, ello hace que la expresión de proteínas fijadoras de penicilina (PBP) se encuentra reducida, haciendo relativamente ineficaz

a la penicilina para erradicar al estreptococo del foco. El tratamiento debe incluir la apertura quirúrgica precoz y amplia de la fascia. En estos cuadros con o sin shock, la utilización temprana de gama globulina humana endovenosa a la dosis de 400 mg./kg./día, durante 5 días, ha mostrado una disminución significativa en la letalidad.

Dado que distinguir entre las 2 formas de choque tóxico (por estafilococo y por estreptococo) puede no ser posible, el tratamiento inicial empírico debe incluir un agente anti-estafilococo resistente a beta lactamasas y una droga inhibidora de la síntesis proteica como clindamicina. Ambas deberán ser dadas por vía parenteral a dosis máximas. En choque tóxico la clindamicina puede ser más efectiva que la penicilina porque su actividad no depende del tamaño del inóculo, tiene un efecto prolongado post antibiótico y actúa inhibiendo la síntesis proteica. La inhibición resulta en supresión de la proteína M antifagocítica y de las toxinas bacterianas. No debe ser usada como monoterapia empírica.

Medidas de control

Elas están destinadas a disminuir la posibilidad de transmisión, ésto se puede lograr mejorando las condiciones de hacinamiento y el tratamiento adecuado de todas las infecciones estreptocócicas agudas. No está indicada la profilaxis indiscriminada con antibióticos de los convivientes de niños con faringo-amigdalitis; sí de aquellos que presenten síntomas, o en familias con antecedentes de fiebre reumática.

No existen evidencias que la amigdalectomía disminuya la frecuencia de infecciones estreptocócicas de garganta ni de fiebre reumática.

Las medidas de prevención de las infecciones de piel son las medidas higiénicas.

Desde hace algunos años están en desarrollo vacunas basadas en la inmunogenicidad de la proteína M, el desarrollo de ellas ha presentado como inconvenientes la gran cantidad de serotipos existentes, no obstante, en la actualidad, el conocimiento de la estructura molecular de la proteína M ha permitido modificar la secuencia de aminoácidos y desarrollar una vacuna polivalente, que permita generar inmunidad para varios tipos de estreptococos, por otro lado, las observaciones demuestran que es reducido el número de serotipos involucrados en enfermedades graves. Otro serio problema que se enfrentó, es la reactividad cruzada de anticuerpos antiproteína M y antimúsculo cardíaco, ello es debido a que la estructura helicoidal de la proteína M es similar en un 40% a la miosina. Actualmente en algunas vacunas se ha logrado eliminar los epitopes (determinantes antigénicos inductores de inmunidad) responsables de esta reactividad cruzada, lo que allana el camino para el uso futuro de vacunas.

Lecturas recomendadas

1. Tregnaghi MW: Estreptococias.
En: *Pediatría Práctica en Diálogos*. Santiago, Chile 2001:89
2. American Academy of Pediatrics: Group A Streptococcal Infections.
En: *American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.

Estreptococo del grupo B



David Prado Cohrs
Dina Kolton
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

El estreptococo grupo B (EGB) es una bacteria que puede encontrarse en el aparato digestivo, urinario y genital de los adultos. Aunque una infección por EGB normalmente no ocasiona problemas a las mujeres sanas antes del embarazo, puede provocar una enfermedad grave a la madre y al bebe durante la gestación y después del parto. Entre el 10 y el 30% de las mujeres embarazadas portan esta bacteria en el canal de parto y en el recto. Aunque el 99%

de los recién nacidos que están en contacto con la bacteria durante el proceso de nacimiento no contraen enfermedad alguna, aquellos que sí contraen infección pueden desarrollar complicaciones graves y hasta mortales.

Etiología

El estreptococo del grupo B (*Streptococcus agalactiae*) es un diplococo gram positivo, aerobio que típicamente produce beta hemólisis y está dividido en 9 serotipos en base a carbohidratos específicos de su pared celular (Ia, Ib, II, y III hasta VIII). Los serotipos Ia, Ib, II, III, y V forman aproximadamente 95% de los casos en los Estados Unidos. El serotipo III es la causa predominante de meningitis de inicio temprano y la mayoría de casos de meningitis de inicio tardío.

Manifestaciones

El estreptococo del grupo B es una de las causas principales de infecciones bacterianas perinatales, incluyendo bacteremia, endometritis, corioamnionitis e infecciones del tracto urinario en mujeres e infecciones sistémicas y focales desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad o mayores. La enfermedad invasiva en bebés jóvenes se clasifica en 2 entidades en base a la edad cronológica en el inicio. La enfermedad de inicio temprano usualmente ocurre entre las primeras 24 horas de vida (rango, 0-6 días) y está caracterizada por señales de infección sistémica, dificultad respiratoria, apnea, choque, neumonía y, menos frecuentemente, meningitis (5%-10% de los casos). Enfermedades de inicio tardío típicamente ocurren entre la 3ª. y 4ª. semana de edad (rango, 7 días a 3 meses), las manifestaciones comunes son bacteremia oculta y meningitis. Otras infecciones focales, como osteomielitis, artritis aséptica, adenitis y celulitis también pueden ocurrir. Estreptococo del grupo B también puede causar infecciones sistémicas en ancianos, en mujeres no embarazadas y en adultos con condiciones médicas tales como diabetes mellitus, enfermedad renal o hepática crónica, malignidades y otras condiciones inmunosupresoras.

Epidemiología

Estreptococo del grupo B comúnmente coloniza el tracto digestivo inferior del 15-35% de los humanos. Desde allí la bacteria coloniza intermitentemente el tracto genital y el tracto genitourinario y menos frecuentemente coloniza la faringe. La tasa de colonización en mujeres embarazadas y recién nacidos es entre 15-40%. Antes de que las recomendaciones para la prevención de la enfermedad temprana utilizando profilaxia intrapartum fueran hechas, la incidencia de la enfermedad era de 1 a 4 casos por 1000 nacidos vivos. La enfermedad temprana era responsable de aproximadamente 75% de los casos en bebés y ocurría en aproximadamente 1 caso por 100 a 200 mujeres colonizadas. Con el uso amplio de la profilaxia antimicrobiana, la incidencia de la enfermedad temprana ha disminuido en 70% a aproximadamente 0.5 casos por 1000 nacidos vivos. La mortalidad varía de 5 a 8% pero es más alta en recién nacidos pretérmino. La transmisión de mamá a bebé ocurre justo antes o durante el parto. Transmisión de persona a persona puede ocurrir. Aunque es poco común, estreptococo del grupo B de inicio temprano, puede ser adquirido por el personal del hospital o más comúnmente en la comunidad por personas sanas colonizadas. El riesgo de enfermedad de inicio temprano incrementa en infantes prematuros nacidos antes de 37 semanas de gestación, en infantes que nacieron 18 horas o más después de la ruptura de las membranas amnióticas y en infantes nacidos de mujeres con alto inóculo de SGB genital, fiebre intrapartum (temperatura 38°C o más), corioamnionitis o bacteriuria por SGB durante el embarazo. Una concentración baja o ausente de anticuerpos séricos específicos también es un factor predisponente. El período de comunicabilidad se desconoce pero se puede extender a través de la duración de la colonización o de la enfermedad. Infantes pueden permanecer colonizados hasta varios meses después de nacer y haber recibido tratamiento para infección sistémica. Enfermedad recurrente de SGB afecta a un estimado de 1% a 3% de infantes tratados apropiadamente.

El período de incubación de la enfermedad de inicio temprano es menos de 7 días. En el inicio tardío, el período de incubación usualmente ocurre entre 7 días a 3 meses de edad, pero hasta en un 10% de los casos pediátricos se extiende más allá de la infancia temprana. Muchos, pero no todos de éstos, son infantes que nacieron prematuros.

Pruebas diagnósticas

Aislamiento de cocos gram positivos en líquidos corporales que típicamente son estériles, tales como cerebrospinal, pleural, o articular. Esto proporciona evidencia presuntiva de

infección. Cultivos de sangre, de otros líquidos corporales típicamente estériles, o un foco supurativo son necesarios para establecer el diagnóstico. Pruebas rápidas que identifican antígenos de estreptococo del grupo B en líquido corporal que no sea cerebroespinal no son recomendadas.

Tratamiento

El tratamiento específico para el SGB dependerá del momento del diagnóstico de la infección. Ampicilina más un aminoglucósido es el tratamiento inicial que se escoge para un recién nacido con una infección presuntiva invasiva por SGB.

La penicilina G por sí sola puede ser usada cuando SGB ha sido identificado como causa de la infección y cuando resultados clínicos y microbiológicos han sido documentados. Para infantes con meningitis causada por SGB, la dosis recomendada de penicilina G para infantes de 7 días de edad o menores, es de 250,000 a 450,000 U/kg por día, vía intravenosa, divididas en tres dosis; para infantes mayores de 7 días de edad, 450,000 a 500,000 U/kg por día, vía intravenosa, divididas entre 4 a 6 dosis es lo recomendado. Para el uso de ampicilina la dosis recomendada para infantes con meningitis de 7 días de edad o menores, es de 200 a 300 mg/kg por día, vía intravenosa dividido en tres dosis; para infantes mayores de 7 días de edad, 300 mg/kg por día, vía intravenosa, dividido entre 4 a 6 dosis, es lo recomendado.

Para meningitis, algunos expertos creen que una segunda punción lumbar aproximadamente 24 a 48 horas tras el comienzo de terapia asiste en el manejo y el pronóstico. Punciones lumbares adicionales y estudios de imágenes son indicados si la respuesta a tratamiento está en duda o si anomalías neurológicas persisten. Para infantes con bacteremia sin un foco definido, el tratamiento debe ser continuado por 10 días. Para infantes sin meningitis complicada, 14 días de tratamiento es satisfactorio, pero períodos más largos de tratamiento pueden ser necesarios para infantes con cursos prolongados o complicados. Osteomielitis o ventriculitis requiere tratamiento por cuatro semanas.

Dado el riesgo reportado de coinfección, hermanos gemelos de un caso índice de enfermedad temprana o tardía, deben ser vigilados cuidadosamente y tratados empíricamente si se sospecha la infección.

Medidas de control

Tratamiento profiláctico. Todas las mujeres embarazadas deben ser muestreadas entre 35 y 37 semanas de gestación para colonización vaginal y rectal. La única excepción a esta recomendación son mujeres con bacteriuria por SGB durante el embarazo o mujeres quienes han tenido un infante con SGB invasivo; estas mujeres siempre deben recibir profilaxia intraparto. Al inicio del trabajo de parto o de la ruptura de membranas, la profilaxia debe ser administrada a todas las pacientes consideradas portadoras. La colonización durante un embarazo previo no es una indicación de profilaxia a menos que los resultados del muestreo sean positivos en el embarazo actual. Mujeres con SGB aislado en la orina en cualquier concentración durante el embarazo deben recibir profilaxia dado que estas mujeres usualmente están fuertemente colonizadas con SGB y tienen riesgo aumentado de tener un infante con enfermedad de SGB de inicio temprano. Cultivos prenatales no son necesarios.

Si el status de SGB no es conocido en el inicio del parto o al momento de la ruptura de membranas, tratamiento profiláctico deberá ser administrado a mujeres con cualquiera de los siguientes factores de riesgo: trabajo de parto antes de las 37 semanas de gestación, ruptura de membranas antes de las 37 semanas de gestación o si han transcurrido 18 horas de la ruptura sin que se produzca el parto, fiebre de 38.0°C o más durante el trabajo de parto, antecedentes de bebé infectado con SGB o antecedentes de infección del tracto urinario causada por SGB. Técnicas de cultivo que maximizan la probabilidad de recuperación de SGB son requeridas para el muestreo prenatal. El método óptimo para cultivos SGB es la colección de muestras de la parte baja de la vagina y del recto; colocación de muestras en un medio de transporte no nutritivo, remover las muestras e inocular dentro de un medio de cultivo selectivo, tal como caldo Trans-Vag con 5% de sangre de carnero desfibrinada adicionada o caldo Lim; incubación en el transcurso de la noche y subcultivo en medio agar sangre sólido.

Agentes orales antimicrobianos no deben ser usados para tratar mujeres en quienes ha sido encontrado colonización de SGB durante el muestreo prenatal a excepción de aquellas con bacteriuria. Tal tratamiento no es efectivo para eliminar portación de SGB ni para prevenir enfermedad neonatal y puede causar consecuencias adversas.

Mujeres colonizadas con SGB que tienen cesárea planificada y realizada antes de la ruptura

de membranas, no deberán recibir profilaxia intrapartum como rutina si inician trabajo de parto.

Para profilaxia intrapartum, penicilina G vía intravenosa (5 millones U inicial, luego 2.5 millones U cada 4 horas hasta el parto) es el agente preferido por su efectividad y espectro reducido. Una alternativa es ampicilina vía intravenosa (2 g inicial, luego 1 g cada 4 horas hasta el parto). Dada la creciente prevalencia de resistencia de SGB a eritromicina y clindamicina, cefazolina sódica (2g inicial y luego 1g cada 8 horas) es recomendada para mujeres que son alérgicas a penicilina pero con bajo riesgo de anafilaxis. Tiene también un espectro reducido de actividad y habilidad para alcanzar concentraciones altas en líquido amniótico. Mujeres que están en alto riesgo de anafilaxia a penicilina y cuyos cultivos muestran SGB susceptible a clindamicina, se les puede administrar esta droga en una dosificación de 900mg cada 8 horas. Vancomicina debe ser reservada para mujeres alérgicas a penicilina, con alto riesgo alto de anafilaxia, sin pruebas de sensibilidad para el SGB. Vancomicina debe ser administrada vía intravenosa, 1 g cada 12 horas hasta el momento del parto.

No se recomienda el uso rutinario de agentes microbianos como profilaxis para neonatos nacidos de madres quienes han recibido profilaxia intrapartum adecuada para enfermedad por SGB. El uso terapéutico de estos agentes es apropiado para infantes con sospecha clínica de infección sistémica.

Si una mujer recibe agentes antimicrobianos intrapartum por sospecha de corioamnionitis, a su infante recién nacido se le debe hacer una evaluación diagnóstica completa y dar terapia empírica pendiente de los resultados de cultivos, sin tener en cuenta la condición clínica al nacer o las semanas de gestación. Terapia empírica para el infante debe incluir agentes antimicrobianos activos contra SGB al igual que contra otros organismos que pueden causar sepsis neonatal de inicio temprano (ej. ampicilina y gentamicina). Cuando los signos clínicos en el infante sugieren sepsis, una evaluación diagnóstica completa debe incluir una punción lumbar, si es factible. Cultivos de sangre pueden ser estériles en un 15% de recién nacidos con meningitis. El manejo clínico de un infante con líquido cerebroespinal anormal difiere del de aquel que tiene líquido cefalorraquídeo (LCR) normal. Si una punción lumbar ha sido diferida en un neonato recibiendo terapia empírica antimicrobiana y la terapia es continuada más de 48 horas, se debe efectuar una punción lumbar para la determinación leucocitos, glucosa y proteína en LCR.

En base de la efectividad demostrada de profilaxis antimicrobiana intrapartum en prevenir enfermedad de inicio temprano de SGB y la información que indica que el inicio clínico del síndrome ocurre en las primeras 24 horas de vida en más del 90% de los infantes, un egreso tan temprano como 24 horas después de nacer puede ser razonable bajo ciertas circunstancias. Específicamente, un infante aparentemente sano, quien ha tenido por lo menos 38 semanas de gestación y cuya madre recibió 4 horas o más de penicilina, ampicilina o cefazolina intrapartum antes de parto, puede ser egresado a las 24 horas después del parto si otros criterios de alta han sido llenados y una persona responsable ha recibido para la observación en casa.

En el control de infección neonatal, cultivos rutinarios que determinan si los infantes están colonizados con SGB no son recomendados. En guarderías especiales, evaluaciones epidemiológicas de casos de inicio tardío pueden ser requeridas para excluir una fuente nosocomial de infección. Higiene de manos rutinaria realizado por los profesionales a cargo de los infantes colonizados o infectados con SGB es la mejor forma para prevenir el contagio a otros infantes.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Group B Streptococcal Infections. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Mercer BM, Ramsey RD, Sibai BM. Prenatal screening for group B Streptococcus. I. Impact of antepartum screening on antenatal prophylaxis and intrapartum care. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:837-41.
3. Gilbert GL, Isaacs D, Burgess MA, et al. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis: is routine antenatal screening appropriate. *J Obstet Gynecol* 1995;35:120-6.

Infecciones neumocóccicas

Dr. Pío López López,
Pediatra Infectólogo
Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia

Generalidades

Streptococcus pneumoniae es un diplococo gram positivo, cuyo descubrimiento por parte de Luis Pasteur en 1881, favoreció el estudio y la comprensión de la inmunidad humoral. Antes del siglo XX se demostró que la inmunización con neumococos muertos protegía a los conejos contra un inóculo posterior de neumococos viables. A principios del siglo XX se demostró la protección, de mineros surafricanos, contra enfermedades invasivas, por vacunación con neumococos muertos. En 1936 se utilizó una vacuna de polisacárido capsular del neumococo para abortar una epidemia de neumonía neumocóccica.

En 1926 se asignó a este microorganismo el nombre de *Diplococcus pneumoniae* basándose en el aspecto de la tinción de gram del esputo. En 1974 pasó a denominarse *Streptococcus pneumoniae* debido a su crecimiento en cadenas en medio líquido.

Desde el inicio del siglo XX se identificó la existencia de serotipos neumocóccicos al observar que la inyección de gérmenes muertos en un conejo estimulaba la producción de anticuerpo sérico contra algunos aislados neumocóccicos pero no contra todos. Se conoce la existencia de 90 serotipos, cada uno con una cápsula de polisacárido específica.

Etiología

Los neumococos son diplococos gram positivos, frecuentemente lanceolados, agrupados en cadena y catalasa negativos. Los neumococos producen enfermedad por su capacidad de multiplicación en los tejidos, no producen toxinas de significación, poseen una cápsula formada por polisacáridos que permite una fácil tipificación con antiseros específicos. La virulencia está determinada por la cápsula, aunque no tiene participación en la respuesta inflamatoria, previene o retarda la ingestión por los fagocitos e impide la destrucción bacteriana intracelular. El polisacárido capsular estimula la producción de anticuerpos específicos.

Los principales componentes de la pared celular neumocóccica son el péptidoglicano, el ácido teicoico, el ácido lipoteicoico y un lípido esencial en el crecimiento del germen denominado fosforilcolina, esta sustancia es específica del neumococo y está presente en forma sistemática en todas las cepas. Estos componentes participan activamente en la respuesta inflamatoria responsable en gran parte de las manifestaciones clínicas de los diferentes cuadros patológicos producidos por el germen, estimulan la migración de leucocitos al pulmón, aumentan la permeabilidad del endotelio cerebral, inducen la producción de citoquinas, inician la cascada pro coagulante, estimulan la producción de Factor Activador de las Plaquetas, causan daño neuronal, alteran el flujo cerebral y la presión de perfusión cerebral. Los componentes de la pared celular liberados por degradación enzimática son más potentes inductores de la respuesta inflamatoria que la pared celular de las células integrales, un aspecto relevante a las consecuencias de la lisis bacteriana secundaria al empleo de antibióticos. Fosforilcolina es un determinante crítico de la bioactividad del FAP (Factor Activador de las Plaquetas).

Peptidoglicano: es un componente de la pared bacteriana que le da su estabilidad, gracias a su estructura en forma de entramado con innumerables entrecruzamientos. La integridad de esta pared celular depende de la presencia de numerosas cadenas peptídicas entrelazadas entre sí por la actividad de enzimas como transpeptidasas y carboxipeptidasas denominadas PBP (proteínas fijadoras de penicilina). Los antibióticos betalactámicos inactivan estas enzimas ligándose de forma covalente a su sitio activo.

Proteínas de superficie: el neumococo tiene varias proteínas de superficie, ligadas con la virulencia del germen, aunque en la mayoría su función no está plenamente identificada. Las tres más importantes son: PspA (proteína A de superficie), PsaA (adhesina neumocóccica de superficie A), CbpA (proteínas de unión a colina). Recientemente investigadores españoles han descrito la estructura molecular de CbpA. Quince proteínas distintas han sido identificadas y aunque todas tienen una función diferente, todas incluyen una región equivalente, llamada dominio de unión a colina, que es "la del enganche a la pared del neumococo". El hallazgo abre la posibilidad de diseñar alternativas terapéuticas que neutralicen el mecanismo y desprendan las CbpA de la pared del germen, con lo que perderá su capacidad infecciosa.

Manifestaciones

Neumococo es la bacteria más frecuentemente involucrada como agente etiológico de otitis media y de infecciones invasivas en niños; muchos niños con bacteriemia, sin foco aparente tiene neumococo como agente patógeno. También es un productor de sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad y conjuntivitis. Debido a la vacunación masiva contra *Haemophilus influenzae*, en el momento se considera que son *S. pneumoniae* y meningococo los principales implicados como agentes productores de meningitis bacteriana en niños. Otras entidades en que puede estar implicado el neumococo son endocarditis, osteomielitis, empiema pleural, peritonitis, infección en inmunocomprometidos, pericarditis, artritis piógena, infección de tejidos blandos y sepsis neonatal temprana.

Se han identificado factores que favorecen el desarrollo de infecciones invasivas por *S. pneumoniae*. Dependiendo de estos factores existen niños que se encuentran en alto riesgo de presentar infecciones invasivas, otros que se encuentran un riesgo presumiblemente alto, aunque la tasa de infección no ha sido determinada, y otros que encuentran en riesgo moderado.

Alto riesgo (tasa de ataque >150/ 100.000 personas anualmente): enfermedad de células falciformes, asplenia adquirida o congénita, disfunción esplénica. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Posible alto riesgo (tasa de ataque no calculada): inmunodeficiencia congénita (humoral,) celular, déficit de complemento, desórdenes fagocíticos), cardiopatías (especialmente cianógenas), enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma y terapia crónica de esteroides), fístulas de LCR traumáticas o adquiridas, insuficiencia renal (incluyendo síndrome nefrótico), terapia con medicamentos inmunosupresores o radioterapia, diabetes mellitus e implantes cocleares.

Riesgo moderado (tasa de ataque de la enfermedad >20 casos/100.000 personas anualmente): todos los niños de 24 a 35 meses de edad, niños entre 36 a 59 meses asistiendo a guarderías, niños entre 36 a 59 meses descendientes de indios americanos o de Alaska.

Otros factores importantes y a los que está expuesto un segmento importante de la población son: antecedente de otitis media a repetición, tener hermanos menores de 7 años, pobreza extrema, hacinamiento, tabaquismo en el hogar, timpanostomía, uso reciente de antibióticos.

La enfermedad invasiva por neumococo afecta principalmente a los grupos en edades extremas de la vida.

Epidemiología

S. pneumoniae es un germen ubicuo, coloniza la nasofaringe y puede aislarse en el 5% de los adultos y en el 20 a 40% de los niños sanos, la frecuencia variará dependiendo de la edad del niño y de la asistencia a guarderías; así, en niños sanos menores de 2 años se puede aislar en el 45%, pero si asisten a guarderías el porcentaje puede incrementarse al 60 a 80%; en niños menores de tres años con otitis media aguda, el aislamiento del germen es mayor del 70%. La transmisión es persona a persona, presumiblemente a través de secreciones respiratorias (gotas). El periodo de transmisión es desconocido y depende del tiempo que el microorganismo esté presente en el tracto respiratorio, pero probablemente sea menor a 24 horas posterior a la administración de terapia antibiótica apropiada. Cuando un niño adquiere un nuevo serotipo en la nasofaringe, la enfermedad (Ej. otitis media), ocurre en aproximadamente en el 15% de los casos, usualmente en el primer mes post adquisición. Enfermedades virales, tipo influenza, pueden preceder a las infecciones neumocócicas, las cuales son más frecuentes en infantes, niños pequeños y ancianos. Las personas con inmunodeficiencia, natural o adquirida o con esplenectomía anatómica o funcional (Ej. anemia de células falciformes, asplenia congénita o esplenectomía quirúrgica) tienen un mayor riesgo de presentar infecciones invasivas por neumococo.

Las infecciones respiratorias agudas ocupan un espacio importante en la morbimortalidad infantil. En los Estados Unidos, desde la introducción de la vacunación contra *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ha pasado a ser la principal causa de bacteriemia y meningitis bacteriana y una de las principales de otitis media. Este organismo causa más muertes que cualquier otra bacteria que pueda ser prevenida por vacunación. La carga de enfermedad neumocócica en los Estados Unidos, antes de la introducción de la vacuna conjugada, ha sido estimada de ser de 125,000 a 500,000 casos de neumonía, 50,000 casos de bacteriemia, 3,000 casos de meningitis y 7 millones de casos de otitis media, con 40,000 muertes anuales. En países en desarrollo la neumonía bacteriana en niños menores de 5 años tiene tasas de incidencia que fluctúan entre 300 a 1,000/100,000 niños. Las tasas de mortalidad en América Latina superan hasta 10 veces las que se presentan en países desarrollados, convirtiéndose en la

principal causa de muerte en niños menores de dos años de edad, con un estimado de 1,2 millones de muertes por año, representando el 9% de todas las muertes. En 1999 se calculó que habían fallecido en países de América Latina 550,000 niños menores de 5 años de los cuales 72,000 fueron por IRA, la mayoría neumonía bacteriana y aproximadamente el 50% de ellas tenían neumococo como agente etiológico.

En estudios desarrollados en Chile por Lagos y Col. se documentó etiología por *Streptococcus pneumoniae* en el 1.2% de 1,503 niños con fiebre atendidos ambulatoriamente, con una mortalidad de 9.5%.

Noventa serotipos han sido identificados, siendo el 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F Y 23 F, los causantes de la mayoría de las infecciones neumocócicas en los Estados Unidos.

La OPS a través del sistema regional de vacunas (SIREVA), inició en 1993 una vigilancia de los serotipos y resistencia antimicrobiana de los aislamientos de procesos invasores (sangre, LCR, otros sitios estériles) de *Streptococcus pneumoniae*, la cual involucró seis países: México, Colombia, Brasil, Uruguay, Argentina y Chile. Su objetivo fue documentar la importancia relativa de los serotipos de *S. Pneumoniae* provenientes de afecciones invasoras en niños menores de 5 años de edad. El resultado de esta vigilancia indica que el serotipo 1 y 5, además de los anteriores, son importantes en América Latina, siendo responsables de cerca del 30% de los episodios de infecciones invasoras detectadas en niños menores de 5 años de edad. La alta prevalencia de estos dos serotipos, prácticamente ausentes en países industrializados, es una particularidad propia de las infecciones invasoras causadas por *S. pneumoniae* en países en desarrollo.

Pruebas diagnósticas

Neumococo es usualmente identificado por métodos estandarizados como morfología de la colonia, alfa hemólisis, ser catalasa negativo y presentar reacción específica con antisueros a los polisacáridos capsulares (cuando se mezclan neumococos de un tipo determinado con suero antipolisacárido específico del mismo tipo, en un portaobjetos, la cápsula se hincha de manera importante). Esta reacción es útil para la identificación rápida y la tipificación del microorganismo, ya sea en esputo o en cultivos. En cultivos jóvenes el germen se aprecia como diplococos típicos, lanceolados y gram positivos formando pares o cadenas. Con la edad, los microorganismos se vuelven gram negativos y tienden a lisarse en forma espontánea. La autólisis de los neumococos es acelerada de modo notable por los agentes tensioactivos. La lisis de neumococo se presenta a los pocos minutos de añadir bilis de buey. Los estreptococos viridans no se lisan, lo que permite diferenciarlos de los neumococos. En medios sólidos se inhibe el crecimiento de los neumococos alrededor de un disco de optoquina, los estreptococos viridans no son inhibidos por esta sustancia.

Todo el material obtenido de focos supurativos debe ser cultivado con técnicas microbiológicas apropiadas. Se deben obtener cultivos de sangre de todos los pacientes en los que se sospeche una enfermedad neumocócica, igualmente cultivos de LCR y de otros sitios, dependiendo de la clínica (líquido pleural, infecciones osteoarticulares).

Los neumococos forman colonias pequeñas y redondas, al principio cupuliformes, que desarrollan más tarde una meseta central con bordes elevados; producen alfa hemólisis en agar sangre. El crecimiento se intensifica en presencia de CO₂ al 5 a 10%.

El recuento leucocitario puede ser de ayuda en pacientes en los que se sospeche bacteremia, niños pequeños con temperatura elevada y leucocitosis (> de 15,000 leucocitos, tienen elevada posibilidad de bacteremia). A pesar de que el valor predictivo de un recuento leucocitario elevado es bajo, un conteo normal es altamente predictivo de ausencia de bacteremia. Métodos de diagnóstico rápido para detectar antígenos capsulares en LCR líquido pleural, líquido articular y orina, carecen de suficiente sensibilidad o especificidad o de valor clínico.

Examen de susceptibilidad: todas las cepas aisladas de un sitio estéril, deben ser examinadas para susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* para determinar la concentración inhibitoria mínima a penicilina y a cefalosporinas de tercera generación.

La definición actual de susceptibilidad *in vitro* es como sigue para aislamientos meníngeos y no meníngeos:

Para pacientes con meningitis cuya cepa no sea susceptible a penicilina, cefotaxima y ceftriaxona, se le deben practicar pruebas de sensibilidad a vancomicina, rifampicina y posiblemente a meropenem. Si se trata de una infección no meníngea, causada por una cepa no susceptible a la penicilina, cefotaxime o ceftriaxona, se le deben practicar sensibilidad a clindamicina, eritromicina, rifampicina, meropenem y vancomicina.

Se deben utilizar exámenes cuantitativos, empleando métodos como micro dilución en caldo o tiras de gradientes antimicrobianos (E- Test), en infecciones que colocan la vida del

Droga	Susceptible (ug/ml)	Intermedio	Resistente
Penicilina	<0.06	0.1-1.0	>2.0
Cefotaxima/ ceftriaxona			
No meningea	<1.0	2.0	>4
Meningea	< 0.5	1.0	>2.0

paciente en peligro. Cuando éstos métodos cuantitativos no se pueden obtener se emplearán métodos cualitativos utilizando un disco de oxacilina de 1 ug sobre una placa de agar. Este tipo de exámenes nos ofrece información sobre la presencia de neumococo no sensible, sobre el criterio de un diámetro de crecimiento de la colonia. Se considera cepa sensible a la penicilina, si el crecimiento en la placa de agar, con el disco de oxacilina, es inhibido a una distancia mayor de 20 mm., si por el contrario la distancia entre el disco y la cepa es menor de 20 mm. se considera no sensible y se le deberá practicar pruebas cuantitativas.

Tratamiento

Penicilina G es la droga de elección para enfermedades causadas por cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina (definidas como cepas con MIC < 0.1ug/mL). Dosis de 50.000 U/Kg/día son suficientes para tratar infecciones leves; dosis de 300.000 U/Kg/día son útiles en el tratamiento de meningitis bacteriana. Para cepas sensibles a penicilina, otros betalactámicos como cefalosporinas de 2 o 3 generación, no ofrecen ninguna ventaja, aún en infecciones severas. En pacientes alérgicos a penicilina, siguen siendo los macrólidos la terapia alternativa, especialmente si se conoce la sensibilidad a ellos.

En muchas regiones, cada día se reportan más casos de resistencia a la penicilina por parte del *S. pneumoniae*. Cifras actuales a nivel mundial reportan del 2 al 30% de resistencia; 91% de los aislamientos resistentes a la penicilina involucran 7 serotipos: 6A, 6B, 9V, 14, 19A y 23F; 90% de los aislamientos resistentes a más de tres clases de antibióticos involucran a los serotipos 14, 6B, 23F, 9V y 6A. El serotipo 14 es el responsable del 25 % de todas las cepas resistentes.

El mecanismo de resistencia del neumococo a la penicilina obedece a modificaciones en las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP) y no a la producción de β -lactamasas. Es conocido que las paredes de las bacterias son esenciales para su proliferación y desarrollo normales. El peptidoglicano es un componente de la pared bacteriana que le da su estabilidad, gracias a su estructura en forma de entramado con innumerables entrecruzamientos. En la biosíntesis del peptidoglicano intervienen enzimas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP: transpeptidasas, carboxipeptidasas etc.), la inhibición de éstas enzimas, especialmente la transpeptidación es la manera como la penicilina produce lisis de los gérmenes gram positivos. En consecuencia modificaciones en la afinidad de las PBP por los β -lactámicos se traducirá en resistencia a los mismos.

Manejo de infecciones causadas por neumococo resistente a penicilina

Meningitis: la terapia empírica en pacientes con infección del SNC en que se sospeche la presencia de neumococo resistente a penicilina, debe incluir una cefalosporina de tercera generación. Dadas las dificultades para el paso de penicilina a través de la barrera hematoencefálica, en casos de meningitis por neumococo no sensible, la penicilina no deberá emplearse, independientemente si la resistencia es intermedia o alta. El empleo de vancomicina como parte de la terapia inicial, dependerá de la epidemiología del lugar, en caso de existir una alta frecuencia de cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, se iniciará el tratamiento con cefalosporinas más vancomicina, el cual puede ser modificado cuando se conozca la sensibilidad. Si la cepa es sensible a penicilina se podrá continuar el tratamiento con ésta o continuar con la cefalosporinas, suspendiendo vancomicina. Para niños con hipersensibilidad a β -lactámicos, la combinación de vancomicina y rifampicina es la terapia de elección, recalcando que ninguna de estas dos drogas se pueden emplear solas por el desarrollo de resistencia.

Una punción lumbar debe ser considerada después de 24 a 48 horas en las siguientes circunstancias: 1) Paciente con meningitis producida por neumococo resistente a la penicilina por disco de oxacilina, pero no se puede determinar la sensibilidad a cefalosporinas y la condición clínica del paciente no es hacia la mejoría. 2) El niño ha recibido dexametasona, la cual puede interferir con la habilidad de interpretar la respuesta clínica, como la resolución de la fiebre.

Manejo de infecciones fuera del SNC producidas por neumococos resistentes: las concentraciones séricas de penicilina y otros β -lactámicos suelen ser varias veces mayores

a la CIM (concentración inhibitoria mínima) para cepas resistentes, por lo que la penicilina, puede seguir siendo el antibiótico de elección. Duplicar la dosis usual de la penicilina o de amoxicilina (Ej. otitis media por neumococo resistente) es una práctica recomendada por diferentes autores. En pacientes severamente enfermos el uso de cefalosporinas de tercera generación se puede considerar si la evolución del paciente no es satisfactoria.

Otitis media-sinusitis: *S. pneumoniae* es responsable del 30 a 50% de los casos de otitis media y sinusitis aguda en niños. Para cepas sensibles a penicilina, amoxicilina es el medicamento de primera elección, a dosis de 40-50 mg/Kg./día. A excepción de penicilina V y cefalosporinas de primera generación, los β -lactámicos son útiles cuando se trata de cepas sensibles. En el caso de cepas no sensibles el manejo es diferente. El antibiótico β -lactámico más activo contra cepas de sensibilidad intermedia, sigue siendo amoxicilina, sin embargo muchas cefalosporinas orales, con excepción de cefuroxima axetil y cefprozil no alcanzan concentraciones que excedan el MIC por un periodo de tiempo mayor del 40% entre cada una de las dosis, contra cepas de sensibilidad intermedia, para garantizar éxito terapéutico. Para cepas altamente resistentes, continúa siendo amoxicilina, pero duplicando la dosis (80 mg/Kg./día). Medicamentos a considerar en estos casos serían las cefalosporinas de 2ª. generación especialmente cefuroxima axetil o cefprozil, los cuales a dosis de 30 mg/Kg./día, alcanzan en líquido del oído medio, concentraciones útiles contra neumococo con sensibilidad intermedia a penicilina. Una alternativa a emplear en casos seleccionados de otitis media es ceftriaxona (50 mg/Kg./día) dosis única diaria por tres días. La terapia con macrólidos es efectiva cuando las cepas son sensibles, pero usualmente fracasa en casos de resistencia, por lo que no se constituyen en alternativa terapéutica en caso de resistencia a la penicilina. Clindamicina es activa contra neumococo no sensible y puede ser alternativa en casos de otitis media causada por neumococo con pobre respuesta a β -lactámicos, sin embargo aparecen cada vez más reportes de resistencia cruzada entre macrólidos y clindamicina. Trimetropin sulfa no es un medicamento apropiado para terapia de otitis media o sinusitis por los altos índices de resistencia.

Medidas de control

Vacunación: en 1978 se autorizó en EEUU una vacuna neumocócica de 14 polisacáridos que en 1983 fue sustituida por otra de 23 polisacáridos(23 PS), los cuales se consideran responsables del 90% de los casos de infecciones neumocócicas en la mayoría de los países. Esta vacuna fue aprobada por la FDA en 1992 y sigue estando en uso para adultos y niños mayores de 2 años de edad. Desafortunadamente en los niños menores de dos años la respuesta es pobre, debido a que estos antígenos polisacáridos inducen una inmunidad tipo independiente (mediada por linfocitos B) con una respuesta tanto temprana como tardía muy leve. Además la revacunación con una segunda dosis de vacuna no produce una respuesta de memoria, no logrando intensificar la producción de anticuerpos ante dosis posteriores en niños de esta edad. La falta de protección y respuesta, es la principal limitante de esta vacuna para su aplicación en menores de 2 años. Por otro lado estudios de Dagan y col. no encontraron ningún efecto de esta vacuna sobre la otitis media en niños. De igual manera, este mismo grupo encontró que la vacunación en niños de 12 a 18 meses de edad no tuvo efecto en el estado de portador de serotipos de la vacuna y no evita la diseminación de cepas resistentes de persona a persona.

Vacunas conjugadas: el hecho de que las vacunas de 23 polisacáridos sean poco eficaces en niños menores de dos años, ha permitido que las investigaciones se dirijan hacia la obtención de un aumento de su inmunogenicidad mediante la conjugación de una proteína transportadora, consiguiendo así una respuesta dependiente del timo con producción de células T y células B, confiriendo memoria inmunológica. Con las vacunas conjugadas existe una inducción de la síntesis de IgG e IgM, en contraste con la producción única de IgM en el caso de la vacuna 23 PS. La conjugación puede realizarse con diversos tipos de vacuna transportadora: toxoide tetánico, toxoide diftérico, una mutante no tóxica de la toxina diftérica (CRM 197) y una proteína de la membrana externa de meningococo. La vacuna conjugada aprobada para su uso en niños a partir de los dos meses de edad se conoce como PCV7, consta de 7 serotipos (4- 6B- 9-14- 18C- 19F- 23F), conjugada con CRM 197. Diversos estudios han sido desarrollados para demostrar la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la vacuna. Merece especial comentario el estudio del grupo Kaiser, un estudio doble ciego en 23 centros médicos en California del Norte, doble ciego, que incluyó 37,868 niños (18.927 recibieron la vacuna conjugada y 18.941 recibieron la vacuna contra meningococo -grupo control-). Los resultados de este estudio demostraron una eficacia de la vacuna de 97.4% y el impacto global incluyendo los serotipos no vacunales en la disminución de las enfermedades invasivas por neumococo fue del 89.1%. Con respecto al estado de portador,

se encontró una reducción de los serotipos vacunales en los pacientes que recibieron la vacuna y colonización por serotipos no vacunales no resistentes. Este hallazgo ha sido confirmado en estudios posteriores. En el caso de neumonía, los niños vacunados presentaron una disminución del 63% en la frecuencia de neumonía con consolidación observada en las radiografías. En el análisis de los episodios de otitis media que ocurrieron en la población durante el estudio, la vacuna tuvo una efectividad del 7% para prevenirlos. En cuanto a la otitis frecuente, la vacuna redujo entre un 9 a un 22.8% la frecuencia de los episodios. En los niños vacunados, la colocación de tubos de timpanostomía descendió en un 20% comparado con el grupo control. Estudios de vigilancia epidemiológica efectuados en una amplia zona de los Estados Unidos, efectuados posteriormente a la aprobación y utilización de la vacuna, demostraron una disminución de la carga de enfermedad invasiva por neumococo; la tasa de infección disminuyó de 24.3 casos por 100,000 en 1998 a 17.3 por 100,000 en el 2001. El descenso fue más marcado en niños menores de dos años. En este grupo de edad la tasa de enfermedad fue 69% menor que en los años anteriores. La enfermedad también disminuyó en los adultos: en 2001 la tasa de enfermedad fue de 32 % menos para adultos de 20 a 39 años de edad, 8% menos para personas entre 40 a 64 años y 18% para adultos de 65 años o más. En conclusión la vacuna PCV7 ha demostrado ser segura, inmunogénica y altamente efectiva para la protección contra las enfermedades causadas por los 7 serotipos de la vacuna, que son los principales implicados en infecciones severas en los Estados Unidos. Es importante anotar, que la efectividad de la vacuna es menor en América Latina, ya que los serotipos 1 y 5 causantes de patología en esta región, no están incluidos en la PCV7.

La vacuna heptavalente (PCV7) debe ser aplicada de rutina a todos los niños menores de dos años de edad con un esquema de 3 dosis (2- 4- 6- meses de edad) con un refuerzo a los 15 meses de edad. Niños entre 24 a 59 meses de edad deben recibir la vacuna PCV7, si pertenecen al grupo de alto riesgo de presentar la infección invasiva por neumococo. En niños de 24 a 59 meses de edad, con riesgo moderado de sufrir la infección también se puede considerar la aplicación de la vacuna, PCV7, requiriendo una sola dosis, aunque la vacuna 23 PS también puede ser de utilidad. Sin embargo la vacuna conjugada tiene ventajas como son: inducción de memoria lo que resulta en mayor duración de la protección, disminución del estado de portador, probablemente mayor eficacia sobre serotipos causantes de infecciones invasivas y contra infecciones no invasivas como otitis media (aunque en esta entidad el beneficio no ha sido mayor del 8%). La respuesta de anticuerpos es mayor con PCV7 comparada con la 23PS. Resumiendo, cualquiera de las dos vacunas puede ser aplicada en niños mayores de dos años con riesgo moderado. PCV7 puede ser preferida, siendo 23 PS una buena alternativa. Si se elige la conjugada se recomienda una dosis de refuerzo con 23 PS para proveer protección contra aquellos serotipos no contenidos en la vacuna PCV7. La dosis de 23 PS debe ser aplicada al menos 6 a 8 semanas después de la última dosis de PCV7.

Lecturas recomendadas

1. Castañeda E, Leal AL, Castillo O, et al. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. *Microb Drug Resist* 1997;3:147-52.
2. Levine MM, Lagos R, Levine OS et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country. *Ped Infect Dis J* 1988;17:287-93.
3. Lagos R, Muñoz A, Valenzuela MT, et al. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago de Chile. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1115-23.
4. Lopez P. Vacuna contra neumococo. *Revista Precop* 2002;2:36-41.
5. Whitney C, Farley M, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.

Enterococcus



Dr. Anibal Sosa
Director, Programa Internacional
Alliance for the Prudent Use of Antibiotics
Boston, Massachusetts, EEUU

Generalidades

Miembros del género *Enterococcus* están ampliamente distribuidos en el ambiente y colonizan generalmente tracto gastrointestinal, cavidad oral, vagina, área perineal y meato urinario del humano como comensales, estableciendo una relación con otras especies diferentes sin causar daño ni al humano o a la otra especie bacteriana. *Enterococcus* pueden producir infecciones nosocomiales como infecciones del tracto urinario, bacteremia, infecciones abdominales y endocarditis. La aparición de resistencia múltiple a aminoglucósidos, betalactámicos, quinolonas y vancomicina en el *Enterococcus* lo hace altamente difícil de tratar con antibióticos comunes.

Etiología

Las especies más comunes y clínicamente importantes son el *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Ochenta por ciento (80%) de las infecciones en el humano son causadas por el *Enterococcus faecalis*. Por el contrario, *Enterococcus faecium* ha rápidamente desarrollado resistencia a glucopéptidos como la vancomicina (ERV) y teicoplanina posando un verdadero reto para el clínico cuando se enfrenta a infecciones severas causadas por el ERV. Resistencia a la vancomicina y teicoplanina es debida a un gene *vanA* transferible. *E. Faecium* resistente a los glucopéptidos se ha encontrado dentro y fuera de los hospitales, particularmente en agricultura usando el glucopéptido avoparcina como promotor de crecimiento. *E. faecium* es fácilmente expuesto a los genes *vanA* encontrados en la cadena de alimentos ingeridos por el humano. Situación similar ha ocurrido con el uso de la virginiamicina como promotor de crecimiento en animales, creando reservorios de cepas de *E. faecium* resistentes a la streptograminas.

Manifestaciones

La sintomatología va a depender del sitio anatómico de la infección causada por el *Enterococcus*. Éstas pueden presentarse en:

1. tracto urinario
2. bacteremia/septicemia
3. endocarditis
4. infecciones intra-abdominales/pélvicas
5. piel y tejidos blandos
6. infecciones neonatales
7. meningitis (rara)
8. otitis media con efusión
9. tracto respiratorio bajo (rara)

Epidemiología

Enterococcus posee resistencia intrínseca a penicilinas, cefalosporinas, clindamicina, aminoglucósidos y cotrimoxazole, y resistencia adquirida a macrólidos, tetraciclina, lincosamidas, cloramfenicol, aminoglucósidos, penicilina (sin beta-lactamasa), penicilina (con beta-lactamasa), vancomicina y quinolonas.

La mayoría de las infecciones por *Enterococcus* observadas en el humano son de origen endógeno. En pacientes hospitalizados y en establecimientos para cuidado de ancianos, es frecuente encontrar *Enterococcus* en heridas y úlceras de decúbito. *Enterococcus* se transmiten de persona a persona a través de las manos de médicos, enfermeras u otro personal que trabaje en el hospital. También se pueden transmitir de paciente a paciente a través de instrumentos clínicos como los termómetros u otros. *Enterococcus* pueden sobrevivir en las superficies de objetos inanimados por largo tiempo.

El uso de cefalosporinas de tercera generación sola o en combinación con vancomicina es un factor de riesgo para la aparición de infecciones producidas por ERV en pacientes quirúrgicos, los cuales tienen una alta mortalidad.

Pruebas diagnósticas

Coloración de Gram: en especímenes colectados de sangre, orina, secreción, etc. *Enterococcus* se va a distinguir por ser un coco gram positivo en cadenas de tamaño variado. Algunas veces se semejan a un neumococo.

Cultivo bacteriológico: ofrece colonias grandes y blancas con o sin β ó β hemólisis.

Pruebas bioquímicas: catalasa negativa y crece bien en temperaturas entre 10°C and 45°C, en medios conteniendo sales biliares al 40% y concentraciones de 6.5% NaCl. Resistente al Optochin; hidrólisis de L-pyrrolidonyl- β -naphthylamide positiva.

Pruebas rápidas: Se ha usado el caldo methyl-alpha-D-glucopyranoside (MGP), desarrollado en 1996 por Devriese, et al., el cual consiste en una prueba de 5 horas usada para diferenciar *Enterococcus* basado en la habilidad de acidificar el MGP. También existen otras pruebas rápidas como el ID32 STREP (bioMerieux), API 20 Strep, la prueba rápida Crystal para la identificación de Gram positivos (Cry4), la prueba BBL Crystal para la identificación de Gram positivos (Cry24), y la prueba Remel IDS RapID STR (IDS). El método de PCR se ha usado también para la detección rápida de genotipos clínicamente significativos de ERV en especímenes obtenidos de la vigilancia nosocomial.

Tipificación Molecular: Para el tipaje de *Enterococcus* spp y otros gram-positivos se han usado análisis de macrorestricción usando electroforesis de campo pulsado (PFGE), ribotipaje, amplificación rápida de ADN polimórfico (RAPD), y fragmento amplificado alargado polimórfico (AFLP).

Tratamiento

Puede responder a combinaciones sinérgicas de un aminoglucósido con un antibiótico que actúe a nivel de pared celular (ampicilina, vancomicina, teicoplanina). Resistencia a la vancomicina puede observarse en *E. Faecium*. En pacientes donde se aísla ERV, puede elegirse la quinupristina/dalfopristina (Synercid®). El *E. faecalis* es resistente al Synercid. La oxazolidanona, linezolid (Zyvox®) también ha sido usado como alternativa de segunda elección en procesos infecciosos debidos al ERV. Otros antimicrobianos como tigecycline, y la oritavancina están etapa de investigación. La daptomicina (Cubicin®) se sugiere usarla en infecciones por *E. faecalis*.

Medidas de control

- Hisopado rectal a la admisión en áreas de alto riesgo como unidades decuidadointensivo, diálisis, transplantes, etc., para la detección de pacientes colonizados con ERV
- Lavado riguroso de las manos en ambientes hospitalarios y facilidades del cuidado de los ancianos.
- Aislamiento de los pacientes con ERV
- Uso de guantes y mascarar antes de entrar a los ambientes de aislamientos
- Uso de Ramoplanina, un glicolipodepsipeptido para descolonizar en un 80-90% la flora gastrointestinal en pacientes con ERV. Este antibiótico tiene una excelente actividad en contra el ERV y no se absorbe en el tracto gastrointestinal.

Lecturas recomendadas

1. Dahms RA, Johnson EM, Statz CL, Lee JT, Dunn DL, Beilman GJ. Third-generation cephalosporins and vancomycin as risk factors for postoperative vancomycin-resistant enterococcus infection. *Arch Surg.* 1998;133:1343-6.
2. Livornese LL Jr, Dias S, Samel C, Romanowski B, Taylor S, May P, Pitsakis P, Woods G, Kaye D, Levison ME, et al. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med.* 1992;117:112-6
3. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, Olden D, Pearson S, Franklin C, Spelman D, Mayall B, Johnson PD, Grayson ML. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2492-8.
4. Joels CS, Matthews BD, Sigmon LB, Hasan R, Lohr CE, Kercher KW, Norton J, Sing RF, Heniford BT. Clinical characteristics and outcomes of surgical patients with vancomycin-resistant enterococcal infections. *Am Surg.* 2003;69:514-9.
5. Montecalvo MA. Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51 Suppl 3:31-5.
6. Klare I, Konstabel C, Badstubner D, Werner G, Witte W. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *Int J Food Microbiol.* 2003;88:269-90.
7. Jayaratne P, Rutherford C. Detection of clinically relevant genotypes of vancomycin-resistant enterococci in nosocomial surveillance specimens by PCR. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2090-2.

Bacilos gram positivos formadores de esporas



Clostridium botulinum



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

El botulismo es una enfermedad grave causada por una neurotoxina producida por el bacilo *Clostridium botulinum*. La toxina ha sido considerada el más venenoso de los venenos. Una vez en la circulación, se disemina por todo el organismo con la excepción del sistema nervioso central (no penetra la barrera hemato-encefálica). Tiene una alta afinidad por las terminaciones de los nervios colinérgicos periféricos. Destruye enzimáticamente los polipéptidos necesarios para la liberación de acetil colina. El bloqueo produce una parálisis flácida. Dada la potencia de esta neurotoxina, se ha discutido su importancia como arma biológica potencial.

Etiología

Se han identificado siete tipos antigénicos de toxinas de *Clostridium botulinum*. El botulismo humano es causado por las neurotoxinas A, B, E y F, siendo éste último menos frecuente. Los tipos C y D se asocian a botulismo en pájaros y mamíferos. La mayoría de casos de botulismo infantil se asocian a los tipos A y B. La A y la B son las toxinas más potentes, produciendo la A enfermedad más grave que la B.

Manifestaciones

Botulismo es un desorden neuroparalítico que puede ser clasificado en las siguientes categorías: infantil, asociado a comidas, asociado a heridas y origen no determinado. El botulismo infantil puede tener un curso prolongado (a diferencia de las otras formas que inician en forma abrupta), suele ir precedido por constipación y se manifiesta con una disminución de movimientos, pérdida de expresión facial, alimentación pobre, llanto débil, debilidad generalizada, hipotonía ("floopy baby" en inglés) y parálisis oculares sutiles. Ocurre con más frecuencia en niños menores de 6 meses. La enfermedad puede ser leve o rápidamente progresiva con apnea y muerte súbita. En mayores, la parálisis de pares craneales es la complicación más común, seguida de una parálisis flácida, simétrica, descendente que progresa rápidamente. Otros signos asociados incluyen: diplopía, visión borrosa, disartria, disfagia, disfonía y boca seca.

Epidemiología

El período de incubación para botulismo asociado a comida es de 12 a 48 horas (rango de 6 horas a 8 días). En botulismo infantil, es de 3 a 30 días a partir del momento de exposición a alimentos que contienen las esporas. Para botulismo asociado a heridas, es de 4 a 14 días desde el momento de la lesión hasta el inicio de los síntomas.

El botulismo infantil es el resultado de la ingestión de esporas de *C botulinum*, que germinan, se multiplican y producen la toxina en el intestino. En la mayoría de casos, el origen de las esporas no es identificado y podrían haber sido inhaladas y transmitidas por tierra o polvo. Miel es una fuente identificable y evitable de botulismo infantil, a menos que haya sido certificada libre de esporas. La miel de maíz, tanto la clara como la oscura, son fabricadas en condiciones estériles. Sin embargo, dado que los productos no son esterilizados ni empacados en condiciones asépticas, no se puede asegurar la ausencia de esporas de *C botulinum*. No todo botulismo en niños pequeños debe ser considerado "botulismo infantil" (producción intestinal de toxina), dado que ha sido reportado botulismo asociado a conservas caseras en niños tan pequeños como de 6 meses de edad. Esta circunstancia representa la ingestión de toxina preformada y el cuadro clínico será muy agudo en vez de insidioso.

El botulismo asociado a comida es el resultado de la contaminación de alimentos con esporas. Durante la preservación o almacenamiento inapropiados en condiciones anaeróbicas, los organismos germinan, se multiplican e inician la producción de toxinas. Algunos de alimentos preparados, asociados a brotes en restaurantes, incluyen: salsas con queso, ajo embotellado, conservas caseras, papas envueltas en papel de aluminio y ensalada de papa. La enfermedad, entonces, es producto de la ingestión de toxina preformada. Aun en los casos más severos, esta toxina no produce inmunidad. Como es de esperarse, la enfermedad no se transmite de persona a persona.

C botulinum puede contaminar tejido traumatizado, multiplicarse y producir toxina. Las heridas por aplastamiento son, sin duda, un factor predisponente importante. Inyecciones de heroína contaminada han sido también causa de botulismo.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico puede ser establecido por la determinación de toxina en suero, heces, aspirado gástrico y comida (bioensayo de neutralización de toxina en ratones) o por cultivo (heces, aspirado gástrico y comida). Se deben obtener muestras de suero y heces de todos los individuos con sospecha de botulismo. En los casos asociados a alimentos, las muestras de suero obtenidas luego de 3 días de ingestión de la toxina son usualmente negativas. La constipación dificulta la obtención de muestras, por lo que un enema diagnóstico con agua estéril puede facilitar el proceso. En botulismo infantil y en el asociado a heridas, el diagnóstico se basa en la demostración de los organismos o de la toxina en heces, exudado de la herida o muestras titulares. Sólo en el 1% de los casos de botulismo infantil, se ha demostrado toxina en suero. No se deben esperar los resultados de laboratorio para iniciar el tratamiento en aquellos casos con sospecha clínica. El hallazgo electromiográfico más sobresaliente es un aumento incremental de los potenciales musculares evocados ante la estimulación nerviosa de alta frecuencia (20-50 Hz).

Tratamiento

Antitoxina. Se dispone de 2 tipos de antitoxina: la equina y la humana. La antitoxina equina trivalente (tipos A, B, y E) y la bivalente (A y B) se utilizan en el tratamiento de botulismo asociado a comida o heridas. Cerca del 10% de los pacientes podrían experimentar alguna reacción de hipersensibilidad, la mayoría no severas. La antitoxina botulínica humana ha

disminuido significativamente, en los casos de botulismo infantil, días de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica y costo de tratamiento. Esta terapia intravenosa está recomendada sólo en botulismo infantil y debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico sea hecho.

Agentes antimicrobianos. Los aminoglucósidos deben evitarse dado su potencial para aumentar los efectos paralíticos. En general, los agentes antimicrobianos deben ser evitados en botulismo infantil, para evitar la lisis de organismos y aumentar la cantidad de toxina disponible.

Medidas de control

Aislamiento. Los pacientes no requieren técnicas específicas de aislamiento.

Eliminación de toxina. Inducción de vómito, lavado gástrico, purgantes y enemas pueden ser usados para eliminar toxina que se ha ingerido recientemente. Estas medidas no se recomiendan en enfermos ni en pacientes con botulismo infantil. Enemas pueden también ser utilizados para obtener muestras para diagnóstico.

Antitoxina equina. No se recomienda su uso profiláctico, sobretodo considerando el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

Alimentos y preparación de los mismos.

Para eliminar las esporas de *C botulinum* se requiere el uso de una olla de presión. Para destruir la toxina es necesario llevar a los alimentos a temperatura de ebullición durante 10 minutos. No deben utilizarse alimentos cuyos recipientes aparezcan abombados pues pueden contener gas producido por el organismo. No se deben comer o probar alimentos de aspecto descompuesto. En general, no se debe administrar miel a menores de 1 año de edad.

Toxoide botulínico. Se ha utilizado un toxoide (tipos A, B, C, D y E) para la inmunización de trabajadores de laboratorio de alto riesgo.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Botulism and Infant Botulism (*Clostridium botulinum*). En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Armada M, Love S, Barrett E, et al. Foodborne botulism in a six-month-old infant caused by home-canned baby food. *Ann Emerg Med* 2003;42:226-9.
3. Josko D. Botulin toxin: a weapon in terrorism. *Clin Lab Sci* 2004;17:30-4.

Clostridium difficile



Joseba I. Rementeria
Javier de Arístegui
Hospital de Basurto, Bilbao, España

Generalidades

Clostridium difficile (*C. difficile*) fue descubierto y descrito por Hall y O'Toole en 1935, aislándose por primera vez en las heces de recién nacidos sanos. Aunque fue más tarde cuando se confirmó la relación existente entre las citotoxinas secretadas por el microorganismo y la colitis pseudomembranosa inducida por los antibióticos. Desde entonces la incidencia de la infección por *C. difficile* se ha incrementado dramáticamente y en la actualidad se considera la primera causa de diarrea infecciosa nosocomial en los países desarrollados. A pesar de que los conocimientos sobre la epidemiología, patogénesis y tratamiento de la enfermedad son elevados, ésto no ha permitido una disminución sustancial en su frecuencia. En la actualidad se considera un creciente problema de salud y constituye un reto diagnóstico y de tratamiento, al que se dedican numerosos estudios de investigación.

Etiología

C. difficile debe su nombre a la dificultad que representaba su aislamiento debido a su lento crecimiento en cultivo, y se obtuvo de pacientes con colitis pseudomembranosa asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Es un bacilo Gram positivo,

anaerobio obligado y formador de esporas, gracias a las cuales es capaz de sobrevivir en condiciones medioambientales extremas. Es responsable de casi todos los casos de colitis pseudomembranosa y de un alto porcentaje de los cuadros de diarrea asociada a antibióticos, pudiendo ocasionar un conjunto de síndromes mediados por toxinas que van desde la diarrea leve asociada a antibióticos hasta la colitis grave con pseudomembranas. La producción de la enfermedad se relaciona con la acción que las dos toxinas producidas por el microorganismo, ejercen sobre el huésped: la toxina A (enterotoxina) y la toxina B (citotoxina). Existen cepas no toxigénicas (no patógenas) y otras que producen exclusivamente una de las dos toxinas.

La secuencia de eventos que se producen en individuos susceptibles como consecuencia de la infección es la siguiente: 1º- Alteración de la microflora habitual del colon. 2º- Exposición y posterior colonización por *C. difficile*. 3º- Producción de toxinas que lesionan e inflaman el intestino.

1º- Alteración de la microflora habitual del colon. El principal factor que predispone a la infección por *C. difficile* es la alteración de la microflora normal del colon, causada generalmente por la antibióticoterapia. El efecto protector que ejerce la flora intestinal habitual se conoce como resistencia a la colonización y la ruptura de esta barrera, ocasionada por los antibióticos, es la que favorece la posterior infección. Casi todos los antibióticos han sido implicados en la diarrea por *C. difficile*, incluyendo vancomicina y metronidazol, aunque los más frecuentemente relacionados son clindamicina, cefalosporinas, ampicilina y amoxicilina.

2º- Exposición y posterior colonización por *C. difficile*. El medio ambiente hospitalario es la principal fuente de *C. difficile*. En adultos, las tasas de portadores de *C. difficile* en población general son bajas (alrededor de un 3% en población americana y europea), y no queda claro si el estado de portador es transitorio o permanente, pero lo cierto es que tras el ingreso hospitalario y el tratamiento con antibióticos, cerca de un 20% de estos pacientes son colonizados por *C. difficile*. Tanto los pacientes infectados, como los objetos y superficies del interior hospitalario, así como las manos de los trabajadores sanitarios, son fuentes potenciales de *C. difficile*. Es raro que los portadores asintomáticos desarrollen diarrea asociada a *C. difficile*, pero pueden contaminar el medio hospitalario y han sido implicados como fuente de cepas de *C. difficile* que causan diarrea en otros pacientes hospitalizados.

3º- Producción de toxinas que lesionan e inflaman el intestino. La diarrea por *C. difficile* es una enfermedad mediada por toxinas. Las cepas patógenas de *C. difficile* producen 2 potentes exotoxinas proteicas, estructuralmente similares, la toxina A y la toxina B. La toxina A es una enterotoxina que induce por una parte la excreción de líquidos al intestino con gran componente inflamatorio, y por otra, el incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal. La toxina B (citotóxica) produce la desintegración de los filamentos de actina que conlleva el colapso del citoesqueleto microfilamentoso celular. Las lesiones del colon producidas por estas toxinas tienen como resultado la alteración del citoesqueleto del enterocito, desencadenando una marcada reacción inflamatoria a nivel de la lámina propia intestinal.

Diversos factores juegan un importante papel en el desarrollo de la enfermedad: la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped frente al germen, la virulencia de la cepa de *C. difficile* en particular, y el tipo de tratamiento antibiótico y su duración. Estas circunstancias hacen que el resultado de la colonización por el germen, varíe desde la situación de portador asintomático hasta un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, que va desde la diarrea leve hasta la colitis pseudomembranosa y colitis fulminante. La capacidad de respuesta humoral del huésped contra las toxinas de *C. difficile*, desempeña un papel decisivo en la evolución de la infección. Los niveles elevados de anticuerpos antitoxina séricos e intestinales, se asocian con el desarrollo de diarrea leve, y por el contrario, una respuesta humoral deficiente predispone al desarrollo de colitis severa, prolongada o recurrente. Algunos estudios han demostrado que la edad avanzada del paciente es otro factor de riesgo independiente para el desarrollo de la diarrea asociada a *C. difficile*. La presencia de sonda nasogástrica, los procedimientos diagnósticos gastrointestinales, la medicación antiácida, la estancia en unidades de cuidados intensivos y la duración de la hospitalización se relacionan frecuentemente con la severidad de la enfermedad subyacente y su asociación con *C. difficile* pierde significación después de controlar independientemente estas variables.

Manifestaciones

La infección por *C. difficile* puede producir un amplio abanico de manifestaciones clínicas, que

van desde la condición de portador asintomático, hasta la diarrea leve o moderada, e incluso la colitis pseudomembranosa severa que puede poner en riesgo la vida del enfermo.

La condición de portador asintomático es frecuente entre los pacientes hospitalizados. Estudios epidemiológicos con grandes series muestran que entre un 10 y un 16% de los pacientes hospitalizados son portadores del microorganismo. A pesar de que más del 50 % de las cepas aisladas en estos pacientes son toxigénicas, no parecen incrementar el riesgo de desarrollo de enfermedad sintomática, debido probablemente a la respuesta inmunitaria basada en la producción de anticuerpos antitoxina.

Los síntomas se suelen iniciar pronto tras la colonización. El periodo de incubación entre la colonización y el inicio de la enfermedad no está claro, aunque parece ser menor de una semana, con una media aproximada de 2 días. Por lo general, la sintomatología empieza cuando el paciente está en el hospital recibiendo tratamiento antimicrobiano, pero puede aparecer semanas (hasta 3 meses) después de haber salido del hospital o de haber abandonado el tratamiento. El síntoma principal es la diarrea, habitualmente de carácter leve; en ocasiones se presenta en forma de diarrea explosiva con sangre oculta o bien como diarrea pseudomembranosa con sangre y moco en heces, asociando fiebre, efectos tóxicos sistémicos, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Los pacientes con enfermedad más grave pueden presentarse con o sin diarrea, y las únicas pistas para el diagnóstico pueden ser fiebre elevada, la leucocitosis polimorfonuclear y dolor o distensión abdominal. Las manifestaciones extraintestinales de la infección por *C. difficile* como artritis séptica, bacteriemia, o absceso esplénico son muy raras.

Epidemiología

La infección por *C. difficile* es principalmente nosocomial, y ocasiona anualmente unos 3 millones de casos de diarrea y colitis en Estados Unidos. De ellos, solo 20.000 son diagnosticados en pacientes no hospitalizados. Diversos estudios han demostrado que la tasa de colonización en pacientes hospitalizados es de alrededor de un 20 %, incrementándose esta cifra a medida que aumenta el tiempo de hospitalización.

El microorganismo está ampliamente distribuido en el medio ambiente. Se encuentra en la flora intestinal del 2-4% de los adultos sanos en la comunidad y hasta en un 80% de los recién nacidos y lactantes sanos. Es frecuente que los recién nacidos estén colonizados por *C. difficile* durante las dos primeras semanas de vida, manteniéndose la colonización en la mitad de los lactantes sanos durante el primer año de vida. Muchas de las cepas responsables de esta colonización producen toxinas y es característica la rareza con la que el *C. difficile* y sus toxinas, producen efectos patógenos en los recién nacidos y niños pequeños. Se cree que la ausencia de receptores específicos para las toxinas en los enterocitos de los recién nacidos y lactantes justifica esta situación.

Las esporas de *C. difficile* se adquieren por transmisión fecal-oral a partir de personas colonizadas. Por esta razón, el lavado de manos, y las medidas de prevención entéricas y de contacto son fundamentales para evitar su diseminación. Los portadores asintomáticos no corren más riesgos de enfermar, excepto si tomaran antibióticos. La duración del estado de portador después de un episodio de diarrea por *C. difficile* no está determinada, pero es posible que persista entre 3 y 6 semanas.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la diarrea y colitis asociadas a *C. difficile* se basa en 3 aspectos: el antecedente de la toma de antibióticos, el desarrollo de diarrea o colitis aguda, y por último, la demostración de la infección por *C. difficile* toxigénico mediante la detección de las toxinas A o B en una muestra de heces. Dicho diagnóstico debe sospecharse en aquel paciente con diarrea (3 o más deposiciones no formadas o líquidas en 24 horas) o dolor abdominal, que hubiera recibido antibiótico en los 3 meses anteriores al inicio de la diarrea o ésta se hubiera iniciado 72 horas después de la hospitalización del paciente. No se recomienda la realización de pruebas de detección en muestras de heces no diarreicas, ya que muchos de los pacientes hospitalizados pueden ser portadores asintomáticos. El diagnóstico se confirma mediante la demostración de *C. difficile* toxigénico (de la toxina A o B) en una muestra fresca de heces procedente de un paciente con diarrea evidente, durante o después del empleo de un agente antimicrobiano.

Existen varios test de laboratorio disponibles para su diagnóstico. En la práctica clínica cada vez se utiliza más el test de enzoinmunoensayo (EIA), que detecta antígenos de la toxina A y toxinas A y B en una muestra de heces. Tiene la ventaja de ser sencillo, barato, rápido

(realizable en 2-6 horas) y con una elevada especificidad (75-100%), aunque su sensibilidad es relativamente baja. Se prefieren los test EIA comercializados para la detección de toxinas A y B en lugar de los que detectan sólo toxina A. "El standard de oro" para la identificación de toxinas de *C. difficile* en las heces de pacientes afectados de diarrea asociada a antibióticos, es el ensayo de citotoxicidad en cultivo de tejido, que consiste en inocular en un cultivo de células, un filtrado de las heces sospechosas, lo que permite detectar citotoxicidad en presencia de toxinas. Las ventajas que ofrece son su elevada sensibilidad (67-100%) y especificidad (85-100%), y sus principales desventajas son su elevado precio, la necesidad de instalaciones para cultivos celulares y su lentitud, ya que requiere la incubación del filtrado de heces durante 24-48 horas. El ensayo de aglutinación con látex es un test que no es específico y con una baja sensibilidad (48-59%) por lo que no se utiliza. La sensibilidad del cultivo de *C. difficile* es del 89-100%, pero no es específico para detectar las cepas de *C. difficile* productoras de toxina. Es un procedimiento lento pero tiene la ventaja de que permite la tipificación de las cepas aisladas, facilitando el reconocimiento del inicio de epidemias de infección nosocomial. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de toxinas A o B posee una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96-100%. La técnica de PCR es laboriosa, requiere un cultivo inicial de *C. difficile*, debe ser realizada por expertos en técnicas de diagnóstico molecular y no parece ser más rápida o menos cara que el ensayo citotóxico.

La sigmoidoscopia o colonoscopia no están indicadas en la mayoría de los pacientes con diarrea por *C. difficile*, a menos que existan dudas diagnósticas o la situación clínica del paciente demande una actuación rápida. El resultado del examen endoscópico puede ser normal en los casos de diarrea leve, o revelar una colitis inespecífica en los casos de diarrea moderada. El hallazgo endoscópico de nódulos, pseudomembranas y una mucosa rectal hiperémica y friable hace virtualmente patognomónico el diagnóstico de colitis pseudomembranosa.

Tratamiento

La primera medida, esencial para el tratamiento, es la suspensión del tratamiento antibiótico, siempre que la situación del enfermo lo permita. La diarrea se resuelve en un 15-25 % de los casos sin necesidad de un tratamiento específico anti-*C. difficile*. Junto a esto, la reposición de líquidos y electrolitos suele ser suficiente. Estas medidas conservadoras por sí solas no estarían indicadas en pacientes gravemente enfermos o en aquellos con múltiples problemas médicos, ya que es difícil predecir que pacientes mejorarán y cuales seguirán con diarrea. En el caso de que no fuera posible suspender el tratamiento antibiótico, se debe sustituir dicho régimen antibiótico por otros agentes antimicrobianos con menos posibilidades de exacerbar la diarrea por *C. difficile*.

El tratamiento específico para erradicar el *C. difficile* debe instaurarse en aquellos pacientes con sintomatología inicial grave, en aquellos cuyos síntomas persisten tras la suspensión del tratamiento antibiótico o en los que no pudiera interrumpirse el tratamiento antimicrobiano. Los antibióticos más ampliamente aceptados para el tratamiento de la diarrea por *C. difficile* son el metronidazol (250-500 mg 4 veces al día ó 30 mg/Kg./día, durante 10-14 días) y la vancomicina (125-500 mg, 4 veces al día ó 40 mg/Kg./día durante 10-14 días). También se han utilizado bacitracina, teicoplanina, ácido fusídico y colestipol pero sin ventajas respecto a los dos primeros. El fármaco de elección para el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes es el metronidazol oral, siendo más barato y con una respuesta excelente. La vancomicina oral es un fármaco alternativo en pacientes que no respondan al metronidazol aunque su uso debe ser restringido, por la posible aparición de enterococos resistentes, aspecto importante en pacientes hospitalizados o acogidos en instituciones. Se deben evitar los agentes antiperistálticos y analgésicos opioides por el retraso que ocasionan en la eliminación de las toxinas.

En los casos de diarrea recurrente (15-20% de los pacientes) con test positivo para *C. difficile*, la terapéutica más comúnmente utilizada es la administración de una segunda tanda del mismo antibiótico utilizado en el primer episodio. Otros tratamientos utilizados han sido las resinas de intercambio aniónico como la colestiramina, la bioterapia (terapia con microorganismos o probióticos) con *Saccharomyces boulardii* administrado en forma de cápsulas o la terapia con gamma globulina intravenosa con resultados desiguales.

La colitis pseudomembranosa severa ocurre únicamente en el 3-5 % de los pacientes con enfermedad asociada a *C. difficile*, pero se asocia con una alta tasa de mortalidad (65%). Muchos de estos pacientes están previamente afectados por una grave enfermedad. En

estos casos se recomienda el inicio del tratamiento con vancomicina, pudiéndose utilizar combinaciones de fármacos con vancomicina oral, metronidazol intravenoso y enemas con vancomicina. para los casos críticos Se han utilizado también inmunización pasiva con inmunoglobulina humana. La cirugía urgente con colectomía subtotal e ileostomía se reserva para casos de extrema gravedad, en los que la mortalidad es muy elevada.

Medidas de control

Para prevenir la diarrea asociada a *C. difficile* es necesario un meticuloso lavado de manos, una manipulación adecuada de los desechos contaminados (incluyendo los pañales) y un uso adecuado de agentes antimicrobianos. Aunque la limitación y la restricción del uso de antibióticos relacionados con la diarrea por *C. difficile* pueda ser difícil de implementar, diversos estudios demuestran que esta actitud puede resultar beneficiosa para la prevención de la diarrea por *C. difficile*. Otras recomendaciones incluyen la toma de precauciones en el contacto con los enfermos, el uso de guantes para el manejo de sustancias pertenecientes a estos pacientes y el uso de medidas de aislamiento entérico. Así mismo, algunos estudios han comprobado la eficacia de sustituir los termómetros electrónicos rectales por termómetros desechables, si las tasas de diarrea por *C. difficile* fueran elevadas. Otra recomendación que pudiera tener cierto impacto es la de que los médicos, enfermeras y otros miembros del equipo, recibieran información acerca del *C. difficile* y su epidemiología. En el futuro, el control de la infección nosocomial por *C. difficile* pasa por la inmunización pasiva o activa de los individuos de riesgo. El incremento de la inmunidad individual y de grupo a *C. difficile* y sus toxinas puede ser el mejor remedio a este problema.

Lecturas recomendadas

1. Portillo-López MI, Castellanos-Urdaibay MA, Cortés-Nava E, Chiprut R. Infección por Clostridium difficile. *Gac Méd Méx* 2002; 138
2. Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. Clostridium difficile. *Gastroenterology Clinics of North America* 2001; 30: 753-774.
3. Hurley BW, Nguyen CC. The Spectrum of Pseudomembranous Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Arch Intern Med* 2002;162:2177-84.
4. Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346:334-339
5. Malnick S, Zimhony O. Treatment of Clostridium difficile- Associated Diarrhea. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:1767-73.

Tétanos



David Prado Cohrs
Dina Kolton
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

El tétanos es una toxemia producida por el bacilo *Clostridium tetani*, germen caracterizado por su enorme resistencia a los agentes físicos y químicos. La bacteria se puede aislar en multitud de ambientes: tierra, polvo, lodo y deyecciones humanas o animales. Estas constituyen las fuentes de esta infección, que produce una alta letalidad entre los afectados del 30- 90%, según el desarrollo sanitario del país. La enfermedad infecciosa aguda se caracteriza por severos espasmos y contracciones musculares. En general se adquiere luego de una herida contaminada. El tétanos neonatal se produce cuando se corta el cordón umbilical con un instrumento no esterilizado contaminado con esporas tetánicas o por aplicación de sustancias tétano-génicas (tierra).

Etiología

El bacilo del tétanos, *Clostridium tetani*, es un bacilo gram-positivo, anaeróbico, formador de esporas. Este organismo es un contaminante de heridas que no causa destrucción tisular ni respuesta inflamatoria. La forma vegetativa de *C. tetani* produce una exotoxina potente codificada por plasmidios (tetanospasmina), que se une a los gangliosidos en la unión mioneuronal del músculo esquelético y a las membranas neuronales en la columna vertebral, bloqueando los impulsos inhibidores a las neuronas motoras. La acción de la toxina tetánica en el cerebro y el sistema nervioso simpático es menos documentada.

Manifestaciones

Tétanos local se manifiesta como espasmo muscular local en áreas cercanas a una herida. El tétanos cefálico es una disfunción de los nervios craneales asociado con heridas infectadas en la cabeza y cuello. Ambas condiciones pueden preceder a tétanos generalizado.

El tétanos generalizado es una enfermedad neurológica que se manifiesta con trismo y espasmos musculares severos. El inicio de la enfermedad es gradual, ocurre entre 1 y 7 días, y los síntomas progresan a espasmos musculares generalizados, que frecuentemente son agravados por estímulos externos. Espasmos severos persisten por 1 semana o más y disminuyen gradualmente en un período de semanas en aquellas que se recuperan.

Epidemiología

El período de incubación tiene un rango desde 2 días hasta meses, con la mayoría de casos ocurriendo alrededor de los 14 días. En neonatos, el período de incubación frecuentemente es de 5 a 14 días. Períodos más cortos de incubación han sido asociados con heridas altamente contaminadas, enfermedad más severa y peor pronóstico.

La enfermedad es más común en lugares con clima cálido.

El organismo, siendo un habitante normal en la tierra y en intestinos animales y humanos, presenta una distribución amplia en el ambiente, especialmente donde hay contaminación fecal. El organismo se multiplica y elabora su toxina en heridas que incluso podrían ser desapercibidas. Por supuesto, heridas contaminadas, especialmente aquellas con necrosis tisular y profunda, representan un riesgo mayor. Tétanos neonatal es común en muchos países en vías de desarrollo donde las mujeres no son inmunizadas apropiadamente contra tétanos y donde se corta el cordón umbilical con un instrumento no esterilizado. En algunos de estos países, la incidencia de tétanos neonatal varía entre 5 y 60 por cada 1,000 nacidos vivos.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de tétanos es hecho clínicamente luego de eliminar otras causas de espasmos, como hipocalcemia, reacción a fenotiazinas, envenenamiento por estriquina e histeria. La recuperación de *C. tetani* en cultivos es pobre y no elimina la posibilidad de enfermedad.

Tratamiento

Cuidado de la herida. Las heridas deben ser limpiadas apropiadamente, especialmente si hay necrosis extensa.

Antimicrobianos. Metronidazol oral o intravenoso (30 mg/kg por día, administrado a intervalos de 6 horas; máximo 4 g/día) es efectivo para disminuir el número de formas vegetativas de *C. tetani* y es el agente antimicrobiano de elección. Penicilina parenteral G (100,000 U/kg por día, dado en intervalos de 4 a 6 horas; máximo 12 millones U/día) es un tratamiento alternativo. Terapia por 10 a 14 días es recomendada. El tratamiento antibiótico debe acompañarse de un soporte intensivo que incluye medicamentos para el control de los espasmos. En esta categoría el uso de baclofén intratecal, utilizando un catéter subaracnoideo, pareciera conseguir un mejor control de los síntomas.

Inmunoglobulinas. La inmunoglobulina antitetánica humana ha sido recomendada para el tratamiento en una dosis única de 3000 a 6000 U para niños y adultos. La dosis óptima no ha sido establecida, y dosis tan pequeñas como de 500 U también han sido efectivas. Preparaciones disponibles deben ser administradas de forma intramuscular. Algunas autoridades recomiendan infiltración de parte de la dosis alrededor de la herida, aunque la eficiencia de este procedimiento no ha sido comprobada. Estudios recientes sugieren que el uso conjunto de antitoxina intratecal e intramuscular, disminuye el número de espasmos y la duración tanto de la hospitalización como la del soporte ventilatorio.

Si no hubiere disponibilidad del preparado de origen humano, la antitoxina equina puede ser administrada después de examinar apropiadamente la sensibilidad del paciente para

el preparado.

Las inmunoglobulinas intravenosas contienen anticuerpos para tétanos y pueden ser consideradas para tratamiento si no hay disponibilidad de antitoxinas.

Medidas de control

Después de inmunización primaria con el toxoide tetánico, la antitoxina persiste en concentraciones protectoras en la mayoría de personas por lo menos 10 años. Este período es todavía mayor luego de los refuerzos.

El uso del toxoide y de la inmunoglobulina o antitoxina en el manejo de heridas depende de la naturaleza de la herida y la historia de inmunización previa según la tabla que se muestra a continuación.

Historia	Heridas limpias o menores		Todas las otras heridas	
Dosis de toxoide	Td	Antitoxina	Td	Antitoxina
< 3 o incierto	Sí	No	Sí	Sí
> 3	No (Sí si más de 10 años de última dosis)	No	No (Sí si más de 5 años de última dosis)	No

Tienen riesgo aumentado de contaminación las heridas contaminadas con tierra, heces y saliva; las heridas con tejido desvitalizado (necrosis y gangrena), y las lesiones por congelación y quemaduras. Si la inmunización de tétanos no ha sido completada a la hora del tratamiento de la herida, una dosis de vacunación deberá ser dada, y la serie de inmunización deberá ser completada de acuerdo a la programación primaria de inmunización. Debe administrarse antitoxina, en presencia de una herida propensa a tétanos, en todos los pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana, independiente de la historia de inmunización. En la práctica común, cuando se requiere profilaxis de herida en un niño de 7 años o mayor, se prefiere el uso de toxoide de tétanos y difteria combinado tipo adulto en vez de toxoide tetánico solo, para mantener también la inmunidad contra difteria. Cuando la vacuna de refuerzo es indicado para la profilaxis en un niño menor de 7 años, la vacuna DTPE o DTPa deberá ser usada a menos que la vacuna de pertussis esté contraindicada. En ese caso, la inmunización con toxoides de tétanos y difteria es recomendada.

Cuando se requiere antitoxina humana, ésta es administrada de forma intramuscular en una dosis de 250 U. La antitoxina tetánica equina es recomendada en ausencia de la primera.

La inmunización para niños desde dos meses de edad hasta los 7 años deberá consistir en 5 dosis de toxoide. Este es administrado usualmente como parte de la vacuna DTP a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una cuarta dosis entre los 15 y 18 meses y una quinta antes de entrar al colegio o guardería (4-6 años).

Para niños entre 1 y 6 años que no han recibido dosis previas de DT, DTPa o DTPE, 2 dosis de DT con aproximadamente 2 meses de separación deben ser dadas, seguidas por una tercera dosis entre 6 y 12 meses después de completar la serie inicial. La vacuna de DT puede ser dada junto con otras vacunas.

Una dosis adicional es recomendada antes de la entrada al colegio o guardería entre 4 y 6 años a menos que la dosis anterior haya sido dada antes de los 4 años cumplidos.

Para niños mayores de 7 años, la inmunización contra tétanos debe ser cumplida con Td (toxoides para tétanos y difteria de tipo adulto). La preparación Td contiene menos de 2 Lf (unidades de floculación) de toxoide diftérico por dosis, comparado con 6.7 a 25.0 Lf por dosis en las preparaciones de DTPa y DT para uso en infantes y niños menores. Por la dosis más baja de toxoide diftérico en la vacuna de Td, es menos probable que produzca reacciones adversas en niños mayores y en adultos que la vacuna de DTPa o DT. Dos dosis son dadas con 1 a 2 meses de separación, y una tercera dosis debe ser dada entre 6 y 12 meses después de la segunda dosis. Después que la inmunización inicial es completada a los 4 a 6 años de edad, una dosis de refuerzo de toxoide diftérico y tetánico (dada como Td) es recomendada de los 11 a 12 años, y debe ser dada no mas tarde de los 16 años con un refuerzo cada 10 años.

Si mas de 5 años han pasado desde la ultima dosis, un refuerzo de Td debe ser considerada para personas quienes se van de excursiones donde podría no haber disponibilidad de la vacuna.

La prevención de tétanos neonatal puede ser obtenida a través de la inmunización prenatal de la madre. Mujeres embarazadas que no han completado su serie de inmunización deben hacerlo antes del parto si el tiempo lo permite. Si no hay suficiente tiempo, 2 dosis de Td

deben ser administrados al menos con 4 semanas de separación, y la segunda dosis debe ser dada por lo menos 2 semanas antes del parto.

Los pacientes convalecientes de tétanos deben ser inmunizados pues esta enfermedad, mediada por exotoxinas, frecuentemente no confiere inmunidad.

Entre los eventos adversos de la vacuna se han reportado reacciones anafilácticas severas, síndrome de Guillian-Barré y neuritis braquial, todos con una incidencia muy baja.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Tetanus (Lockjaw). En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. *Clin Infect Dis* 2004;38:321-8.
3. Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, Barone AA, et al. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ* 2004 13;328:615.

Bacillus cereus



David Alejandro Prado R.
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Guatemala

David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

Bacillus cereus es una bacteria que puede encontrarse con relativa facilidad en un buen número de alimentos. Puede tolerar durante períodos prolongados condiciones muy adversas, dado que es un organismo esporulado. A nivel industrial puede controlarse con buenos sistemas de esterilización. La mejor medida para su prevención es tomar en cuenta la relación tiempo-temperatura en el manejo de los alimentos.

Etiología

Bacillus cereus es un bacilo gram positivo anaerobio y anaerobio facultativo, formador de esporas. Su movilidad ayuda a diferenciarlo de otras bacterias relacionadas, al igual que su capacidad β hemolítica (*B. anthracis* es usualmente no hemolítico). Está muy difundido en la naturaleza y se aísla con facilidad en el suelo, en el polvo, en las cosechas de cereales, en el pelo de animales, en la vegetación, en el agua dulce y en los sedimentos. El síndrome diarreico es causado por la producción *in vivo* de una enterotoxina termolábil. Esta enterotoxina es citotóxica y puede causar necrosis tisular, incluyendo fallo hepático fulminante.

Manifestaciones

Dos síndromes clínicos están asociados a la intoxicación alimenticia por el organismo: el síndrome emético y el diarreico. Ambos síndromes suelen ser leves, no se asocian a fiebre y resuelven en un día. El síndrome emético, al igual que ocurre en el envenenamiento por *S. aureus*, se desarrolla luego de un período de incubación corto y está caracterizado por náusea, vómitos, dolor abdominal tipo cólico y diarrea en la minoría de pacientes. El síndrome diarreico, al igual que la infección por *Clostridium perfringens*, tiene un período de incubación mayor y se caracteriza por diarrea acuosa con dolor tipo cólico y vómitos en la minoría de pacientes.

El organismo también pueden causar infecciones en piel y heridas, oculares (panofalmitis, endofalmitis y queratitis asociada o no a lentes de contacto) e invasivas (bacteremia, infecciones asociadas a catéteres centrales, meningitis, endocarditis, osteomielitis, neumonía y absceso cerebral).

Epidemiología

El bacilo tiene una distribución amplia en el ambiente. Sus esporas son resistentes al calor y pueden sobrevivir a la ebullición o a la cocción por períodos breves. Sus formas vegetativas pueden multiplicarse y producir enterotoxinas a varias temperaturas que oscilan entre 25 a 42°C. La enfermedad puede ser el resultado de la ingesta de comida contaminada con esporas que producirán toxinas en el tracto gastrointestinal. Esta situación ocurre con más frecuencia asociada a ingesta de vegetales o carne y se manifestará primordialmente como diarrea. El tiempo de incubación usual para el síndrome diarreico es 6 a 24 horas. El síndrome emético es adquirido por el consumo de comida con toxina preformada, con frecuencia asociado a arroz frito o recalentado. La incubación usual del síndrome emético es de 1 a 6 horas.

B. cereus no es transmisible de persona a persona.

Endofalmitis se asocia a trauma ocular penetrante.

Factores de riesgo para enfermedad invasiva incluyen: inmunosupresión, catéteres o cuerpos extraños al organismo y abuso de drogas parenterales.

Pruebas diagnósticas

El aislamiento en vómito o heces de los enfermos no es diagnóstico, dado que el organismo puede ser cultivado en personas sanas. En brotes epidémicos, el aislamiento del mismo serotipo en varios pacientes puede ser usado como evidencia diagnóstica. Adicionalmente, la determinación del perfil de plásmidos, la tipificación de fagos o la hibridación de ADN, constituyen instrumentos epidemiológicos de utilidad.

El aislamiento de la bacteria en comida, en concentraciones altas, establece también el diagnóstico.

El aislamiento en sitios normalmente estériles, es significativo en pacientes con factores de riesgo para enfermedad invasiva.

Tratamiento

La intoxicación alimenticia debe ser tratada con rehidratación oral y, ocasionalmente, con hidratación intravenosa. Antibióticos no están indicados.

Para el tratamiento de enfermedad invasiva deben considerarse los siguientes antibióticos: vancomicina, imipenem, meropenem, clindamicina y quinolonas. El organismo suele ser resistente a antibióticos β lactámicos. La remoción de catéteres y otros cuerpos extraños infectados es parte esencial del tratamiento.

Medidas de control

La enfermedad invasiva puede ser prevenida, en parte, con el uso de técnicas de asepsia y con buen lavado de manos, cuando se atienden pacientes con factores de riesgo.

La buena cocción y el apropiado almacenamiento de alimentos (sobre todo arroz) es útil para prevenir la intoxicación alimenticia. La comida debe ser mantenida a más de 60°C o debe ser rápidamente almacenada a menos de 10°C luego de cocinarse.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: *Bacillus cereus* Infections. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Malakar PK, Barker GC, Peck MW. Modeling the prevalence of *Bacillus cereus* spores during the production of a cooked chilled vegetable product. *J Food Prot* 2004;67:939-46.
3. Clavel T, Carlin F, Lairon D, et al. Survival of *Bacillus cereus* spores and vegetative cells in acid media simulating human stomach. *J Appl Microbiol* 2004;97:214-9.

Bacilos grampositivos no formadores de esporas



Difteria



Karen Schlosser
David Prado Cohrs
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

La difteria es una enfermedad contagiosa, aguda, causada por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae* cuyo único huésped natural es el hombre. Esta bacteria no es un organismo invasor y permanece en las capas superficiales de la mucosa respiratoria y de la piel infectada donde sólo produce una reacción inflamatoria leve. Al infectarse por un bacteriófago se vuelve patogénica. El bacteriófago contiene un gen capaz de iniciar la producción de una potente exotoxina que inhibe la síntesis proteica en las células mamíferas pero no en las bacterias. Es una toxina muy potente y 0.1 µg/kg podría llegar a matar a animales susceptibles.

Etiología

El *Corynebacterium diphtheriae* fue observado por Klebs por primera vez en 1883 en membranas diftéricas, y un año más tarde, Löffler cultivó el organismo. Es un bacilo pleomórfico con 4 tipos de colonia (*mitis*, *intermedius*, *bellanti*, y *gravis*). Es gram positivo, no forma esporas y es inmóvil. Las cepas de *C. diphtheriae* pueden o no ser toxigénicas. La toxina extracelular consiste en un dominio A, enzimáticamente activo y uno B o de adherencia, que induce la entrada de A en la célula. La producción de toxina está mediada por un gen que el organismo adquiere luego de ser infectado por un fago. La toxina inactiva el factor 2 de elongación y, por lo tanto, inhibe la síntesis proteica en células miocárdicas y en nervios periféricos.

Manifestaciones

La enfermedad se suele presentar como una laringotraqueítis obstructiva o como una nasofaringitis membranosa. Se acompaña de la formación de membranas que, al removerlas, muestran una submucosa con sangre y edematosa. Las membranas pueden tener una coloración blanco azulada al inicio y posteriormente adquiere un color verde grisáceo. Si se produce sangrado puede ser negra. El edema de los tejidos blandos cervicales y la adenopatía resultante de la infección, dan lugar a la apariencia típica de "cuello de toro". Infecciones locales se han asociado a fiebre y al comienzo gradual de las manifestaciones luego de 1 o 2 días. La enfermedad también se puede presentar como otitis, conjuntivitis, infección cutánea o vaginal. La difteria cutánea es más común en personas de niveles socioeconómicos bajos y en áreas de clima tropical. Es una infección no progresiva, indolora, caracterizada por una úlcera que no sana, superficial con una membrana grisácea. No siempre se diferencia del impétigo estreptocócico o estafilocócico y con frecuencia coexisten. Las complicaciones serias de difteria incluyen obstrucción de la vía aérea superior, causada por una formación excesiva de membranas, miocarditis tóxica y neuropatías periféricas.

Epidemiología

Los humanos son el único reservorio conocido de *C. diphtheriae*. El organismo es eliminado en las secreciones provenientes de nariz, garganta, ojos y piel, por 2 a 6 semanas luego de la infección. Si pacientes son tratados con un agente antimicrobiano apropiado, el período de comunicabilidad se reduce a menos de 4 días. La transmisión resulta de un contacto íntimo con el portador y rara vez se asocia a fomites y alimentos. A pesar que, tanto personas inmunizadas como parcialmente inmunizadas y no inmunizadas pueden infectarse, la enfermedad es más común y severa en personas no inmunizadas o no inmunizadas

adecuadamente. La incidencia de difteria respiratoria es mayor durante el invierno. Las infecciones cutáneas pueden surgir en forma epidémica durante el verano en climas cálidos y húmedos. En la década de los noventa, una epidemia de difteria ocurrió en los nuevos estados independientes de la ex-Unión Soviética. La mortalidad durante esta epidemia osciló entre 3 y 23%.

El período de incubación oscila entre 2 y 7 días, aunque en ocasiones puede prolongarse.

Pruebas diagnósticas

Para cultivos se deberán tomar muestras de lesiones cutáneas, nasales o de la garganta u otra mucosa. La muestra se deberá obtener del área debajo de la membrana, o de una porción de la misma. Debido a que se requiere un medio especial, se le deberá notificar al personal de laboratorio que se sospecha la presencia de *C. diphtheriae*. En áreas remotas, material para cultivo recolectado se puede colocar en paquetes de sílica gel u otros medios de transporte o recipientes estériles, para ser enviados a un laboratorio. Cuando se recupera *C. diphtheriae*, se deberá probar la cepa para toxicogenicidad.

Tratamiento

Una dosis simple de antitoxina de caballo debe administrarse en base al diagnóstico clínico antes que los resultados del análisis estén disponibles. Para neutralizar la toxina lo más rápido posible, es preferible la administración intravenosa de la antitoxina. Antes de esto, se deberán llevar a cabo pruebas de sensibilidad al suero de caballo, inicialmente con una prueba cutánea de raspado de una dilución 1:1000 de antitoxina en solución salina. Si el paciente es sensible a la antitoxina equina, será necesaria la desensibilización. El uso de globulina intravenosa inmune no ha sido aprobado para difteria cutánea y respiratoria. La localización y tamaño de la membrana de difteria, así como el grado de efectos tóxicos y la duración de la enfermedad son guías para estimar la dosis de antitoxina. La presencia de linfadenitis cervical difusa sugiere una absorción moderada a severa de la toxina.

Los rangos de dosis sugeridos son los siguientes: enfermedad de faringe o laringe de una duración igual o menor de 48 horas, 20,000 a 40,000 U; lesiones nasofaríngeas, 40,000 a 60,000 U; enfermedad de duración igual o mayor de 3 días o edema de cuello, 80,000 a 120,000 U. La antitoxina no suele administrarse en presencia de enfermedad cutánea, sin embargo algunos expertos recomiendan una dosis de 20,000 a 40,000 de antitoxina, ya que se han reportado secuelas tóxicas.

En cuanto a la terapia antimicrobiana, se recomienda eritromicina oral o parenteral durante 14 días, penicilina G intravenosa o intramuscular por 14 días, o penicilina G procaina. La terapia antimicrobiana es requerida para erradicar el organismo y prevenir su proliferación. Esta terapia no es un sustituto de la antitoxina. La eliminación del organismo debe ser documentada por dos cultivos negativos luego de completado el tratamiento.

Si se sospecha difteria cutánea se recomienda limpiar cuidadosamente la lesión con agua y jabón y administrar un agente antimicrobiano por 10 días.

En el caso de portadores no inmunizados, se iniciará la inmunización activa lo más pronto posible y se deberá tomar medidas para asegurar la finalización del programa. Los portadores deberán recibir eritromicina o penicilina G durante 7 días o bien una dosis oral de penicilina benzatínica. Dos semanas después de haber completado el tratamiento se deberá llevar a cabo otro cultivo. Si los resultados dan positivo, se deberá administrar un curso adicional de eritromicina durante 10 días, para luego hacer otros cultivos. Se han identificado cepas resistentes a eritromicina, pero se desconoce su importancia epidemiológica. Aunque fluoroquinolonas, rifampicina, claritromicina y azitromicina tienen una buena actividad *in vitro*, no han sido apropiadamente evaluadas en la práctica.

Medidas de control

Se recomienda aislar al paciente hospitalizado y a portadores de difteria faríngea hasta que 2 cultivos, tanto de secreciones nasales como de la garganta, den resultado negativo para *C. diphtheriae*. Se recomiendan precauciones de contacto con pacientes con difteria cutánea hasta que 2 cultivos de lesiones cutáneas, tomados por lo menos con 24 horas de separación, luego de haber acabado el tratamiento antimicrobiano, den resultado negativo.

Para los contactos cercanos de la persona enferma, sin importar su tipo de inmunización, se deberán tomar las siguientes medidas: (1) observación durante 7 días en busca de alguna evidencia de la enfermedad; (2) cultivo para *C. diphtheriae*; y (3) profilaxis antimicrobiana con eritromicina oral (40-50 mg/kg diarios por 7 días, máximo 2 g/día) o una inyección intramuscular de penicilina G benzatínica (600,000 U para personas cuyo peso es menor

de 30 kg y 1.2 millones de U para niños cuyo peso excede 30 kg y adultos). La eficacia de la profilaxis antimicrobiana se presume pero no está probada. Se deberán efectuar cultivos faríngeos de seguimiento por lo menos 2 semanas después de haber completado la terapia. Si los cultivos dan resultado positivo, se deberá administrar un curso adicional de eritromicina durante 10 días, para luego llevar a cabo otros cultivos.

El esquema de vacunación de los contactos debe ser iniciado o completado. No se recomienda el uso de antitoxina en contactos sanos. La inmunización universal con toxoide diftérico es la única medida de control efectiva. Por lo tanto, es necesario asegurar que se continúe la inmunización mediante inyecciones de toxoide (como Td) cada 10 años luego de haber completado la vacunación inicial.

La inmunización para niños de 2 meses a 7 años de edad debe consistir en 5 vacunas que contengan de toxoides tetánico y diftérico.

Inmunización activa contra difteria deberá ser realizada durante el período de convalecencia, ya que la enfermedad no confiere necesariamente inmunidad.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Diphtheria.
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Kleinman LC. To end an epidemic. Lessons from the history of diphtheria. *N Engl J Med* 1992;326:773-7.
3. Karzon DT, Edwards KM. Diphtheria outbreaks in immunized populations. *N Engl J Med* 1988;318:41-3.
4. Dobie RA, Tobey DN. Clinical features of diphtheria in the respiratory tract. *JAMA* 1979;242:2197-2201.

Bacterias entéricas



Helicobacter pylori



Dr. Jorge T Rodríguez
Facultad de Medicina y
Escuela de Nutrición Clínica
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

El haber demostrado que el 80% de las úlceras gástricas se debían a la infección por un bacilo curvo en 1982, por los investigadores australianos Barry Marshall y Robin Warren, ha marcado un hito en la historia médica. Por mucho tiempo las úlceras gástricas fueron atribuidas a factores dietéticos y de estrés. Este microorganismo de apariencia curva y flagelado, microaerófilo, es hoy conocido como *Helicobacter pylori*. Su hábitat natural en el humano es el estómago, gracias a su capacidad por repeler el medio ácido al producir urea. Los investigadores también demostraron que el 20% de las otras úlceras en el estómago, eran debidas al uso de drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINES), tales como ibuprofeno o aspirina, debido a su efecto sobre la secreción de ácido gástrico.

En la década siguiente una gran cantidad de investigaciones en diferentes lugares del mundo han demostrado la relación del *H. pylori* en la formación de úlceras gástricas y su curación al eliminar el microorganismo con antibióticos. No sólo se logra la curación de la úlcera sino también se evita su recurrencia hasta en un 75% de los casos. La molesta relación entre la infección del *H. pylori* y el cáncer gástrico y del tejido linfoide del sistema digestivo (MALTOMA) empezó a ser sospechado por los investigadores.

El *H. pylori* es sin duda uno de los microorganismos más estudiados en forma intensiva en corto tiempo. Se ha llegado incluso a conocer su genoma.

Etiología

El *H. pylori* es un bacilo de forma espiral que se aloja en la capa de moco del estómago. Puede permanecer en el huésped a través de toda su vida y manifestarse en forma aguda o crónica. Es microaerofílico y posee múltiples flagelos que lo asemejan a *Campylobacter* spp. Tiene como hábitat específico las células de la mucosa gástrica y, no es capaz de colonizar las células de la mucosa gástrica que han sufrido metaplasia intestinal. Por el contrario, sí coloniza libremente las células mucosas duodenales cuando han sufrido metaplasia gástrica. El microorganismo produce ureasa en forma muy activa y mucinasa activa contra la mucina gástrica. El microorganismo es capaz de multiplicarse en el estómago al situarse profundamente en la capa de moco sin invadir las células de la mucosa. Posee varios flagelos que le permiten su movilidad dentro de la capa de moco. Gracias a la producción de ureasa es capaz de sobrevivir al ambiente fuertemente ácido. La ureasa convierte la urea en amonio y CO_2 . El amonio neutraliza la acidez y permite un medio favorable para la sobrevivencia del *H. pylori*. La inflamación producida por la infección de *H. pylori* se manifiesta como gastritis y/o úlceras. La infección también puede jugar un papel en el desarrollo de carcinoma gástrico y linfomas.

Manifestaciones

Hay varias condiciones clínicas en que se implica como agente etiológico al *H. pylori*, algunas con seguridad y otras sugeridas.

Halitosis: se ha cultivado *H. pylori* en la capa de detritus depositado alrededor de los dientes y en la saliva de un pequeño porcentaje de pacientes. Es probable que su presencia ahí sea transitoria y no colonice por largo tiempo, sin embargo, se le ha vinculado mucho al desagradable problema de halitosis.

Dispepsia (dis: mala y pepsia: digestión): es un término usado para describir un grupo de síntomas atribuidos al tracto digestivo superior. Muchos de los síntomas semejan los de una úlcera la cual, al ser investigada a fondo NO existe. A estos pacientes se les diagnóstica como teniendo una "dispepsia no ulcerógena". La investigación de *H. pylori* en pacientes con dispepsia no siempre es positiva. Algunos mejoran con su erradicación y, otros no. No se le ha podido vincular fuertemente como factor etiológico de esta entidad.

Gastritis y úlceras: las gastritis se clasifican en agudas y crónicas. Las agudas se pueden atribuir a varias causas, incluyendo uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), alcohol, estrés severo, uremia, reflujo biliar e infección por *H. pylori*. La gastritis crónica se clasifica en los tipos A y B. El tipo A es conocido como gastritis auto inmune. En el Tipo B encontramos varias etiologías, siendo la de infección por *H. pylori* la más frecuente. La gastritis crónica activa ocurre en la mayoría de las personas infectadas y consiste en una degeneración del epitelio superficial con infiltración de neutrófilos como anomalía histopatológica inicial y mononucleares (linfocitos y células plasmáticas) que inducirán una respuesta inmunológica.

Esto conlleva a una hiperplasia linfoide en la mucosa del estómago. La gastritis es más prominente especialmente en el cuerpo y antro con evidencia de inflamación del cardias en la mayoría de personas infectadas. Además de la respuesta inmune, el *H. pylori* induce una cadena de respuestas de las células inflamatorias de las células T y citoquinas. Éstas tienen un efecto sobre la secreción de gastrina, pepsinógeno e histamina. En pacientes con úlceras duodenales activas por infección de *H. pylori* se encuentran niveles altos de gastrina en plasma y factores celulares de crecimiento aumentados y no así en el jugo gástrico. También en este grupo se encuentran la post-gastrectomía, gastritis eosinofílica y la hipertrófica.

Úlcera Gástrica y duodenal: la presencia de *H. pylori* en la mucosa de pacientes con úlceras gástricas es alrededor del 80%. En la úlcera duodenal se ha encontrado hasta en un 90% en la mucosa del estómago. La correlación existente en que la úlcera se cura al eliminar el microorganismo es definitiva.

Cáncer gástrico: se ha vinculado al *H. pylori* como factor etiológico para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico y, aunque hay cierta evidencia que lo sugiere, todavía no está

completamente claro. El carcinoma gástrico se desarrolla a través de una secuencia de cambios histológicos de la mucosa normal que va de gastritis crónica a atrofia, metaplasia intestinal y displasia y eventualmente cáncer. La metaplasia intestinal se considera que es la defensa estratégica adoptada por la mucosa para erradicar al *H. pylori* ya que, la bacteria sólo coloniza epitelio gástrico. Hay otros factores que están presentes en esta cascada de eventos que llevan de la inflamación a atrofia gástrica, a alteraciones del pH y a producción aumentada de productos nitrogenados tóxicos que pueden teóricamente llegar a alterar el ADN del epitelio gástrico y finalmente al desarrollo del carcinoma gástrico. Las proyecciones de estudios de poblaciones infectadas con *H. pylori* han mostrado un factor de riesgo aproximado de 3.8 de posibilidades de desarrollo de cáncer gástrico en pacientes infectados con *H. pylori* comparados con los no infectados.

Linfomas del tracto digestivo (MALTOMAS): el tejido linfoide de la mucosa del tracto gastrointestinal (MALT) está compuesto principalmente por las llamadas placas de Peyer. Los linfocitos B se acumulan en ellas en respuesta a infecciones o a condiciones auto inmunes. Los linfocitos expuestos a infección o a condiciones auto inmunes se pueden malignizar y reemplazar a los linfocitos normales. Estos linfomas derivados del tejido linfoide mucoso más comúnmente se localizan en el estómago y, su crecimiento parece depender del estímulo constante por el agente infeccioso. En la actualidad los llamados MALT linfomas se dividen clínicamente en dependientes o independientes de *H. pylori*, de acuerdo a si existe infección y su respuesta a la eliminación del microorganismo. Este tipo de linfomas es de crecimiento lento y muy asintomático.

Epidemiología

El *H. pylori* se transmite del estómago a la boca, luego boca a boca o bien, fecal-oral.

La prevalencia de la infección por *H. pylori* se correlaciona más con la condición socio-económica que con las étnicas. En los Estados Unidos de América, la posibilidad de infectarse es más en personas mayores (50 años o más), grupos minoritarios (africanos-americanos 40 a 50%), inmigrantes de países latinoamericanos (60%) y europeos del este (más del 50%). La infección es menor en caucásicos acomodados (menores de 40 años el 20%) y en niños.

Con las mejoras en las condiciones de higiene, la prevalencia ha venido en disminución. En estudios de determinación en suero de californianos, se ha disminuido desde 1968 en un 50%. En los países en vías de desarrollo la mayoría de adultos ha sido ya infectado por *H. pylori*. Se estima que, los niños de los 2 a los 8 años se contaminan en aproximadamente un 10% por año, es decir, a los 8 años hasta un 80% ya han tenido la infección. En una escuela primaria de un barrio marginal de la Ciudad de Guatemala se encontró que el 82% de los niños eran positivos a la prueba de urea espirada (UBT). Es evidente por estudios cuidadosos que, la mayoría de personas en el mundo ya han sido infectadas por el *H. pylori*.

El *H. pylori* puede ser cultivado de las heces en la mayoría de personas infectadas usando técnicas especiales de cultivo. Estudios usando detección por la reacción en cadena de polimerasa (PCR) muestran el *H. pylori* en la placa dental del 30% de aquellos que tienen una infección gástrica. Puede que ésta sea una menor vía de transmisión de persona a persona y la mayor la feco-oral.

Se conoce que los gatos pueden albergar *H. pylori* en su estómago pero se cree que estos son contaminados por los humanos. Perros y gatos poseen otros tipos de *Helicobacter* capaces de producir gastritis en ellos.

Pruebas diagnósticas no invasoras

La detección de *H. pylori* por cualquiera de los métodos, exige una condición *sine qua non*: asegurar que el paciente no haya tomado en las últimas cuatro semanas ningún tratamiento que incluya: simeticona, inhibidores de bomba de protones, bloqueadores H_2 y antibióticos, que pueden disminuir el grado de lesión, disminuyen la densidad de *H. pylori* y por ende la respuesta inmunológica y la formación de urea.

Serología

A pesar de que el *Helicobacter pylori* no hace contacto con el tejido, es capaz de desencadenar una severa inflamación en la mucosa gástrica y provocar en la sangre una reacción de anticuerpos de diferente intensidad y cuantificable en forma viable. La sensibilidad y especificidad depende del antígeno utilizado, de la mezcla de las cepas empleadas en su preparación y de la respuesta inmunológica que logre generar en el huésped. Las numerosas pruebas disponibles, se basan en una técnica de ELISA que detecta niveles de IgG, inmunoglobulina que tiene una respuesta más intensa, que la de IgA o IgM. El resultado rápido y la fácil realización son las principales ventajas de esta prueba. La variable respuesta

en cada paciente y la heterogeneidad de las cepas constituyen sus limitaciones. Su utilidad radica en el estudio epidemiológico de grupos poblacionales y tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 91% en promedio. Esta prueba tiene el inconveniente de no predecir enfermedad activa y puede en un momento dado detectar los anticuerpos de una infección previa.

Test de urea espirada

En esta prueba se administra urea marcada con C_{13} o C_{14} por vía oral. El *H. pylori* metaboliza la urea rápidamente y el carbono marcado es absorbido. Este carbono marcado es detectado como CO_2 en el aire espirado y de esta manera se determina si el microorganismo está presente o no. La sensibilidad del método es del 95% y la especificidad del 95 al 100%. La prueba es fácilmente realizable, toma pocos minutos y es no invasiva. Puede detectar la presencia del microorganismo y sirve también para comprobar su eliminación post-tratamiento.

Test de antígeno en heces

Esta prueba mide la presencia de antígeno de *H. pylori* en una muestra de heces. Tiene una sensibilidad del 95 al 98 % y una especificidad del 92 al 95 %. Es una prueba útil para confirmar la erradicación del microorganismo, aconsejándose efectuarla por lo menos 7 días después del tratamiento para evitar falsos positivos.

Test de antígeno en saliva

Existen en la actualidad algunas pruebas para medir anticuerpos IgG del *H. pylori* en la saliva por el método de ELISA. El método de ELISA ha sido validado contra IgG en suero y no ha sido considerado como el test definitivo para el diagnóstico de infección por *H. pylori*. Algunos estudios consideran que esta prueba tiene alrededor del 80% de sensibilidad y también 80% de especificidad.

Biopsia

Se obtiene usualmente por endoscopia y se considera ser la prueba de mayor importancia (estándar de oro) entre todas las existentes. De la biopsia se pueden derivar las siguientes pruebas:

Test de ureasa

Esta prueba es de tipo colorimétrico y se basa en la habilidad del *H. pylori* en producir ureasa. Tiene la ventaja de ser un método de diagnóstico rápido. Se coloca tejido obtenido de la biopsia en medio especial que cambia de color en presencia de urea. Tiene la ventaja de que el cambio de color se produce rápidamente antes de obtener la identificación por cultivo. Tiene alto grado de sensibilidad.

Identificación histológica del microorganismo

Esta es la prueba diagnóstica considerada como la más específica (estándar de oro) para su diagnóstico.

Cultivo

El cultivo del microorganismo requiere de un laboratorio experimentado y es muy valioso cuando se desea conocer la sensibilidad a los antibióticos. No es comúnmente realizado debido a la necesidad de usar medios especiales de cultivo y la difícil recuperación del microorganismo, especialmente por su crecimiento lento. El surgimiento rápido de resistencia a claritromicina, metronidazole y otros antibióticos, hacen deseable el cultivo especialmente en casos de reincidencia de la infección.

Tratamiento

El rápido surgimiento de resistencia a los antibióticos representa un reto para el tratamiento a establecer. En algunos reportes la resistencia a la claritromicina han sido del 4% en 1994, 12.6% en 1996 y hasta del 20 % más recientemente. En Guatemala, ha sido reportada una resistencia al metronidazol del 48%. La resistencia creciente reduce marcadamente las tasas de erradicación.

El FDA sugiere las siguientes opciones terapéuticas (dosis para adultos):

- 1- Omeprazole 40 mg QD más claritromicina 500 mg tid por 2 semanas, luego omeprazole 20 mg QD por 2 semanas.
- 2- Ranitidina 400 mg BID más claritromicina 500 mg TID por 2 semanas, luego claritromicina 400 mg BID por 2 semanas.
- 3- Subsalicilato de Bismuto 525 mg QID más metronidazole 250 mg QID más

tetraciclina 500 mg QID por 2 semanas más ranitidina o inhibidor de bomba de protones por 4 semanas.

- 4- Lansoprazole 30 mg BID más amoxicilina 1 g BID más claritromicina 500 mg TID por 10 días.
- 5- Lansoprazole 30 mg TID más amoxicilina 1 g TID por 2 semanas
- 6- Ranitidina 400 mg BID más claritromicina 500 mg BID por 2 semanas, luego ranitidina 400 BID por 2 semanas.
- 7- Lansoprazole 30 mg por claritromicina 500 mg BID más amoxicilina 1 g BID por 10 días.

Este tratamiento se ha recomendado para pacientes alérgicos o intolerantes a la claritromicina o bien, aquellos que han demostrado resistencia.

La Academia Americana de Pediatría sugiere una duración mínima de tratamiento de 7 días, insistiendo que las tasas de erradicación son más altas con 14 días de terapia. Se sugiere una combinación de 2 antimicrobianos (amoxicilina, claritromicina o metronidazol) con subsalicilato de bismuto o con un inhibidor de bomba de protones (lansoprazole, omeprazole o rabeprazole). Un esquema de tratamiento de 7 días usando rabeprazole más 2 antimicrobianos (amoxicilina y claritromicina) ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.

Medidas de control

Dado que la fuente de infección no está bien esclarecida no hay aún recomendaciones específicas. Las recomendaciones en general para evitar infecciones son las del lavado cuidadoso de manos, consumir comidas preparadas en forma apropiada y, beber agua de una fuente limpia y segura.

Vacuna

Varios estudios recientes han sugerido estrategias que eventualmente conducirán al desarrollo de una vacuna eficaz. Una publicación reciente ha demostrado eficacia en impedir la infección en ratones mediante una vacuna de inhalación nasal combinada por microorganismos muertos, y toxina de cólera adicionada con ADN bacteriano.

Lecturas recomendadas

- 1- Marshall BJ. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in activechronic gastritis, *Lancet* 1983;1: 1273-75
2. O'Connor HJ, Dixon MF, Wyatt JJ, Axon ATR, Dewar EP, Johnston D. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Lancet* 1987;2:633-4.
3. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-60.
4. Rogers LM, Boy E, Casterline JE, Allen LH. Vitamin B₁₂ Deficiency and *Helicobacter pylori* Infection in Guatemalan School Children. *FASEB Journal* 2000;14:A561(Abstr).
5. Mégraud F. Diagnosis and candidates for treatment of *Helicobacter pylori* infection. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology* 1997;113: 93-8.

Campylobacter



Dr. L. Arturo Batres
División de Gastroenterología Pediátrica
Children's Hospital of the King's Daughter's
Norfolk, Virginia, USA

Generalidades

La familia Campylobacteraceae incluye dos géneros: *Campylobacter* y *Arcobacter*. *Campylobacter*, hasta el año 1970, era considerado como un organismo patógeno exclusivo en animales. Actualmente, este organismo constituye una de las causas más frecuentes de enteritis bacteriana en países desarrollados. El nombre *Campylobacter* viene del latín que significa bacilo curvo. Existen en el género 18 especies de las cuales 11 son consideradas patógenas para los humanos. Los mayores patógenos incluyen *C. jejuni* y *C. fetus*. En *Campylobacter jejuni* se pueden encontrar más de 90 serotipos.

Las especies y subespecies patógenas en humanos se pueden dividir en entéricas y sistémicas. Los principales organismos en cada categoría incluyen *C. jejuni* y *C. fetus* respectivamente. La lista de organismos se presenta a continuación:

Entéricos

C. jejuni subespecie *jejuni*
C. jejuni subespecie *doylei*
Campylobacter coli
Campylobacter upsaliensis
Campylobacter lari
C. fetus subespecies *fetus*
Campylobacter hyointestinalis
Campylobacter concisus

Sistémicos

C. fetus subespecie *fetus*
Campylobacter upsaliensis
C. lari
C. jejuni subespecie *jejuni*
C. concisus
Campylobacter sputorum
Campylobacter curvus
Campylobacter rectus

Etiología

Campylobacter es un bacilo gram-negativo en forma de coma que mide 0.2-0.9 mm de ancho y 0.5-5.0 mm de largo. Los organismos son flagelados y por lo tanto móviles, no producen esporas y toleran oxígeno a concentraciones bajas (microaerofílicos). Los bacilos no tienen la capacidad de oxidar o fermentar carbohidratos.

Manifestaciones

La presentación clínica depende de la especie de *Campylobacter* y de las características del huésped como la edad y el sistema inmune. Condiciones como Kwashiorkor, infección por VIH, hipogamaglobulinemia, embarazo, alcoholismo, diabetes, esplenectomía y cáncer aumentan el riesgo de bacteremia por *Campylobacter*.

Gastroenteritis aguda constituye la presentación entérica más común. *C. jejuni* representa un 95-99% de los casos seguido por *C. coli* y *C. lari*. El periodo de incubación es de 1-7 días y el principal síntoma es diarrea. Las heces típicamente son acuosas, mucosas y sanguinolentas. Otros síntomas incluyen dolor abdominal, fiebre, vómitos y mialgias. El dolor abdominal puede ser confundido con apendicitis aguda. La diarrea generalmente resuelve en 1-2 días y los pacientes exhiben recuperación completa en menos de una semana. A pesar de la resolución clínica, el organismo puede estar presente en las heces varias semanas después.

Bacteremia por *Campylobacter* puede ser transitoria, secundaria y crónica. La bacteremia transitoria es característica de un huésped inmunocompetente y se resuelve espontáneamente sin tratamiento. La bacteremia secundaria ocurre después de la diseminación de una infección focal como meningitis o neumonía y responde a tratamiento. La bacteremia crónica ocurre en pacientes inmunosuprimidos. La mayoría de episodios de bacteremia por *Campylobacter* son causados por *C. fetus*. Generalmente se presentan con fiebre, cefalea, dolor abdominal y malestar general; en la mayoría de los casos no hay historia previa de gastroenteritis. Infecciones localizadas causadas por *C. jejuni* son frecuentes en pacientes inmunocompetidos. Estas incluyen meningitis, pancreatitis, artritis, peritonitis, infecciones del tracto urinario, osteomielitis, endocarditis y neumonía.

Infecciones perinatales son generalmente causadas por *C. fetus* ya que esta especie exhibe tropismo por el área genitourinaria y los tejidos fetales. Infecciones por *Campylobacter* se han asociado con abortos, óbitos fetales, trabajo de parto prematuro y premadurez. *Campylobacter* puede presentarse en el periodo neonatal como diarrea o bacteremia. Síntomas sistémicos incluyen fiebre, dificultad respiratoria, cianosis, convulsiones, ictericia y meningitis.

El síndrome de Guillain-Barre y la artritis reactiva representan dos importantes complicaciones después de la infección por *Campylobacter*. El síndrome de Guillain-Barre se ha reportado 1-3 semanas después de gastroenteritis aguda causada por *C. jejuni*. El serotipo más frecuente es el Penner tipo 0:19. *C. jejuni* también ha sido aislado en las heces de pacientes con Guillain-Barre al inicio de los síntomas neurológicos así como en las variantes Fisher (oftalmoplegia, arreflexia y ataxia) y la neuropatía axonal motora aguda.

La artritis reactiva es común en pacientes que poseen el antígeno leucocitario humano (HLA) B27. La artritis generalmente es monoarticular y afecta la articulación de la rodilla. Se presenta varios días a semanas después de la gastroenteritis por *Campylobacter*. Otras complicaciones incluyen el síndrome de Reiter, eritema nodoso, hepatitis, nefritis intersticial, síndrome urémico hemolítico y nefropatía relacionada con la inmunoglobulina A.

Epidemiología

La enteritis por *Campylobacter* representa una de las infecciones bacterianas más comunes a nivel mundial. Es más frecuente en el verano, otoño y en los meses lluviosos. En adultos menores de 45 años de edad existe una predilección al sexo masculino, en adultos mayores 45 años o en niños la distribución entre sexos es igual. En países en vías de desarrollo la infección por *Campylobacter* es más prevalente en niños menores de un año y en personas entre las edades de 15 a 30 años. En países desarrollados las infecciones son más comunes en niños menores de 5 años y la tasa de infección disminuye con la edad con excepción de pacientes inmunosupresos.

El reservorio principal de *Campylobacter* es el tracto gastrointestinal de animales domésticos y salvajes. La ruta de infección más común es fecal-oral a través de comida o agua contaminada, leche no pasteurizada o productos avícolas mal cocidos. La infección también puede ocurrir a través de perros o gatos domésticos, niños infectados en guarderías o contactos homosexuales.

Pruebas diagnósticas

El presunto diagnóstico puede hacerse a través del examen de heces por microscopía de campo oscuro o tinción de Gram. La presencia de eritrocitos o neutrófilos en las heces de pacientes con enteritis por *Campylobacter* es frecuente en un 75% de los casos. Una colonoscopia con biopsias puede estar indicada en pacientes con un cuadro prolongando de enteritis por *Campylobacter*, en 50% de los casos la apariencia endoscópica y las biopsias son normales; en el resto se pueden apreciar signos no específicos de inflamación con edema, infiltrados inflamatorios o abscesos en las criptas. La histología de la placenta en casos de infección perinatal incluye áreas de necrosis, infartos, microabscesos e inflamación.

El diagnóstico definitivo se basa en el cultivo de especies de *Campylobacter* en sangre o heces. El coprocultivo de *C. jejuni* requiere medios de cultivo especiales como Campy-BAB o Skirrow que contiene antibióticos para reducir el crecimiento de flora entérica. Los cultivos deben ser incubados con 5% de oxígeno y 10% de dióxido de carbono a 42 grados centígrados.

Las pruebas serológicas, pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o pruebas de ADN se utilizan más en proyectos de investigación que en pruebas clínicas de rutina.

Tratamiento

La mayoría de infecciones por *C. jejuni* son autolimitantes y no necesitan tratamiento antibiótico. El tratamiento antibiótico se reserva para casos en los cuales los síntomas, tales como fiebre y sangre en las heces, se presentan por más de una semana. El tratamiento de la gastroenteritis debe darse por 5 a 7 días.

La eritromicina y la azitromicina acortan el cuadro clínico y previenen la recaída de los síntomas gastrointestinales. La doxiciclina y las fluoroquinolonas como la ciprofloxacina son tratamientos alternos utilizados en niños mayores de 8 años o en adultos. Existen reportes de especies de *Campylobacter* resistentes a la eritromicina y a la ciprofloxacina.

El tratamiento también está recomendado en casos de bacteremia o en pacientes inmunocomprometidos, el tratamiento debe basarse en la susceptibilidad antibiótica del organismo y generalmente es intravenoso. Éste incluye gentamicina, cefalosporinas de

tercera generación, cloramfenicol e imipenem.

Pacientes con infección por *Campylobacter* en el sistema nervioso central deben ser tratados por 2-3 semanas. Infecciones endovasculares deben tratarse por 4 semanas.

Medidas de control

Los pacientes con enteritis por *Campylobacter* deben ser aislados si están en edad de uso de pañales o si son incontinentes. Medidas de precaución universal deben aplicarse en todos los pacientes.

El lavado de manos después de estar en contacto con pollo crudo es esencial para prevenir la infección. También es importante lavar bien todos los utensilios de cocina, incluyendo de tablas de picar, para prevenir la contaminación secundaria de otros alimentos.

Las personas contaminadas deben ser excluidas de negocios de comida, hospitales y guarderías infantiles. Los coprocultivos no son recomendados en personas asintomáticas.

Lecturas recomendadas

1. Ang JY, Nachman S. *Campylobacter* Infections. *Emedicine journal*. 3(1):2002
2. American Academy of Pediatrics. Summary of Infectious Diseases: *Campylobacter* Infections. En: Pickering LK ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:227-9
3. Fassano A. Intestinal Infections. En: Walker WA et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3rd ed. BC Decker. 2000:468-9
4. Ramaswamy K, Jacobson K. Infectious diarrhea in children. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001 Sep;30(3):611-24

Diarrea producida por *Escherichia coli*



Dra. Theresa J. Ochoa
Dr. Thomas G. Cleary
*University of Texas - Houston Medical School,
Houston, EEUU*

Generalidades

E. coli es una de las causas más comunes de diarrea bacteriana a nivel mundial. Las *E. coli* asociadas a diarrea han sido clasificadas, con base a criterios clínicos, epidemiológicos y moleculares, en 5 grupos: 1. *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), 2. *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), 3. *E. coli* enteropatógena (EPEC), 4. *E. coli* productora de shigatoxina (STEC) [también conocida como *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) o *E. coli* productora de verotoxina (VTEC)], y 5. *E. coli* enteroagregativa (EAEC o EAaggEC).

Etiología

E. coli son miembros de la familia Enterobacteriaceae. Son bacilos Gram-negativos, anaeróbicos facultativos, oxidasa negativos, con fermentación variable de la lactosa. Cada grupo tiene factores de virulencia específicos que sirven para su identificación y clasificación, así como diferentes serotipos/serogrupos basados en los antígenos O (somático) y H (flagelar).

Manifestaciones

Las manifestaciones clínicas de cada una de las *E. coli* productoras de diarrea (Tabla 1) varían en relación a los diferentes mecanismos de producción de enfermedad.

Tabla 1: Características clínicas de las *E. coli* asociadas a diarrea

	Población en riesgo	Características de la diarrea		
		Acuosa	Con sangre	Duración
ETEC	> 1 año Viajeros	+++	-	Aguda
ETEC	> 1 año	+	++ Disentería con fiebre	Aguda
EPEC	< 2 años	+++	-	Aguda Persistente
STEC	6 meses – 10 años Ancianos	+	+++ Colitis hemorrágica sin fiebre, SUH*	Aguda
EAEC	> 1 año Viajeros	+++	-	Aguda Persistente

* Síndrome Urémico Hemolítico

ETEC coloniza el intestino delgado y secreta enterotoxinas (termo-lábil y termo-estable) que producen una diarrea secretoria. La diarrea se caracteriza por ser acuosa, sin sangre, con dolor abdominal, náuseas, vómitos y escasa fiebre. La enfermedad usualmente se autolimita en 3 a 5 días, pero puede durar más de una semana.

EIEC es similar a *Shigella*. Es capaz de invadir el epitelio intestinal, producir reacción inflamatoria y enfermedad disintérica. La mayoría de pacientes presentan diarrea acuosa y sólo algunos tienen disentería clásica con deposiciones con sangre, moco, dolor abdominal, pujo, tenesmo, fiebre elevada y toxicidad sistémica.

EPEC se adhiere a la mucosa intestinal produciendo aplanamiento de las vellosidades y cambios inflamatorios (lesiones tipo "adhesión y borramiento"). Produce una diarrea acuosa, sin sangre, acompañada de vómitos y fiebre leve. Por lo general la diarrea es aguda pero puede ser persistente (> de 14 días) o crónica. El significado clínico de la diarrea crónica es mayor en niños de países en vías de desarrollo porque agrava su estado nutricional y ensombrece su pronóstico.

STEC se adhiere al epitelio intestinal (lesiones tipo "adhesión y borramiento") y produce una o más toxinas Shiga (Stx1, Stx2). Estas toxinas (citotóxicas) son su principal factor de virulencia y responsables de las complicaciones intestinales y sistémicas. STEC produce un espectro de enfermedades. El compromiso gastrointestinal se caracteriza por una diarrea acuosa con intenso dolor abdominal seguida en unos días por deposiciones con rasgos de sangre o colitis francamente hemorrágica. Típicamente estos pacientes no presentan fiebre. Aproximadamente el 5% a 10% de los niños desarrollan complicaciones sistémicas como síndrome urémico hemolítico (SUH) caracterizado por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica. Los ancianos pueden también desarrollar SUH o púrpura trombótica trombocitopénica. El prototipo y miembro más virulento de este grupo es la *E. coli* O157:H7. En diferentes partes del mundo muchos otros serotipos han sido asociados a SUH.

EAEC se adhieren al epitelio intestinal en forma agregativa produciendo inflamación y daño de la mucosa. Secretan una o más enterotoxinas que producen diarrea secretoria.

La diarrea es aguda, acuosa, con fiebre leve y vómitos. Algunos pacientes presentan sangre en las heces. La diarrea también puede ser persistente y estar asociada a desnutrición.

Epidemiología

La diseminación de las *E. coli* diarrogénicas es por contaminación fecal (de humanos o animales) de agua o alimentos. También puede darse transmisión de persona a persona por contaminación fecal-oral (STEC).

Estos patógenos producen diarrea principalmente en niños pequeños en los países en vías de desarrollo. La infección es más frecuente durante los meses de verano o época de lluvias en las regiones tropicales. ETEC y EAEC no sólo están asociados a diarrea en niños, sino que también son los principales agentes etiológicos de la diarrea del viajero.

En los países industrializados ocurren brotes de infección por EPEC en guarderías infantiles

y hospitales pediátricos, así como brotes o casos aislados de infección por STEC. Los brotes por STEC, especialmente *E. coli* O157:H7, han estado asociados al consumo de carne molida poco cocida (hamburguesas), leche no pasteurizada, verduras, agua y otros alimentos contaminados.

El período de incubación para la mayoría de las *E. coli* es de 10 horas a 6 días. Para la *E. coli* O157:H7 el período de incubación es de 3 a 4 días pero varía de 1 a 8 días.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de estos patógenos se basa en la presentación clínica. Las pruebas diagnósticas confirmatorias usualmente se realizan en laboratorios de investigación y no son asequibles para el médico general, salvo algunas excepciones.

El diagnóstico de las *E. coli* asociadas a diarrea se basa en el aislamiento de la bacteria en el coprocultivo, criterios bioquímicos e identificación de serotipos/serogrupos y ciertos factores de virulencia de la bacteria (Ej. toxinas, genes de virulencia). También se pueden estudiar modelos animales de infección o pruebas de adherencia en cultivo de tejidos celulares (EPEC, EAEC). En el paciente se puede detectar anticuerpos contra ciertos factores de virulencia. Para el diagnóstico de STEC los laboratorios clínicos usan las placas de MacConkey-sorbitol. La mayoría (>95%) de *E. coli* del intestino humano fermentan el sorbitol, mientras que la *E. coli* O157:H7 no lo hace. Las cepas sorbitol-negativas luego pueden ser serotipificadas para confirmar la presencia del lipopolisacárido O157. No hay que olvidar que existen otras STEC que sí fermentan sorbitol, y que no serán detectadas con placas de McConkey-sorbitol. Adicionalmente se puede detectar la presencia de las toxinas Shiga usando pruebas comerciales como ELISA y aglutinación en látex.

Tratamiento

La base del tratamiento de estos pacientes es el adecuado reemplazo de fluidos y electrolitos con soluciones de rehidratación oral. Se recomienda rápido reinicio de la alimentación ya sea con leche materna, fórmula o alimentos sólidos, usualmente a las 8-12 horas del inicio de la rehidratación. La demora en reinstaurar la alimentación puede llevar a persistencia de la diarrea y desnutrición.

El uso de antibióticos es problemático debido a la dificultad de confirmar el diagnóstico etiológico. ETEC y EAEC responden adecuadamente a trimetoprim-sulfametoxazole (TPM-SMX), fluoroquinolonas y azitromicina, especialmente en diarrea del viajero. EIEC se trata empíricamente al igual que otras disenterías. EPEC usualmente responde a TPM-SMX; pero no existen adecuados estudios sobre tratamiento de este patógeno.

El uso de antibióticos para colitis hemorrágica producida por STEC es controversial. Cierta literatura sugiere que el uso de antibiótico puede aumentar el riesgo de desarrollar SUH; sin embargo, un meta-análisis reciente no demostró riesgo o beneficio. Hasta que se tenga mejor información en base a estudios randomizados, la mayoría de expertos recomiendan no usar antibióticos para enteritis (colitis hemorrágica sin fiebre) por *E. coli* O157:H7.

Medidas de control

En la actualidad no existen vacunas aprobadas para las *E. coli* diarrogénicas. La mejor prevención de enfermedad en los países en vías de desarrollo probablemente sea mantener prolongada lactancia materna, y la adopción de adecuadas medidas de higiene en el manejo de agua, preparación de alimentos y la higiene personal.

Lecturas recomendadas

1. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:142-201.
2. Robins-Browne RM, Hartland EL. *Escherichia coli* as a cause of diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:467-75.
3. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(8):996-1001
4. Ochoa TJ, Cleary TG. Epidemiology and spectrum of disease of *Escherichia coli* O157. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:259-63.
5. Okeke IN, Nataro JP. Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:304-13.

Salmonella



Dra. Iris L. Cazali
Hospital Roosevelt
Guatemala

Generalidades

Salmonella son organismos patógenos para humanos y animales si se adquieren por la vía oral. Se transmiten de animales y productos animales a humanos y causan enteritis, infección sistémica y fiebre entérica.

Etiología

Salmonella varía en longitud. La mayoría de especies, excepto *Salmonella pullorum-gallinarum* son móviles con flagelos. Crecen en medio simple y casi nunca fermentan la lactosa o sacarosa. Forman ácido y algunas veces gas de la glucosa y manosa. Usualmente produce H_2S . Sobreviven en agua congelada por períodos prolongados. Son resistentes a ciertos químicos (verde brillante y tetrionato de sodio) que inhiben otras enterobacterias, por ello es útil incluirlos para aislar *Salmonella* de las heces.

Estructura antigénica: una vez detectada la *Salmonella* por sus características bioquímicas, la identificación de especie se hace por análisis antigénico. Las *Salmonella* poseen múltiples antígenos O al igual que otras enterobacterias (más de 60) y antígenos H diferentes en una o en las dos fases. Algunas *Salmonella* tienen antígenos capsulares (K) llamados Vi que pueden interferir con la aglutinación del antisuero O y se asocian a invasividad. El test de aglutinación con antisuero de diferentes antígenos O y H forma las bases de la clasificación serológica.

Clasificación: la clasificación es compleja porque el organismo es un continuo más que una especie definida. Un sistema tiene tres especies primarias: *Salmonella typhi* (un serotipo), *Salmonella choleraesuis* (un serotipo) y *Salmonella enteritidis* (más de 1500 serotipos). El serotipo se basa en la reactividad de los antígenos O y de los antígenos bifásicos H. Sobre la base de la hibridación de DNA, la clasificación taxonómica incluye al género de la *Salmonella* con siete subgrupos, cada uno con su propio fenotipo e historia. Casi todas (99%) las salmonelas que causan enfermedad al humano se encuentran en el subgrupo I y pueden ser aisladas de animales de sangre caliente; los otros grupos son predominantemente aislados de animales de sangre fría y del medio ambiente. En la práctica no se utilizan los nombres de la especie y de subespecie formales. La nomenclatura simplificada considera a los serotipos como los nombres de las especies. Los reportes de laboratorio especifican el serogrupo (un serogrupo puede tener muchos serotipos). Hay cuatro especies de *Salmonella* que causan fiebre entérica y que se identifican por bioquímica y serología. *S. paratyphi* A (serogrupo A), *S. paratyphi* B (serogrupo B), *S. choleraesuis* (serogrupo C1) y *S. typhi* (serogrupo D). Las otras 1500-2000 salmonelas que se identifican por serogrupo A, B, C1, C2, D, E, etc. son estudiadas para fines de salud pública en los laboratorios de referencia.

Manifestaciones

La salmonela se adquiere por ingesta de alimentos y bebidas contaminadas. La dosis infectante en humanos es de 10^5 - 10^8 . Los factores del huésped que contribuyen a la resistencia de la infección son ácido gástrico, flora intestinal normal e inmunidad intestinal local. El humano es reservorio de *S. typhi*. En contraste, la mayoría de reservorios de los no typhi son animales domésticos, salvajes y alimentos relacionados (huevo, carnes, productos de huevo). Existen tres especies: *S. choleraesuis*, *S. typhi*, *S. enteritidis*. Las *Salmonella* causa tres diferentes tipos de enfermedad en el humano, aunque frecuentemente hay formas mixtas.

Gastroenteritis: la infección más común causada por cualquiera de los 1500-2000 tipos de *Salmonella* (la mayoría por *S. enteritidis* y *S. choleraesuis*). Hay invasión intestinal con producción de leucocitos en heces y fiebre baja. Una enterotoxina produce secreción de fluidos intestinales.

Los síntomas se desarrollan 8-48 horas después de la ingesta de alimentos contaminados e incluyen dolor abdominal súbito tipo cólico y diarrea líquida. Puede presentar fiebre y calofríos (38 - 39°C). Los síntomas usualmente se autolimitan en 2-4 días sin secuelas.

El diagnóstico se hace por aislamiento del organismo en heces o de los alimentos ingeridos.

El tratamiento para gastroenteritis no complicada por *Salmonella* no typhi es sólo de mantenimiento. La enfermedad es autolimitada. Se ha descrito que el tratamiento antibiótico prolonga el estado de portador y no pareciera ser de beneficio. Los antibióticos se sugieren cuando existe bacteremia o fiebre prolongada, que hagan sospechar fiebre entérica.

Fiebre entérica (Fiebre tifoidea): este síndrome es producido únicamente por algunas salmonelas de las cuales la *S typhi* es la más importante. La *Salmonella* ingerida alcanza el intestino delgado desde donde entra a los linfáticos y a la sangre. De aquí llega a diferentes órganos, causando afección sistémica (hepatitis, encefalitis, neumonitis, carditis). El organismo se multiplica en el tejido linfóide intestinal y se excreta en heces. Después de un periodo de incubación de 10-14 días, se observa fiebre, cefalea, dolor abdominal, bacteremia, leucopenia, manchas rosadas y hepatoesplenomegalia. La perforación o hemorragia intestinal se presentan secundario a la hiperplasia del tejido linfóide en el ileon terminal. La diarrea ocurre en menos del 50% de los casos y como una manifestación temprana de los síntomas. La constipación es un síntoma frecuente que puede presentarse posteriormente.

El diagnóstico se hace con el aislamiento de *S typhi* de heces, sangre, y/o médula ósea.

Bacteremia con lesiones focales: se asocia comúnmente a *S choleraesuis* pero puede ser causada por cualquier otro serotipo de *Salmonella*. Después de la infección oral, hay invasión temprana de la sangre con posibles lesiones focales en pulmones, huesos, meninges, sin manifestaciones intestinales. Los hemocultivos son positivos.

Epidemiología

Las heces de las personas portadoras son una fuente importante de contaminación. Muchos animales, incluyendo roedores y ganado se infectan naturalmente con una variedad de salmonelas, que posteriormente contienen en los tejidos, carne, excreta o huevos. Existe alta incidencia de *Salmonella spp* en pollos preparados comercialmente. La incidencia de fiebre tifoidea ha disminuido pero la de otras infecciones por salmonela ha aumentado. El problema se agrava por el uso de alimentos de uso agropecuario conteniendo antibióticos que favorecen la proliferación de salmonelas resistentes y su potencial transmisión a humanos. La Comunidad Económica Europea desde 1997 ha logrado establecer a través de consensos la no utilización de antibióticos en el área agropecuaria.

Portadores: después de la infección o de infección subclínica algunos individuos mantienen *Salmonella* en los tejidos por tiempo variable (convalecientes o portadores permanentes). Tres por ciento de los pacientes post tifoidea se hacen portadores del organismo en la vesícula, tracto biliar y pocas veces en el intestino o tracto urinario. Se han asociado carcinoma de la vesícula y otros sitios gastrointestinales a los portadores crónicos.

Fuentes de Infección:

1. Agua
2. Leche y otros productos lácteos
3. Huevos
4. Carne y productos de carne
5. Drogas recreacionales
6. Productos de animales disecados
7. Mascotas

Pruebas diagnósticas

Espécimen: los hemocultivos deben hacerse repetidamente. En fiebre entérica y septicemia son positivos en la primera semana de la enfermedad. Los mielocultivos son por lo general de utilidad. Los urocultivos pueden ser positivos después de la segunda semana. Los coprocultivos también deben hacerse repetidamente. En fiebre entérica, el resultado es positivo desde la segunda o tercera semana, en gastroenteritis en la primera semana. El cultivo positivo del drenaje duodenal indica la presencia de *Salmonella* en el tracto biliar de los portadores.

Métodos bacteriológicos para el aislamiento de salmonela:

1. Medios de cultivo diferenciales- MacConkey o deoxicolato para la rápida detección de lactosa negativo. Bismuto de sulfito para detección rápida de *S typhi* que forma colonias negras por la producción de H_2S .
2. Medios de cultivo selectivo- la muestra se siembra en agar salmonella-shigella, Hektoen y deoxicolato-citrato que favorecen el crecimiento de *Salmonella* y *Shigella*.
3. Medios de enriquecimiento- se siembra en selenito F o tetrationato que inhiben

replicación de bacterias intestinales y favorecen la multiplicación de *Salmonella*. Después de 1-2 días de incubación se coloca en medio selectivo.

4. Identificación final-reacciones bioquímica y aglutinación con suero específico.

Métodos serológicos: se utilizan para identificar cultivos con sueros conocidos y también para determinar títulos de anticuerpos en pacientes sin etiología, a pesar que no ha sido muy útil en el diagnóstico de infecciones por *Salmonella*.

1. Test de aglutinación rápida
2. Test de aglutinación de dilución de tubo (Widal)-Las aglutininas en suero se elevan rápidamente durante las segunda y tercera semanas de infección por salmonela. Se deben tomar al menos dos muestras con intervalos de 7-10 días para probar elevación de títulos de anticuerpos. Se prueban diluciones de suero desconocido contra antígenos de salmonela. Los resultados se interpretan así: 1) títulos elevados de O (>1:160) sugiere infección activa. 2) Niveles elevados de H (>1:160) sugiere inmunización previa o infección pasada 3) Títulos elevados de anticuerpos de antígeno Vi sugiere portadores. Las pruebas serológicas en infecciones de *Salmonella* debe interpretarse con mucha cautela. La posible presencia de anticuerpos cruzados limita el uso de serología en el diagnóstico de infecciones por *Salmonella*.

Tratamiento

Bacteremia con lesiones focales y fiebre entérica requieren tratamiento antimicrobiano, no así la mayoría de casos de gastroenteritis. El tratamiento antimicrobiano es importante en la enteritis por salmonela en el neonato, porque permanecen por mucho tiempo excretando al organismo. En la gastroenteritis los síntomas clínicos y la excreción del organismo se prolongan con antimicrobianos. En la diarrea severa, es esencial la administración de fluidos y electrolitos.

Los antimicrobianos incluyen cloranfenicol, trimetoprim sulfá si aun el organismo es sensible y quinolonas o cefalosporinas de tercera generación. En la mayoría de portadores los organismos persisten en la vesícula y en el tracto biliar. Algunos portadores crónicos se han curado con ampicilina o ciprofloxacina únicamente, pero en la mayoría de los casos se debe combinar con colecistectomía.

Medidas de control

Las medidas de control deben tomarse para prevenir la contaminación de alimentos y agua por roedores y otros animales que excretan salmonelas. Alimentos infectados de carnes, huevos y cerdos deben ser bien cocinados. Los portadores no deben trabajar manejando alimentos.

Dos dosis de vacuna inactivada de *S typhi* suspendidas en acetona seguida de un refuerzo un mes después dan resistencia parcial a inóculos pequeños de *Salmonella*. La administración de una cepa mutante avirulenta viva de *S typhi* le han dado protección significativa en áreas de alta endemicidad. Vacunas contra otras salmonelas confieren menos protección y no se recomiendan. Una vacuna combinada contra hepatitis A y salmonela ha sido comercializada.

Lecturas recomendadas

1. Jones BD, Falkow S. Salmonellosis: host responses and bacterial virulence. *Ann Rev Immunol* 1996;14:533.
2. Nath G, et al. Chronic typhoid carriage and carcinoma of the gallbladder. *Eur J Cancer Prev.* 1997;6:557-9.
3. Ruiz J, et al. Comparison of five plating media for isolation of *Salmonella* species from human stools. *J Clin Microbiol.* 1996;34:686-8.
4. Ferreccio C, et al. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. *J Infect Dis.* 1988;157:1235.
5. Klugman K, et al. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *S typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine* 1996;14; 435-438.

Shigella



Dra. Theresa J. Ochoa
Dr. Thomas G. Cleary
University of Texas - Houston Medical School, Houston, USA

Generalidades

La shigelosis es una de las principales causa de disentería y de muerte en los países en vías de desarrollo. Se caracteriza típicamente por ser una diarrea aguda febril con dolor abdominal y deposiciones con moco y sangre.

Etiología

Shigella es un bacilo gram-negativo miembro de la familia Enterobacteriaceae. La virulencia de esta bacteria se basa en su habilidad de invadir, multiplicarse e inducir inflamación en el epitelio intestinal.

El género *Shigella* consiste de 4 especies (con más de 40 serotipos): Grupo A (*S. dysenteriae*), Grupo B (*S. flexneri*), Grupo C (*S. boydii*) y Grupo D (*S. sonnei*). Existen variaciones geográficas en la distribución de los serotipos. En la mayoría de países en vías de desarrollo *S. flexneri* es la especie más común, seguida de *S. sonnei*, mientras que en países industrializados, *S. sonnei* es la más común. En algunas regiones *S. dysenteriae* serotipo 1 causa enfermedad epidémica.

Manifestaciones

La infección entérica por *Shigella* tiene una serie de manifestaciones clínicas que van desde una diarrea aguda acuosa con mínimos síntomas constitucionales hasta síntomas más severos, incluyendo fiebre, intenso dolor abdominal, tenesmo y deposiciones con moco y sangre. Las manifestaciones clínicas varían con las especies de *Shigella*. Pacientes con infección por *S. sonnei* usualmente tienen diarrea acuosa, mientras que pacientes con *S. dysenteriae*, *S. flexneri* y *S. boydii* usualmente tienen diarrea con sangre y síntomas sistémicos severos.

Típicamente los niños presentan una enfermedad bifásica caracterizada por diarrea acuosa, con fiebre y dolor abdominal, seguido en 24 a 48 horas por colitis con deposiciones de poco volumen, con sangre, pujo y tenesmo. Sin tratamiento, la fiebre y la diarrea pueden persistir por una semana o más. Los disturbios electrolíticos y la deshidratación leve son comunes. La hiponatremia e hipoglicemia son anomalías metabólicas frecuentes.

Después de un episodio de infección por *Shigella* tratada con antibióticos, no es rara la presencia de diarrea persistente. Mas aún, diarrea crónica ocurre no sólo en niños con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), sino también en niños inmunocompetentes. La shigelosis puede causar una enteropatía perdedora de proteínas, agravando el estado nutricional del niño.

Las complicaciones y manifestaciones extraintestinales de una infección por *Shigella* incluyen: convulsiones, encefalopatía, bacteremia, síndrome urémico hemolítico, síndrome de Reiter, artritis reactiva, queratitis, conjuntivitis, encefalopatía tóxica, vaginitis crónica, infección urinaria, megacolon tóxico y perforación intestinal.

Las convulsiones son la manifestación extraintestinal más común. Al parecer no están asociadas a la presencia de la toxina Shiga. Un reducido número de pacientes presentan encefalopatía tóxica o síndrome de Ekiri, caracterizado por marcada toxicidad, convulsiones, obnubilación o coma, hiperpirexia, hipotensión y un curso rápidamente fatal.

La bacteremia durante la shigelosis es poco común pero puede ocurrir como complicación de una disentería severa. Puede ser causada por la misma *Shigella* o por otras bacterias entéricas. Los niños infectados con *S. dysenteriae* serotipo 1 tienen mayor probabilidad de desarrollar bacteremia que aquellos infectados por otros serotipos. La mortalidad asociada a bacteremia es alta, casi del 50%; ocurre principalmente en niños menores de un año, no alimentados con leche materna o desnutridos.

Epidemiología

A nivel mundial se estima que ocurren 164.7 millones de episodios de shigelosis al año, de los cuales 163.2 millones ocurren en países en vías de desarrollo, con 1.1 millones de muertes. Más del 50 % de episodios y muertes ocurren en niños menores de 5 años; sin embargo, infección sintomática es rara en los primeros meses de vida.

La diseminación de la *Shigella* es de persona a persona por contaminación fecal-oral. Esto se debe a que el tamaño del inóculo necesario para producir enfermedad es muy pequeño, y el organismo es resistente, pudiendo sobrevivir en agua por varios meses, y ser más tolerante a la acidez gástrica que otros entéricos. También ocurre diseminación indirecta por contaminación fecal de agua y alimentos.

La shigelosis es más frecuente durante los meses de verano o época de lluvias en las regiones tropicales. Con frecuencia ocurren brotes de shigelosis en guarderías infantiles, asilo de ancianos, prisiones, cruceros, etc.

El período de incubación varía de 1 a 7 días pero típicamente es de 2 a 4 días.

Pruebas diagnósticas

El coprocultivo es la base del diagnóstico, sin embargo éste puede ser negativo hasta en un 20% de pacientes con enfermedad clínica. La identificación completa de *Shigella* depende de criterios bioquímicos y serológicos. La detección de toxina Shiga por medio de un ELISA puede servir para el diagnóstico de *S. dysenteriae* serotipo 1. Aunque la presencia de bacteremia es raro, se debe obtener hemocultivos en lactantes menores, así como en pacientes severamente enfermos, inmunocomprometidos o desnutridos.

Algunos exámenes auxiliares pueden ser útiles para hacer el diagnóstico presuntivo antes del resultado del cultivo. Lo más común es encontrar gran número de leucocitos en heces. El hemograma usualmente muestra leucocitosis con desviación a la izquierda. Aproximadamente un tercio de los niños presentan más de 25% de bandas y hasta un 10% pueden tener reacción leucemoide.

Tratamiento

Los antibióticos juegan un papel importante en el manejo de la disentería bacilar. El tratamiento de la shigelosis con antibióticos adecuados acorta la duración de la diarrea, fiebre y toxemia, y aparentemente reduce el riesgo de complicaciones letales. El tratamiento también acorta la excreción del patógeno en las heces, reduciendo la diseminación de la enfermedad.

En la actualidad el principal problema de manejo son los elevados niveles de resistencia antibiótica de *Shigella* a nivel mundial. Por esta razón, y debido a las variaciones geográficas y temporales, el tratamiento empírico inicial debe estar basado en los patrones de sensibilidad locales.

El tratamiento con ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazole (TMP/SMX) es efectivo para cepas sensibles. Cuando se desconoce la sensibilidad antibiótica o en zonas con alta resistencia, se puede usar ácido nalidíxico o ceftriaxona parenteral. Otras alternativas son cefixime, ciprofloxacina o azitromicina (Tabla 1). Con cualquiera de estos agentes se recomienda 5 días de tratamiento. Aunque existen estudios que demuestran que cursos más cortos son igual de efectivos en aliviar los síntomas del paciente, se recomienda completar 5 días con la finalidad de disminuir la excreción del organismos en las heces y así reducir la diseminación intrafamiliar de la enfermedad.

Están contraindicados los agentes antidiarreicos que inhiben el peristaltismo intestinal, porque pueden prolongar el curso clínico y bacteriológico de la enfermedad.

Tabla 1: Tratamiento antibiótico de Shigelosis en niños *

Antibiótico	Dosis
Ampicilina	100 mg/Kg/día IM, IV o PO dividido en 4 dosis
TMP-SMX	10 mg/Kg/día (TMP) PO dividido en 2 dosis (max 160 mg TMP)
Acido nalidíxico	55 mg/Kg/día PO dividido en 4 dosis
Ceftriaxona	50 mg/Kg/día IM o IV una vez al día
Cefixime	8 mg/Kg/día PO una vez al día
Ciprofloxacina	30 mg/Kg/día dividido en 2 dosis
Azitromicina	12 mg/Kg/día el 1 ^{er} día (max 500 mg), seguido por 6 mg/Kg/día por los siguientes 4 días (max 250 mg)

* Se recomienda administrar tratamiento por 5 días.

Abreviaturas: IM, intramuscular; IV, endovenoso; PO, vía oral; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazole

Medidas de control

En la actualidad no existe una vacuna licenciada contra *Shigella*. En países en vías de desarrollo la mejor estrategia para prevenir shigelosis en niños pequeños es lactancia materna prolongada. Por otro lado, se debe instruir a los niños mayores y adultos, especialmente a los encargados de la preparación de alimentos, sobre adecuadas prácticas de higiene, en especial el lavado de manos.

Lecturas recomendadas

1. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti PJ, Adak GK, Levine MM. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ*. 1999;77:651-66.
2. Prado V, Lagos R, Nataro JP, San Martín O, Arellano C, Wang JY, Borczyk AA, Levine MM. Population-based study of the incidence of *Shigella* diarrhea and causative serotypes in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:500-5.
3. Ahmed F, Ansaruzzaman M, Haque E, Rao MR, Clemens JD. Epidemiology of postshigellosis persistent diarrhea in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:525-30.
4. Zimbabwe, Bangladesh, South Africa (Zimbasa) Dysentery Study Group. Multicenter, randomized, double blind clinical trial of short course versus standard course oral ciprofloxacin for *Shigella dysenteriae* type 1 dysentery in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1136-41
5. Basualdo W, Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(4):374-7.

Yersinia



Dr. L. Arturo Batres

Division de Gastroenterología Pediátrica
Children's Hospital of the King's Daughter's
Norfolk, Virginia, USA

Generalidades

El nombre *Yersinia* se deriva del apellido del bacteriólogo francés Alexandre Émile Jean Yersin. El género *Yersinia* pertenece a la familia Enterobacteriaceae, incluye 11 especies de las cuales 3 son patógenas a humanos: *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, y *Yersinia pestis*. *Y enterocolitica* incluye 6 biotipos y más de 50 serotipos del antígeno O. Y *pseudotuberculosis* incluye 5 serotipos y 4 subtipos.

Y *pestis* es el bacilo de la peste bubónica, responsable por la muerte de 20 millones de habitantes en Europa a finales de la Edad Media. Se han reportado casos de peste bubónica en la década de los noventa en India, Perú y África.

Aproximadamente 75% de los casos de *Y enterocolitica* y *Y tuberculosis* se presentan en niños.

Etiología

Los organismos son bacilos gram negativos, no fermentadores de lactosa y con propiedades anaeróbicas. El bacilo crece en cultivo a 25 grados centígrados.

Manifestaciones

El período de incubación de *Yersinia* es 3 a 7 días pero se puede extender hasta dos semanas. La presentación más común de *Y enterocolitica* es enterocolitis con fiebre en niños menores de 5 años, las heces contienen sangre en un 25-30% de los casos; en un pequeño

porcentaje de los casos ocurre con enterocolitis necrotizante. Faringitis exudativa y adenitis cervical son manifestaciones extraintestinales que se presentan en un 20% de los casos. Otras manifestaciones extraintestinales incluyen celulitis, conjuntivitis, meningitis, piomiositis, neumonía e infecciones de orina. El cuadro de pseudo-aperidicitis ocurre en niños mayores y adultos jóvenes, se presenta con fiebre, dolor abdominal (especialmente en el cuadrante inferior derecho) y leucocitosis. Se han reportado casos de *Y enterocolitica* asociados con úlceras y perforaciones intestinales, intususcepción, megacolon tóxico, colangitis y trombosis mesentérica venosa. Bacteremia por *Y enterocolitica* se presenta en niños menores de 1 año o en pacientes inmunocomprometidos. Secuelas post-infecciosas de *Y enterocolitica* son más frecuentes en pacientes con el antígeno leucocitario HLA B27 e incluyen eritema nodoso, glomerulonefritis proliferativa y artritis reactiva.

Las manifestaciones clínicas de *Y pseudotuberculosis* incluyen fiebre, eritemas cutáneos escarlatiniformes y síntomas abdominales como pseudoaperidicitis, adenitis mesentérica o ileitis. Otras manifestaciones incluyen un cuadro parecido a la enfermedad de Kawasaki, eritema nodoso, septicemia, y efusiones pleurales o articulares.

La peste bubónica (*Y pestis*) se manifiesta con fiebre elevada, astenia, cefalea y ganglios linfáticos hiperémicos y dolorosos (especialmente en la ingle, la axila y el cuello). El bubón es un ganglio linfático donde se multiplica el bacilo y de allí se difunde al hígado, bazo y los pulmones produciendo una septicemia mortal.

Epidemiología

Yersinia se distribuye ampliamente en el ambiente. El principal reservorio de *Y enterocolitica* es el cerdo y el de *Y pseudotuberculosis* incluye el ganado, ovejas, cabras, venados, roedores y algunas aves. La infección por *Yersinia* es posible a través de la ingestión de alimentos o agua contaminados, contacto directo o indirecto con animales portadores, y por contaminación de superficies o personas en contacto con alimentos contaminados. *Y pestis* se transmite por la mordedura de roedores.

Yersinia es más común en climas fríos. Las poblaciones más afectadas incluyen niños, ancianos, pacientes inmunocomprometidos y personas con el antígeno leucocitario HLA B27 (en el caso de *Y enterocolitica*). *Yersinia* puede estar presente en las heces hasta 6 semanas después de la infección.

Pruebas diagnósticas

Los bacilos de *Y enterocolitica* y *Y pseudotuberculosis* se pueden aislar en orocultivos, ganglios linfáticos mesentéricos, líquido peritoneal, sangre y heces. En las heces los cultivos son positivos en las primeras 2 semanas de la enfermedad. *Y enterocolitica* también se puede aislar en líquido sinovial, bilis, orina, líquido cefalorraquídeo, esputo y líquido serosanguinoliento de heridas cutáneas. Las colonias de *Yersinia* crecen en 48 horas a una temperatura de 25 a 28 grados centígrados. Para *Y enterocolitica* se pueden utilizar técnicas promotoras de temperaturas frías o el agar cefsulodina-irgasan-novobiocina. Técnicas de aglutinación también pueden ser utilizadas, generalmente se detectan títulos una semana después del inicio de la enfermedad. Títulos de aglutinación de 1:128 son indicativos de una infección previa.

Tratamiento

La mayoría de los casos de gastroenteritis o pseudoaperidicitis por *Yersinia* se resuelven espontáneamente. Es importante mantener un buen estado nutricional y de hidratación durante la infección. El tratamiento se reserva para infecciones severas o bacteremia, manifestaciones extraintestinales o en pacientes inmunocomprometidos. La duración del tratamiento varía entre 2 a 6 semanas. *Yersinia* produce B-lactamasa y generalmente es susceptible a cotrimoxazol, aminoglicósidos, cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, tetraciclina, doxiciclina y cloramfenicol. *Y pestis* es susceptible a la estreptomycin, tetraciclina y cloramfenicol. Las drogas antidiarreicas o antimotílicas no están recomendadas en la infección por *Yersinia* ya que aumentan el riesgo de invasión.

Medidas de control

No existen vacunas entéricas contra *Yersinia*. La leche sin pasteurización y la carne de cerdo cruda deben evitarse. El lavado de manos después de estar en contacto con alimentos contaminados, pacientes infectados o animales que pueden servir de reservorio es muy importante. Se deben instituir precauciones entéricas en pacientes infectados.

Lecturas recomendadas

1. Bronfin DR. *Yersinia enterocolitica* infection. *Emedicine journal*. 2000;3(1).
2. American Academy of Pediatrics. Summary of Infectious Diseases: *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* Infections. En: Pickering LK ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:690-692
3. Fassano A. Intestinal Infections. En: Walker WA et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3rd ed. BC Decker. 2000:469
4. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*--etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:35-66.

(Cólera) *Vibrio cholerae*



Dr. Jorge Tulio Rodríguez
Escuela de Nutrición
Facultad de Medicina. UFM. Guatemala

Generalidades

Una de las llamadas pestes, que ha aquejado a la humanidad desde tiempos remotos y que ha sido responsable de millones de muertes, es el cólera. El organismo causal fue descubierto en 1883 por el médico y bacteriólogo alemán Robert Koch. Su genoma fue descifrado en año 2000. En sus diferentes formas de presentación la forma clínica llamada cholera gravis puede conducir a choque hipovolémico, en períodos hasta de 4 horas, por la pérdida severa de líquidos y electrolitos. El cuadro clínico es más peligroso en niños pequeños dado a su poco volumen de sangre circulante comparado con el adulto. Es imperativo el diagnóstico rápido para iniciar las medidas adecuadas de hidratación. Las únicas formas de contagio son a través del agua y alimentos contaminados por heces en los que se encuentra la bacteria.

Etiología

El *Vibrio cholerae* es un bacilo gran negativo, curvo, móvil, y del cual existen muchos serogrupos. En épocas recientes, únicamente el serogrupo 01 ha causado epidemias. El 01 se divide en dos serotipos, Inaba y Ogawa, y dos biotipos, el clásico y El Tor. El biotipo que predomina es El Tor. En 1992, una epidemia de cólera con el serogrupo 0139 Bengala (no perteneciente a la cepa 01) se desarrolló en la India y Asia suroriental. Algunos casos de cólera atribuibles a este serogrupo han ocurrido desde 1993 en estas regiones. Algunos serogrupos de *V. cholerae* diferentes al 01 y 0139 Bengala y cepas no toxigénicas se han detectado en brotes de diarrea sin llegar a causar epidemias.

Manifestaciones

El cólera es una enfermedad caracterizada por una diarrea profusa, acuosa, sin dolores abdominales ni fiebre. En los casos severos, la deshidratación acelerada puede producir choque por hipovolemia, hipocalemia y acidosis. También se pueden presentar convulsiones y coma. Las heces son líquidas, incoloras y con algunos grumos de moco, razón por la cual, se le han descrito como "agua de arroz". Dado la acción toxigénica de la enfermedad hay gran pérdida de electrolitos como sodio, potasio, cloro y bicarbonato. La mayoría de personas que se contaminan con el *V. cholerae* 01 no presentan síntomas y algunos sólo pueden tener diarreas leves a moderadas. Es en menos del 5% que se presentará la diarrea severa con vómitos y deshidratación (cholera gravis). El período de incubación usualmente es de 1 a 3 días con un rango que va desde pocas horas a 5 días. El efecto secretor de la toxina del cólera es el resultado de la activación persistente de la enzima adenil-ciclase la cual liberará AMPc al citosol. El AMPc activa los canales de cloro de las células secretoras reduciendo la entrada acoplada de NaCl por las células de absorción y promoviendo una secreción activa

de agua, sodio, cloro, potasio y bicarbonato. La absorción de agua y electrolitos se mantiene y, gracias a ello, es posible mantener hidratación oral en la mayoría de los casos. Se han descrito casos de secreción tan severa que han llevado a choque y muerte en la primera hora de la infección.

Epidemiología

Los brotes de cólera causan a nivel mundial alrededor de 120,000 muertes cada año, especialmente en niños.

Marcadores epidemiológicos del cólera incluyen:

- 1- Alto grado de aglutinación de casos según áreas geográficas y estación.
- 2- Alto grado de infección en niños de 1 a 5 años en áreas endémicas.
- 3- Resistencia a los antibióticos cambiante año con año.
- 4- Diversidad de cepas de cada epidemia.
- 5- La protección contra la enfermedad son las mejoras sanitarias, la higiene y la Inmunidad preexistente.

El cólera es una infección que emerge y desaparece afectando a países en vías al desarrollo. Algunos eventos recientes se dieron con los brotes en Latinoamérica en 1991 causada por el toxigénico *V. cholerae* 01, serotipo Inaba, biotipo El Tor. En 1994 hubo un brote explosivo en refugiados de Rwanda en Zaire donde se presentaron más de 70,000 casos con cerca de 12,000 muertos.

Pruebas diagnósticas

El microorganismo puede ser cultivado en medios especializados con citrato, bilis, tiosulfato, sacarosa y agar. Sin embargo, la mayoría de vibrios tienen requerimientos de factores de crecimiento simples y se desarrollan en medios sintéticos con glucosa como única fuente de carbón y energía. Ya que estos son organismos marinos, la mayoría de las especies necesitan NaCl al 2-3% o bien, agua de mar para óptimo crecimiento. Cuando se sospeche de un caso hay que pedir cultivo para cólera pues, no será detectado en los cultivos usuales para patógenos de rutina. El *V. cholerae* aislado en cultivo tendrá que enviarse para identificar el serogrupo a laboratorios especializados; la elaboración de toxinas también será detectada en estos. Es importante conocer la sensibilidad y resistencia a los antibióticos.

Tratamiento

El reemplazo de líquidos y electrolitos constituyen el tratamiento de las infecciones por cólera. El tratamiento del caso severo tiene que ir encaminado en su primera fase a la reposición del déficit hidroelectrolítico producido por la diarrea y vómitos. Usualmente se inician líquidos intravenosos para pérdidas de más de 10-20 cc/Kg/h y en pacientes con deshidratación severa.

La rehidratación se lleva a cabo en dos fases, la de reposición de pérdidas y de mantenimiento.

- La reposición del déficit consiste en restaurar el estado de hidratación normal y, la cual no debería tomar más de 4 hrs. Administre líquidos de infusión en pacientes severamente deshidratados a una velocidad de 50-100 cc/Kg/h. La solución de Lactato de Ringer se prefiere sobre la Solución Salina Normal ya que, esta no corrige la acidosis metabólica.
- El mantenimiento de la hidratación consiste en la reposición de las pérdidas que se vayan produciendo. La vía oral es preferida y el uso de las sales para hidratación oral (SHO) a un ritmo de 500-1000 cc/h es el recomendado.

Las recomendaciones prácticas para el tratamiento del cólera son las siguientes:

- Evaluar el grado de deshidratación al ingreso.
- Rehidratar al paciente en las dos fases. Estas son, reposición del déficit en 2-4 hrs, de mantenimiento (hasta que cese la diarrea).
- Llevar hoja de control de excreta e ingesta con revisión periódica de la misma.
- Usar la vía intravenosa solamente: (1) durante la reposición del déficit en pacientes severamente deshidratados a infusión de 50-100 cc/Kg/h, (2) para pacientes con deshidratación moderada pero que no toleran la hidratación oral y, (3) durante la fase de mantenimiento para aquellos pacientes que tienen pérdidas fecales marcadas (ej. > 10 cc/Kg/h).
- Durante la fase de mantenimiento, use las soluciones rehidratantes orales con

volúmenes de 800-1000 cc/h. Siempre compare las pérdidas que está teniendo el paciente con el ritmo de ingesta.

- Egresa al paciente del hospital si la tolerancia oral es mayor de 1000 cc/h, el volumen de orina es igual o mayor de 40 cc/h.

El uso de antibióticos se ha demostrado que disminuye la duración de la enfermedad y el volumen de líquidos excretados. La tetraciclina, doxicilina, clotrimazole y ciprofloxacina son los antibióticos más usados.

Con hidratación apropiada y el uso de antibióticos la mortalidad es alrededor del 1%, sin tratamiento la mortalidad puede ser hasta del 60%. El uso de antibióticos debe considerarse para pacientes con enfermedad de moderada a severa. La doxicilina oral en una sola dosis o, la tetraciclina por 3 días son las drogas de elección para casos debidos a *V. cholerae* 01 y 0139 Bengala. El uso de tetraciclina en general no es recomendado para niños menores de 8 años de edad pero, en casos de cólera severo, su uso debe ser evaluado contra la posible coloración de dientes en formación.

Para cepas resistentes a las tetraciclinas, se pueden usar el trimetoprim-sulfametoxazol o, la furazolidona. La ciprofloxacina u ofloxacina son también usualmente efectivos en su erradicación. Es importante conocer la susceptibilidad del microorganismo.

Medidas de control

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) recomienda los siguientes lineamientos para viajeros a países de alto riesgo:

- Consuma solo agua hervida o tratada con cloro
- Otras bebidas seguras incluyen té o café hervido y, bebidas embotelladas o carbonatadas sin hielo.
- Consumir alimentos bien cocidos y todavía calientes o frutas peladas por usted mismo.
- No consuma pescado ni ostras crudas o poco cocidas.
- Evite ensaladas y vegetales crudos
- Evite alimentos y bebidas de vendedores callejeros.

Aislamiento. En el paciente hospitalizado, además de su aislamiento y las precauciones usuales, debe tenerse cuidado en evitar el contacto con pañales y ropa de niños incontinentes.

Higiene. Dado a la forma de diseminación del cólera a través de alimentos o agua, para su infección es necesaria la ingesta de gran número de microorganismos, por lo que, la desinfección o hervido del agua evita su transmisión. La pronta refrigeración de mariscos, arroz y otros almidones que hayan sobrado y su recalentamiento antes de comerlos es importante.

El lavado de manos con jabón después de la defecación y antes de preparar o ingerir alimentos evitan la transmisión.

Tratamiento de contactos. La administración de doxicilina, tetraciclina o trimetoprim-sulfa dentro las primeras 24 horas de la identificación del caso índice, puede efectivamente prevenir casos llamados coprimarios de contactos familiares. Es de notar sin embargo que, la profilaxis antimicrobiana juega un papel muy limitado en el control del cólera. La insistencia en mejorar las condiciones sanitarias y de higiene es lo que evitará la diseminación secundaria.

Vacuna. A pesar de la existencia de dos vacunas orales (WC/r BS y CDV 103 Hgr), ninguna de las dos provee de protección a niños menores de dos años y, ambas no son efectivas contra el *V. cholerae* 0139 Bengala. Los viajeros a áreas endémicas tienen un bajo riesgo de infección siguiendo las precauciones antes mencionadas para viajeros. La OMS ya no recomienda la vacunación a viajeros a las áreas infectadas. Ningún país exige la vacuna como requisito de entrada a la fecha.

Lecturas recomendadas

1. Nelson ET, Clements JD, Finkelstein RA. *Vibrio cholerae* adherence and colonization in experimental cholera: electron microscopic studies. *Infect Immun* 14:527, 1976.
2. American Academy of Pediatrics: Cholera (*Vibrio cholerae*).
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.



Pseudomona aeruginosa



Dra. E Michelle Rojas A
Medicina Interna, Infectología
Hospital Juan José Arévalo Bermejo, Guatemala.

Generalidades

P aeruginosa es un germen causante de infecciones oportunistas (es decir, restringidas a los pacientes con compromiso de los mecanismos de defensa del huésped), habitante del suelo, el agua y la superficie de las plantas, también se encuentra en ambientes hospitalarios en reservorios húmedos. Es infrecuente que formen parte de la flora microbiana normal de los humanos, excepto en los pacientes hospitalizados y en los pacientes ambulatorios inmunodeprimidos. Pertenece a la familia de Pseudomonadaceae, la cual cuenta con cuatro géneros uno de ellos *Pseudomona*, el cual se divide en cinco grupos basados en el RNA homólogo (rRNA), al cual pertenece la bacteria.

Etiología

Bacilo aerobio gram negativo (0,5 a 1,0 X 1,5 a 5,0 μm), no fermentador, no productor de esporas, móvil, con un flagelo polar único, oxidasa y catalasa positivos, capaz de crecer en medios simples con una gran variedad de componentes de bajo peso molecular. Utiliza los hidratos de carbono a través del metabolismo respiratorio en el que el oxígeno es el aceptador terminal de electrones. Aunque se define como aerobio estricto, puede crecer de forma anaerobia utilizando nitrato o arginina como aceptador terminal de electrones. Puede crecer en medios con muy pocos nutrientes (agua destilada) ya que no requiere factores de crecimiento. Crece en asociación con muchos microorganismos a temperaturas que oscilan entre los 37 a 42°C. El sodio estimula su crecimiento y son sensibles a compuestos vibriostáticos. Producen lipasa y fermentan el D-manitol. La presencia de citocromo oxidasa se utiliza para distinguirla de las enterobacterias.

Producen pigmentos solubles como la piocianina (azul) el cual le confiere el color característico al pus producido por estas bacterias; fluoresceína (amarillo) y piorrubina (marrón). Se conoce su característica resistencia a los antibióticos la cual se mantiene en la especie por medio de plásmidos que le confieren resistencia, estos plásmidos son transmitidos genéticamente por medio de los factores RTF's y el R y los procesos de transducción y conjugación.

Manifestaciones

Siendo un patógeno oportunista el proceso de infección inicia con la pérdida de los mecanismos de defensa del huésped. Muchas de las infecciones causadas por la bacteria son tanto toxigénicas como invasivas, realizándose en tres estadios descritos como (1) colonización; (2) invasión local; (3) enfermedad diseminada sistémica.

- 1- Colonización: la unión de la bacteria a las células epiteliales está mediada por los pili, componentes estructurales de las bacterias capaces de secretar enzimas proteolíticas las cuales degradan la fibronectina para exponer el receptor de los pili en la superficie de las células. De igual manera se produce neuroaminidasa que elimina los residuos de ácido siálico del receptor de los pili aumentando la adherencia de la bacteria a las células epiteliales. Las bacterias mucoides (es el caso de aquellas que infectan pacientes con fibrosis quística) producen un exopolisacárido referido como alginato el cual es el componente de la matriz del biofilm. Es así como se establece el proceso de colonización.
- 2- Invasión: la habilidad de la bacteria para invadir los tejidos depende del

proceso de defensa del huésped. Como se mencionó, el biofilm protege a la bacteria de la opsonización por los anticuerpos, depósitos de complemento y la fagocitosis por los macrófagos. Se asocia la actividad de dos proteasas extracelulares que confieren la virulencia necesaria para la invasión. La elastasa destruye el colágeno, IgG, IgA y el complemento, lisa la fibronectina y expone los receptores de unión de las células para la invasión. La proteasa alcalina interfiere en la formación de fibrina, lisándola. Ambas enzimas inhiben la respuesta del interferón gamma (IFN) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Otras proteínas solubles producidas en este estadio son: la citotoxina conocida originalmente como leucocidina ya que posee actividad en la respuesta de los neutrófilos; y dos hemolisinas, fosfolipasa y lecitinasa, las cuales aparecen sinérgicamente para romper los lípidos y la lecitina.

- 3- Diseminación: debido a sus componentes capsulares la bacteria es resistente a la fagocitosis por los macrófagos. Al inhibir por medio de las enzimas secretadas la respuesta inmune se establece la diseminación. Asociado a ello se producen dos toxinas extracelulares la Exoenzima S y la Exotoxina A, las cuales actúan necrotizando el tejido colonizado e inhibiendo la actividad de las células fagocíticas, produciendo la diseminación.

Debido a este complejo mecanismo de acción la bacteria es capaz de producir enfermedad en distintos órganos y sistemas como a continuación se describen:

- 1- Endocarditis: la bacteria invade el endocardio directamente del torrente sanguíneo.
- 2- Infecciones respiratorias: causa neumonía en pacientes con enfermedad pulmonar primaria así como por vía hematógena.
- 3- Bacteremia: en pacientes inmunocomprometidos con enfermedades de base y utilización de cateterismos.
- 4- Infecciones del sistema nervioso central: la invasión se realiza a través del oído medio y senos paranasales, en pacientes con historia de trauma o a la cual se le realizaron procedimientos invasivos.
- 5- Infección de oído y oculares: la otitis externa (oído de nadador) y la otitis externa maligna. En el ojo produce queratitis.
- 6- Infección de hueso y articulaciones: la infección ocurre por inoculación directa o vía hematógena en pacientes con problemas de defensas.
- 7- Infecciones del tracto urinario: aquellos pacientes cateterizados, infecciones nosocomiales o instrumentación quirúrgica.
- 8- Infecciones gastrointestinales: al organismo se le asocian infecciones perirectales, diarrea en niños, gastroenteritis típica y enterocolitis necrotizante.
- 9- Infección de piel y tejidos blandos: infección de herida operatoria y dermatitis.

Epidemiología

El germen está presente en una gran variedad de ambientes, especialmente superficies húmedas. Su aislamiento de ambientes hospitalarios tiene poca validez a no ser que se considere al ambiente reservorio causante de infección. Constituye el 75% de los aislamientos en los laboratorios de importancia en infecciones nosocomiales, junto a otras especies de importancia clínica pertenecientes a esta familia.

P. aeruginosa se considera causante del 16% de los casos de neumonías nosocomiales, 12% de las infecciones del tracto urinario adquiridas en el hospital, 8% de las infecciones de herida operatorias y 10% de las infecciones del torrente sanguíneo. Las infecciones asociadas a la bacteria alcanzan una mortalidad del 38%.

Pruebas diagnósticas

Crece fácilmente en los medios comunes de aislamiento como el agar sangre y el agar McConkey, en incubación aerobia, y su crecimiento en caldo está confinado a su interfase caldo-aire. Produce β -hemólisis en el agar sangre y tres tipos característicos de colonias:

- 1- Colonias pequeñas dispersas en aislamientos naturales,
- 2- Grandes de apariencia elevada y bordes planos y
- 3- De apariencia mucóide por producción de gel de alginato; esta diferenciación ayuda a determinar la virulencia del patógeno.

Se deben utilizar de igual manera para su identificación perfiles bioquímicos como patrones de sensibilidad a antibióticos, sensibilidad a bacteriófagos (tipificación de fagos), tipificación serológica y la caracterización molecular del ADN o ARN ribosomal para la clasificación específica de los aislamientos.

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones es frustrante debido a la resistencia de la bacteria a los antibióticos, al compromiso del sistema de defensa del paciente que no aumenta la actividad del antibiótico e incluso a la adquisición de la resistencia por la bacteria al ser sometida al tratamiento.

La bacteria debido a sus múltiples mecanismos de resistencia ha sido capaz de inactivar a los antibióticos conocidos, así, produce β -lactamasas que inhiben antibióticos β -lactámicos, mutación genética que afecta la codificación de porinas de la membrana externa (inhibe carbapénicos y algunos β -lactámicos), plásmidos que producen mecanismo de reflujo en la bacteria (inhibe quinolonas).

Por ello se recomiendan terapias combinadas para sinergizar la actividad en contra de la bacteria, las terapias más utilizadas dependiendo de la sensibilidad específica son penicilina antipseudomona con actividad de inhibidores de β -lactamasas más un aminoglucósido, cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomona más un amino glucósido, cefalosporinas de cuarta generación más un aminoglucósido, carbapénicos más un aminoglucósido. La dosis, el esquema, y la duración de la terapia dependerán del tipo de infección, del sitio infectado y del huésped.

Medidas de control

Las medidas de eliminar a *Pseudomona aeruginosa* de los ambientes hospitalarios son inútiles en la práctica, debido a las características propias del microorganismo. La práctica se debe centralizar en prevenir la contaminación de equipo y la contaminación cruzada con el personal de salud. Debido a ello se recomienda el lavado de manos estrictamente supervisado, el aislamiento estricto de todo paciente al cual se documente infección por la bacteria y sea riesgo de diseminación, normas de desinfección y esterilización. Vigilar el uso irracional de tratamientos antibióticos de amplio espectro que modifiquen la flora normal del paciente hospitalizado y permitir el sobrecrecimiento de la *Pseudomona aeruginosa*.

No se reporta la eficacia de profilaxis antibiótica para evitar la infección por esta bacteria en pacientes de riesgo.

Lecturas recomendadas

- 1- Delden CV, Iglewski BH. Cell-to-cell Signaling and Pseudomonas aeruginosa Infections. *Emerg. Inf. Dis.* 1998; 4:551-60.
- 2- Bliska DJ. Pseudomonadaceae. *Microbiological Reviews.* 2001;52:327-36.
- 3- Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA. Approved List of Bacterial Names. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1980;30:225-420.
- 4- Todar KT. *Pseudomona aeruginosa.* *Today's Online Textbook of Bacteriology.* U. of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology., EEUU. 2002.
- 5- Murray PR et. al. *Pseudomonas* y microorganismos relacionados. *Microbiología Médica.* 4ª edición. Elsevier España, Barcelona 2002:293-300.

Bacterias piógenas gram negativas



Neisseria



Dr. Estuardo Tercero Muxi
Cátedra de Farmacología Clínica
Universidad de San Carlos de Guatemala
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán
México

Generalidades

Las neiserias son gérmenes aerobios, diplococos, gramnegativos, intracelulares, pertenecientes a la familia *Neisseriaceae* junto con *Kingella*, *Moraxella* y *Acinetobacter*.

La mayor parte de cepas de *Neisseria* y *Branhamella* crecen óptimamente entre 35 y 37°C, degradan pocos o ningún carbohidrato y producen citocromo oxidasa y catalasa.

Sólo dos especies *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis* se consideran patógenas para el hombre. El aislamiento de cualquiera de estas dos especies en un cultivo, en individuos asintomáticos, siempre tiene importancia desde el punto de vista epidemiológico, clínico y terapéutico.

Por lo regular en las infecciones producidas por *N gonorrhoeae* o *N meningitidis*, los organismos son fáciles de observar, mediante una tinción de gram del sitio infectado, y de cultivar en el laboratorio empleando medios apropiados como Thayer-Martin, Martín-Lewis o New York City para sitios contaminados (medios selectivos) o en agar sangre o chocolate para muestras de sitios estériles. Para hemocultivos y líquidos, como el articular, los medios de tripticasa soya, Columbia, o BHI son los recomendados.

Manifestaciones

El espectro clínico de la infección por neiserias se resume en los siguientes cuadros:

Bacteria	Síndromes clínicos	Manifestaciones	Clave diagnóstica
<i>N gonorrhoeae</i>	Uretritis	Disuria, descarga uretral purulenta	Gram y cultivo de secreción uretral.
	Cervicitis	Usualmente asintomática. Puede presentarse con descarga vaginal, irregularidad menstrual y disuria.	Gram y cultivo de secreción endocervical.
	Epididimitis	Disuria	Gram y cultivo de espécimen obtenido por masaje prostático.
	Bartolinitis	Dolor, inflamación y supuración de las glándulas de Bartolini.	Gram y cultivo de material purulento obtenido de la glándula de Bartolini.
	Enfermedad Inflamatoria Pélvica	Complicación por diseminación ascendente en un 15% de las cervicitis. Infección ascendente. Dolor, fiebre, disturbios menstruales. Usualmente mixta; Chlamydia más anaerobios. Secuelas frecuentes de estrechez de trompas de Falopio, infertilidad.	El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Puede apoyarse al aislar el germen por hisopado endocervical. 60% específico para gram, 95% para cultivo. El cultivo endocervical negativo no descarta el diagnóstico de EIP. Considerar Chlamydia siempre.
	Fitz Hugh Curtis	Perihepatitis gonocócica. Ocurre en mujeres por migración de las bacterias de los genitales internos hacia la cavidad peritoneal. Fiebre, dolor hipocondrio derecho.	Dolor en hipocondrio derecho asociado a cervicitis purulenta o EIP. Las pruebas hepáticas suelen ser normales ya que la inflamación ocurre en la cápsula hepática.
	Faringitis	Usualmente asintomática. Puede presentarse con fiebre y disfagia. Más común en población homosexual.	Cultivo faríngeo

	Conjuntivitis	Secreción purulenta, principalmente en recién nacidos infectados durante el parto.	Cultivo de secreción.
	Proctitis	Usualmente asintomática. Puede presentarse con fiebre y dolor rectal. Más común en población homosexual.	Cultivo rectal.
	Artritis-dermatitis Gonococcemia diseminada	Fiebre, poliartralgias, rash petequeal, pustular o hemorrágico e inclusive necrótico. Usualmente en mujeres cerca al período menstrual. Al inicio la artritis no es purulenta, más bien es una tenosinovitis asimétrica. Esta es la forma más severa de infección por <i>N gonorrhoeae</i> . El paciente debe hospitalizarse	Hemocultivo + en las primeras 48 Hrs. de enfermedad. Luego la posibilidad disminuye. El gonococo es rara vez encontrado en las articulaciones en las etapas iniciales.

<i>N meningitidis</i>	Meningitis	Fiebre, rigidez de nuca, signos de irritación meníngea, convulsiones.	Líquido cefalorraquídeo. Glucosa baja, Proteínas altas, incremento celular a expensas de PMN. Látex +, Gram +, cultivo +.
	Bacteremia	Se manifiesta como una infección respiratoria superior. Se resuelve sin antibióticos. Por lo regular pasa desapercibida y el diagnóstico se hace de forma tardía por hemocultivo.	Hemocultivo
	Otitis, epiglotitis, neumonía y uretritis.	Estas manifestaciones suelen ocurrir eventualmente presentándose con una clínica particular para cada área.	Aislamiento del meningococo en cada región en pacientes sintomáticos.
	Meningococcemia crónica.	Suele manifestarse por fiebre, artritis y rash petequeal similar al producido por gonococo.	Hemocultivo o cultivo de líquido articular
	Otras: Pericarditis, uretritis, artritis, conjuntivitis.		

Epidemiología

La meningitis por meningococo es un problema a nivel mundial y los países con problemas económicos y por consiguiente con escasa inversión en el sistema de salud tienen mayor problema durante los brotes epidémicos. Han sido identificados al menos 13 serotipos. Los serotipos A, B y C tienen un potencial patogénico y epidemiológico distinto. El serotipo A suele causar epidemias en países en vías de desarrollo, el serotipo B en países industrializados y el serotipo C en ambos. El número de casos durante epidemias suele ser de 50 a 500 por 100,000 habitantes, muy estrechamente ligado a las condiciones económicas del lugar.

Pruebas diagnósticas

Las infecciones por *N gonorrhoeae* y *N meningitidis* son diagnosticadas definitivamente por medio del aislamiento de la bacteria del sitio infectado. Algunas pruebas rápidas han sido utilizadas como Anticuerpos Fluorescentes, Coaglutinación, ELISA y pruebas de amplificación de ADN para gonococo, sin embargo, este tipo de pruebas no superan al cultivo el cual sigue siendo el estándar de oro en el diagnóstico de infecciones por *N gonorrhoeae*.

Con relación a *N meningitidis*, algunas pruebas rápidas como contraimmunoelectroforesis y látex pueden ayudar en apoyar el diagnóstico de meningitis de una forma rápida especialmente en aquellos casos en los cuales el cultivo podría ser interferido por el uso previo de antibióticos. Combinar la prueba de látex en LCR, con el gram y el cultivo incrementa la probabilidad de hacer el diagnóstico microbiológico.

Tratamiento

Penicilina

La penicilina cristalina a dosis plenas 18 a 24 millones de unidades por día, continúa siendo el antimicrobiano de primera elección para infecciones por *N meningitidis*. Esto debido a que la resistencia a penicilina hasta el momento es poco frecuente y por otro lado que la penicilina brinda un alto perfil de biodisponibilidad, en especial en meninges. En el tratamiento de infecciones por *N gonorrhoeae* la penicilina ha dejado de ser útil debido al surgimiento de cepas resistentes.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas en especial de tercera generación como ceftriaxona y cefotaxima son altamente efectivas tanto para gonococo como para meningococo. Las dosis a utilizar van desde 125 a 500 mg de ceftriaxona en dosis única para uretritis o EIP. En gonococemia diseminada la dosis es de 1 gramo cada 24 horas por un tiempo prudencial (48 horas después que los síntomas han cedido). Para el tratamiento de meningitis se requieren de dosis máximas de ceftriaxona, 2 a 4 gramos por día.

Quinolonas

Ciprofloxacina 500 mg, ofloxacina 400 mg y levofloxacina 500 mg son efectivas en el tratamiento de uretritis, cervicitis y proctitis por *N gonorrhoeae* en dosis única. En algunos lugares se ha reportado el apareamiento de cepas resistentes a quinolonas en elevadas proporciones como en Asia. Por lo tanto es importante referirse a los informes nacionales con relación al seguimiento de la resistencia a quinolonas por *N gonorrhoeae* (Laboratorio Nacional de Salud.)

Cloramfenicol

Excelente para el tratamiento de meningitis. En especial cuando el paciente es alérgico a la penicilina o la cepa es productora de betalactamasa. Tiene una buena biodisponibilidad en el sistema nervioso central. Debe vigilarse la hemoglobina del paciente debido a que a dosis altas por largo tiempo el cloramfenicol es depresor de médula ósea.

Azitromicina

Esta es efectiva para gonococo a dosis de 2 gramos en dosis única. Esta dosis aunque efectiva para gonococo y clamidia no es siempre bien tolerada. El uso de azitromicina en el contexto del tratamiento de la uretritis o cervicitis es más bien en combinación con una cefalosporina o una quinolona (ofloxacina, ciprofloxacina o levofloxacina) para extender el espectro de la terapia contra *Chlamydia trachomatis* (azitromicina 1 gramo dosis única + 250 mg IM de ceftriaxona dosis única). Debe recordarse que en un buen número de las uretritis/cervicitis y EIP la infección suele ser mixta y en muchos sitios las pruebas para diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* no suelen ser accesibles.

Glucocorticoides

La información actual disponible parece apoyar el tratamiento con dexametasona en meningitis neumocócica, concepto que ha sido extrapolado a meningitis meningocócica

de manera controvertida. La dosis a utilizar es de 10 mg IV cada 6 horas por 4 días.

Medidas de control

N gonorrhoeae

El control de este germen se basa fundamentalmente en las medidas de educación poblacional en materia de prevención de la infección durante el contacto sexual en la población sexualmente activa. Cuando se detecta un caso de cualquier enfermedad de transmisión sexual, la pareja o los contactos sexuales deben ser tratados.

Oftalmia neonatorum

Para prevenirla debe instilarse en los ojos del recién nacido una solución ya sea de nitrato de plata al 1% o eritromicina oftálmica en ungüento al 0.5% o tetraciclina en ungüento al 1%. Esta aplicación al recién nacido, tan pronto como sea posible, debe ser rutinaria. En la mayor parte de países esta conducta es obligatoria por ley. En casos en los que por negligencia no se aplica esta profilaxis y se desarrollara una conjuntivitis debe administrarse tratamiento sistémico con ceftriaxona a dosis altas.

Meningitis contactos

Los contactos cercanos de un caso de meningitis por meningococo, principalmente familiares, deben ser tratados profilácticamente con rifampicina 600 mg cada 24 horas por dos días o ciprofloxacina 500 mg o ceftriaxona 125 mg IM en una dosis.

Meningitis vacunas

Las principales indicaciones de inmunización contra meningococo son: casos de brotes epidémicos, reclutas en instituciones militares, dormitorios de estudiantes (internados) o en caso de viaje a un área endémica. La mejor vacuna hasta el momento es la tetravalente que posee los serotipos A, C, Y y W-135. No existe actualmente vacuna contra el serotipo B.

La inmunidad inducida por vacuna suele durar hasta por 5 años en el adulto y 2 en la población pediátrica.

Lecturas recomendadas

1. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. *MMWR Recommendations and Reports* 2002;51.
2. CDC. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections—2002. *MMWR Recommendations and Reports* 2002;51:1-38.
3. CDC. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* 2000;49:1-10.

Moraxella catarrhalis



Dr. Hugo Marroquín
Neumólogo Pediatra
Hospital General San Juan de Dios
Guatemala Centro América.

Generalidades

Descrita en 1886 como *Mikrokokkus catarrhalis*, se logra aislar en 1905 y se clasifica como una *Neisseria* en 1920. Toma el nombre de *Branhamella catarrhalis* en 1970 y en la actualidad se le conoce como *Moraxella catarrhalis*, bacteria patógena que se puede encontrar en el tracto respiratorio de humanos.

Etiología

La *Moraxella catarrhalis*, es un diplococo gram negativo, aerobio, no esporulado, oxidasa y catalasa positivos, que crece a una temperatura de 35 a 37 grados centígrados en medios de cultivo como agar sangre y agar chocolate. Es productora de oxidasas, catalasas y

enzimas DNAsa, las cuales son importantes para su identificación y para diferenciarla de otras Neisseriaceae.

Manifestaciones

Las manifestaciones clínicas se presentan más frecuentemente en el sistema respiratorio superior, su colonización depende de la edad y en niños se considera como el tercer agente causal de otitis media. Una colonización a temprana edad es un factor de riesgo para otitis media recurrente. Otras manifestaciones son: sinusitis, conjuntivitis, laringitis, bronquitis, tos persistente y neumonía.

Se han reportado casos en los que ocurre bacteremia oculta, complicación poco frecuente así como lo es la osteomielitis.

Los adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen más riesgo de ser colonizados que adultos sanos y se considera como el agente principal de exacerbaciones respiratorias en un 30%.

Epidemiología

La colonización de *Moraxella catarrhalis* ocurre durante el primer año de vida y puede variar según la estación del año, 46% de los casos ocurre durante invierno y 9% durante el verano, se considera que el grupo de mayor riesgo son los menores de 2 años y pacientes inmunocomprometidos. En los adultos el grupo de mayor riesgo son los pacientes que padecen de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Pruebas diagnósticas

El aislamiento de *Moraxella catarrhalis* se realiza por medio de hisopados de la nasofaringe, los cuales se colocan en medios de cultivo, como agar sangre y agar chocolate. Se recomienda el cultivo de esputo y prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR), así como la determinación de oxidasa y DNAsa.

Tratamiento

A pesar que la mayor parte de cepas producen beta lactamasas y son resistentes a amoxicilina *in vitro*, este agente ha sido considerado como útil para la terapia empírica de otitis media y otras infecciones respiratorias. Cuando se aísla *M catarrhalis* de una muestra apropiadamente obtenida (líquido del oído medio, aspirado de senos o secreciones del tracto respiratorio bajo) o cuando la terapia inicial ha fracasado, los agentes antimicrobianos a ser usados incluyen: amoxicilina-clavulanato, cefuroxima, cefprozil, eritromicina, claritromicina, azitromicina y cotrimoxazole. Si se requiere de tratamiento parenteral, la información *in vitro* sugiere que las siguientes drogas son efectivas: cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cotrimoxazole. En adultos las fluoroquinolonas representan una alternativa.

Medidas de Control

Ninguna

Lecturas recomendadas

1. Walid M. Abuhammour. Nahed M. Abdelhaq. Aasmar. Adnan S. Dajani. *Moraxella catarrhalis* bacteriemia: A 10 year experience. *Southern Medical Journal* 1999;92.
2. Vejarano F. Calvo C. Nebreda V. Osteomielitis por *Moraxella catarrhalis* en un lactante. *Anales Españoles de Pediatría*. 2002;56.
3. Leaños B. Miranda M. Solórzano F. Ortiz L. Prevalence of *Moraxella catarrhalis* colonization in asymptomatic carriers under six years of age. *Salud Pública de México* 2001;43.
4. Timothy F. Murphy. *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. En: Mandell ed. *Principles And Practice of Infectious Diseases*, 5th ed., New York, Churchill Livingstone, Inc. 2000: 2259-2261.

Haemophilus influenzae



Dr. Napoleón González Saldaña
Dra. Georgina Salmerón
Servicio de Infectología
Instituto Nacional de Pediatría México

Generalidades

Haemophilus influenzae es una bacteria gram negativa, que representa un grupo de bacterias, que pueden causar diferentes tipos de infecciones en los niños, especialmente en los menores de cinco años de edad. Las infecciones típicas producidas por el organismo son otitis, sinusitis, neumonía, meningitis, artritis séptica, epiglotitis, conjuntivitis, celulitis o pericarditis. Los más susceptibles a la enfermedad invasora son aquellos niños con asplenia, anemia de células falciformes, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, inmunodeficiencias primarias o secundarias, o pacientes con cáncer. Actualmente la cepa denominada *H. influenzae* tipo b, ha sido prácticamente eliminada en los EE.UU. debido al desarrollo de vacunas eficaces disponibles desde 1988.

Etiología

Haemophilus influenzae es una bacteria gram negativa, sin movilidad y no formadora de esporas con capacidad de proliferar tanto en medio aerobio como anaerobio, miden 1 x 0.3 um y se clasifican en dos formas: capsulares y no capsulares. Los primeros se caracterizan como su nombre lo dice, por su cápsula de polisacárido y se clasifican en seis serotipos (serotipos a, b, c, d, e y f), mientras que los no capsulados se conocen como no tipificables por su falta de reacción con antisueros de tipificación contra serotipos capsulares a-f. De los anteriores el *H. influenzae* tipo b (Hib) es responsable de casi el 95% de todas las infecciones severas por *Haemophilus*. La enfermedad invasiva ocurre 60% en menores de un año y 40% entre 1 y los 5 años. Generalmente no se presenta después de los 5 ó 6 años de edad.

Los organismos encapsulados pueden penetrar en el epitelio de nasofaringe e invadir directamente los capilares sanguíneos, los no tipificables son menos virulentos, pero pueden inducir una respuesta inflamatoria causando enfermedad. El componente lípido A del lipopolisacárido de *H. influenzae*, causa parálisis ciliar y en esta forma, interfiere con la depuración mucociliar. La presencia de factores de adherencia *pili*, y *no pili*, facilitan la fijación bacteriana directa al epitelio respiratorio. Además *H. influenzae*, produce una proteasa de inmunoglobulina A1 (IgA1), enzima que fracciona a la IgA1 humana que probablemente facilite la evasión de la respuesta inmune.

El más importante factor de virulencia es la cápsula de fosfato de polirribosil ribitol (PRP) del Hib ya que es resistente a la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares en ausencia de anticuerpo capsular específico y reduce la susceptibilidad del efecto bactericida en suero.

Manifestaciones

El proceso de enfermedad por *H. influenzae*, ocurre cuando la bacteria se disemina en mucosa respiratoria a vías respiratorias inferiores, o invade el torrente sanguíneo (bacteremia) y se disemina a membranas serosas, especialmente meninges. Las manifestaciones clínicas entonces, dependerán del sitio afectado.

Otitis media: se caracteriza por irritabilidad, fiebre, puede haber supuración de líquido de uno o ambos oídos, disminución de la audición, dolor de oídos, náuseas, congestión y disminución del apetito, y representa el segundo agente bacteriano más frecuente de otitis media aguda.

Sinusitis: los síntomas pueden incluir rinorrea por más de 10 días. Las secreciones suelen ser espesas y de color verdoso o amarillento, tos nocturna, tos diurna ocasional, hinchazón alrededor de los ojos, halitosis y cefalea en los niños mayores.

Epiglotitis: se presenta en 7% de los casos especialmente en niños de 2 a 7 años de edad, de aparición aguda con dolor de garganta, respiración audible a distancia, estridor y fiebre, ausencia de tos, y sialorrea, aproximadamente 25% comienzan con una infección de vías aéreas superiores (resfriado común). Si no se atiende puede llegar a obstrucción de la vía aérea y requerir intubación orotraqueal.

Meningitis: es la manifestación aguda más grave, ocurre en 64% de los casos de enfermedad invasiva por Hib, con una mortalidad del 2 al 5%, con secuelas neurológicas del 30 al 50%, y

mayor incidencia en menores de 1 año de edad, y se caracteriza por infección de vías aéreas superiores seguida de un rápido deterioro con fiebre, vómito, rigidez de cuello, somnolencia, coma y convulsiones en un lapso de 24 a 48 horas.

Neumonía: corresponde al 8% de enfermedad invasiva por Hib, con un 2% de todas las neumonías infantiles en Estados Unidos, y la única característica clínica que puede distinguir la neumonía por Hib de las neumonías por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* es un inicio más incidioso.

Artritis séptica: causa 7% de la enfermedad invasiva por Hib, presente en menores de 2 años de edad, caracterizada por afección de una sola articulación mayor que soporte el peso corporal y al movimiento se experimenta dolor, inflamación y disminución de la movilidad, puede causar fiebre prolongada y produce daño residual a largo plazo.

Otras: la celulitis, infección de la piel caracterizada por fiebre, dolor local, calor, rubor y tumor de la zona afectada suele afectar con mayor frecuencia la cara (celulitis periorbitaria), y cuello. Osteomielitis y pericarditis son las manifestaciones menos frecuentes de enfermedad invasiva.

Epidemiología

La transmisión de *H. influenzae*, ocurre de un individuo a otro por contacto directo de secreciones respiratorias de una persona infectada. La enfermedad natural adquirida causada por *H. influenzae* sólo ocurre en humanos. El Hib causa bacteremia y meningitis aguda, ocasionalmente epiglotitis, celulitis, osteomielitis e infecciones articulares, mientras que *H. influenzae* no tipificable se asocia con mayor frecuencia a infecciones de oído (otitis media) y sinusitis en niños y neumonía tanto en niños como en adultos.

Pruebas diagnósticas

La tinción de gram, es un estudio rápido que puede realizarse en líquidos corporales infectados, como suero, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido pleural y otros líquidos normalmente estériles. Un cultivo positivo para *H. influenzae* establece el diagnóstico. Todos los aislamientos de *Haemophilus influenzae* deber ser tipificados especialmente en los niños menores de 15 años de edad. Este estudio nos ayudará a identificar los tipos b, ya que éste es potencialmente prevenible por vacunación.

Se puede tratar de identificar el antígeno de *H. influenzae*, particularmente en pacientes que han sido tratados parcialmente con antimicrobianos cuando el organismo no es viable en cultivo, y puede reportarse éste como negativo.

Aglutinación en látex es una prueba rápida, sensible y específica para detectar el antígeno capsular de polisacárido del Hib en LCR, suero, orina, líquido pleural y articular.

Contrainmunolectroforesis (CIE) es similar a la aglutinación en látex, pero tiene baja sensibilidad, toma tiempo y es más difícil de realizar.

Tratamiento

El tratamiento inicial para niños con meningitis posiblemente causada por *H. influenzae* deberá hacerse con cefotaxima o ceftriaxona o ampicilina en combinación con cloramfenicol. No se debe usarse ampicilina sola dada la alta frecuencia de resistencia. El tratamiento de enfermedades invasivas producidas por otras cepas, no de tipo b, debe ser similar aunque no han sido debidamente estudiado. En meningitis no complicada, la duración usual de tratamiento es 10 días. Dexametasona (0.6mg/kg/día divididos cada 6h por 4 días o 0.8mg/kg/día divididos cada 12 horas por 2 días) puede ser de beneficio para disminuir secuelas tales como sordera. Epiglotitis es una emergencia médica en la que la vía aérea debe ser asegurada a través de un tubo endotraqueal o una traqueostomía. Líquidos sinovial, pleural o pericárdico infectados deberán drenarse.

Para el tratamiento empírico de otitis media aguda, la mayoría de expertos recomienda amoxicilina oral. Esta puede ser utilizada a dosis de 80 a 90 mg/kg/día dividida en 2 dosis. Sin embargo, en algunos países como Estados Unidos de Norte América, la producción de β lactamasas por *H. influenzae* puede alcanzar cifras cercanas al 40%, requiriendo en esos casos el uso de un agente estable como amoxicilina clavulanato o ciertas cefalosporinas. Entre las cefalosporinas propuestas con mayor frecuencia se mencionan: cefuroxima, cefpodoxima, cefdinir y cefprozil. El uso de macrólidos en tratamiento empírico se ha convertido en controversial, no sólo por la persistencia del patógeno en oído después de tratamiento en estudios de doble punción, sino porque la resistencia a macrólidos de neumococo aislado en otitis puede ser cercana al 50%, como fue reportado recientemente en un estudio multicéntrico en los Estados Unidos.

Medidas de control

Quimioprofilaxis. En contactos en el hogar, cuando por lo menos uno de ellos es menor de cuatro años y no está completamente inmunizado contra *H. influenzae*, todos deben recibir profilaxia con rifampicina independiente de la edad. Si en el hogar hay un niño inmunocomprometido, todos deben recibir profilaxia aunque la vacunación haya sido completa para dicho contacto. Rifampicina debe ser dada por vía oral, una vez al día por 4 días en una dosis de 20 mg/kg sin superar los 600 mg.

Vacunación. El anticuerpo contra la cápsula de *H. influenzae* tipo b es bactericida para estos microorganismos y proporciona protección contra la enfermedad invasiva., las vacunas contra Hib contienen un fosfato de polirribosil ribitol (PRP), derivado del polisacárido tipo b. Con el propósito de favorecer la inmunogenicidad de estas vacunas en los lactantes menores, el polisacárido se conjuga con una proteína portadora inmunógeno. Las primeras tres vacunas se aplican a los 2, 4 y 6 meses de vida con un refuerzo entre los 12 y 15 meses.

Lecturas Recomendadas:

1. Bisgard KM, Kao A, Leaker J, et al. *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995. *Emerg Infect Dis* 1998;4:229-37.
2. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children 1998-2000. *MMWR* 2002;51:234-7
3. CDC. *Haemophilus influenzae* invasive disease among children aged <5years-California, 1990-1996. *MMWR* 1998;47:737-40
4. Decker MD and Edwards KM. *Haemophilus influenzae* tipe b vacines: history, choice and comparasons. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17: S113-6.
5. José C, Federico R, et al. Infectious due to *Haemophilus influenzae* Serotipe E. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37:841-845

Bordetella pertussis



Dra. Mónica Soto Midena
Pediatra
Hospital Nuestra Señora del Pilar
Guatemala
Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

Pertussis o tos ferina es una infección respiratoria que fue descrita desde la época del 1500. Sydenham utilizó por primera vez el término *pertussis* que significa tos intensa Su prevalencia a nivel mundial ha disminuido debido a que existe una inmunización activa contra la enfermedad. Sin embargo, en años recientes se ha enfatizado la importancia que la infección tiene en la población de adultos y adolescentes. Este grupo presenta una duración prolongada de síntomas y sirve de fuente de transmisión para niños muy pequeños (en especial para los menores de 6 meses) que al infectarse presentan un alto índice de complicaciones.

Etiología

B. pertussis es un patógeno exclusivo de humanos y algunos primates. Es un bacilo gram negativo, pleomórfico, que se presenta en pares o solo, nunca fermentativo y difícil de

recuperar en medios de cultivo específicos. Crece en medios suplementados con sangre o en medios sintéticos que contengan amortiguadores, sales, aminoácidos y factores de crecimiento como nicotinamida que se requiere en forma estricta. Aún en agar sangre, el organismo crece lentamente y requiere de 3 a 6 días para desarrollar colonias puntiformes.

Bordetella pertussis coloniza los cilios del epitelio respiratorio. En general se ha considerado que *B. pertussis* no invade los tejidos, pero trabajos recientes han mostrado a la bacteria en macrófagos alveolares.

Los dos factores más importantes en la colonización son: la hemaglutinina filamentosa y la toxina de pertussis. La primera es una proteína con estructura de tipo fimbrial que forma una serie de filamentos en la superficie celular. Se une a la galactosa de un glicolípido común en las células ciliadas. La toxina de pertussis es una proteína compuesta de 6 subunidades, dos de ellas funcionan como adhesinas. *B. pertussis* produce por lo menos otros dos tipos de adhesinas, las fimbriales y una proteína de superficie no fimbrial llamada pertactina. Esta última pareciera no sólo contribuir a la adhesión, sino también a un deterioro en la fagocitosis.

Adicionalmente, *B. pertussis* produce una variedad de exotoxinas y endotoxinas. Secreta su propia "adenil ciclasa invasiva" que penetra a las células de los mamíferos (*Bacillus anthracis* produce una toxina similar). Esta toxina actúa localmente para reducir la actividad fagocítica y es probable que ayude al organismo a iniciar la infección. Esta enzima fue identificada inicialmente como una hemolisina pues lisa eritrocitos. De hecho, es responsable de las zonas hemolíticas alrededor de las colonias que se observan en el agar sangre.

Produce una toxina letal (llamada antes dermonecrótica) que causa inflamación y necrosis local. Su papel en la enfermedad no es bien conocido.

Produce una sustancia llamada citotoxina traqueal que es tóxica al epitelio ciliado respiratorio y que altera el movimiento ciliar.

Produce la toxina de pertussis, una proteína que media tanto la colonización como los estadios toxémicos de la enfermedad. Tiene 2 componentes: A y B. La subunidad A es una ribosil transferasa de ADP. El componente B está compuesto de 5 subunidades polipeptídicas y se une a carbohidratos específicos en las superficies celulares. Los efectos sistémicos de la toxina incluyen a la linfocitosis y a la alteración de las actividades hormonales dependientes de AMP cíclico, tales como una producción aumentada de insulina (que resulta en hipoglucemia) y un aumento de la sensibilidad a histamina (que resulta en permeabilidad capilar aumentada, hipotensión y choque). La toxina también altera la inmunidad humoral y celular y puede resultar en un aumento en la incidencia de infecciones secundarias.

El tipo de tos que produce puede ser producida por otros microorganismos como *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, adenovirus, virus de influenza y parainfluenza.

Manifestaciones

Pertussis es una enfermedad que consta de tres estadios (catarral, paroxístico y convaleciente) cada uno con una duración aproximada de 2 semanas. Después de un período de incubación de entre 6 a 21 días se presentan los síntomas de un catarro leve como rinorrea, congestión nasal, febrícula y estornudos apareciendo después la tos seca, intermitente, irritativa que se vuelve paroxística y muchas veces se acompaña al final de un estridor inspiratorio seguido de vómitos. Conforme ceden los paroxismos se entra lentamente en la fase de convalecencia. Los infantes menores de 6 meses se presentan en forma atípica, generalmente con apneas y tos prolongada que no se acompaña del estridor inspiratorio. Los niños inmunizados presentan un acortamiento de los estadios de la enfermedad. Es común encontrar hemorragias conjuntivales y petequias en la parte superior del cuerpo por el esfuerzo de la tos. Las complicaciones pueden ser convulsiones, encefalopatía, neumonía y muerte.

Epidemiología

La transmisión ocurre por vía aerosolizada. La enfermedad es endémica con ciclos epidémicos cada 3 a 5 años. Es extremadamente contagiosa, hasta 80% de los contactos no inmunes adquieren la enfermedad. Ni la enfermedad natural ni la inmunización proveen inmunidad completa y permanente. Los pacientes son más contagiosos en el período catarral y en las primeras dos semanas de instalada la tos. La terapia con eritromicina disminuye la infectividad y limita la diseminación de la bacteria. Después de cinco días de terapia los cultivos nasofaríngeos son negativos.

Pruebas diagnósticas

Entre las pruebas inespecíficas se encuentra una leucocitosis con linfocitosis absoluta. El aumento máximo suele coincidir con la intensidad máxima de la tos y es más notoria en niños pequeños y en los no inmunizados. Pacientes con *B. parapertussis* no suelen presentar este hallazgo hematológico.

Las secreciones nasofaríngeas obtenidas por aspiración profunda o con hisopo flexible de la parte posterior, se inoculan en medios especiales (Regan-Lowe, Bordet-Gengou, Stainer-Scholte) y se examinan diariamente por 7 a 14 días. Los cultivos son positivos durante el estado catarral y en el inicio del paroxístico. Es poco probable que los cultivos sean positivos en individuos parcialmente inmunes y en los que han recibido antibióticos. El ensayo de inmunofluorescencia directo (DFA) es una prueba rápida que utiliza anticuerpos específicos para *B. pertussis*, tiene variable sensibilidad y baja especificidad, debe ser utilizado por personal con experiencia continua. La reacción de polimerasa en cadena es sensible y rápida mientras se esperan los resultados de los cultivos.

Tratamiento

Infantes menores de 6 meses generalmente son ingresados al hospital para prevenir o tratar complicaciones de la enfermedad (apneas, manejo de secreciones, hipoxia, problemas en la alimentación, intubación, parálisis, ventilación).

Se utiliza eritromicina por 14 días. En fechas recientes, se ha reportado una asociación entre el uso de eritromicina en menores de 2 semanas de edad y el desarrollo de estenosis hipertrófica del píloro. Esta asociación debe tomarse en cuenta en este grupo de edad. Los nuevos macrólidos como azitromicina por 5 días y claritromicina por 14 días también son efectivos. Trimetoprim-sulfametoxazole es una alternativa para pacientes que no toleran los macrólidos. La inmunoglobulina específica aún está en investigación. No hay datos suficientes para recomendar agentes beta2-adrenérgicos ni corticosteroides.

Medidas de control

Los pacientes deben ponerse en aislamiento respiratorio hasta que completen 5 días de tratamiento con eritromicina.

A todos los contactos de la casa y cercanos se les debe dar eritromicina por 14 días. Los contactos cercanos menores de siete años que no estén debidamente vacunados o que hayan recibido menos de 4 dosis de la vacuna de pertussis deben recibir la vacuna y seguir con las dosis necesarias para completar las series recomendadas. Los niños que recibieron su tercera dosis de vacuna seis meses o más antes de la exposición o una cuarta dosis tres años o más antes de la exposición deben recibir una dosis de refuerzo.

No se recomienda profilaxis antimicrobiana a toda la clase del colegio del niño con la enfermedad. Se debe revisar el estado de la vacunación y reforzar si es necesario.

Dos tipos de vacunas DTP se encuentran disponibles con recomendaciones para su uso muy similares: la DTP de células enteras y las DTP acelulares. Las vacunas acelulares contienen sales de aluminio y deben ser administradas intramuscularmente. Contienen uno o más inmunógenos de *B. pertussis*. Los antígenos incluyen toxoide de pertussis, hemaglutinina filamentosa, proteínas fimbriales y pertactina. El clínico debe conocer las diferencias en el contenido de las diferentes vacunas aprobadas. Puede haber variaciones importantes en el número y en el tipo de antígenos incluidos en cada una de ellas.

La tasa de incidencia de reacciones locales, de fiebre y de otros síntomas sistémicos, son substancialmente más bajas con las vacunas acelulares.

Lecturas recomendadas

1. Mooi FR, He Q, van Oirschot H, Mertsola J. Variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertussis toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland. *Infect Immun* 1999;67:3133-4.
2. American Academy of Pediatrics: Pertussis
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM*, 2003, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
3. Edwards KM, Decker MD. Acellular pertussis vaccines for infants. *N Engl J Med* 1996;334:391-2.
4. Irwin RS, Madison JM. Primary care: the diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.

Actinomyces

Dr. E. Stephen Buescher
Professor of Pediatrics
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia
USA

Generalidades

La infección humana causada por las especies de *Actinomyces*, actinomycosis, fue descrita por primera vez en Israel en 1878. Es una infección indolente, de progresión lenta, que se caracteriza por induración, desarrollo de fistulas, efecto de masa y una buena respuesta a tratamiento prolongado con antibióticos.

Etiología

Actinomyces son microorganismos gram positivos, filamentosos, ramificados, anaeróbicos o microaerofílicos, no formadores de esporas, que son catalasa positivos pero no resistentes al ácido. Sus requerimientos para crecer en cultivos son complejos y se recuperan con mayor éxito en agar con infusión corazón-cerebro, tioglicolato enriquecido, agar tripticosa soya o agar sangre incubado anaeróticamente. La cepa más comúnmente aislada es *A. israeli*, pero la enfermedad puede ser causada por otras especies incluyendo *A. gerencseriae*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus* o *A. meyeri*.

Manifestaciones

El período de incubación es variable y puede durar de días a años.

Actinomyces tiene una baja patogenicidad, de ahí que, usualmente requiere de una brecha en las superficies mucosas para establecer infección. Una historia previa de daño, cirugía o enfermedad de las mucosas, es común. La infección es con frecuencia polimicrobiana, con *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Eikenella* sp., *Prevotella* sp., *Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp. o *Enterobacteriaceae*, aislados junto con *Actinomyces*. La presencia de los organismos acompañantes pareciera amplificar la baja patogenicidad del *Actinomyces* y podría ser de hecho responsable del fallo terapéutico cuando dichos organismos no son tratados efectivamente.

La presentación clínica típica consiste en un proceso inflamatorio indolente con diseminación contigua por "socavamiento" ("haciendo madrigueras") a través de los diferentes planos titulares y óseos. Esto conlleva a las presentaciones comunes de masas de tejidos blandos o de trayectos fistulosos con drenaje. El exudado del drenaje es con frecuencia arenoso debido a la presencia de gránulos de azufre amarillentos, que al examen microscópico, están compuestos por estructuras con prolongaciones eosinófilas en forma de raqueta que son las bacterias en si mismas. La diseminación linfática es poco frecuente pero la hematogena a cualquier órgano puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad.

Tres síndromes de actinomycosis son reconocidos:

Actinomycosis cervicofacial (50-70% de los casos reportados). Las condiciones predisponentes incluyen pobre higiene dental, extracción dental previa, cirugía oral o trauma facial. La presentación usual consiste en un área creciente de hinchazón indolora a lo largo del borde de la mandíbula. La masa es característicamente dura o "leñosa". Con el tiempo, el desarrollo de una fistula ocurre con el drenaje de material purulento que contiene los característicos gránulos de azufre.

Actinomycosis torácica (15-20% de los casos reportados). Las condiciones predisponentes incluyen aspiración de secreciones orales, perforación esofágica o diseminación directa

de actinomycosis cervicofacial o abdominal. Presentaciones frecuentes incluyen neumonía, empiema o masa mediastinal, pulmonar o de la pared torácica. La enfermedad pulmonar puede conducir a un diagnóstico equivocado de tumor, sin que se sospeche el diagnóstico real hasta que se encuentra una histología consistente con actinomycosis.

Actinomycosis abdominal/pélvica (10-20% de los casos reportados). Las condiciones predisponentes incluyen cirugía intestinal (reciente o pasada), ingestión de cuerpo extraño y uso prolongado de dispositivo intrauterino (enfermedad pélvica). La enfermedad abdominal compromete más comúnmente la región ileocecal y también es confundida con frecuencia con masas tumorales, hasta que el examen histológico es efectuado.

Como parte de la flora normal, su aislamiento en amígdalas crónicamente inflamadas es común, pero no suele considerarse como agente causal de enfermedad amigdalina.

Epidemiología

Actinomyces tiene una distribución amplia y es parte de la flora normal de las superficies mucosas de humanos y muchos animales. Se encuentran con frecuencia en la cavidad oral y en el tracto gastrointestinal humanos. Las infecciones ocurren alrededor del mundo y son más comunes en hombre que mujeres e infrecuentes en niños. El pico de incidencia ocurre entre los 20 y los 50 años.

Pruebas diagnósticas

Histología – Un amplio rango de características histológicas puede estar asociado con actinomycosis y con frecuencia en varias combinaciones. Estas incluyen abscesos grandes con pus conteniendo gránulos de azufre; múltiples abscesos pequeños con granulación alrededor; bandas de granulación y/o fibrosis; extensión de tejido fibroso, colágeno, fibroblastos y células inflamatorias en el tejido circundante, e inflamación granulomatosa. Células gigantes pueden ser vistas, linfocitos están con frecuencia presentes y necrosis es infrecuente. La demostración de gránulos de azufre en los tejidos es diagnóstica pero el no encontrarlos no descarta la enfermedad.

La demostración en cultivo confirma el diagnóstico pero los métodos de recolección de la muestra (Ej. medio de transporte anaeróbico) son importantes para la recuperación del organismo. Muestras clínicas apropiadas incluyen tejido y pus. Hisopados, esputo y orina no son aconsejados. Ocasionalmente, el aislamiento de un co-patógeno *A. actinomycetemcomitans* predice la presencia de *Actinomyces*.

Tratamiento

Cirugía puede estar indicada para el drenaje de abscesos grandes, para remover lesiones fibróticas o trayectos fistulosos que no curan o para aliviar procesos obstructivos. Sin embargo, cirugías a gran escala para remover masas y enfermedad, no suelen ser necesarias. La terapia antibiótica prolongada constituye la piedra angular del tratamiento. Algunos consideran que la duración es más importante que la vía de administración. El tratamiento inicial consiste usualmente en penicilina a altas dosis por 4 a 6 semanas por vía intravenosa, seguido por altas dosis de penicilina oral por 6 a 12 meses. Otros agentes con actividad contra *Actinomyces* incluyen cloramfenicol, clindamicina, carbapenems y tetraciclina. Penicilinas de espectro extendido y cefalosporinas de tercera generación son también activas. Metronidazol no es activo contra *Actinomyces*.

Medidas de control

No ocurre diseminación de persona a persona, de ahí que, precauciones usuales son apropiadas para los pacientes con actinomycosis. Cuando hay drenaje purulento, precauciones de contacto son apropiadas.

Lecturas recomendadas

1. Smego RA, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis* (1998) 26:1255-1261.
2. Tanaka-Bandoh K, Watanabe K et al. Susceptibilities of *Actinomyces* species and *Propionibacterium propionicus* to antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* (1997) 25 (suppl 2):S262-S263.
3. Brown JR. Human actinomycosis: A study of 181 subjects. *Hum Pathol* 4: 319-330, 1973.

Brucelosis

David Prado Cohrs
Karen Schlosser
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

Brucelosis, también conocida como fiebre del Mediterráneo o fiebre de Constantinopla, es una enfermedad con un patrón geográfico establecido. Aproximadamente 100 casos de Brucelosis ocurren anualmente en los Estados Unidos, con menos del 10% de los casos reportados en personas menores de 19 años de edad. La incidencia más alta de esta enfermedad ha sido observada en el Medio Oriente, región Mediterránea, China, India, Perú y México. Muchos casos resultan de la ingestión de productos lácteos no pasteurizados. La descripción de la enfermedad se remonta a los días de Hipócrates, aunque el aislamiento del organismo se efectuó hasta 1887, cuando el médico británico David Bruce lo reportó en los bazos de 5 pacientes que fallecieron en Malta. La enfermedad ha recibido también los nombres de fiebre ondulante (por su curso clínico) y fiebre de Malta (por las razones descritas).

Etiología

Las especies de *Brucella* son cocobacilos aeróbicos gram negativos, pequeños e inmóviles. Presentan una membrana de lipopolisacáridos que es mucho menos pirogénica que la de otros organismos gram negativos. Infectan a los humanos la *Brucella abortus* (en ganado), *B. melitensis* (en ovejas- alta patogenicidad), *Brucella suis* (en cerdos), y raramente, *Brucella canis* (en perros). Dada la facilidad de su transmisión como aerosoles, las especies de *Brucella* fueron investigadas como arma biológica por el gobierno de Estados Unidos de Norte América y fue el primer agente desarrollado por el programa de armas biológicas de ese país.

Manifestaciones

En niños, la brucelosis es comúnmente una enfermedad leve y autolimitada, comparada con la enfermedad crónica en adultos. Sin embargo, en áreas donde *Brucella melitensis* es la especie endémica, la enfermedad puede ser severa. El comienzo de dicha enfermedad puede ser severo o insidioso. Las manifestaciones no son específicas e incluyen fiebre, debilidad, depresión, anorexia, pérdida de peso, artralgias, mialgias, dolor abdominal y cefalea. Hallazgos al examen físico incluyen linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y, ocasionalmente, artritis. Una infección persistente puede conducir a complicaciones serias como úlceras gastrointestinales, meningitis, endocarditis y osteomielitis. Sacroileítis es la complicación articular más frecuentemente reportada en brucelosis. La mortalidad es rara y usualmente es secundaria a endocarditis (que ocurre en el 2% de los pacientes).

Epidemiología

Brucelosis es una infección zoonótica del sistema reticuloendotelial transmitida por animales domésticos y salvajes. Los humanos pueden contraer la enfermedad por contacto directo con animales infectados y sus secreciones o por la ingesta de productos contaminados como leche o productos lácteos no pasteurizados. Las personas que trabajan en granjas u otros trabajos asociados a animales como los veterinarios, inspectores de productos de origen animal y personal de laboratorio, entre otros, corren más riesgo de contraer la enfermedad. La infección se transmite mediante inoculación a partir de cortes y abrasiones en la piel,

por inhalación de aerosoles contaminados, por contacto con la mucosa de la conjuntiva, o mediante la ingesta oral. Se cuenta con muy poca documentación acerca de la transmisión entre humanos. El período de incubación varía desde menos de 1 semana hasta varios meses, pero en la mayoría de los casos los pacientes se enferman durante la tercera y cuarta semana luego de la exposición.

Pruebas diagnósticas

Se establece un diagnóstico definitivo a través de la recuperación del organismo en sangre, médula ósea u otros tejidos. La bacteria se cultiva en una variedad de medios, pero el personal de laboratorio deberá incubar las colonias durante por lo menos 4 semanas. En pacientes con sintomatología compatible con la enfermedad, las pruebas serológicas pueden confirmar el diagnóstico con un aumento en el título de anticuerpos de 4 veces o más, en muestras tomadas por lo menos con 2 semanas de por medio. La prueba de aglutinación de suero ("serum agglutination test"-SAT) es la más utilizada. Esta detecta anticuerpos contra *B. abortus*, *B. suis* y *B. melitensis*, pero no para *B. canis*, que requiere el uso de antígeno específico de *B. canis*. A pesar que una sola titulación de anticuerpos no es diagnóstica, la mayoría de pacientes con infección activa tienen un título de 1:160 o mayor. Títulos menores pueden encontrarse tempranamente en el curso de la infección. Concentraciones elevadas de IgG se encuentran en infección aguda, crónica y recaída. Al interpretar los resultados del SAT, la posibilidad de reacciones cruzadas de anticuerpos de *Brucella* con aquellos dirigidos a otras bacterias gram negativas, como la *Yersinia enterocolitica* serotipo 09, *Francisella tularensis*, y *Vibrio cholerae*, deben ser consideradas. Para evitar un fenómeno prozona, el suero debe ser diluido a 1:320 o más antes de su análisis. El inmunoensayo enzimático es un método sensible para determinar los niveles de anticuerpos IgG, IgA e IgM. Hasta que el método tenga una mejor estandarización, se deberá usar solamente en casos donde se sospeche, a pesar de los resultados negativos del SAT, reinfección o recaída. La prueba de reacción de polimerasa en cadena ha sido desarrollada pero no se encuentra disponible en la mayoría de laboratorios.

Tratamiento

Una terapia antimicrobiana prolongada es imperativa para alcanzar la cura. Generalmente, las recaídas no se asocian al desarrollo de resistencia de *Brucella*, sino con la discontinuación prematura de la terapia.

Doxiciclina oral (2-4 mg/kg al día; máximo 200 mg/día, en 2 dosis divididas) o tetraciclina oral (30-40 mg/kg al día; máximo 2 g/día, en 4 dosis divididas) debe administrarse de 4 a 6 semanas. Sin embargo, estos medicamentos deben evitarse, de ser posible, en niños menores de 8 años de edad. En menores, se recomienda la administración oral de trimetoprim-sulfametoxazole (trimetoprim, 10 mg/kg al día; máximo 480 mg/día; y sulfametoxazole, 50 mg/kg al día; máximo 2.4 g/día) dividido en 2 dosis de 4 a 6 semanas.

Para disminuir la incidencia de recaídas, muchos expertos recomiendan la terapia combinada con tetraciclina (o trimetoprim-sulfametoxazole si la tetraciclina está contraindicada) y rifampicina (15-20 mg/kg al día; máximo 600-900 mg/día, en 1 o 2 dosis divididas). Debido al potencial de resistencia a rifampicina, la monoterapia con este medicamento no es recomendada.

Para el tratamiento de infecciones serias o complicaciones, incluyendo endocarditis, meningitis y osteomielitis, se recomienda adicionar estreptomina o gentamicina durante los primeros 7 a 14 días de terapia a la tetraciclina (o trimetoprim-sulfametoxazole si la tetraciclina está contraindicada). Adicionalmente, rifampicina puede ser utilizada con este tratamiento para disminuir la tasa de recaída. Para complicaciones que amenazan la vida, tal como meningitis o endocarditis, la duración de la terapia suele extenderse varios meses.

El beneficio de los corticosteroides para personas con *Brucella* en sistema nervioso no ha sido probado. Ocasionalmente, una reacción tipo Jarisch-Herxheimer (una reacción febril severa acompañada de dolor de cabeza, mialgias y un cuadro clínico grave de menos de 24 horas) ocurre luego de haber iniciado la terapia antimicrobiana, pero esta reacción raramente es tan severa que requiera de corticosteroides.

En adición a las precauciones estándar, es importante prevenir el contacto con pacientes con lesiones supurativas.

Medidas de control

El control de brucelosis depende de la erradicación de especies de *Brucella* de cerdos y ovejas, entre otros animales. Es importante el consumo de leche y productos lácteos

pasteurizados para prevenir la enfermedad en niños. En áreas endémicas, es crucial la educación sobre las medidas de control.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Brucellosis. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Franz DR, Jahrling BP, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997;278:399-411.
3. Griffiths JJ. Agglutination and an agglutinin-"blocking" property in serums from known cases of brucellosis. *Public Health Rep* 1947;62:865-875.

Pasteurella multocida



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

Se estima que cerca del 1% de las visitas pediátricas a servicios de urgencias están relacionadas con mordeduras humanas o animales. En los Estados Unidos de Norte América, se estima que cada año ocurren 4.5 millones de mordeduras de perro, 400,000 de gato y 250,000 humanas. La tasa de infección luego de mordeduras de gato puede exceder el 50% y las tasas de infección luego de mordedura de perro o humana puede ser del 15 al 20%. *Pasteurella* constituye una causa importante de infección luego de mordeduras, sobre todo de gato o perro.

Etiología

Las especies del género *Pasteurella* son aerobios o anaerobios facultativos, desprovistos de motilidad, coccobacilos o bacilos gram negativos con aspecto bipolar en los frotis teñidos. Crecen con facilidad sobre medios bacteriológicos ordinarios a 37°C. Todos son oxidasa-positivos y catalasa-positivos, pero divergen en otras reacciones bioquímicas. Son fundamentalmente patógenos en animales. El patógeno humano más común es *P multocida*. La mayoría de las infecciones humanas son causadas por las siguientes especies o subespecies: *P multocida* subespecie *multocida*, *P multocida* subespecie *septica*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella stomatis*, *Pasteurella dagmatis*, y *Pasteurella haemolytica*.

Manifestaciones

La manifestación más común es celulitis en el sitio de un arañazo o mordedura de perro, gato u otro animal. El inicio de los síntomas es rápido (primeras 24 horas) e incluye una secreción sanguinopurulenta o serosa, dolor, eritema y edema. Pueden asociarse fiebre, escalofríos y adenopatía regional. Algunas complicaciones comunes son: tenosinovitis, osteomielitis y artritis séptica. Entre las complicaciones infrecuentes se incluyen: infecciones oculares (conjuntivitis, endoftalmitis, úlceras corneales), infecciones pulmonares (neumonía con o sin empiema y abscesos), complicaciones intraabdominales (apendicitis, absceso hepático, peritonitis), infección urinaria, sepsis y meningitis. Pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con hepatopatías crónicas, presentan un riesgo aumentado de bacteremia.

Epidemiología

Pasteurella es parte de la flora oral del 70% al 90% de los gatos, del 25% al 50% de los

perros y de algunos otros animales. La transmisión ocurre por la mordedura o arañazo de perro o gato y, menos comúnmente, de otro animal. La diseminación por vía respiratoria de animales a humanos también ocurre. En una proporción significativa, no se identifica exposición a animales. Diseminación de humano a humano no ha sido documentada. El período de incubación usualmente es menor a 24 horas.

Pruebas diagnósticas

El aislamiento de especies de *Pasteurella* del drenaje de lesiones en piel o de otros sitios de infección (Ej. líquido articular, cefalorraquídeo, esputo, líquido pleural o nódulos linfáticos supurativos) es diagnóstico. Aunque *Pasteurella* se asemeja a varios organismos morfológicamente y crece en múltiples medios de cultivo a 37°C, la diferenciación en el laboratorio no es difícil. Por lo general, se recomienda cultivar mordeduras de más de 8 horas de evolución, exceptuando aquellas con más de 24 horas que no presentan signos de infección.

Tratamiento

La droga de elección es penicilina. Otros agentes orales efectivos incluyen ampicilina, amoxicilina-clavulanato, cefuroxima, cefpodoxima, cotrimoxazole, doxiciclina y quinolonas. Eritromicina, clindamicina, cefalexina, cefadroxil, cefaclor y dicloxacilina no son tan efectivas y no deben ser usadas. Para pacientes alérgicos a β lactámicos, azitromicina o cotrimoxazole son alternativas, pero la experiencia clínica con estos agentes es limitada y existen reportes clínicos de fallo terapéutico con macrólidos. Doxiciclina es efectiva pero debe ser dada a niños menores de 8 años cuando el riesgo-beneficio haya sido valorado. Quinolonas no se recomiendan para pacientes menores de 18 años de edad. Para infección polimicrobiana, que con frecuencia incluye *Staphylococcus aureus*, amoxicilina-clavulanato oral o, para infecciones severas, intravenosa puede ser dada. Otras alternativas son ampicilina-sulbactam o ticarcilina-clavulanato. Cefalosporinas parenterales de amplio espectro, como cefotaxima o ceftioxin, son activas contra *Pasteurella in vitro*, pero la experiencia con estas drogas es limitada. La duración de la terapia usualmente es de 7 a 10 días para infecciones locales y de 10 a 14 días para infecciones más severas. El drenaje de heridas puede ser necesario.

Medidas de control

Para el aislamiento del paciente hospitalizado se recomiendan las precauciones usuales. Limitar el contacto con animales salvajes y domésticos puede ayudar a prevenir las infecciones por *Pasteurella*. Las mordeduras animales y arañazos deben ser irrigados, limpiados y desbridados prontamente. Poca información existe sobre las ventajas o desventajas del cierre quirúrgico de las heridas. Profilaxis antibiótica con penicilina o amoxicilina-clavulanato puede ser dada pero la información es todavía limitada.

Lecturas recomendadas

1. Weber DJ, Wolfson JS, Swartz MN. *Pasteurella multocida* infections. Report of 34 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*1984;63:1133-54.
2. Griego RD, Rosen T, Orenge IF. Dog, cat and human bites: a review. *J Am Acad Dermatol*1995;33:1019-29.
3. American Academy of Pediatrics: *Pasteurella* infections. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.



Mycoplasma pneumoniae



Dr. Gherson Cukier

Neumólogo Pediatra

Director Médico

Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldia, David-Panamá

Generalidades

La neumonía es la principal causa de muerte en niños menores de 6 años.

Entre los agentes etiológicos respiratorios el *Mycoplasma pneumoniae* es un patógeno a considerar, sus características clínico radiológicas dificultan su diagnóstico lo que condiciona que no sea sospechado.

En 1937 se aísla el micoplasma en humanos. En 1944 Eaton lo asocio a neumonías, llamándosele "Agente Eaton" y relacionándolo con neumonías atípicas, en la cual los datos clínicos no corresponden con los hallazgos de laboratorio y radiográficos, teniendo además poca respuesta a penicilina. En 1961 se le llamo agente PPLO (Pleuro Pneumonia Like Organism). En 1962 se aisló en cultivos.

Etiología

Los micoplasmas son los microorganismos más pequeños de vida libre. Estos organismos carecen de pared celular lo que los hace muy pleomórficos, contienen colesterol en su membrana celular y, en el caso de *Mycoplasma pneumoniae*, posee un organelo que le permite la unión al epitelio respiratorio. Son completamente resistentes a la penicilina debido a que carecen de las estructuras en la pared celular donde la penicilina actúa. Se reproducen sobre agar en medios libres de células. El crecimiento en medio líquido da lugar a muchas formas diferentes, las cuales incluyen anillos, cuerpos bacilares y espirales, filamentos y gránulos. *Mycoplasma pneumoniae* se aísla regularmente del tracto respiratorio.

Epidemiología

Tiene una distribución mundial, es responsable de brotes de afecciones respiratorias epidémicas y una relación con neumonías entre 15 y 75%.

La infección se disemina por contacto cercano, pasa de persona a persona con un periodo de incubación de 1 a 3 semanas, es altamente transmisible probablemente por gotitas esparcidas. Los humanos infectados constituyen la única fuente de infección.

Puede ocurrir de 1 a 2 casos por cada 1000 habitantes anualmente, afecta niños y adolescentes entre los 5 y 20 años aunque puede presentarse a cualquier edad y se relaciona actualmente con exacerbaciones de asma e hiperreactividad bronquial.

Estudios en niños de 3 meses a 10 años de edad reflejan un 15.2% de prevalencia de *Mycoplasma pneumoniae*, por lo cual debe ser considerado también un agente en menores de 5 años, además de escolares y adolescentes con síntomas de infección respiratoria.

El estado de portador asintomático después de la infección puede persistir en forma prolongada, se desconoce si es factor de transmisión. No hay inmunidad después de la infección.

Manifestaciones

Los síntomas iniciales en los pacientes que desarrollan infección respiratoria o neumonía, que es la infección más relevante, se presentan usualmente con tos seca recurrente, malestar

faringeo, malestar general, fiebre o cefalea en algunos casos.

La tos que al comienzo es no productiva, más tarde se puede tornar productiva, particularmente en niños mayores y adolescentes. Puede habitualmente asociarse con estertores difusos en el examen físico al cabo de algunos días y dura entre tres y cuatro semanas. Aproximadamente el 10% de los niños con neumonía muestran una erupción, en general maculopapular.

Las anomalías radiológicas varían pero son frecuentes los infiltrados difusos bilaterales de predominio intersticial, patrones bronquíticos agudos o reacción pleural con sospecha de líquido pleural de efusión unilateral o bilateral.

Los síndromes clínicos más frecuentes consisten en bronquitis aguda e infecciones de las vías aéreas superiores, entre ellas, faringitis y, en ocasiones, otitis media o meningitis, que puede ser vesicular.

No es infrecuente confundirse con los síntomas similares a un síndrome gripal, influenza o mononucleosis en los que predominan tos, disfonía, ronquera, malestar y cansancio.

Debe considerarse dentro de las manifestaciones de traqueo bronquitis parecidas al croup en pacientes escolares, adolescentes o adultos con cierto grado de afección en otros miembros del núcleo familiar.

En los pacientes con asma y cuadros de infección respiratoria por micoplasma, suelen exacerbarse las crisis de broncoespasmo, además de desencadenar broncoespasmo con cuadros obstructivos bronquiales en pacientes no asmáticos como manifestación de hiperreactividad bronquial.

Las manifestaciones inusuales son meningitis aséptica, encefalitis, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, miocarditis, pericarditis, erupciones muco cutáneas polimorfas (que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson), anemia hemolítica y artritis.

Los pacientes con drepanocitosis, inmunodeficiencias y enfermedad cardiorrespiratoria crónica pueden desarrollar una neumonía grave con derrame pleural.

En niños menores de 3 años predomina infección de vías respiratorias altas. En recién nacidos se puede desarrollar una neumonitis severa.

Las manifestaciones de niños mayores y adultos se relacionan con brotes de bronquitis y neumonías.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico serológico puede establecerse mediante la demostración de un aumento del cuádruple o mayor en el título entre el suero de la fase aguda y de convalecencia. Los métodos más utilizados son los de fijación del complemento (FC) e inmunofluorescentes (IF). También se dispone de algunos ensayos inmunoenzimáticos (EIA) para anticuerpos. Existen varias pruebas diagnósticas rápidas para la detección de anticuerpos contra *M. pneumoniae*, que incluyen una reacción de aglutinación en portaobjetos y un EIA de cinco minutos. La prueba de IF es capaz de detectar anticuerpos IgM e IgG específicos contra *M. pneumoniae*. Aunque la presencia de anticuerpos IgM confirma una infección reciente por *M. pneumoniae*, estos anticuerpos persisten en el suero por varios meses y no necesariamente indican infección aguda. Dado que los anticuerpos FC y EIA contra *M. pneumoniae* reaccionan en forma cruzada con algunos otros antígenos, en particular con los antígenos de otros micoplasmas, los resultados de estas pruebas deben interpretarse con precaución al evaluar enfermedades febriles de origen desconocido.

Dado que las infecciones son frecuentes, un título de anticuerpos FC de 1:32 o mayor durante una enfermedad respiratoria aguda es sugestivo de infección por *M. pneumoniae*. También se ha desarrollado una prueba de reacción en cadena de la polimerasa para *M. pneumoniae* pero todavía no se encuentra disponible ampliamente.

Los títulos de criohemaglutininas séricas de 1:32 o mayores se observan en más del 50% de los pacientes con neumonía a comienzos de la segunda semana de la enfermedad. Los aumentos del cuádruple en los títulos de hemaglutininas de los sueros de la fase aguda y de convalecencia son más frecuentes en los pacientes con neumonía grave por *M. pneumoniae* que en los pacientes con enfermedad menos severa.

Una prueba rápida de criohemaglutininas puede realizarse durante la visita clínica:

Colocar 1 ml de sangre del paciente en un tubo con anticoagulante protombina, girar suavemente el tubo, se apreciará una capa homogénea, luego colocar el tubo a 4° C, agua en hielo, por 4 minutos, se podrá apreciar aglutinación. Recolocar el tubo a temperatura de 36° C, con lo cual la aglutinación desaparece. Esta prueba correlaciona con títulos de 1:64 o mayores.

Una prueba negativa para criohemaglutininas no excluye el diagnóstico de infección por

micoplasmas.

Agentes como los adenovirus el virus de Epstein-Barr y el virus de sarampión, se asocian con un aumento en el título de criohemaglutininas en los lactantes y en otros niños.

El aislamiento de *M. pneumoniae* en cultivo en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles es casual, ya que no se encuentra ampliamente disponible, sólo en laboratorios hospitalarios especializados, tardando entre 7 y 21 días.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, ya que la mayoría de las pruebas serológicas específicas no se realizan con frecuencia.

El cuadro clínico asociado a una biometría no específica con un recuento leucocitario en límites normales, pocos hallazgos radiográficos consistentes, considerando patrones de infiltrados intersticiales o bronquíticos, establecen la sospecha de infección por micoplasma. La presencia de velocidad de sedimentación alta, crio aglutininas mayores de 1:64 o prueba rápida de crioglobulinas positiva, nos dan más criterios para sustentar el tratamiento.

En ocasiones puede observarse efusión pleural entre 4 a 20% de los pacientes.

Tratamiento:

La eritromicina (30-50mg /kg/día en 4 dosis por 10-14 días) es el antibiótico preferido para el tratamiento de la neumonía y la otitis media en niños menores de ocho años.

También se consideran otros macrólidos nuevos, como la claritromicina y la azitromicina.

La tetraciclina es igualmente eficaz y puede emplearse en los niños de ocho años y mayores.

Quinolonas (ofloxacina 400mg cada día por 7 días) pueden considerarse en adultos.

En pacientes con asma o con cuadros obstructivos debe agregarse tratamiento con broncodilatadores de corta acción en aerosol concomitante con el manejo antimicrobiano.

Algunos autores consideran diferir el uso de antibióticos en infecciones respiratorias altas benignas por *Mycoplasma pneumoniae*, por ser autolimitadas.

Medidas de control:

Se debe considerar, en los casos familiares sintomáticos, administrar tratamiento ante una enfermedad clínica compatible.

Profilaxia antimicrobiana para contactos expuestos no es recomendada rutinariamente. Tetraciclina y azitromicina han mostrado ser efectivas para disminuir el número de casos sintomáticos y reducir las tasas de transmisión en familias e instituciones. Personas que han sido expuestas íntimamente a infectados o aquellos que viven junto a individuos con condiciones que los predisponen a enfermedad severa (Ej. anemia de células falciformes), deberán considerar tratamiento profiláctico con eritromicina, u otros macrólidos o tetraciclina, durante la fase aguda de la enfermedad del caso índice.

En el paciente hospitalizado se deben tomar las precauciones de transmisión respiratoria.

No hay una vacuna disponible a la fecha y la infección no deja inmunidad protectora.

Lecturas recomendadas

- 1- American Academy of Pediatrics . Mycoplasma pneumonia infections.
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Red Book 2000*, Elk Grove Village, Il. American Academy of Pediatrics, 2000:408-410.
- 2- Gutiérrez Saravia E: Neumonías por micoplasma.
En: Reyes, Aristizabal, Leal ed. *Neumología Pediátrica*. Bogotá, Colombia, Editorial Médica Panamericana, 2001:309-317.
- 3- Sillis M. Mycoplasma pneumoniae. *Lancet* 1991;337:1101
- 4- Broughton RA. Infections due to Mycoplasma pneumoniae in childhood. *Pediatr Infect Dis* 1986;1:71-85
- 5- Ferrero F, Osorio MF, Eriksson PV, Duran AP. Mycoplasma pneumoniae en niños con neumonía. *Arch argent pediatri* 2000;98:12



Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae



Dr. Gherson Cukier
Neumólogo Pediatra
Director Médico

Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldia, David-Panamá

Generalidades

Las infecciones respiratorias por *Chlamydia* representan 5 a 10% de las causas de neumonía adquirida en la comunidad tanto en adultos como niños e igualmente han sido involucradas en neumonías nosocomiales.

Existen tres tipos mayormente conocidos de Chlamydias; *Chlamydia psittaci* (nuevo nombre propuesto *Chlamydophila psittaci*) *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis* y cada una de éstas tiene el potencial de causar neuropatías crónicas e infecciones respiratorias. Para *Chlamydia pneumoniae* se ha propuesto recientemente un nuevo nombre: *Chlamydophila pneumoniae*.

Etiología

Chlamydia pneumoniae (antes denominada cepa TWAR) es una bacteria gram negativa de crecimiento intracelular obligado. Es una especie de Chlamydia antigénica, genética y morfológicamente distinta de las otras especies de Chlamydia.

Antigénicamente es diferente de *Chlamydia psittaci*, la cual causa psitacosis, una infección respiratoria con neumonía asociada a exposición con ave y pájaros.

Chlamydia trachomatis es un agente importante en neumonías e infecciones respiratorias en neonatos y lactantes entre 4 a 12 semanas de edad, clásicamente se describe como una neumonía afebril del lactante que acompaña una conjuntivitis neonatal.

Chlamydia trachomatis es una bacteria cocoide, gram negativa, intracelular obligatoria, su reservorio primario es el humano relacionándose como un agente importante de transmisión sexual en hombres y mujeres.

Epidemiología

Chlamydia pneumoniae se trasmite de persona a persona a través de las secreciones respiratorias infectadas. No se conoce ningún reservorio animal ni avícola. La enfermedad se presenta en todo el mundo, pero en las regiones tropicales y menos desarrolladas aparece a edades más tempranas que en los países desarrollados de climas templados. En varias regiones de América y Estados Unidos casi todo los adultos presentan anticuerpos séricos específicos contra *C. pneumoniae*. La edad pico de la infección inicial es de entre cinco y 15 años. La infección recurrente, es común, sobre todo en los adultos

El período de incubación promedio es de unos 21 días

Manifestaciones

Chlamydia pneumoniae además de infecciones respiratorias agudas se ha asociado con asma, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y riesgo de infarto miocárdico, esclerosis múltiple, enfermedad de Kawasaki y enfermedad de Alzheimer.

Los pacientes pueden estar asintomáticos o leve a moderadamente enfermos. Los síntomas frecuentes incluyen faringitis grave, disfonía, fiebre, tos productiva y adenopatía cervical. En algunos pacientes la odinofagia precede al comienzo de la tos en una semana o más. En el

examen físico se observa una faringitis sin exudado y con frecuencia hay broncoespasmo, pero sin estertores. Clínicamente son indistinguibles de las infecciones por micoplasma excepto por la presencia de una faringitis más acentuada. Puede haber un infiltrado en la radiografía de tórax, el cual generalmente es de predominio intersticial

Pruebas diagnósticas

La prueba de anticuerpos inmunofluorescentes es la prueba serológica más sensible y específica de la infección. La prueba de detección de antígenos de *Chlamydia* o ácidos nucleicos es usada para evaluar muestras de secreciones cervico-vaginales, uretrales o conjuntivales.

Una elevación de cuatro veces en el título de IgG específica de 1:512 o mayor es evidencia de infección actual. El aumento del título de anticuerpos puede demorarse varias semanas después del comienzo de la enfermedad

Los anticuerpos fijadores del complemento contra *Chlamydia* suelen estar presentes en los niños y los adolescentes enfermos, la prueba no distingue entre los anticuerpos contra *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* o *C. psittaci*.

Una prueba de anticuerpos fluorescentes que utiliza anticuerpos monoclonales específicos para *Chlamydia pneumoniae* y una prueba de reacción en cadena de la polimerasa están disponible en instituciones de investigación

El tratamiento con antibiótico temprano puede limitar la elevación serológica del título de anticuerpos.

El microorganismo puede ser aislado de hisopados nasofaríngeos colocados en medios de transporte apropiados y mantenidos a 4°C hasta el momento de ser inoculados en cultivos celulares.

Tratamiento

Eritromicina o tetraciclina son recomendadas. Para adolescentes y adultos, tetraciclina o doxiciclina por 14 días es apropiado. Tetraciclina o doxiciclina no deben ser rutinariamente utilizados en niños menores de 8 años de edad. Adolescentes y pacientes mayores han sido tratados con éxito con eritromicina por 5 a 10 días, pero un curso de 14 a 21 días puede necesitarse, dado que los síntomas pueden ser recurrentes o prolongados. Los macrólidos como azitromicina y claritromicina y algunas de las fluoroquinolonas son también efectivas. Información *in vitro* sugiere que *C. pneumoniae* no es susceptible a sulfonamidas.

En pacientes con asma o con cuadros obstructivos debe agregarse tratamiento con broncodilatadores de corta acción en aerosol.

Medidas de control

No se requieren medidas en infecciones por *C. pneumoniae*.

Lecturas recomendadas

- 1- Beem MO, et al. Chlamydial Infections of Infants. En: Chernick V, Kending E, ed. *Disorders of the respiratory tract in children* . 807-1990.
- 2- Block S, Hedrick J, Hammerschlag M, et al. Mycoplasma Pneumonia and Chlamydia Pneumonia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-477.
- 3- American Academy of Pediatrics. Chlamydial Infections In Peter G, ed *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics*. 25th ed . Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics ,2000: 205-212..
- 4- Carballal G, Mahoni JB, Videla C, et al . Chlamydia antibodies in children with lower respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:68-71.
- 5- Shabnam J. Chlamydia associated morbidity in young infants: a cause for concern . *Pediatrics* 1996;98(S):583-584.

Chlamydia trachomatis



Dr. Javier Nieto Guevara
Dr. Xavier Saéz-Llorens
Hospital del Niño, Panamá

Generalidades

Las clamidias son parásitos intracelulares estrictos. Estos microorganismos se clasifican en el orden Chlamydiales que contiene una sola familia, la Chlamydiaceae, y un género, *Chlamydia*. En la actualidad, se reconocen cuatro especies pertenecientes a este género: *C. pecorum*, *C. psittaci*, *C. trachomatis* y *C. pneumoniae*. Todas estas especies, excepto la primera, han sido asociadas con enfermedades humanas.

Las clamidias son procariotas y tienen ciertas semejanzas morfológicas y estructurales con las bacterias gram negativas, tales como la presencia de una membrana externa trilaminar, que contiene un lipopolisacárido y varias proteínas de membrana estructural funcionalmente análogas a las proteínas presentes en la *Escherichia coli*. Las clamidias carecen del peptidoglicano clásico, una macromolécula que confiere rigidez estructural y estabilidad osmótica a la mayoría de los procariotas, aunque el genoma de éstas contiene todos los genes necesarios para la síntesis de peptidoglicanos. En lugar de esta macromolécula, la forma extracelular, presenta numerosas uniones disulfúricas entre los residuos de cisteína, tanto en el interior de las proteínas de membrana externa como entre estas proteínas. El resultado final es una estructura casi esporiforme, metabólicamente inerte.

Etiología

La *Chlamydia trachomatis* es un agente bacteriano con alrededor de 18 variantes serológicas (serovars) distribuidas entre las 2 variantes biológicas (biovars) siguientes: oculogenital (serovars A-K) y linfogranuloma venéreo (serovars L1, L2, L3). El tracoma por lo general es causado por los serovars A-C y las infecciones genitales y perinatales son producidas por los serovars B, D-K.

El tracoma ocular se conoce desde la antigüedad. El tratamiento para el tracoma y sus complicaciones se describieron en China alrededor del siglo XXVII AC y en Egipto en el siglo XIX AC. Sin embargo, el rol del microorganismo en las infecciones del tracto genital fue descubierto a principios del siglo XX. Antes de la introducción de la profilaxis ocular neonatal contra la gonorrea, se suponía que todas las conjuntivitis neonatales eran gonocócicas. No obstante, después de la implementación rutinaria de la profilaxis, se siguieron documentando casos de conjuntivitis en recién nacidos.

En 1909, el examen de material de raspado ocular de neonatos con conjuntivitis demostró la presencia de células con inclusiones citoplasmáticas idénticas a las observadas en pacientes con tracoma ocular. Más tarde se demostró la presencia de inclusiones en células provenientes del cuello uterino de la madre y la uretra del padre de un neonato infectado y en material de raspado uretral de hombres con uretritis no gonocócica.

Manifestaciones

La infección por *Chlamydia trachomatis* se asocia a diversas manifestaciones clínicas que incluyen: 1) conjuntivitis neonatal, 2) tracoma, 3) neumonía en lactantes pequeños, 4) infección del aparato genital y 5) linfogranuloma venéreo (LGV).

La conjuntivitis neonatal por *Chlamydia* se caracteriza por congestión ocular, edema y exudado que se desarrolla entre algunos días y varias semanas después del nacimiento, dura usualmente 1 a 2 semanas, aunque puede prolongarse por más tiempo. En contraste con el tracoma, la formación de cicatrices y pannus es rara.

El tracoma es una queratoconjuntivitis folicular crónica, que causa neovascularización de la córnea como resultado de la infección repetida crónica. En el 1 al 15% de las personas con tracoma se produce ceguera de manera secundaria a la formación de cicatrices locales extensas y al proceso inflamatorio persistente.

La neumonía que se observa en los lactantes pequeños suele ser una enfermedad afebril que aparece entre 2 y 19 semanas después del nacimiento. La tos entrecortada repetitiva, la taquipnea y los estertores son hallazgos característicos pero no siempre están presentes.

Aunque las sibilancias son infrecuentes, la hiperinsuflación generalmente acompaña a los infiltrados observados en las radiografías de tórax. Puede haber congestión nasal y otitis media secundaria. La enfermedad no tratada puede persistir o recidivar. Se han registrado casos de neumonía grave por *Chlamydia* en lactantes y en algunos adultos inmunocomprometidos.

El germen también puede ocasionar uretritis, vaginitis en niñas prepúberes, cervicitis, endometritis, salpingitis y perihepatitis en mujeres post-púberes; epididimitis en varones y síndrome de Reiter (artritis, conjuntivitis, uretritis) en personas de ambos sexos. La infección puede persistir durante meses o años. La reinfección es frecuente. En las mujeres post-púberes, la infección por *Chlamydia* puede evolucionar hacia una enfermedad inflamatoria pélvica aguda o crónica y propiciar el futuro desarrollo de embarazos ectópicos o esterilidad.

El linfogranuloma venéreo es una infección linfática invasora, caracterizada por una lesión ulcerosa inicial sobre los genitales acompañada por una linfadenitis regional sensible a la palpación. También se ha descrito infección ano-rectal y proctitis hemorrágica.

Epidemiología

Chlamydia trachomatis es un microorganismo que se adquiere por transmisión sexual, por lo que es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes sexualmente activos. La prevalencia del microorganismo en las mujeres embarazadas varía entre 6 y 12% en la mayoría de las poblaciones estudiadas, aunque algunas series en mujeres adolescentes muestran cifras cercanas a 30%.

Las serovars oculogenitales de *C. trachomatis* pueden ser transmitidas a partir del tracto genital de las madres a sus hijos recién nacidos. La adquisición ocurre en alrededor del 50% de los lactantes nacidos por vía vaginal de embarazadas infectadas y, en éstos, el riesgo de conjuntivitis es del 25 al 50% y el de neumonía es del 5 al 20%. La nasofaringe es el sitio anatómico colonizado con mayor frecuencia.

La infección genital en adolescentes y adultos se transmite por vía sexual. La afección vaginal, uretral o rectal por *Chlamydia* en niños prepúberes debe hacernos sospechar abuso sexual, aunque conviene recordar que la colonización asintomática adquirida en el momento del nacimiento puede persistir hasta 3 años.

Los biovars que causan el linfogranuloma venéreo tienen distribución mundial pero son particularmente prevalentes en regiones tropicales y sub-tropicales. En las mujeres, la infección a menudo es asintomática. La transmisión perinatal es rara. El linfogranuloma es transmisible durante la enfermedad activa, que puede durar desde semanas hasta muchos años.

El periodo de incubación de la infección por *Chlamydia* varía según el tipo de enfermedad asociada pero habitualmente es de al menos una semana.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico definitivo puede ser establecido por medio del aislamiento del microorganismo en cultivo tisular. Debido a que las clamidias son microorganismos intracelulares obligados, las muestras para cultivo deben contener células epiteliales y no sólo exudado. Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa y el de la ligasa son más confiables que el cultivo de tejidos y más sensibles y específicos que las sondas de DNA, las pruebas de inmunofluorescencia directa o los ensayos inmunoenzimáticos (EIA).

Las pruebas para la detección de antígenos o ácidos nucleicos de clamidia son útiles para evaluar muestras uretrales de hombres, muestras de cuello uterino de mujeres y muestras conjuntivales de lactantes. No obstante, cuando se evalúa a un niño por sospecha de abuso sexual, los resultados de la detección rápida de antígenos o de pruebas para DNA no ofrecen garantía absoluta y el cultivo del microorganismo es el único método aceptable de diagnóstico.

Las pruebas para la determinación de los anticuerpos séricos son difíciles de realizar y sólo están disponibles en pocos laboratorios clínicos. En los niños con neumonía, un título sérico agudo por microinmunofluorescencia (MIF) de IgM específica de *C. trachomatis* de 1:32 o mayor es diagnóstico. Una elevación de 4 veces en el título de MIF contra los antígenos del LGV o un título de anticuerpos por fijación de complemento de 1:32 o mayor sugiere el diagnóstico de LGV, en presencia de hallazgos clínicos compatibles.

Las evidencias indirectas de laboratorio de neumonía por *Chlamydia* incluyen la hiperinsuflación y los infiltrados difusos bilaterales en las radiografías, cifras de eosinofilia de 0.3 a $0.4 \times 10^9/L$ ($300-400/uL$) o más en los recuentos de sangre periférica y concentraciones

séricas totales elevadas de IgG (> 500 mg/dL) e IgM (> 110 mg/dL). Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no excluye el diagnóstico.

El diagnóstico de la enfermedad por *Chlamydia* en un niño, un adolescente o un adulto debe conducir rápidamente a la investigación de otras enfermedades de transmisión sexual tales como sífilis, gonorrea, hepatitis B e infección por VIH.

Tratamiento

Los lactantes pequeños con conjuntivitis o neumonía por *Chlamydia* se tratan con eritromicina oral (40-50 mg/kg/día, divididos en 3-4 dosis) durante 14 días. Las sulfonamidas orales son alternativas terapéuticas, después del periodo neonatal inmediato. El tratamiento tópico de la conjuntivitis neonatal por *Chlamydia* es ineficaz e innecesario. El tratamiento del tracoma es más difícil y las recomendaciones de expertos difieren. Los agentes utilizados con mayor frecuencia consisten en terapia tópica con pomadas de eritromicina, tetraciclina o sulfacetamida, dos veces al día, durante dos meses o dos veces al día, durante los primeros 5 días del mes, durante 6 meses. Si la infección es grave se administra eritromicina o doxiciclina por vía oral durante 40 días. La azitromicina (dosis única a 20mg/kg) también ha demostrado ser eficaz.

Para la infección del tracto genital por *C. trachomatis* no complicada en adolescentes se recomienda la doxiciclina oral (200 mg/día, divididos en dos dosis) durante 7 días o la azitromicina en una sola dosis de 1g por vía oral. Las alternativas incluyen la eritromicina base por vía oral (2 g/día, divididos en 4 dosis) durante 7 días o el etilsuccinato de eritromicina (3.2 g/día, divididos en 4 dosis) durante 7 días. El tratamiento recomendado para los niños entre 6 meses y 12 años es la eritromicina o azitromicina; para los lactantes menores de 6 meses, se recomienda la eritromicina. La azitromicina, 1g por vía oral es una alternativa; los datos preliminares indican que este fármaco es inocuo y eficaz durante el embarazo. La doxiciclina está contraindicada durante la gestación.

En el caso de LGV, el tratamiento preferido es la doxiciclina (200 mg/día, divididos en 2 dosis) durante 21 días para los niños de 8 años y mayores. Los regímenes alternos incluyen eritromicina o sulfisoxazol durante 21 días (cada uno en dosis de 2g/día, divididos en 4 dosis).

Medidas de control

Aislamiento del paciente hospitalizado

Embarazo. La identificación y tratamiento de las mujeres con infección del tracto genital por *C. trachomatis* durante el embarazo pueden prevenir la enfermedad en el lactante. Las mujeres embarazadas expuestas a la infección por *C. trachomatis*, especialmente las menores de 25 años y aquellas con parejas sexuales nuevas o múltiples, deben ser sujetas a un tamiz diagnóstico rutinario. Algunos expertos recomiendan el examen sistemático de las mujeres embarazadas de alto riesgo en el primer trimestre y nuevamente en el tercer trimestre.

Los hijos de mujeres infectadas por *Chlamydia* y no tratadas deben ser manejados con eritromicina oral.

Conjuntivitis neonatal por clamidias. La profilaxis tópica con nitrato de plata, eritromicina o tetraciclina, recomendada en todos los neonatos para la prevención de la oftalmía gonocócica, no previene ni la conjuntivitis neonatal ni la neumonitis por *Chlamydia*.

Contactos de lactantes con conjuntivitis o neumonitis por *C. trachomatis*.

Las madres (y sus parejas sexuales) de los lactantes infectados también deben ser tratadas de forma correspondiente.

Examen ginecológico. Las adolescentes sexualmente activas deben someterse a examen ginecológico de forma sistemática para detectar la posible infección por *Chlamydia*, aun cuando se encuentren asintomáticas. Esta recomendación también se aplica a mujeres adultas, particularmente en las que no usan anticonceptivos de barrera de manera consistente y tienen múltiples parejas sexuales.

Manejo de las parejas sexuales. Todos los contactos sexuales de los pacientes con infección por *C. trachomatis*, uretritis no gonocócica, cervicitis mucopurulenta, epididimitis o enfermedad inflamatoria pélvica deben ser evaluados y tratados adecuadamente.

LGV. Las medidas preventivas no específicas del LGV son las mismas que se utilizan para evitar cualquier otra enfermedad de transmisión sexual, es decir educación, notificación de casos infectados y abstención de contacto sexual con personas infectadas.

Lecturas recomendadas

1. Darville T: *Chlamydia trachomatis*.
En: Long S., Pickering L., Prober C, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003: 902-908.
2. American Academy of Pediatrics: *Chlamydia trachomatis*
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Red Book, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
3. Jones R., Batteiger B. *Chlamydia trachomatis* (tracoma, infecciones perinatales, linfogranuloma venéreo y otras infecciones genitales).
En: Mandell G., Bennett J., Dolin R: *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica*. Buenos Aires. Editorial Panamericana, 2000: 2415-2434.

Chlamydia (Chlamydophila) psittaci



Dr. Luis F. Pérez Martini
Neumólogo pediatra
Hospital Nuestra Señora del Pilar
Guatemala

Generalidades

También conocida como ornitosis o "fiebre de loros", la psitacosis es producida por *Chlamydia psittaci*, un patógeno primario en animales que raramente causa enfermedad en el hombre. Es una infección sistémica que causa frecuentemente neumonía. Ritter en 1879 estudió un brote en Suiza y lo llamó *pneumotiphus*. En pájaros la infección por *C. psittaci* es conocida como chlamydiosis aviaria.

Etiología

Chlamydia psittaci (nuevo nombre propuesto *Chlamydophila psittaci*), es un parásito intracelular obligado, pertenece a la orden *Chlamydiales*, el cual contiene una sola familia las *Chlamydiaceae*. Dentro de este género cuatro especies han sido reconocidas actualmente, *C. pecorum*, *C. psittaci*, *C. trachomatis* y *C. pneumoniae*. Todas, excepto *C. pecorum*, se han asociado con enfermedad en humanos.

Se han analizado las cepas de *C. psittaci* por patrones de patogenicidad, morfología de inclusión en cultivo de tejidos, análisis de restricción de endonucleasa de DNA y anticuerpos monoclonales, lo cual, indica que existen al momento nueve serotipos en mamíferos, siete serotipos (serovars), en aves y dos biotipos (biovars) en koalas. Dos de los serotipos aviarios, psittacine y pavo, son los de mayor importancia en la población aviaria de Estados Unidos.

Manifestaciones

El período de incubación es de 5 a 15 días. El inicio puede ser insidioso o abrupto, y las manifestaciones clínicas tienden a ser inespecíficas. Se han descrito varios síndromes clínicos en su presentación: 1. Infección sub-clínica, semejando una infección viral con fiebre y malestar. 2. Síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, con fiebre, faringitis, hepatoesplenomegalia y adenopatía. 3. Una presentación como fiebre tifoidea, con fiebre, bradicardia, malestar y esplenomegalia y 4. La presentación más sugestiva como una neumonía atípica, con tos seca, fiebre, dolor de cabeza y radiografía de tórax con hallazgos más dramáticos que los signos al examen físico.

El órgano más comúnmente involucrado en la psitacosis del humano es el pulmón, clínicamente manifestado por tos y disnea. Complicaciones cardíacas incluyen pericarditis, la cual raramente se presenta con efusión y taponamiento, miocarditis y endocarditis "cultivo-negativa". Puede desarrollarse hepatitis. Anemia es el resultado de hemólisis y de una

activa hemofagocitosis, que pudiera conducir a pancitopenia. Puede haber coagulación intravascular diseminada. Artritis reactiva puede ocurrir entre la primera a la cuarta semana de la enfermedad. Hallazgos neurológicos incluyen parálisis de nervios craneales, cerebelitis, meningitis, encefalitis, y convulsiones.

Un hallazgo dermatológico característico son las manchas de Horder, unas manchas maculopapulares de color rosado que se parecen a las que se ven en la fiebre tifoidea. También se ha descrito eritema multiforme, eritema marginado, eritema nodoso, urticaria. En el riñón puede haber glomerulonefritis, o necrosis tubular aguda. Otras complicaciones son flebitis, pancreatitis y tiroiditis.

Epidemiología

La mayoría de los pacientes con psitacosis han estado en contacto con pájaros, generalmente como mascotas. Algunos han adquirido la enfermedad besando a sus aves en la boca y otros han tenido una exposición transitoria como visitar un parque público, transportando palomas en carro, compartiendo con loros, etc. Interesantemente hasta 25% de los pacientes no han tenido exposición a aves.

Es probable que todos los pájaros sean susceptibles. Hasta 130 especies de aves se han documentado ser huéspedes de *C. psittaci*, entre ellas, loros, cacatúas, pericas, canarios, patos, pavos, gallinas, gansos, palomas, faisanes, cisnes, gaviotas. Los pájaros infectados pueden estar enfermos o asintomáticos, los síntomas en las aves incluyen anorexia, depresión, diarrea, disnea y secreción en ojos. Las secreciones de ojos, orina o heces son infecciosas, infectando sus alas y el polvo en las jaulas. Si no se tratan hasta 10% de los pájaros infectados pueden ser portadores asintomáticos.

Otros animales han sido ocasionalmente implicados en la transmisión de la enfermedad, entre ellos, vacas, cabras, ovejas y gatos. Transmisión de humano a humano es rara, por lo tanto es innecesario aislar al paciente en el hospital. Sin embargo, casos adquiridos de humanos tienden a ser más severos. Saneamiento del ambiente es importante ya que el organismo puede ser resistente a secado y puede permanecer viable hasta por una semana a temperatura ambiente.

Las personas de mayor riesgo de adquirir psitacosis son los granjeros y los propietarios de aves (43% de los casos) y empleados de tiendas de mascotas hasta un 10% de los casos. Inhalación de aerosoles de heces, polvo fecal y secreciones de animales infectados es la vía primaria de infección. Psitacosis es rara en niños. La enfermedad puede ocurrir esporádicamente o en brotes. En plantas procesadoras de pavos, los trabajadores expuestos a vísceras de pavos son los de mayor riesgo.

Pruebas diagnósticas

La mejor forma de diagnosticar psitacosis es utilizando la serología con la prueba de fijación del complemento (CF-test), el cual es género específica. De acuerdo con las recomendaciones para el año 2,000, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en Atlanta, Estados Unidos, recomienda que para confirmar un caso de psitacosis es necesario tener el cuadro clínico compatible, historia confiable de exposición a aves y confirmación por laboratorio con uno de los tres métodos siguientes: (1) cultivo de *C. psittaci* de secreciones respiratorias; (2) un incremento de cuatro veces en la titulación de anticuerpos por CF o microimmunofluorescencia (MIF) en suero, colectado al menos con 2 semanas de diferencia; o (3) una simple titulación de anticuerpos IgM por MIF mayor o igual a 1:16. Un caso probable debería ser epidemiológicamente confirmado por tener al menos una titulación de anticuerpos de 1:32 o más (CF o MIF) en al menos una muestra de suero obtenida después de los síntomas. El organismo también puede ser aislado del esputo o líquido pleural.

La radiografía de tórax es anormal hasta en el 75% de los pacientes y característicamente muestra la disociación clínico radiológica. El hallazgo más frecuentemente encontrados es consolidación en un lóbulo (90%). Otros hallazgos incluyen, apariencia de "vidrio espumado", patrón reticular y parchado que se irradia desde los hilios, consolidación lobar o segmentaria con o sin atelectasia, patrón miliar y agrandamiento hilar unilateral o bilateral. Los hallazgos radiológicos pueden persistir hasta por 20 semanas, con un promedio de 6 semanas. Derrame pleural es visto hasta en un 50% de los casos pero usualmente es pequeño y asintomático.

Tratamiento

El tratamiento de elección es doxiciclina (100 mg PO bid) o tetraciclina (500 mg PO qid) por al menos 10 a 14 días después que la fiebre ha desaparecido. Si el paciente está críticamente enfermo debe darse doxiciclina hyclate (4.4 mg/Kg./24 hrs, dividido cada 12 horas intravenoso;

máximo 100 mg/dosis). Eritromicina (500 mg PO qid) es un tratamiento alternativo en mujeres. De igual manera se recomienda su uso en niños pequeños. Otros macrólidos (claritromicina y azitromicina) y cloramfenicol son también efectivos. En niños también se recomienda una duración de tratamiento de, por lo menos, 10 a 14 días luego de la defervescencia. Luego del tratamiento la remisión de los síntomas sucede en 48 a 72 horas.

Medidas de control

Las personas manipuladoras de aves y mamíferos y aquellos trabajadores en tiendas de mascotas deben estar conscientes del riesgo potencial de infectarse. *C. psittaci* es susceptible a la mayoría de desinfectantes y detergentes, así como al calor, pero es resistente a la desecación, al ácido y al álcali. Las aves que se adquieren deben estar sanas, analizadas o tratadas profilácticamente (doxiciclina o tetraciclina) y aislarse de 30 a 45 días antes de juntarlas con el resto del grupo de aves en las jaulas. Las aves con signos de clamidiosis aviaria deben ser aisladas y los encargados del manejo de las mismas o sus desechos deben utilizar una mascarilla facial N-95 de filtrado de alta eficiencia.

Lecturas recomendadas

1. Jones R, Batteiger BE: Introduction to chlamydial diseases. En: Mandell GI et al, 5th ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, New York, NY: Churchill Livingstone, Inc. 2000:1986-1989.
2. Hammerschlag M: Chlamydial infections. En: Behrman RE et al, 17th ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Pennsylvania, Ph: Saunders 2004:994-999.
3. Schlossberg D: *Chlamydia psittaci* (Psittacosis). En: Mandell GI et al, 5th ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, New York, NY: Churchill Livingstone, Inc. 2000:2004-2007
4. Center for Disease Control and Prevention: Compendium of measures to control *Chlamydia psittaci* infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis), 2000. *MMWR* 2000;49(RR-8):1-17.

Espiroquetas



Treponema pallidum



Dra. Verónica Alicia Gómez Hernández

Infectología Pediátrica

Departamento de Neonatos

Hospital de Ginecoobstetricia

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala

Generalidades

El *Treponema pallidum* es el agente causal de sífilis, enfermedad de transmisión sexual cuya historia natural comprende cinco estadios:

1. Incubación: dura aproximadamente tres semanas
2. Primario: chancro sífilítico lesión indolora en lugar de inoculación asociada a linfadenopatía regional y bacteriemia.
3. Secundario: enfermedad generalizada.
4. Latente: sólo detectable por serología positiva
5. Terciario: gomas sífilíticas en cualquier órgano de la economía. Enfermedad progresiva. Neurosífilis.

Etiología

El *Treponema pallidum* es un espiroqueta flagelada, móvil. Su nombre viene del griego:

hilo que da vueltas. No visible al microscopio de luz, debe verse entonces a través del microscopio de campo oscuro. Se divide lentamente cada 30 hrs. y no puede ser cultivado *in vitro* por lo que se recupera a través de cultivos en tejidos, por inoculación intratesticular en conejos. El ser humano es su único huésped natural, aunque algunos mamíferos (como conejos y monos) pueden infectarse.

Manifestaciones

Sífilis adquirida

- 1) Sífilis Primaria Aparecimiento de pápula única e indolora en el lugar de la inoculación, más o menos 3 semanas después del contacto. Luego hay induración, ruptura y ulceración: chancro sífilítico. Indoloro, asociado a linfadenopatía regional, dura, no dolorosa, móvil sin supuración. Sin tratamiento puede curar espontáneamente en 3- 6 semanas.
- 2) Sífilis Secundaria Entre 2ª. y 10ª. semana de la lesión primaria se da una enfermedad sistémica que incluye fiebre, linfadenopatía, generalizada, cefalea, dolor de garganta y una erupción cutánea que compromete palmas y plantas (síndrome mononucleosiforme). Aparición de condilomas planos en áreas húmedas del cuerpo como axilas y periné. Además puede haber compromiso grave como hepatitis, glomerulonefritis, meningitis etc.
- 3) Sífilis Latente Se divide en latente temprano (los primeros 4 años luego sífilis secundaria) y latente tardío (periodo subsecuente). Asintomático. Detectable únicamente a través de test serológicos.
- 4) Sífilis Terciaria Aproximadamente el 40% de pacientes con sífilis latente no tratada progresaran a este estadio. Caracterizado por formación de gomas que son lesiones dérmicas quísticas que pueden aparecer en cualquier órgano. Afección mayor es el sistema cardiovascular: arteritis sífilítica de aorta y pulmonar. SNC: demencia, tabes dorsal, sífilis meningovascular, convulsiones, atrofia óptica, ceguera, sordera.

Sífilis congénita

- 1) Sífilis precoz o temprana Se manifiesta en los primeros dos años de vida. Aproximadamente 50% de los niños con sífilis congénita se manifiestan asintomáticos al nacer, expresándose luego en los primeros meses de vida. Signos sugestivos de sífilis congénita perinatales: patología placentaria o del cordón umbilical (funisitis), retraso del crecimiento intrauterino, hidrops no inmunológico. Otros signos: adenopatías generalizadas, síndrome nefrótico, neumonitis (neumonía alba), coriza sífilítica, hepatoesplenomegalia, manifestaciones cutáneas (pénfigo sífilítico y exantema rojizo maculo-papular), osteítis, periostitis con pseudoparálisis (Pseudoparálisis de Parrot), nefritis, hepatitis sífilítica. Cambios hematológicos: anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis. Compromiso de SNC. Ocular: coriorretinitis, glaucoma y chancro en los párpados.
- 2) Sífilis Tardía Las manifestaciones aquí se dan como resultado de un fenómeno de hipersensibilidad y/o cicatrización residual de lesiones primarias, así por ejemplo tenemos que los "dientes de Hutchinson" y molares "en mora" o de Moon, son el producto de la vasculitis inicial produciendo un daño permanente en las yemas dentarias. Tríada de Hutchinson: dientes de Hutchinson, queratitis intersticial (lagrimeo, fotofobia, visión borrosa y dolor ocular) y sordera neurosensorial. Otras manifestaciones: destrucción maxilar y del paladar. Nariz en silla de montar, prominencia frontal, engrosamiento de la porción proximal de clavículas (síndrome Higoumenakis), "tibia en sable", articulación de Clutton (sinovitis más hidrartrosis) afecta más frecuentemente a la rodilla. Manifestaciones neurológicas: retardo mental, hidrocefalia, convulsiones, paresia juvenil, sordera y ceguera por afectación pares craneales.

Epidemiología

Es una enfermedad de distribución mundial, la gran mayoría de los casos ocurre en personas en edades comprendidas entre 15 y 30 años de edad, cuando la actividad sexual es mayor. Importante es la incidencia entre las mujeres en edad fértil y sobre todo en las embarazadas por su obvia ingerencia en la incidencia de sífilis congénita, la cual en América latina varía de 2- 10 %. Países desarrollados tienen incidencias tan bajas como 0.02 - .08%, mientras en países africanos como Zambia puede llegar a 12%.

Es importante también remarcar que con la llegada de la pandemia de SIDA también han resurgido y aumentado el número de casos de ésta y otras ETS.

Su transmisión se da a través de contacto sexual. Dosis infectante: 57 microorganismos. A través de mucosas (vagina, cuello uterino, pene, etc.), abrasiones cutáneas en contacto directo con chancro sífilítico o lesiones húmedas. Infección transplacentaria. Transfusiones sanguíneas.

Pruebas diagnósticas

Prueba diagnóstico absoluto: microscopia de campo obscuro (demostración de espiroquetas típicas móviles de muestras obtenidas de lesiones húmedas).

Pruebas Serológicas:

1. No treponémicas, no específicas o reagínicas: VDRL (Venereal Diseases Research Lab), RPR (Prueba rápida de reagininas plasmáticas) ART (Prueba automatizada de reagininas). Ventaja: su cuantitativas, por lo que sirven para diagnóstico y seguimiento. Desventaja: Falsos positivos por reacciones cruzadas (Ej. enfermedades virales, embarazo, malaria, enfermedades autoinmunes). Se positivizan alrededor 3-4 sem. de infección. Desaparecen luego de tratamiento.
2. Específicas o treponémicas: Las pruebas no treponémicas positivas deberán ser confirmadas por pruebas treponémicas específicas que son: FTA-ABS (Prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes), MHA-TP (Microaglutinación para *Treponema pallidum*) y TPI (Prueba de Inmovilización de *T. pallidum*). Se positivizan antes que las no treponémicas y permanecen positivas toda la vida a pesar de tratamiento (memoria inmunológica). En raras ocasiones ante enfermedades del colágeno puede existir falsos positivos.

Diagnóstico

Sífilis Adquirida: Visualización de *Treponema pallidum* en microscopia de campo obscuro de muestras tomadas de lesiones húmedas. Prueba no treponémica positiva confirmada con prueba treponémica positiva.

Sífilis Congénita:

1. Diagnóstico definitivo: demostración de presencia de *Treponema pallidum*, a través de microscopia de campo obscuro, presencia de anticuerpos fluorescentes, u otras tinciones específicas en especímenes tomados de lesiones húmedas, placenta, cordón umbilical, o material de autopsia.

2. Diagnóstico presuntivo:

A) Historia materna: es decisiva, ya que TODO HIJO DE UNA MADRE SIFILÍTICA NO TRATADA O TRATADA INADECUADAMENTE DURANTE EL EMBARAZO SERÁ CATALOGADO COMO PORTADOR DE SÍFILIS (SÍFILIS CONGENITA PRESUNTIVA) Y TRATADO CON PENICILINA CRISTALINA (IV/ IM) POR 10- 14 DIAS.

Se considera un tratamiento adecuado para la embarazada si:

1. Tratamiento con penicilina benzatínica
2. Se administró una dosis y un número adecuado de dosis: 2.4 millones, dos dosis si la enfermedad tiene un año de evolución y tres dosis espaciadas de una semana si es de mayor tiempo o tiempo desconocido.
3. Tratamiento se administró por lo menos 30 días (un mes) antes del parto.
4. Caída de la dilución de VDRL: 4 veces en los primeros 3 meses post-tratamiento y 2 veces a los seis meses.

B) Prueba treponémica positiva y uno de los siguientes ítems:

1. Evidencia de sífilis en el examen físico
2. Evidencia de sífilis rayos X de huesos largos
3. VDRL positivo en LCR
4. Proteínas aumentadas (sin otra causa aparente en LCR)
5. IgM para *Treponema pallidum* positivo.

Tratamiento

Sífilis Adquirida Sífilis de menos de un año de evolución: penicilina benzatínica 2.4 millones, dos dosis espaciadas de una semana. Sífilis de más de un año de evolución o de tiempo

indeterminado: penicilina benzatínica 2.4 millones, tres dosis espaciadas de una semana.

Sífilis Congénita

1) Niño SINTOMÁTICO (examen físico, laboratorios anormales o VDRL 4 diluciones mayor que materna). Menores de 7 días: penicilina G cristalina 100mil UI/Kg./día IV dividido en 3 dosis por 10-14 días. Edad 7 – 14 días: penicilina G cristalina 150mil UI/Kg./día IV dividido en 2 dosis por 10-14 días. Edad menor de 28 días: penicilina G cristalina 200mil UI/Kg./día IV dividido en 4 dosis por 10-14 días. Si no hay neurosífilis comprobada puede usarse la penicilina G cristalina IM o bien usarse procaína a 50mil UI/Kg./día dosis diaria por 10-14 días.

2. Niño ASINTOMÁTICO (examen físico, laboratorios normales y VDRL menor o igual que materna)

A) Hijo de madre sífilítica durante el embarazo que cumple con criterios de tratamiento adecuado: evaluar tratamiento con penicilina benzatínica dosis única a 50 mil UI/Kg. dependiendo de si se puede asegurar un adecuado seguimiento del niño.

B) Hijo de madre sífilítica durante el embarazo que NO cumple con criterios de tratamiento adecuado: se diagnostica como sífilis congénita presuntiva y se da tratamiento (penicilina G cristalina 100 mil UI/Kg./día IV/IM dividido 2 dosis por 10 – 14 días, o bien usarse procaína a 50mil UI/Kg./día, dosis diaria por 10-14 días, o, penicilina benzatínica dosis única a 50 mil UI/Kg).

C) Hijo de madre sífilítica sin tratamiento durante el embarazo (sintomático o asintomático): diagnóstico de sífilis congénita presuntiva y debe tratarse con penicilina G cristalina 100 mil UI/Kg./día, IV/IM dividido 2 dosis por 10 – 14 días, o bien usarse Procaína a 50mil UI/Kg./día dosis diaria por 10-14 días

Medidas de Control

1. Aislamiento: luego de 24 hrs. iniciado el tratamiento, las lesiones sífilíticas dejan de ser infectivas.
2. Lactancia materna: una vez iniciado el tratamiento materno, no hay contraindicación para alimentar al niño con leche de su madre, puesto que no hay evidencia de treponemas en leche materna. En siglos anteriores fueron descritas infecciones a niños alimentados por sus nodrizas, quienes tenían sífilides en pezones.
3. Seguimiento: controles de VDRL a 3, 6, 12 meses vida y si hubo evidencia de neurosífilis hacer punción lumbar al 6°. de mes de vida. En ausencia de infección los títulos deberán descender hacia el 6°. mes y negativizarse al año de vida. El VDRL de LCR se espera que se negativice a 6 meses y las proteínas que se normalicen inclusive a 24 meses de vida.
4. Repetir tratamiento a los niños que presenten VDRL en aumento o sin disminución a 6 meses de vida, que persista positivo al año de vida, o persistentemente positivo en LCR luego de 6 meses de vida. Si las proteínas en LCR no se normalizan a 2 años de vida.
5. Prevención: VDRL a todas las embarazadas en 1er y 3er trimestre de embarazo.
6. Disminución de embarazos no controlados

Lecturas Recomendadas

1. Center for Diseases Control. Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually Transmitted diseases: Syphilis *MMWR* 1998; 47(RR-1):28-48
2. Ingall D, Sanchez P: Syphilis
En: Remington & Klein *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*. 5th edition Philadelphia WB Saunders, 2001; 643-681
3. Pickering LK, Syphilis.
En: American Academy of Pediatrics *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed.; 547-559.
4. Tramont Ed. *Treponema pallidum* (Syphilis) En: Mandell GL, Douglas Jr, Benett JE *Principles and Practice of Infectious Diseases* 5th ed. New York Churchill Livingstone 2000; 2474 - 2489
5. Zenker P, Berman Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. *Pediatr Inf Dis J* 1991;10:516-522.

Leptospirosis

Dr. Carlos F. Grazioso

Hospital General San Juan de Dios, Enfermedades Infecciosas,
Departamento de Pediatría, Guatemala, Guatemala

Generalidades

La leptospirosis es identificada actualmente como una enfermedad emergente. Este concepto está fundamentado en los importantes brotes ocurridos en fechas recientes en Nicaragua, Brasil, India, Asia, Estados Unidos y Malasia. Las inundaciones ocurridas en Centro y Sudamérica como consecuencia del “fenómeno del niño”, se han asociado a la aparición de brotes de leptospira. En algunos países centroamericanos como Guatemala, pese a que no se han descrito brotes recientes, la enfermedad es responsable de casos severos ocasionales y es uno de los diagnósticos diferenciales en los pacientes con fiebre y hepatitis.

Etiología

La leptospirosis es causada por espiroquetas del género *Leptospira*. Anteriormente todas las leptospirosas se clasificaban como *Leptospira interrogans*. En la actualidad se ha determinado que hay 7 diferentes especies, dentro de las leptospirosas patogénicas, con 250 variedades (serovars).

Manifestaciones

La leptospirosis es una enfermedad febril aguda con manifestaciones variadas producidas por una vasculitis generalizada. La intensidad de la enfermedad va desde una enfermedad sistémica autolimitante (cerca de 90% de los casos) hasta una enfermedad que puede causar la muerte con fallo renal, ictericia, y neumonitis hemorrágica. Al inicio, los síntomas son inespecíficos: fiebre, calofríos, vómitos, náusea y erupción transitoria. En 30 a 40% de los casos se presenta conjuntivitis sin descarga purulenta, mialgias de los gemelos y de la región lumbar (80% de los casos). Esta fase “septicémica” inicial dura 3 a 7 días y puede ser seguida de una segunda fase en la que se presenta fiebre, meningitis aséptica, inyección conjuntival, uveítis, dolor muscular, adenopatía y erupción purpúrica. Estas dos fases pueden estar separadas por una desaparición transitoria de la fiebre (1-3 días). Alrededor de 10% de los pacientes tienen enfermedad severa, incluyendo ictericia y disfunción renal (Síndrome de Weil), acompañadas de neumonitis hemorrágica, arritmia cardíaca y colapso circulatorio con tasas de mortalidad que van del 5% al 40%. La duración de los síntomas para ambas fases va de menos de una semana a varios meses.

Epidemiología

La leptospirosis se presume que es la zoonosis más diseminada en el mundo. La infección en humanos es ocurre usualmente por contacto directo o indirecto con la orina de los animales.

Los humanos se infectan por contacto del microorganismo con mucosas o piel no intacta. Veterinarios, personas que trabajan la tierra o personal militar están en mayor riesgo de adquirir la enfermedad. Agua contaminada particularmente durante las inundaciones es una fuente importante de transmisión. La transmisión persona a persona es rara. El período de incubación es usualmente de 5 a 14 días, pero puede ir de 2 a 30 días.

Pruebas diagnósticas

Las leptospirosas pueden ser recuperadas de la sangre o del líquido cefalorraquídeo durante la etapa temprana (septicémica) de la enfermedad y de la orina después de 7 a 10 días del inicio de la enfermedad. El cultivo de las leptospirosas es difícil, lento y se hace sólo en centros especializados. Las pruebas serológicas son las más usadas y útiles. Los anticuerpos usualmente se desarrollan durante la segunda semana de la enfermedad y se pueden medir por ensayos comercialmente disponibles. Algunos pacientes no presentan elevación de anticuerpos o lo hacen de una forma tardía.

Tratamiento

La penicilina intravenosa es la droga de elección en los pacientes que requieren hospitalización. El uso de penicilina disminuye la duración de los síntomas y puede prevenir el desarrollo de leptospiuria. De la misma forma que con otras espiroquetas se puede dar una reacción de Jarisch-Herxheimer (reacción febril aguda, acompañada de cefalea, mialgias, que dura menos de 24 horas) después del inicio de la penicilina. Para los pacientes con enfermedad leve, el uso de doxiciclina oral ha mostrado acortar el curso de la enfermedad y disminuir la leptospiuria. No se debe usar doxiciclina en mujeres embarazadas o niños menores de 8 años. La dosis en adultos es 100 mg/día y en niños mayores de 8 años, 2 mg/lb/día dividida en dos dosis, seguida por 1 mg/lb/día. Se puede usar amoxicilina en niños menores de 8 años o eritromicina 100 mg PO bid.

Medidas de control

Se recomiendan las precauciones generales de aislamiento en los pacientes hospitalizados. La terapia antimicrobiana para infecciones diagnosticadas durante el embarazo puede prevenir la infección perinatal y sus consecuencias.

Lavar los vegetales, evitar productos lácteos no pasteurizados, cocinar bien los alimentos y lavar las manos y los utensilios de cocina previenen la enfermedad.

Lecturas recomendadas

1. Levett PN. Leptospirosis. *Clinical Microbiology Reviews* 2001;14:296-326.
2. American Academy of Pediatrics: Leptospirosis. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.

SECCIÓN II

Enfermedades virales



Adenovirus



Dra. Flor M. Muñoz
*Assistant Professor of Pediatrics,
 Molecular Virology and Microbiology
 Baylor College of Medicine, Houston, TX*

Generalidades

Los adenovirus son causa común de enfermedades febriles en niños. Aunque la mayoría de infecciones son autolimitadas, los adenovirus pueden causar enfermedades severas e incluso fatales en personas inmunocomprometidas y ocasionalmente en niños y adultos inmunocompetentes. Además de su importancia clínica, los adenovirus tienen el potencial de servir como agentes vectores para la administración de terapias genéticas y para la inmunización en contra de otros patógenos.

Etiología

Virus ADN no encapsulado que pertenece a la familia *Adenoviridae*, género *Mastadenovirus*. Hay 51 serotipos capaces de causar infección en humanos. Estos se clasifican en 6 especies o grupos (A-F) según sus características fisicoquímicas, biológicas y genéticas. Algunos serotipos se asocian con síndromes clínicos específicos, por ejemplo adenovirus tipos 3, 4, 7, y 21 usualmente causan infecciones respiratorias; los tipos 8, 18, y 37 causan queratoconjuntivitis epidémica; y los tipos 40, 41 y el 31, usualmente causan gastroenteritis (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de adenovirus y síndromes clínicos característicos.

Especies	Serotipos	Síndrome clínico característico
A	12, 18, 31	Gastroenteritis en niños
B1	3, 7, 16, 21, 50	Enfermedad respiratoria, neumonía, faringoconjuntivitis febril, cistitis hemorrágica aguda
B2	11, 14, 34, 35	
C	1, 2, 5, 6	Enfermedad respiratoria, gastroenteritis e intususcepción
D	8, 19, 37 9, 10, 13, 15, 17 19, 20, 22-30 32, 33, 36, 38, 39, 42, 43-47, 51	Queratoconjuntivitis epidémica Infección en pacientes inmunocomprometidos
E	4	Enfermedad respiratoria, faringoconjuntivitis
F	40, 41	Gastroenteritis

Manifestaciones

El sitio más común de infección por adenovirus es el tracto respiratorio. Manifestaciones frecuentes incluyen síntomas de catarro común, faringitis, amigdalitis, otitis media, y faringoconjuntivitis febril. Algunos adenovirus pueden causar infecciones severas como

neumonía, meningitis y encefalitis, o infección multisistémica diseminada, particularmente en lactantes, niños pequeños y pacientes inmunosupresos. Los adenovirus tipo 3 y 7 en particular han sido causa de neumonía severa e infección diseminada en niños inmunocompetentes. Otras manifestaciones de infección por adenovirus incluyen conjuntivitis hemorrágica, síndrome de tos similar a pertusis, croup, bronquiolitis, cistitis hemorrágica y gastroenteritis. La faringoconjuntivitis febril y la queratoconjuntivitis epidémica son síndromes característicos de infección por adenovirus.

Epidemiología

Los adenovirus causan infección a toda edad, siendo más frecuentes en niños. Causan enfermedades que pueden ocurrir en forma esporádica, endémica o epidémica, en cualquier parte del mundo. Los adenovirus se transmiten a través de secreciones respiratorias por contacto de persona a persona, por aerosoles, o fomites. Son capaces de permanecer estables en múltiples condiciones ambientales. Existen otros modos de transmisión aun no bien definidos que varían según la edad del paciente, el tipo de infección, y otros factores ambientales. La conjuntiva por ejemplo, es un sitio de entrada. Epidemias comunitarias de faringoconjuntivitis febril por adenovirus se han atribuido a exposición por agua contaminada en piscinas y fomites como toallas. También puede haber transmisión nocomial por exposición con personal de salud infectado o equipo contaminado. Se han reportado brotes de queratoconjuntivitis epidémica en clínicas oftalmológicas. Los serotipos que causan gastroenteritis se transmiten por vía fecal-oral. Las infecciones respiratorias por adenovirus ocurren todo el año, pero hay un ligero aumento en su incidencia al final del invierno, durante la primavera y al principio del verano. Las infecciones entéricas ocurren todo el año y son más frecuentes en niños menores de 4 años de edad. El período de incubación en infecciones respiratorias varía de 2 a 14 días, mientras que en gastroenteritis es de 3 a 10 días. El período de más alta transmisión es en los primeros días de la enfermedad, pero frecuentemente hay excreción persistente o intermitente del virus por semanas o meses.

Puede haber infección asintomática y también reinfección. Los adenovirus pueden permanecer latentes intracelularmente en tejido linfático, linfocitos y riñón después de una infección aguda. La presencia de anticuerpos neutralizantes especie-específicos puede prevenir los síntomas de la enfermedad, pero no la infección. Es probable que los anticuerpos maternos transmitidos a través de la placenta protejan al recién nacido y al lactante pequeño contra infecciones severas por adenovirus. Tanto los mecanismos de inmunidad celular como humoral son importantes en la respuesta del huésped contra adenovirus. Individuos más susceptibles incluyen niños con inmunodeficiencias congénitas, pacientes que han recibido trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y pacientes con infecciones concomitantes como varicela, sarampión y tos ferina.

Pruebas diagnósticas

El método diagnóstico de elección es el cultivo viral. Los adenovirus que causan infecciones respiratorias pueden aislarse de secreciones faríngeas (cultivo de garganta o de nasofaringe), de secreciones conjuntivales, o de heces. Un virus aislado de la faringe es más sugestivo de una infección reciente que un virus aislado de una muestra de heces, el cual puede ser indicativo de excreción luego de una infección reciente, o de excreción persistente. La mayoría de adenovirus pueden ser aislados de múltiples secreciones corporales, incluyendo orina, heces y hasta líquido cefalorraquídeo. El efecto citopático característico aparece en 2 a 7 días en la mayoría de adenovirus, pero puede demorarse hasta 28 días. También pueden utilizarse técnicas inmunológicas para detección de antígenos virales (ELISA, IFA, EIA) en secreciones corporales y tejidos. Estas son particularmente útiles para diagnosticar infección por adenovirus entéricos tipos 40 y 41, ya que estos no crecen en medios de cultivo viral. Los adenovirus entéricos también pueden identificarse a través de microscopía electrónica en muestras de heces. Es posible detectar ADN viral utilizando métodos de hibridación o de amplificación genética por reacción de polimerasa en cadena (PCR) en múltiples especímenes y en tejidos. Las pruebas serológicas se reservan para estudios epidemiológicos. Debido a la alta prevalencia de adenovirus en la población general, para el diagnóstico serológico se requiere el examen de muestras en las etapas aguda y convaleciente de la enfermedad y documentar una elevación de 4 veces del nivel inicial de anticuerpos.

Tratamiento

No hay un antiviral específico. El tratamiento es de soporte para pacientes con enfermedad

severa. Algunos antivirales tienen actividad *in vitro* en contra de adenovirus (ribavirina, ganciclovir, vidarabina y cidofovir), y se han utilizado empíricamente en pacientes con enfermedad severa. Sin embargo, su efecto terapéutico no ha sido estudiado. El pronóstico final en casos de enfermedad severa por adenovirus depende principalmente del tipo de infección y del estado inmunológico de base del paciente.

Medidas de Control

Además de medidas de precaución estándar, se recomienda el uso de precauciones de contacto y de secreciones durante todo el período de hospitalización en el manejo de niños con infección respiratoria por adenovirus. En pacientes con conjuntivitis y en niños incontinentes o aún en pañales con gastroenteritis por adenovirus, se recomienda el uso de precauciones de contacto además de las precauciones estándar, hasta que se resuelva la enfermedad.

Los niños que participan en actividades colectivas (escuela) o en grupos de juego, en especial aquellos de 6 meses a 2 años de edad, tienen mayor riesgo de infectarse con adenovirus. No se han determinado medidas específicas para prevenir la transmisión de adenovirus en estas circunstancias, pero se recomienda el lavado de manos frecuente.

Se recomienda la cloración adecuada de las piscinas para prevenir faringoconjuntivitis febril. La queratoconjuntivitis epidémica en clínicas oftalmológicas es difícil de controlar, y requiere el uso de medicamentos en contenedores de dosis únicas, esterilización del equipo médico, y estricto lavado de manos. Los instrumentos pueden desinfectarse al sumergir el equipo contaminado en una solución al 1% de hipoclorito de sodio por 10 minutos, o en la autoclave. Los trabajadores de salud con conjuntivitis por adenovirus deben de evitar todo contacto directo con pacientes por 14 días desde el inicio de la enfermedad en el segundo ojo afectado. Debido a que los adenovirus son muy difíciles de eliminar de la piel, fomites y otras superficies, es importante utilizar guantes desechables y lavarse las manos frecuentemente.

Lecturas recomendadas

1. Foy MH. Adenoviruses. En: *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control* Evans AS, Kaslow RA, Eds. Plenum Medical; New Cork, 1997;119-138.
2. Horwitz MS. Adenoviruses. En: *Fields Virology* Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE. Eds. Lippincott-Williams and Wilking; Philadelphia, 2001;2160.
3. Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis* 1998;27:1194-1200.
4. Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, Byington CL. Adenoviral infections in children: The impact of rapid diagnosis. *Pediatrics* 2004;113:51-56.

Virus de Herpes simplex



Dra. Flor M. Muñoz
Assistant Professor of Pediatrics,
Molecular Virology and Microbiology
Baylor College of Medicine, Houston, TX

Generalidades

Los virus de herpes simplex tipo 1 (VHS-1) y tipo 2 (VHS-2) causan infecciones cuya severidad se correlaciona con el estado inmunológico del huésped. Además de producir infección aguda con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tienen la capacidad de permanecer latentes en el organismo y de recurrir periódicamente.

Etiología

Virus ADN encapsulados. El VHS-1 usualmente afecta la cara y la piel por arriba de la cintura, pero hay casos de herpes genital por VHS-1. El VHS-2 usualmente involucra los genitales y la piel por debajo de la cintura en adolescentes sexualmente activos y adultos. Ambos pueden afectar las dos áreas. El VHS-2 es la causa más común de infección neonatal, pero en neonatos el VHS-1 causa manifestaciones indistinguibles a las de VHS-2.

Manifestaciones

Herpes neonatal. Tres síndromes clínicos: 1) Infección multisistémica diseminada que afecta principalmente hígado y pulmones. 2) Infección localizada al sistema nervioso central (encefalitis/meningoencefalitis). 3) Infección localizada a piel, ojos y mucosas. Neonatos con lesiones mucocutáneas pueden desarrollar infección diseminada y/o del sistema nervioso central si no reciben tratamiento. Sólo 50-60% de neonatos con infección diseminada o del sistema nervioso central desarrollan lesiones cutáneas. Cuando no hay lesiones cutáneas es difícil diagnosticar herpes clínicamente. Por lo tanto, debe considerarse herpes neonatal diseminado en neonatos con síndrome de sepsis, cultivos y estudios bacterianos negativos, y disfunción hepática severa. También debe considerarse en el diagnóstico diferencial de neonatos con fiebre, irritabilidad, y líquido cefalorraquídeo anormal, particularmente si tienen convulsiones. Las infecciones por VHS en el recién nacido son severas, con alta morbilidad y mortalidad, aun con tratamiento específico. Es común que neonatos que sobreviven la infección inicial tengan recurrencias de lesiones cutáneas y secuelas neurológicas si las recurrencias son frecuentes en los primeros 6 meses de vida. El herpes neonatal puede manifestarse en cualquier momento después del nacimiento, pero no después de la 6a semana de vida. Enfermedad multisistémica diseminada ocurre en los primeros días de vida, mientras que infección neurológica localizada usualmente ocurre en la 2ª o 3ª semanas de vida.

Herpes en niños y adolescentes. La mayoría de infecciones primarias por herpes son asintomáticas. La manifestación más común es gingivostomatitis causada por VHS-1. Se caracteriza por fiebre, irritabilidad, adenopatía submandibular dolorosa, y enanema ulcerativo que afecta las encías y mucosas orales, frecuentemente con lesiones vesiculares periorales. El herpes genital, que es la manifestación más común en adolescentes y adultos, se caracteriza por lesiones vesiculares o ulcerativas en los órganos genitales, perineo o ambos. La causa más común es VHS-2. Después de una infección primaria, el virus del herpes persiste en forma latente de por vida. El sitio de latencia del herpes labial es el ganglio trigeminal, y en herpes genital es el ganglio sacro, pero otros ganglios sensorios pueden estar involucrados. Las reactivaciones usualmente son asintomáticas. La reactivación sintomática del herpes labial resulta en una vesícula única o un grupo de vesículas en la región perioral, usualmente en el borde de los labios. Una recurrencia sintomática de herpes genital resulta en lesiones vesiculares en el pene, escroto, vulva, cervix, glúteos, área perianal, caderas o espalda. Pacientes inmunosupresos pueden desarrollar lesiones localizadas severas, y hasta infección diseminada con lesiones cutáneas vesiculares generalizadas y en múltiples órganos. El eczema herpético consiste de lesiones vesiculares localizadas en áreas de piel afectadas por eczema en pacientes con dermatitis. Conjuntivitis o queratitis herpética pueden ocurrir en infecciones herpéticas primarias o recurrentes. El panadizo herpético ("herpetic whitlow" en inglés) es una confluencia de múltiples lesiones vesiculares en la parte distal de los dedos. La encefalitis herpética puede ocurrir luego de infección primaria o recurrente, y usualmente se manifiesta con fiebre, alteraciones del estado de conciencia, cambios de la personalidad, convulsiones y alteraciones neurológicas localizadas. Su inicio es agudo, con un curso fulminante, coma y muerte en pacientes que no reciben tratamiento. Es común observar pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con predominio de linfocitos y presencia de eritrocitos debido a necrosis neuronal. El herpes también puede causar meningitis con síntomas leves y autolimitados. Usualmente estos episodios de meningitis se asocian con infecciones genitales por VHS-2. Se han descrito varias manifestaciones neurológicas en asociación con VHS, como parálisis de Bell, síndromes atípicos de dolor, neuralgia del trigémino, mielitis ascendente, y encefalomielitis post-infecciosa. El virus del herpes puede precipitar eritema multiforme.

Epidemiología

El virus del herpes es muy común y altamente contagioso. Se adquiere por contacto directo con personas sintomáticas o asintomáticas con infección primaria o recurrente. El período de incubación fuera del periodo neonatal es de 2 días a 2 semanas.

Herpes neonatal. La incidencia en los EEUU se estima en 1 a 3000-20 000 nacidos vivos. La prematuridad es un factor de riesgo. El neonato adquiere el virus al pasar por el canal de parto infectado, o en forma ascendente, aun con membranas amnióticas aparentemente intactas. VHS-2 causa 75% de las infecciones neonatales y VHS-1 25%. En rara ocasión ocurre infección intrauterina con malformaciones congénitas. Menos común es la infección post-natal adquirida por contacto con un adulto con lesiones no-genitales (boca o manos),

o con un niño infectado en la sala de cunas vía las manos de profesionales de salud. El riesgo de infección al momento del parto de un neonato que nace por vía vaginal de una madre con infección primaria se estima entre 33% y 50%. El riesgo de infección de un neonato de una madre con reactivación de una infección latente es <5%. Es prácticamente imposible distinguir clínicamente una infección primaria de una recurrente. Ambas pueden ser asintomáticas o asociadas con síntomas no específicos (descarga vaginal, dolor genital, o úlceras superficiales). Dos de cada tres neonatos con herpes nacen de madres que NO tienen historia o hallazgos clínicos de infección.

Herpes en niños y adolescentes. Las reactivaciones asintomáticas intermitentes de lesiones de herpes oral o genital son comunes y persisten de por vida. Los pacientes con gingivostomatitis o herpes genital primario excretan el virus por 1 o varias semanas. Pacientes con infecciones recurrentes excretan menor concentración del virus y por menos tiempo, usualmente 3 a 4 días. El VHS-1 usualmente se adquiere por contacto directo con lesiones o secreciones orales infecciosas. El VHS-2 se adquiere por contacto directo con secreciones o lesiones genitales infecciosas durante el acto sexual. Ante la presencia de infección por VHS-2 en niños siempre debe considerarse la posibilidad de abuso sexual y se recomienda tipificar todo herpes virus aislado para diferenciar VHS-1 de VHS-2. La incidencia de VHS-2 se correlaciona con el número de contactos sexuales y otras infecciones de transmisión sexual. Después de una infección genital primaria, que usualmente es asintomática, algunas personas desarrollan recurrencias clínicas frecuentes, mientras que otras no. Las infecciones genitales por VHS-2 tienden a recurrir más que las infecciones genitales por VHS-1. Puede haber también infección cutánea como resultado del contacto directo con secreciones orales o genitales infectadas con herpes. Esta se conoce como "herpes gladiatorum" en atletas luchadores, "herpes rugbiforum" en jugadores de rugby, y panadizo herpético ("herpetic whitlow") si se limita a los dedos.

Pruebas diagnósticas

El método diagnóstico ideal es el cultivo viral. El virus del herpes crece fácil y rápidamente produciendo un efecto citopático característico en 1 a 3 días. Se recomienda usar medio de transporte especial para muestras que no van a ser inoculadas inmediatamente en células de cultivo. La presencia de VHS se confirma utilizando tinciones fluorescentes con anticuerpos, o pruebas enzimáticas. El mejor espécimen es el contenido de la lesión vesicular. Para diagnosticar infección neonatal, las muestras para cultivo deben obtenerse de lesiones vesiculares, secreciones orales o nasofaríngeas, conjuntiva, orina, sangre, heces o recto, y líquido cefalorraquídeo. Un cultivo positivo de cualquiera de estos sitios después de las primeras 48 horas de vida es sugestivo de infección activa. Otro método de diagnóstico muy útil es la detección de ADN por reacción de polimerasa en cadena (PCR), que es el método diagnóstico de elección para detectar herpes en líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis, por la dificultad de aislarlo en cultivos. El método diagnóstico más definitivo en casos de encefalitis es el examen histológico y cultivo viral de un espécimen de biopsia de tejido cerebral, pero la alta sensibilidad (más de 80%) y especificidad (100%) del PCR en manos expertas, han hecho innecesario el uso de biopsias diagnósticas invasivas.

También existen pruebas rápidas de diagnóstico, como la tinción directa con anticuerpos fluorescentes o la detección de antígenos de herpes con pruebas enzimáticas. La muestra para estas pruebas es un frote de la base de las lesiones vesiculares. Estas pruebas son específicas, pero menos sensibles, y un resultado negativo no descarta la posibilidad de herpes. Cuando son positivas estas pruebas permiten diferenciar entre herpes 1 y 2. El examen histológico de lesiones para detectar la presencia de células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinofílicas características (prueba de Tzanck) es poco sensible y NO se recomienda como una prueba de diagnóstico rápido.

Después de una infección primaria se producen anticuerpos no específicos y anticuerpos tipo-específicos contra el virus del herpes, los cuales persisten indefinidamente. Aunque la presencia de anticuerpos específicos contra VHS-2 usualmente indica infección anogenital, la presencia de anticuerpos contra VHS-1 no distingue entre infección anogenital y orolabial. Medir anticuerpos específicos puede ser útil para confirmar una infección clínica de herpes, para diagnosticar a personas con infecciones asintomáticas, y a los compañeros sexuales de personas con herpes genital. La sensibilidad para la detección es variable y pueden haber resultados falsos negativos, sobre todo inmediatamente después de una infección primaria. Aun con alta especificidad, falsos positivos pueden ocurrir en pacientes con bajo riesgo de adquirir herpes. En estos casos se recomienda repetir la prueba o usar una prueba confirmatoria distinta.

Tratamiento

Infección neonatal. El tratamiento de elección es aciclovir parenteral. Debe administrarse a todo recién nacido con infección por herpes, independientemente del tipo de manifestaciones clínicas. Neonatos con enfermedad localizada a piel y mucosas tienen el mejor pronóstico de sobrevida y menor morbilidad. Aunque sobrevivan, los neonatos tratados por encefalitis herpética usualmente desarrollan secuelas neurológicas severas. Un tercio de recién nacidos con infección diseminada mueren, aun con tratamiento antiviral. La dosis de aciclovir es 60 mg/kg/día dividida en 3 dosis, por vía intravenosa. La duración del tratamiento es un mínimo de 21 días si la enfermedad es diseminada o involucra el sistema nervioso central, y sólo en casos de infección mucocutánea localizada y cuando se ha descartado completamente la presencia de infección del sistema nervioso u otros órganos, se reduce la duración a 14 días. Suspender el tratamiento puede resultar en recurrencias de lesiones mucocutáneas y del sistema nervioso central. No se ha establecido el manejo óptimo de estas recurrencias, pero se ha evaluado el uso de supresión prolongada o tratamiento intermitente con aciclovir. Los neonatos con lesiones oculares deben recibir además de aciclovir intravenoso, un antiviral tópico, que puede ser trifluridina 1%-2%, iododeoxiuridina 0.1%, o vidarabina 3%.

Infección genital primaria. Se recomienda el tratamiento antiviral ya que, aunque la mayoría de pacientes tienen manifestaciones clínicas leves, muchos desarrollan síntomas severos o persistentes. En adultos, el tratamiento con aciclovir o valaciclovir oral reduce la duración de los síntomas y la excreción viral en herpes genital primario. Si se inicia el aciclovir en los primeros 6 días, la duración de la enfermedad y de la excreción viral es 3 a 5 días mas corta. Valaciclovir y famciclovir no son más efectivos que el aciclovir, pero ofrecen la ventaja de requerir administración menos frecuente. No hay formulaciones pediátricas de valaciclovir o famciclovir. Se recomienda el uso de aciclovir intravenoso en pacientes con infección primaria severa o complicada que requiere hospitalización. El uso de ungüento de aciclovir tópico no es recomendable en una infección genital primaria. El tratamiento tópico o sistémico de una infección primaria no tiene ningún efecto en la frecuencia o la severidad de recurrencias posteriores.

Infección genital recurrente. Es posible administrar antivirales orales episódicamente para mejorar o reducir la duración de las lesiones, o continuamente para suprimir la frecuencia de las recurrencias. Estas opciones de tratamiento deben de ser discutidas con el paciente. Si se inicia aciclovir oral en los primeros 2 días de la enfermedad, la duración se reduce 1 día. En adultos, también puede utilizarse valaciclovir y famciclovir en esta forma, pero no hay información en pediatría. En pacientes inmunocompetentes el aciclovir tópico no tiene efecto. En adultos con ≥ 6 recurrencias al año, la supresión diaria con aciclovir oral es efectiva para reducir la frecuencia de recurrencias sintomáticas. Después de un año de tratamiento diario continuo se debe de discontinuar el aciclovir y si hay recurrencias, considerar el uso de tratamiento supresivo adicional. El aciclovir ha sido seguro al administrarse en adultos por más de 15 años, pero sus efectos a largo plazo se desconocen. También se puede utilizar valaciclovir y famciclovir en adultos. No hay datos suficientes sobre tratamiento de supresión con aciclovir, valaciclovir o famciclovir en niños. No se ha establecido la seguridad de estos antivirales durante el embarazo, pero hasta la fecha, la información disponible no sugiere que exista un mayor riesgo de defectos congénitos en hijos de madres tratadas con aciclovir en el primer trimestre del embarazo en comparación con la población general.

Herpes mucocutáneo (no genital) en pacientes inmunosupresos. Se recomienda el uso de aciclovir intravenoso para el tratamiento y la prevención de herpes mucocutáneo. Se puede utilizar adicionalmente aciclovir tópico para acelerar la resolución de las lesiones. Virus resistente al aciclovir se han aislado en pacientes inmunosupresos que han recibido tratamiento prolongado. En estos casos puede haber progresión de la enfermedad durante el tratamiento, y el tratamiento alternativo es foscarnet sódico.

Herpes mucocutáneo (no genital) en pacientes inmunocompetentes. La información disponible es limitada. Se ha observado un beneficio terapéutico en algunos niños con gingivoestomatitis primaria tratados con aciclovir oral. En adultos con herpes labial el beneficio del aciclovir oral es mínimo. El aciclovir tópico es inefectivo. En un estudio controlado con un numero pequeño de adultos con herpes labial recurrente (≥ 6 episodios en un año), aciclovir profiláctico (400 mg BID) redujo la frecuencia de las recurrencias. Aunque no hay estudios de profilaxis en niños, en casos de recurrencias frecuentes se podría utilizar aciclovir oral (80 mg/kg/día dividido en 3 dosis, máximo 1000 mg/día), y reevaluar la necesidad del tratamiento continuo después de un año.

Infección del sistema nervioso central. La duración del tratamiento es de 21 días con aciclovir

intravenoso. El tratamiento es menos efectivo en adultos que en niños. Pacientes en coma o semicomatosos al iniciar el tratamiento tienen mal pronóstico. En pacientes con parálisis de Bell, considerar aciclovir y prednisona.

Herpes ocular. Debe de ser tratado por un oftalmólogo. Varios medicamentos tópicos como trifluridina 1%-2%, iodoxiuridina 0.1%, y vidarabina 3%, son eficaces para tratar queratitis superficial. Los esteroides tópicos están contraindicados en conjuntivitis herpética; sin embargo los oftalmólogos utilizan corticosteroides junto con tratamiento antiviral sistémico para el tratamiento de infecciones oculares invasivas.

Medidas de control

En el paciente hospitalizado, además de precauciones estándar, se recomienda el uso de precauciones de contacto cuando existen lesiones mucocutáneas. En el recién nacido asintomático de madres con herpes activo se deben utilizar precauciones de contacto, pero el niño puede permanecer con la madre en un cuarto privado. Algunos expertos dicen que no es necesario el uso de precauciones de contacto si estos niños nacieron por cesárea, y las membranas amnióticas estuvieron intactas. Madres con lesiones activas deben educarse sobre la importancia del lavado riguroso de manos antes y después de tocar al neonato. Se debe evitar el contacto del neonato con lesiones infecciosas. En casos de herpes labial o estomatitis, se debe evitar besar al niño y todo contacto de estas lesiones con la piel o mucosas del recién nacido hasta que estas hayan desaparecido. NO esta contraindicada la lactancia materna, siempre y cuando se evite el contacto directo del neonato con las lesiones. En pacientes con infección localizada al sistema nervioso central se recomienda el uso de precauciones estándar.

Prevención de infección neonatal. Durante el embarazo se le debe de preguntar a todas las mujeres embarazadas acerca de signos y síntomas de herpes genital en ellas y en compañeros sexuales. En el momento del parto, se debe de preguntar acerca de signos y síntomas recientes o actuales de herpes genital y hacer un examen físico. Si se encuentran lesiones herpéticas en el canal del parto, se recomienda el parto por cesárea, de preferencia antes de 4-6 horas de la ruptura de membranas amnióticas, para reducir el riesgo de infección neonatal. Muchos expertos recomiendan cesárea aun cuando las membranas se han roto por más de 6 horas. Debe de evitarse el uso de monitores invasivos en el feto. La vía ideal del parto en caso de ruptura de membranas y prematuridad fetal en una madre con lesiones herpéticas activas se desconoce, pero algunos expertos utilizan aciclovir intravenoso a la madre si el trabajo de parto es prolongado. El beneficio y los riesgos de esta intervención se desconocen y esta no es una indicación aprobada.

Cuidado de neonatos de madres con lesiones genitales activas. Diferenciar una infección genital primaria de una recurrencia es muy difícil a menos que haya una historia clara de recurrencias en el pasado. El riesgo de infección en el neonato es bajo (<5%) en casos de infección recurrente. En general, los neonatos asintomáticos de madres con lesiones activas deben de ser observados cuidadosamente para determinar la presencia de cualquier signo de infección, incluyendo lesiones vesiculares en la piel, dificultad respiratoria, convulsiones, o signos de sepsis. Es importante educar a los padres y toda persona que cuida al niño sobre los síntomas de infección por herpes, ya que estos pueden aparecer en cualquier momento en las primeras 4-6 semanas de vida. Después de las primeras 24 horas de vida se recomienda obtener muestras de nasofaringe, orales, rectales, de heces y de orina para cultivo viral. Si se desarrollan síntomas en el recién nacido, o si los cultivos iniciales demuestran la presencia de un virus, debe realizarse una evaluación completa, incluyendo cultivos virales de lesiones cutáneas, conjuntiva, nasofaringe, mucosa oral, heces, recto, orina, sangre y líquido cefalorraquídeo. Este debe ser evaluado con PCR también. Se recomienda el uso de aciclovir intravenoso cuando hay cultivos o PCR positivos, un líquido cefalorraquídeo anormal, o signos y síntomas sugestivos de infección por herpes. El manejo de hijos de madres con lesiones activas nacidos por cesárea es el mismo. Recién nacidos sintomáticos o con lesiones sugestivas de herpes deben recibir una evaluación completa e iniciar inmediatamente tratamiento con aciclovir intravenoso, independientemente de la historia o examen en la madre.

Prevención de transmisión de herpes en lesiones mucocutáneas. Toda persona con lesiones herpéticas en la piel o mucosas debe recibir instrucción acerca del riesgo de transmitir el virus por contacto directo con las lesiones, particularmente a personas inmunodeficientes o con dermatitis atópica extensa. Además de evitar el contacto directo con las lesiones, deben practicar un lavado de manos cuidadoso. No es necesario excluir del trabajo o de la escuela a individuos con herpes labial recurrente, o con lesiones que puedan cubrirse

adecuadamente con vendajes o vestimentas. Únicamente los niños con gingivostomatitis herpética primaria que aun no controlan sus secreciones orales deben de ser excluidos hasta que se resuelva la infección, aunque puede haber excreción y transmisión viral a través de saliva aun sin signos o síntomas obvios de infección.

Lecturas recomendadas

1. Arvin AM. Herpes simplex 1 and 2. En: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL Eds. WB Saunders Co. Philadelphia 2004;1884-1907.
2. American Academy of Pediatrics. Herpes Simples. En: Pickering LK, Ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 2003;344-353.
3. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the central nervous system. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:83-9.
4. Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infections: Diagnosis, treatment, prevention. *Semin Neonatol* 2002;7:283-91.

Varicela-Zoster



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

Varicela es causada por el virus varicela-zoster. En general, se ha considerado como una enfermedad benigna con complicaciones ocasionales. Sin embargo, estas complicaciones pueden ser serias e incluso mortales. En los Estados Unidos de Norte América fallecían cerca de 100 niños a la semana, como producto de la enfermedad, antes de la introducción de la vacuna. El virus es altamente contagioso y la tasa de transmisión en el hogar es de 80 a 90%, siendo los casos secundarios, con frecuencia más severos que los primarios. La persistencia de virus en el organismo puede permitir el desarrollo de zoster meses o años después de la infección primaria.

Etiología

El virus varicela-zoster pertenece a la familia de los herpesvirus. Es un virus ADN. En el núcleo contiene un centro denso de 30 a 50 nm rodeado de una capa protectora o cápside de 95 nm de diámetro.

Manifestaciones

La infección primaria se manifiesta como un exantema muy típico, vesicular (250 a 500 lesiones), generalizado, pruriginoso, con fiebre leve y algunos otros síntomas sistémicos asociados. Esta infección primaria es llamada varicela. La sobre infección bacteriana de las vesículas es la complicación más frecuente en pediatría. Otras posibles complicaciones incluyen encefalitis, ataxia, artritis, trombocitopenia, hepatitis, glomerulonefritis y síndrome de Reye. La incidencia de éste último ha disminuido notablemente con el descenso del consumo de aspirina, sobretudo en varicela e influenza. En los adultos inmunocompetentes, la complicación más frecuente es neumonía.

En pacientes con compromiso inmune, la enfermedad se caracteriza por un curso progresivo con aparición continua de lesiones y neumonía, hepatitis, encefalitis como complicaciones. La fiebre puede persistir alta incluso durante la segunda semana de la enfermedad. Varicela hemorrágica es otra posible complicación. Los niños infectados con VIH pueden

desarrollar un cuadro crónico o recurrente por meses. El uso de esteroides, incluso en cursos intermitentes, es un factor de riesgo para varicela severa o fatal. En especial, cuando dosis altas son dadas durante incubación.

Luego de la infección primaria, el virus entra en un período de latencia en el tejido ganglionar de las raíces dorsales. Su reactivación da lugar al herpes zoster, donde lesiones vesiculares se agrupan alrededor de 1 o más dermatomas sensoriales. El zoster puede producir dolor durante la enfermedad, así como luego de la resolución de la erupción (neuralgia post herpética).

La embriopatía por varicela ocurre cuando la madre se infecta durante el primer trimestre del embarazo o al inicio del segundo (incidencia de 2% con infección antes de las 20 semanas). Entre sus manifestaciones encontramos atrofia de extremidades, cicatrices, lesiones oculares y daño al sistema nervioso central ("síndrome de varicela congénita"). Cuando la infección ocurre luego de las 20 semanas, se puede desarrollar una infección inaparente cuya primera manifestación puede ser zoster temprano en la vida. Los neonatos pueden presentar una varicela fatal cuando la madre desarrolla la enfermedad de 5 días antes a 2 días después del parto. Cuando es más allá de 5 días antes del parto, con un embarazo mayor de las 28 semanas, la severidad de enfermedad en el neonato se ve disminuida por el paso transplacentario de anticuerpos.

Epidemiología

Los humanos constituyen la única fuente de infección, que ocurre cuando el virus entra en contacto con las superficies mucosas del tracto respiratorio o con las conjuntivas. Infecciones a través del aire han sido documentadas. La infección en un miembro del hogar conduce a infección en todos los susceptibles y los casos secundarios pueden ser más severos que el caso índice.

La inmunidad es permanente luego de la infección primaria y la inmunidad celular es la más relevante en la prevención de la reactivación del virus. Tanto la reinfección sintomática como la infección primaria asintomática son inusuales.

Conforme la incidencia de la enfermedad disminuya producto de la vacunación, la proporción de casos de "varicela de penetración" aumentará.

El período de contagio se inicia de uno a dos días antes de la erupción y termina cuando todas las lesiones se encuentran en la fase de costra.

El período de incubación usual es de 14 a 16 días (desde 10 hasta 21 luego del contacto).

Pruebas diagnósticas

El virus puede ser aislado en las vesículas en los primeros días de la enfermedad. Reacción de polimerasa en cadena ha sido también empleada para este fin. IgG positiva es un marcador de inmunidad.

La tinción de Tzanck, de material raspado de la base de las lesiones, puede permitir la demostración de células gigantes multinucleadas. Este hallazgo no es suficientemente sensitivo ni específico de varicela.

Tratamiento

El uso de aciclovir oral debe ser considerado al inicio de la enfermedad, en especial en las primeras 24 horas, donde podría producir un impacto modesto. La replicación del virus se detiene luego de 72 horas del inicio de la erupción, por lo que tratamientos tardíos no obtienen beneficio. Son candidatos para recibir aciclovir aquellas personas con riesgo aumentado de enfermedad severa: mayores de 12 años, individuos que reciben esteroides o salicilatos y, según algunos expertos, los casos secundarios en el hogar. No se recomienda el uso rutinario en la embarazada. En general, los pacientes inmunocomprometidos deben recibir terapia intravenosa.

Valaciclovir y famciclovir han sido aprobados para el tratamiento de zoster sólo en adultos. El primero se convierte en aciclovir y el segundo en penciclovir. Ambos tienen un perfil farmacocinética muy favorable. Foscarnet intravenoso es usado en aquellos casos de cepas resistentes a aciclovir.

El uso de aspirina está contraindicado en niños por el riesgo de síndrome de Reye.

Medidas de control

Niños enfermos y colegio. Tanto los niños con varicela como con zoster pueden regresar al colegio cuando todas las lesiones se encuentran en fase de costra. Los niños con zoster cuyas lesiones pueden ser cubiertas pueden regresar antes.

Personas expuestas. Existen dos intervenciones posibles con expuestos: inmunoglobulina específica varicela zoster (VZIG), 1 dosis hasta 96 horas luego de exposición, o vacuna de varicela (hasta 72 horas luego de exposición –posiblemente hasta 120 horas-). El uso de VZIG tiene indicaciones específicas.

Luego de exposición hospitalaria, los pacientes susceptibles debieran idealmente egresar de la institución o ser puestos en aislamiento. El personal susceptible deberá evitar contacto con pacientes por 8 a 21 días o hasta por 28 días si recibieron VZIG. Se deberá insistir en el uso de la vacuna si no se desarrolla la enfermedad.

No se recomienda el uso de aciclovir profiláctico post exposición.

Inmunización activa. La mayoría de las vacunas de varicela son preparaciones de virus vivo atenuado de la cepa Oka. Se recomienda una dosis por vía subcutánea a partir del año de edad y 2 dosis en mayores de 12 años (separadas por 4 a 8 semanas). La vacuna protege contra enfermedad severa en más del 95% de los casos y contra todas las formas en alrededor del 80%. La enfermedad en vacunados tiende a ser leve. La duración de la inmunidad inducida parece ser muy prolongada (hasta 20 años en el Japón) pero se requerirá de estudios posteriores para determinar la necesidad de dosis adicionales a las ahora recomendadas. Puede ser administrada con otras vacunas pero se requiere de un intervalo mínimo de 28 días entre la vacuna de varicela y la de sarampión, rubéola y paperas si no fueron administradas al mismo tiempo.

En general, es una vacuna segura con reacciones indeseables leves. Tres a 5% de los niños pueden desarrollar una erupción local y un porcentaje similar, una erupción generalizada. La transmisión del virus a contactos, a partir de estas lesiones, es extraordinariamente rara. La mayor parte de erupciones que ocurren en las 2 primeras semanas post vacunación, son debidas a virus salvajes y no al vacunal. La vacuna ha sido asociada a la aparición de herpes zoster, tanto en inmunocompetentes como en inmunocomprometidos, entre los 25 a 722 días luego de su administración.

La vacuna disponible hoy en día en Estados Unidos de Norte América debe mantenerse en congelación, mientras que otras vacunas disponibles en otros sitios, pueden mantenerse refrigeradas.

Entre las contraindicaciones más sobresalientes para la vacuna encontramos: deficiencia de linfocitos T (con la excepción de casos seleccionados de niños con leucemia linfocítica que han estado en remisión por un año y ciertos niños con VIH asintomáticos), altas dosis de esteroides sistémicos, uso reciente de inmunoglobulinas y embarazo. La mujeres post puberales deben evitar embarazo por un mes luego de la administración de vacuna. Se ha sugerido que se evite el uso de salicilatos por 6 semanas luego de la administración de la vacuna. La vacuna debe ser evitada en aquellos individuos que han presentado reacciones anafilácticas a la neomicina.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Varicella-Zoster Infections.
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Pastuszak AL, Levy M, Schick B. Outcome alter maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-5.
3. Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C. Varicella outbreaks alter vaccine licensure: should they make you chicken? *Pediatrics* 1999;104:561-3.
4. Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 1993;92:223-8.

Citomegalovirus



Dra. Verónica Alicia Gómez Hernández
Infectóloga Pediátrica
Departamento de Neonatos
Hospital de Ginecoobstetricia
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Guatemala

Generalidades

El citomegalovirus (CMV), pertenece a la familia de los herpes virus, y como ellos puede cursar con infecciones recurrentes (por reactivación de una infección latente) o reinfecciones con otro serotipo. En general causan infecciones subclínicas, asintomáticas, a excepción de la infección congénita y perinatal, y en pacientes inmunosuprimidos como pacientes con SIDA, postransplantados, etc.

Etiología

El citomegalovirus es un virus ADN de cadena doble, inicialmente se conoció como *virus de las glándulas salivales* o *virus de enfermedad de inclusiones citomegálicas*. Es el virus más grande de la familia de los herpes virus y también es el virus más grande que se conoce que infecta a los humanos. Como los otros herpes virus tiene la habilidad de permanecer latente en el cuerpo luego de la infección primaria. Hay evidencia de CMV latentes en células derivadas del tejido linfoideo, incluyendo granulocitos y monocitos, así también como en neutrófilos polimorfonucleares, células epiteliales de riñón y pulmón. Se conocen cuatro subtipos basados en la variación de la glicoproteína B.

Manifestaciones

Infección primaria postnatal: en niños y adultos inmunocompetentes la enfermedad es usualmente inaparente o asintomática. La presentación clínica cuando aparece es la de un *síndrome mononucleosiforme*, caracterizado por fiebre de 2 a 5 semanas, tos, cefalea, dolor de espalda y extremidades, aumento de ganglios linfáticos, erupción, neumonía, aumento y anormalidad en función hepática. Aparecen linfocitos atípicos en el frote periférico. Menos comúnmente, puede también presentarse con meningoencefalitis, miocarditis, trombocitopenia y anemia hemolítica.

Se han descrito casos de Guillian Barré asociados CMV.

Infección en pacientes inmunocomprometidos: especialmente se ha descrito en pacientes post-transplantados, presentándose con linfadenopatías, hepatitis, neumonías, gastritis, colitis, artralgias, artritis, encefalopatías, leucopenia y retinitis.

Los pacientes con coinfección de HIV y CMV y conteos bajos de CD4 están a riesgo grande de desarrollar infección severa por CMV. De hecho el CMV es el virus oportunista más común entre este tipo de pacientes, causándoles la característica lesión retiniana como parches de algodón con áreas hemorrágicas.

Infección fetal y perinatal: la infección congénita es el resultado de la transmisión transplacentaria de CMV, la cual puede ocurrir tanto como consecuencia de infección materna primaria o recurrente. Hay diseminación hematogena de los leucocitos infectados a través de la placenta, infectando así la placenta y células amnióticas, las que son deglutidas por el feto. El virus se replica en orofaringe y con la subsiguiente diseminación a la circulación fetal. Más del 85% de estos niños tendrán infección asintomática al nacer, sin embargo de éstos hasta el 15% pueden llegar a desarrollar alteraciones como hipoacusia sensorial, alteraciones motoras, retraso mental, corioretinitis, y alteraciones dentales. El niño sintomático al nacer puede presentar, hepatoesplenomegalia, púrpura, microcefalia con calcificaciones cerebrales *periventriculares*, retraso del crecimiento intrauterino, defectos dentales, convulsiones, hipo o hipertonia muscular, corioretinitis, microftalmos, cataratas, necrosis de la retina, estrabismo y/o atrofia óptica, neumonitis intersticial, hidrops no inmunológico, anemia hemolítica y linfopenia. También se ha visto asociado a malformaciones cardiovasculares, gastrointestinales (atresia de vías biliares, hepatitis), músculo esqueléticas e hipospadia. La mortalidad oscila entre 20-

30% pero el índice de morbilidad es muy alto.

También se ha descrito la enfermedad perinatal en la que el niño se infecta durante el parto con secreciones maternas, por leche materna, gotas de saliva de adultos a su cuidado o transfusiones de sangre. La mayoría hacen una infección asintomática pero sobretodo los prematuros pueden presentarse con infecciones graves y aún mortales sobre todo a causa de neumonitis.

Epidemiología

La epidemiología depende de las condiciones socioeconómicas de la población a analizarse. En condiciones de pobreza y hacinamiento, la infección se adquiere tempranamente en la vida, por lo que en poblaciones socioeconómicas pobres el 80% de los adultos tendrán serologías positivas, en clases socioeconómicas medias y altas esta cifra disminuye al 40-60%. Los adultos en contacto con niños pequeños y guarderías, tienen más probabilidades de ser seropositivos.

El CMV puede transmitirse de la madre al feto por vía transplacentaria, durante el trabajo de parto por exposición a secreciones cervicales/vaginales y en el posparto a través de la lactancia, o contacto horizontal madre-hijo. La infección entre los niños es a través de fomites y gotas de flush de saliva. Los adolescentes y adultos se infectan por vía sexual. También puede adquirirse a través de transfusiones sanguíneas. Es interesante mencionar que el virus puede eliminarse por orina mas de 5 años y hallarse en nasofaringe durante 2-4 años. La incidencia de infección congénita de 1977-1977 basada en 19 estudios es de 0.15 a 2%. Los datos indican que la inmunidad preexistente en la madre no mitiga significativamente el pronóstico de la infección congénita, pero si la transmisión de virus de la madre al niño es menor en las recurrencias (1%) que en las primoinfecciones (30-40%).

Pruebas diagnósticas

Detección viral: para diagnóstico de infección perinatal debe hacerse cultivos virales en las primeras 3 semanas de vida para que tengan validez, estos deberán de hacerse de saliva u orina. También puede hacerse detección de antígeno temprano por inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales (DEAFF) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Serología: pueden usarse la detección de IgM pero deben interpretarse con discreción por los falsos positivos y negativos que tiene la prueba. Quizá de mayor utilidad sea la detección de IgE específica para CMV donde exista el recurso.

Tratamiento

Tres drogas antivirales han probado ser útiles tratando la enfermedad de órganos blanco por CMV, y son: ganciclovir, foscarnet y cidofovir. Otra droga recientemente aprobada para inyección intravitreal para el tratamiento de la retinitis por CMV es Fomivirsén. No hay evidencia que el uso de ganciclovir en infección perinatal mejore el pronóstico neurológico y auditivo de los niños, por lo que hasta que hayan nuevas evidencias el uso de ganciclovir deberá reservarse para casos individuales en recién nacidos con sepsis diseminada por CMV, recordando que éste no sólo puede producir supresión de medula ósea, sino también toxicidad gonadal.

Lecturas Recomendadas

1. Center for Disease Control. Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases: CMV. *MMWR* 1998;47(RR-1):28-48.
2. Crumpaker Clyde: Cytomegalovirus. En: Mandell GL, Douglas Jr, Benett JE. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 5th ed. New York Churchill Livingstone 2000; 2474 - 2489
3. American Academy of Pediatrics: Cytomegalovirus. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000:547-559.
4. Gaytant M, Steegers E, Semmerkrot B, et al. Congenital Cytomegalovirus infection. Review of the epidemiology an outcome. *Ob and Gyn survey* 2000;57.
5. Stagno S: Cytomegalovirus. En: Remington & Klein *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*. 5th ed. Philadelphia WB Saunders 2001; 643-681.

Virus de Epstein-Barr (Mononucleosis)



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

El virus de Epstein-Barr fue descrito en 1964 por Epstein, Achong y Barr, en células cultivadas de linfoma de Burkitt, utilizando microscopía electrónica. Cuatro años más tarde se demostró que el virus era el agente etiológico de mononucleosis infecciosa, su manifestación mejor conocida. Los principales componentes de esta enfermedad son fatiga, decaimiento, disfagia, fiebre y adenopatía generalizada. Fue descrita inicialmente como "fiebre glandular". Su nombre actual hace referencia a la linfocitosis mononuclear, con presencia de linfocitos atípicos, que se observa durante la enfermedad. Otros organismos pueden producir un "síndrome similar a mononucleosis" (en inglés, "mononucleosis-like syndrome").

Etiología

El virus de Epstein-Barr es un herpesvirus B-linfotrófico. El genoma se encuentra dentro de la nucleocápside, que a su vez se encuentra dentro de una cubierta viral. Antes de que el virus entre a la célula B, la principal glicoproteína de la cubierta, gp350, se une al receptor viral, la molécula CD21, en la superficie de la célula B. Otros factores adicionales son importantes para la infección. Las moléculas clase II de los complejos de histocompatibilidad sirven como cofactor para la infección. Los pacientes con agamaglobulinemia ligada al cromosoma X, carecen de células B maduras y sus células no pueden ser infectadas *in vitro* o *in vivo*. Infección de células B *in vitro* resulta en una infección latente, con inmortalización del virus.

Manifestaciones

El cuadro típico de mononucleosis incluye: fiebre, linfadenopatía, faringitis con exudado, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica. Una erupción puede ocurrir y es más común en los pacientes tratados con ampicilina u otras penicilinas. El espectro de la enfermedad es variable y va desde infección asintomática hasta fatal. Se han reportado complicaciones a nivel de sistema nervioso, tales como encefalitis, meningitis y síndrome de Guillain-Barré. Una serie de complicaciones raras han sido descritas: ruptura esplénica, miocarditis, orquitis, anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis y síndrome hemofagocítico. Pacientes con deficiencias en su inmunidad celular pueden presentar infección fatal diseminada o linfomas de células B.

El virus puede producir varios tipos de patologías, entre ellas, linfomas de células B, carcinoma nasofaríngeo (más en el sudeste asiático), linfoma de Burkitt (más en África central), desórdenes linfoproliferativos post trasplante (sobre todo luego de trasplante de hígado y corazón) y síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Éste último ocurre en personas con un defecto genético recesivo heredado de la madre e incluye la aparición de mononucleosis temprano en la vida en niños, linfomas con compromiso del SNC e hipogamaglobulinemia profunda.

Se considera que el virus puede contribuir a la patogénesis de leiomiomas y leiomiomas en pacientes con SIDA.

El síndrome de fatiga crónica no está claramente relacionado al VEB. Estos pacientes pueden tener pruebas serológicas anormales tanto para éste como para otros virus.

Epidemiología

Los humanos son la única fuente de infección y se requiere contacto estrecho para su transmisión. Transfusiones sanguíneas pueden servir ocasionalmente de vehículo. No es claro el papel de fomites para su adquisición aunque se sabe que el VEB se mantiene viable en saliva por varias horas fuera del organismo. El virus puede ser eliminado por meses

por el tracto respiratorio y la portación asintomática es común. No se conoce el período de comunicabilidad dado, en parte, a que la excreción intermitente puede ocurrir de por vida. El período estimado de incubación es de 30 a 50 días.

Pruebas diagnósticas

El aislamiento del virus no es posible en la mayoría de laboratorios. De allí que el diagnóstico descansa normalmente en pruebas serológicas. Los anticuerpos heterófilos son principalmente de tipo IgM, aparecen durante la segunda semana de la enfermedad y desaparecen en un período de 6 meses. Identifican cerca del 90% de los casos en adultos y niños mayores, pero son típicamente negativos en menores de 4 años. La asociación de anticuerpos positivos con el hallazgo de más del 10% de linfocitos atípicos se considera diagnóstica. El aumento de los linfocitos atípicos también ocurre durante la 2ª. semana de la enfermedad.

Pruebas más específicas están disponibles en laboratorios de diagnóstico virológico. Para diagnosticar infección reciente, la pruebas más confiables serían: IgM anti-antígeno de la cápside viral (VCA por sus siglas en inglés) y anticuerpos contra el "antígeno temprano". Dado que los anticuerpos contra el antígeno nuclear (EBNA por sus siglas en inglés) se positiviza luego de semanas o meses del inicio, su presencia excluye infección primaria. Estas pruebas son particularmente útiles en los pacientes con anticuerpos heterófilos negativos. Este grupo debe ser examinado también para otros agentes, especialmente para citomegalovirus.

Tratamiento

Se ha recomendado el uso de esteroides en pacientes con las siguientes complicaciones: obstrucción de la vía aérea por inflamación amigdalina, esplenomegalia masiva, miocarditis, anemia hemolítica y síndrome hemofagocítico. En niños se utiliza prednisona a 1 mg/kg/día, máximo 20 mg, por 7 días con disminución posterior. El aciclovir y otros antivirales no han demostrado beneficios. Antibióticos, sobretodo amoxicilina y ampicilina, no deben emplearse. Los deportes de contacto deben ser evitados hasta que el bazo no sea palpable.

Medidas de control

Pacientes con historia reciente de VEB no deben donar sangre.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Epstein-Barr Virus Infections (Infectious Mononucleosis).
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultures lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;1:702-3.
3. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *NEJM* 2000;343:481-92.

Molusco contagioso



Dr. Jaime A. Tschen
Profesor Asociado
Universidades de Texas en Houston y Baylor College of Medicine
Departamentos de Dermatología.
Estados Unidos de Norte América

Generalidades

El molusco contagioso es una enfermedad viral de la piel y mucosas causada por un virus del genero Mulcipox. Fue descrita por Bateman en 1817. En 1841 Henderson y Paterson describieron las inclusiones intracitoplásmicas que llevan sus nombres.

Etiología

Existen dos subtipos del virus del molusco contagioso: MCV I y MCVII, son virus exclusivos del humano de la familia Poxviridae. Se replican únicamente en keratinocitos humanos, aunque se han reportado dos casos en animales, uno en un chimpancé y otro en un caballo.

Manifestaciones

Cualquier superficie mucocutánea puede ser afectada. Lugares preferidos son las axilas, pliegues antecubitales y poplíteos así como el área crural. Autoinoculación en la boca y conjuntivas es común.

Las lesiones, usualmente entre 10 y 20, son pápulas pequeñas umbilicadas con superficie lisa y perlada, en contraste con las lesiones necróticas causadas por otros virus de la familia de los poxvirus.

Las lesiones frecuentemente muestran signos de autoinoculación (reacción de Koebner). Pacientes inmunosuprimidos muestran numerosas lesiones especialmente en la cara.

Epidemiología

La infección ocurre en todas partes del mundo pero es más prevalente en regiones tropicales. Preferentemente afecta a niños, adultos sexualmente activos y personas inmunosuprimidas. La incidencia se ha incrementado desde los años sesenta como una enfermedad de transmisión sexual. Ambos tipos del virus ocurren en áreas genitales y no genitales aunque un mismo paciente generalmente tiene sólo un tipo del virus. En un estudio se demostró que los pacientes menores de 15 años tenían sólo el tipo I. El tipo II es prevalente en los pacientes inmunosuprimidos. Algunos autores reconocen variantes del tipo II y los reconocen como tipo II y IV.

En los Estados Unidos, aproximadamente el 5% o menos de los niños padecen de la infección y se relaciona con el frecuente uso de piscinas.

La transmisión es por contacto directo, aunque indirectamente se han reportado a través de toallas, tatuajes, y baños de vapor.

El virus produce una hiperplasia e hipertrofia de los keratinocitos y las partículas virales se encuentran en todas las capas epidérmicas aunque se encuentran en grandes cantidades en las capas de Malpighi y la granulosa. Las partículas virales están en un saco intracelular rico en colágeno y lípidos que los hace imperceptibles al sistema inmune. El saco se rompe y descarga las partículas en un cráter en el centro de la lesión.

Pacientes con dermatitis atópica pueden desarrollar una infección diseminada. Infrecuentemente se produce una dermatitis alrededor de las lesiones de tipo eczematosa. La resolución de las lesiones se asume que es debida a una reacción inmunológica.

Pruebas diagnósticas

Las características clínicas hacen generalmente innecesario la confirmación por citología o por biopsia (por curetaje o rasurado). Ambas técnicas demuestran las inclusiones intracitoplásmicas con el núcleo de la célula estrechado en la periferia.

El virus también se puede demostrar por hibridización in situ, inmunohistoquímica, microscopía electrónica y PCR. El virus no es cultivable.

Tratamiento

Ya que las lesiones generalmente ocurren en niños, desaparecen solas y no dejan secuelas, el tratamiento no es usualmente requerido. En adultos la destrucción por medios físicos como curetaje, nitrógeno líquido, o exprimiendo las lesiones después de abrir el centro con una aguja, suele ser efectivo. Químicos como la solución de yodo, irritantes como la cantaridina o inmunomoduladores como el imiquimod se han usado con resultados satisfactorios. En pacientes inmunosuprimidos el tratamiento de la infección, como ocurre en otras patologías, llega a ser un verdadero reto.

Medidas de control

El cuidado de la piel en pacientes propensos a esta infección y el tratamiento temprano evitará que las lesiones se diseminen y se contagien otras personas expuestas. Tal es el caso de los pacientes con dermatitis atópica y pacientes inmunosuprimidos.

- Lecturas recomendadas
1. Groves RW: Poxviruses
En: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU, ed. *Cutaneous medicine and surgery*. WB Saunders Co, 1996:1098-1099.
 2. Tyring SK: Poxviruses
En: Tyring SK, Yen-Moore A, ed. *Mucocutaneous manifestations of viral diseases*. Marcel Dekker, Inc. 2002:59-65.
 3. Skinner Jr RB. Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S221-224.

Virus ARN



Polio



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

La poliomielitis es causada por un enterovirus altamente infeccioso cuyo único huésped conocido es el humano. Hay 3 subtipos de virus de polio (tipos 1 a 3), siendo el tipo 1 el responsable de la mayoría de las epidemias antes de la vacunación. El virus se disemina usualmente por contacto con individuos infectados por la ruta fecal-oral, aunque la transmisión boca a boca también es posible. La enfermedad afecta en forma típica a niños muy pequeños, de tal manera que el 80 a 90% de los casos ocurre en niños menores de 3 años de edad. La enfermedad es muy contagiosa. Al momento de que un caso es reconocido en una familia, todos los familiares seronegativos han sido probablemente infectados, dada la rápida diseminación del virus.

Etiología

Los virus polio son enterovirus y consisten en 3 serotipos: 1, 2, y 3. Pertenecen a la familia *Picornaviridae*. Otros miembros de la misma familia (virus Coxsackie y Echo) pueden ocasionalmente producir una enfermedad similar menos severa. Todos los miembros de la familia comparten propiedades morfológicas, estructurales y moleculares similares. El poliovirus es pequeño (29 nanómetros de diámetro), posee un genoma ARN rodeado de una cápside icosaédrica que contiene 32 subunidades estructurales. La cápside facilita la adherencia de la partícula viral a las células susceptibles y protege al ARN viral de la digestión por endonucleasas. Dado que el virus no contiene lípidos, es resistente a la acción de solventes como el éter. Es estable en condiciones ácidas y tolera temperaturas menores a 50°C. Estas características favorecen su transmisión en agua, leche no pasteurizada y otros alimentos.

Manifestaciones

La mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves, con fiebre baja y disfagia en el 4 a 8% de los infectados. Un 1 a 5% de esos casos leves (enfermedad menor), desarrolla meningitis aséptica, con o sin parestesias, pocos días después de que pasaron las manifestaciones iniciales. La parálisis flácida aguda asimétrica con arreflexia ocurre en el 0.1 al 2% de las infecciones. Dos terceras partes de estos pacientes presentarán enfermedad paralítica

residual. Compromiso de pares craneales y de músculos respiratorios puede presentarse. El líquido cefalorraquídeo muestra cambios típicos de meningitis viral con pleocitosis leve y predominancia de linfocitos.

El síndrome post polio ocurre 30 a 40 años después, en adultos que presentaron polio parálitica en la niñez. Se caracteriza por un inicio lento de dolor muscular y exacerbación de la debilidad.

Epidemiología

En 1988, la Asamblea Mundial de Salud resolvió erradicar la poliomielitis globalmente. Desde entonces, la implementación de las estrategias de erradicación redujeron el número de países con polio endémico de 125 en 1988 a 6 en el 2003. Sin embargo en el 2003, en un hecho sin precedentes, 10 países reportaron casos de polio importado: 8 en África central y del oeste, 1 en África del sur (Botswana) y 1 en el Este Medio (Libano). La cobertura con 3 dosis de polio varía según las diferentes regiones, desde el 56% en la región africana hasta 93% en la región europea. El mundo se encuentra, hoy en día, a las puertas de encontrarse libre de polio.

El último caso de poliovirus salvaje en el continente americano se detectó en Perú en 1991 y la región recibió su certificación de erradicación en 1994. Brotes de parálisis flácida asociada a vacuna han ocurrido en el continente, lo que subraya la necesidad de mantener una cobertura elevada con la vacuna.

La región del pacífico occidental recibió su certificación en el año 2000.

El último caso de polio por virus salvaje en los Estados Unidos de Norte América, adquirido dentro de ese país, ocurrió en 1979. El último caso importado ocurrió en 1993. De 1980 a 1996, se reportaba un promedio de 8 casos anuales asociados a virus vacunal. A partir de 1997 los casos disminuyeron conforme se implementó el uso de la vacuna inactivada y desaparecieron para el final del siglo pasado.

Los virus de polio infectan sólo humanos y la diseminación ocurre por vía fecal o respiratoria. Aunque la infección es más común en niños pequeños, el riesgo de enfermedad parálitica aumenta con la edad.

La comunicabilidad está relacionada con los períodos de eliminación del virus. Éste está presente en tracto respiratorio, y en altas concentraciones en heces, poco tiempo antes y poco tiempo después del inicio de la enfermedad clínica. Persiste en la faringe por aproximadamente siete días y es excretado en heces por varias semanas. Aunque como se indicó la eliminación de virus es alta por un período breve, el paciente es potencialmente contagioso mientras la excreción en heces persista. La eliminación del virus vacunal ocurre por un período de tiempo similar al virus salvaje, aunque excreción por más de 2 meses ha sido reportada. Pacientes inmunocomprometidos puede eliminar virus por períodos de más de 10 años.

El período de incubación para polio asintomática o leve es de 3 a 6 días. Para el inicio de parálisis es de 7 a 21 días.

Pruebas diagnósticas

El virus puede ser recuperado y cultivado de faringe, heces, orina y, rara vez, de líquido cefalorraquídeo. Las mejores posibilidades de recuperación las ofrecen las muestras de heces. Dos o más muestras deben ser obtenidas en un período de 24 horas, lo más temprano en el curso de la enfermedad, idealmente en los primeros 14 días del inicio de los síntomas. Los virus aislados deben ser analizados para diferenciar cepas salvajes de vacunales. Las pruebas serológicas pueden ser difíciles de interpretar. Sin embargo, se aconseja tomar muestras de suero en la fase aguda y en la de convalecencia.

Tratamiento

De soporte.

Medidas de control

Vacunas. Existen 2 tipos de vacuna de polio: la inactivada parenteral y la de virus vivo oral. La vacuna oral contiene poliovirus 1, 2 y 3 atenuados y producidos en células de riñón de mono o en cultivos celulares. Luego de 3 dosis produce inmunidad probablemente de por vida con un alto nivel de inmunidad intestinal, lo que explica su eficacia para detener la circulación de virus salvaje. El riesgo de enfermedad parálitica asociada a la vacuna es de cerca de 1 caso por 2.4 millones de dosis, siendo mayor el riesgo luego de la 1ª. dosis (1 en 750,000). Es la vacuna de elección para la erradicación global de la enfermedad y

se recomienda principalmente en sitios con circulación continua o reciente del virus, en la mayoría de países en vías de desarrollo por el alto costo de la inactivada y en lugares donde las pobres condiciones sanitarias requieren de buena inmunidad intestinal. Puede ser muy útil en el control de brotes de polio paralítica. No debe ser usada en inmunodeficientes o en sus contactos. Si es administrada accidentalmente a un contacto en el hogar de un inmunodeficiente, el contacto entre ambos debe ser minimizado por 4 a 6 semanas. Lactancia materna y diarrea leve no son una contraindicación.

La vacuna inactivada contiene los 3 tipos de poliovirus reproducidos en células Vero e inactivados en formaldehído. La potencia de la actual es mayor que la de las primeras formulaciones. Ha estado disponible sola y en combinación con varias vacunas. La inmunidad de mucosas es menor que con las vacunas orales. Luego de exposición a virus salvaje, los niños excretan poliovirus en heces pero no en la orofaringe. Tres dosis producen inmunidad cercana al 100%. No produce efectos adversos serios pero reacciones de hipersensibilidad son posibles (puede contener trazas de estreptomina, neomicina y polimixina B). Se recomienda usualmente en 4 dosis.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Poliovirus Infections. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. CDC. Progress toward global eradication of poliomyelitis, January 2003-April 2004. *MMWR* 2004;53:532-5.
3. Sonies BC, Dalakas MC. Dysphagia in patients with the post-polio syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1162-7.
4. Wright PF, Karzon DT. Minimizing the risks associated with the prevention of poliomyelitis. *N Engl J Med* 1995;332:529-30.

Enterovirus diferentes de polio

Dra. Flor M. Muñoz
Assistant Professor of Pediatrics,
Molecular Virology and Microbiology
Baylor College of Medicine, Houston, TX

Generalidades

Los enterovirus no polio tienen en común la habilidad de habitar en el tracto gastrointestinal y causar enfermedad en el humano con manifestaciones variadas, en forma esporádica o epidémica.

La mayoría de infecciones son leves, incluso asintomáticas y autolimitadas, pero pueden resultar en enfermedad severa y fatal.

Etiología

Virus ARN no encapsulados que incluyen 23 coxsakievirus grupo A (tipos A1-A24, excepto tipo A23, el cual ha sido reclasificado como echovirus 9), 6 coxsakievirus grupo B (tipos B1-B6), 28 echovirus (tipos 1-33, excepto tipos 8, 10, 22, y 28), y 5 enterovirus (tipos 68-71 y 73).

Los enterovirus son capaces de permanecer estables en condiciones de pH ácido (3-5) por varias horas, lo cual favorece su adherencia a receptores en el tracto gastrointestinal. El humano es el único reservorio de los enterovirus.

Manifestaciones

Los enterovirus no-polio causan un sin número de infecciones importantes y frecuentes en los niños. La manifestación más común es una enfermedad febril no específica que, en el lactante, puede confundirse con sepsis bacteriana.

Los recién nacidos que no tienen la protección de anticuerpos maternos tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad severa con un alto índice de mortalidad. Manifestaciones clínicas comunes incluyen:

1. Sistema respiratorio: catarro común, faringitis, herpangina, estomatitis, neumonía y pleurodinia.
2. Piel: erupciones exantemáticas, enfermedad mano-pie-boca.
3. Sistema nervioso: meningitis aséptica, encefalitis, parálisis.
4. Sistema gastrointestinal: vómitos, diarrea, dolor abdominal, hepatitis, pancreatitis.
5. Ojos: conjuntivitis y conjuntivitis hemorrágica aguda.
6. Corazón: miocarditis, pericarditis.
7. Enfermedad multisistémica en neonatos.

Éstas pueden ser causadas por diferentes tipos de enterovirus, pero también existen asociaciones específicas entre ciertos tipos de enterovirus y síndromes de enfermedad. Entre éstos se incluye la asociación entre coxsakievirus A16 y enterovirus 71 con el síndrome de mano-pie-boca; coxsakievirus A24 y enterovirus 70 con conjuntivitis hemorrágica aguda; enterovirus 71 con encefalitis del tallo cerebral y parálisis similar a polio; echovirus 9 con meningitis y exantema con petequias; y los coxsakievirus B1 a B5 con pleurodinia y miopericarditis.

Los pacientes inmunocomprometidos por deficiencias del sistema humoral pueden desarrollar infecciones persistentes del sistema nervioso central y/o un síndrome similar a dermatomiositis que puede durar por varios meses.

Epidemiología

Las infecciones por enterovirus son muy comunes. Se transmiten por contacto con secreciones respiratorias, por vía fecal-oral, y de la madre al recién nacido en el periodo perinatal. También puede ocurrir infección por contacto con agua contaminada.

Los enterovirus son capaces de sobrevivir en superficies ambientales por períodos suficientemente largos para permitir la transmisión por fomites. Las infecciones y la tasa de ataque son más altas en niños pequeños, particularmente en regiones tropicales y en situaciones de higiene inadecuada. En climas templados, las infecciones por enterovirus ocurren usualmente en el verano y al principio del otoño, pero estas variaciones estacionales no se observan en regiones tropicales.

La excreción fecal del virus ocurre durante varias semanas después del inicio de la enfermedad, mientras que la excreción a través del sistema respiratorio dura menos de una semana. Puede haber excreción del virus aun cuando no hay síntomas de enfermedad. El periodo de incubación usual es de 3 a 6 días, con excepción de los casos de conjuntivitis hemorrágica aguda, en donde el periodo de incubación es de 24 a 72 horas. La distribución de tipos específicos de enterovirus varía en distintas áreas geográficas, y el brote de epidemias de síndromes clínicos característicos es frecuentemente la única indicación de la presencia del virus en una población. La prevalencia de algunos serotipos puede fluctuar en forma cíclica, mientras que otros permanecen presentes en forma endémica.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas de elección son cultivos virales y reacción de polimerasa en cadena (PCR). Los especímenes con alto contenido viral son secreciones de garganta, heces y recto, pero es recomendable obtener muestras de todo sitio de infección, incluyendo líquido cefalorraquídeo. Es posible aislar enterovirus en sangre y orina durante el periodo febril agudo de la enfermedad y, raramente, en biopsias de tejidos. Es importante enviar los especímenes al laboratorio conservados a 4°C. Congelar y descongelar repetidamente y dejar secar los especímenes afecta la viabilidad del virus.

En pacientes gravemente enfermos, aislar un enterovirus de cualquier espécimen se considera suficiente para considerarlo como causa de la enfermedad, sin embargo, aislar un enterovirus únicamente de una muestra de heces es menos específico que aislarlo de otros sitios, puesto que puede haber excreción prolongada en las heces hasta 6-12 semanas después de una infección aguda.

La mayoría de líneas celulares para cultivo permiten aislar echovirus, coxsackievirus grupo B, y algunos coxsackievirus grupo A. Sin embargo para algunos tipos de coxsackievirus del grupo A es necesario inocular la muestra en ratones lactantes de laboratorio.

La prueba de reacción de polimerasa en cadena (PCR) detecta la presencia de una porción conservada de RNA en la mayoría de los enterovirus, y es más sensible que el cultivo, principalmente en muestras de líquido cefalorraquídeo. El PCR se introdujo en laboratorios clínicos recientemente. También hay PCR específico para ciertos tipos de enterovirus, pero estas pruebas usualmente se encuentran disponibles únicamente en laboratorios de investigación. El diagnóstico serológico requiere medir anticuerpos en muestras de sangre obtenidas al inicio de la enfermedad y cuatro semanas después. Se confirma infección por enterovirus cuando hay un aumento del título de anticuerpos neutralizantes específicos. No se recomienda utilizar serología para el diagnóstico de infección por enterovirus a menos que se busque un serotipo específico en casos de brotes epidémicos.

Tratamiento

No existe terapia antiviral específica. En pacientes inmunosupresos con meningoencefalitis crónica por enterovirus puede ser útil administrar inmunoglobulina intravenosa (IGIV) con altos niveles de anticuerpos en contra de enterovirus. También se ha utilizado IGIV en neonatos con infecciones graves por enterovirus, pero no se ha demostrado su eficacia para esta indicación. Debido a la variabilidad en las concentraciones de anticuerpos contra enterovirus en distintas preparaciones de IGIV, es importante consultar con la compañía farmacéutica para obtener esta información. Algunos agentes antivirales se encuentran en fases de experimentación pre-clínica o clínica, pero aun no están aprobados para uso general.

Medidas de control

Se debe de prestar atención especial en el lavado de manos, particularmente después del cambio de pañales. Además de precauciones estándar, se deben de utilizar precauciones de contacto para lactantes y niños pequeños durante toda su hospitalización.

Lecturas recomendadas

1. Melnick JL. Poliovirus and other enteroviruses. En: *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control* Evans AS, Kaslow RA, Eds. Plenum Medical; New York, 1997;583-663.
2. Cherry JD. Enterovirus and parechovirus. En: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL Eds. WB Saunders Co. Philadelphia, 2004;1984-1988.

Sarampión



Dr. Ricardo A. Blanco, MPH, Dr. PH.
Facultad de Medicina
Universidad Francisco Marroquín, Guatemala.

Generalidades

El sarampión es una enfermedad aguda contagiosa, causada por un virus RNA con un solo serotipo. Esta enfermedad se reconoce desde hace aproximadamente 2000 años, pero su naturaleza infecciosa sólo se reconoció hace unos 150 años. En 1846, un médico llamado Panum estudió una epidemia de sarampión en las islas Feroe y observó que la enfermedad era contagiosa, que tenía un período de incubación de dos semanas y que la infección parecía proporcionar inmunidad por sí misma.

En 1954 se produjo un avance mayor en la comprensión del sarampión, cuando dos médicos muy conocidos, los doctores Enders y Peebles, informaron su éxito en la propagación del

virus salvaje del sarampión en células renales humanas. Su éxito llevó al desarrollo de la vacuna con virus vivos, la cual salió al mercado de Estados Unidos en 1963.

Etiología

El virus del sarampión (VS) pertenece al género de los *Morbillivirus*, que agrupa a los virus del moquillo canino, virus de la peste bovina, virus de los pequeños rumiantes, morbillivirus de los fócidos, y al morbillivirus de los delfines. Este género pertenece a la familia de los *Paramixoviridae*, que son virus RNA de una sola cadena de polaridad negativa (complementaria a los RNA mensajeros) que forma una nucleocápside helicoidal recubierta de membrana de origen celular.

El genoma de los virus salvajes del sarampión es una molécula de RNA de 15.984 nucleótidos, codificada por las proteínas estructurales: N (nucleocápside), P (fosfoproteína), L (polimerasa), M (matriz), H (hemaglutinina) y F (de fusión) que se incorporan a las partículas víricas, y otras no estructurales V y C que se encuentran solamente en las células infectadas.

Manifestaciones

El periodo de incubación es generalmente de 8 a 12 días desde la exposición hasta el apareamiento de los síntomas. En estudios de familias, el intervalo promedio entre la aparición de la erupción en el caso fuente y los casos subsecuentes, es de 14 días, con un intervalo de 7 a 18 días. Los pacientes transmiten la enfermedad de uno a dos días antes de la aparición de los síntomas (3 a 5 días antes de la erupción), hasta 4 días después del apareamiento de la erupción.

El cuadro se inicia como un catarro bronquial con ronquera, trastornos en la emisión de sonidos, tos y expectoración húmeda. La temperatura, a comienzos de la enfermedad es baja, pero en pocas horas puede llegar a los 39°C ó 40°C. La secreción es tipo muco purulenta la que al ponerse en contacto con la piel la irrita, produciendo párpados y labios hinchados, ojos pegados y conjuntivitis. Hasta en un 80% de los casos aparece un exantema característico (manchas de Koplik), que son pequeños puntos blancos de 1-2 mm de diámetro rodeados de eritema en la cara interna de las mejillas, a la altura del 2º molar, el cual desaparece al 3er día de haber brotado el exantema.

El exantema consiste en manchas maculoeritematosas, que se inician detrás de las orejas, se extienden a la frente y cara, posteriormente continúan en dirección cefalocaudal. Las manchas se borran con la presión, son irregulares y muy características. La erupción palidece al tercer día y se torna de color pardo y luego tienden a descamar. La fiebre y el malestar general descienden a los 2 ó 3 días después que brotó el exantema, presentándose una mejoría general.

Uno de cada 10 casos de sarampión presentan infección del oído, uno en 20 se complica con neumonía y uno en 1000 presenta encefalitis y 1 a 2 en 1000 van a morir por esta enfermedad. La panencefalitis esclerosante subaguda es una rara complicación del sarampión que aparece hasta 10 años después de la enfermedad y que tiende a desaparecer con los programas de vacunación.

Epidemiología

Sarampión aún es la principal causa prevenible de mortalidad en todo el mundo. La vigilancia por casos en donde la enfermedad ha sido erradicada o grandemente disminuida, es necesaria para prevenir una nueva emergencia de la misma. Para tal propósito se debe contar con apoyo epidemiológico y de laboratorio para confirmar los casos si fuera necesario, principalmente para identificar los genotipos del virus.

El trabajo conjunto del laboratorio de sarampión dentro de la Oficina Panamericana de la Salud, con la Unidad de Virus de Sarampión del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos ha mejorado la capacidad y calidad de vigilancia del sarampión en Las Américas y El Caribe.

Los únicos hospederos naturales del virus del sarampión son los humanos y los primates. La enfermedad es transmitida por contacto directo por secreciones respiratorias de infectados y más raramente por diseminación aérea. En áreas templadas la incidencia pico de la infección ocurre al final del invierno y en la primavera. En la época previa a la vacuna, el sarampión era una enfermedad epidémica con ciclos bianuales en el área urbana. La mayoría de los casos ocurren en niños de edad pre-escolar y escolar temprana, y muy pocas personas son susceptibles a los 20 años de edad. El programa de inmunización en niños en los Estados Unidos ha producido una reducción mayor del 99% en la incidencia

reportada de la enfermedad desde que se inició la vacuna en el año 1963. De 1989 a 1991, la incidencia de sarampión en los Estados Unidos aumentó debido a la baja inmunización en niños pre-escolares, especialmente en áreas urbanas. Desde 1992, la incidencia es baja (<1000 casos por año). Todavía hay casos debido a la importación del virus de países en vías de desarrollo. En Estados Unidos se considera un caso importado de otro país, si la erupción principia dentro de 18 días después de haber entrado al país y no se puede localizar un contacto transmisor local.

Pruebas diagnósticas

La infección del virus del sarampión puede ser diagnosticada por una prueba serológica midiendo inmunoglobulina IgM específica, y por pruebas pareadas de anticuerpos específicos IgG medidos dentro de los 4 días del apareamiento del exantema y en el período de convalecencia (2 a 4 semanas después). También se puede aislar el virus en muestras de orina, sangre o secreciones nasofaríngeas. El Laboratorio de Salud Pública de los Estados Unidos o el CDC en Atlanta puede procesar estas muestras sin costo alguno. Sin embargo lo más práctico y lo más fácil es la prueba de IgM específica contra sarampión. Esta prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad.

Tratamiento

No hay tratamiento antiviral específico contra el virus del sarampión. *In vitro*, el virus del sarampión es susceptible a ribavirina, la cual se ha usado por vía endovenosa y en aerosol para tratar niños severamente enfermos y con inmunodepresión. Sin embargo no hay estudios clínicos controlados que avalen este tratamiento y no está aprobado por la Oficina de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración de vitamina A todo niño con sarampión que vive en comunidades en donde la mortalidad relacionada con sarampión es de 1% o más. El tratamiento con vitamina A a niños con sarampión de países en desarrollo se ha asociado con una disminución en la morbilidad y mortalidad. Por esta razón, suplementación con vitamina A se debe considerar en las siguientes circunstancias: 1. Pacientes de 6 meses a dos años de edad hospitalizados por sarampión y sus complicaciones (Ej. croup, neumonía, diarrea). Hay muy poca documentación acerca de la seguridad y necesidad de suplementación con vitamina A en niños menores de 6 meses. 2. Pacientes mayores de 6 meses de edad, que tienen alguno de los siguientes factores de riesgo: inmunodeficiencia, evidencia clínica de deficiencia de vitamina A, mala absorción intestinal, y desnutrición moderada o severa. La vitamina se administra en una sola dosis así: 100,000 UI en niños de 6 meses a 1 año de edad y 200,000 UI en niños mayores de un año de edad. La dosis debe repetirse a las 24 horas y a las 4 semanas en niños que presentan evidencia oftalmológica de deficiencia de vitamina A.

Medidas de control

Cuidado de personas expuestas.

Vacunación: exposición al sarampión no es contraindicación de vacunación. Información disponible sugiere que la vacuna de virus vivos, si se administra dentro de las 72 horas de la exposición, puede dar protección en algunos casos. La vacunación es la medida de elección para controlar la enfermedad en escuelas y centros de atención de niños.

Uso de IG: Se puede dar inmunoglobulina para prevenir o modificar la enfermedad en personas susceptibles dentro de los 6 días de exposición. La dosis usual recomendada es 0.25 mL/kg de peso por vía intramuscular, especialmente para niños menores de un año de edad, embarazadas y pacientes inmunocomprometidos (en quienes puede subirse la dosis a 0.5 mL/kg). Inmunoglobulina no está indicada en contactos que hayan recibido una dosis de la vacuna a los 12 meses de edad o mayores, a menos que estén inmunocomprometidos. Niños menores de 5 meses generalmente tienen protección parcial o total por anticuerpos maternos, sin embargo si la madre desarrolla sarampión deberán recibir IG.

Vacunación contra sarampión

La vacuna actualmente utilizada es de virus vivos atenuados, preparada en cultivos celulares de embrión de pollo. La vacuna está disponible en forma monovalente (sólo sarampión) y asociada a otras vacunas, contra rubéola y parotiditis (SPR-MMR). Anticuerpos contra sarampión se alcanzan en un 95% de niños vacunados a los 12 meses de edad y un 98% cuando se vacunan a los 15 meses de edad. Recientemente Isik et al. en un estudio con 116 niños de Estambul Turquía, determinaron seroconversión en niños vacunados antes de los 12 meses de edad de 77.6%, tasa que subió a un 82% cuando fueron revacunados a los

15 meses. En países en vías de desarrollo, la vacuna puede administrarse entre los 6 y 9 meses, pero debe revacunarse a los 15 meses para obtener protección máxima. La vacuna puede administrarse a niños con enfermedades leves con o sin fiebre, tales como infecciones respiratorias. La fiebre por sí misma no es contraindicación para vacunación, sin embargo, si es manifestación de una enfermedad más seria, debe posponerse. La vacuna de virus vivos está contraindicada en mujeres embarazadas y en pacientes inmunocomprometidos. El riesgo de anafilaxia debida a la vacuna es muy bajo. En un análisis de casi ocho millones de dosis de vacunas, se identificaron sólo 5 casos de anafilaxia relacionada con vacunas (riesgo de 0.65 casos/millón de dosis), y sólo un caso estuvo relacionado con vacuna de sarampión-rubéola-parotiditis en forma aislada.

Lecturas recomendadas

1. Rota JS, Heath JL, Rota PA, King GE, Celma ML, Carabaña R, Fernández-Muñoz R, Brown D, Jin L and Bellini WJ. Molecular Epidemiology of Measles Virus: Identification of pathways of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis* 1998;173:32-37.
2. Paunio M, Peltola H, Valle M, Davidkin I, Virtanen m. and Heinonen O.P, Explosive school-based measles outbreak: Intense exposure has resulted in high risk, even among revaccinees. *Am J Epidemiol* 1998;148:1103-1110.
3. Damien B, Huiss S, Schneider F and Muller CP. Estimated susceptibility to asymptomatic secondary immune response against measles in late convalescent and vaccinated persons. *J Med Virol* 1998;56:85-90.
4. Isik N, Ulzel N, Gokcay G, et al. Seroconversion after measles at nine and fifteen months of age. *Pediatr Infect Dis. J.* 2003;22:691-5.
5. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.

Rubéola



Dra. Ana Ceballos

Pediatra Infectóloga

Dra. Gabriela Graña

Pediatra

Dr. Marcelo Tregnaghi

Pediatra

Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados

Córdoba. Argentina.

Generalidades

La rubéola es una infección viral exantemática aguda típica de la infancia que adquiere importancia en el adulto por el riesgo de complicaciones durante el embarazo.

Etiología

El virus de la rubéola fue aislado por primera vez en 1962 por Parkman y Weller.

Es un virus RNA perteneciente al género Rubivirus, la familia Togaviridae.

El virus se disemina a través de secreciones respiratorias, de personas infectadas, entrando en contacto con la nasofaringe donde presumiblemente se replica, alcanzando posteriormente los ganglios linfáticos regionales.

A los cinco o siete días post exposición ocurre la viremia con diseminación generalizada del virus. La infección fetal por vía transplacentaria ocurre en este periodo. El daño fetal se produce por destrucción celular así como también por detención del proceso mitótico.

Manifestaciones

Rubéola Adquirida

El periodo de incubación de la rubéola es de 14 días con un rango de 12 a 23 días.

En general es una enfermedad leve que se caracteriza por la presencia de un exantema discreto, máculopapular y eritematoso. En los niños el exantema es generalmente la primera manifestación y los pródromos son raros. En los adultos existen frecuentemente 1 – 5 días de pródromos con febrícula, decaimiento, linfadenopatía y síntomas del aparato respiratorio superior que preceden al exantema.

El exantema de la rubéola comienza en la cara y luego progresa en sentido céfalo caudal. La duración es variable de 1 – 5 días y ocasionalmente puede ser pruriginoso.

La linfadenopatía se presenta en 45 – 60 % de los casos con compromiso de los ganglios postauriculares, cervicales posteriores y suboccipitales. Es ligeramente dolorosa y puede durar de 5 – 8 días.

En ocasiones se observan poliartalgia y poliartritis transitorias en los niños, estas manifestaciones, sin embargo, son comunes en los adolescentes y los adultos, en especial en las mujeres.

Complicaciones

Las complicaciones son infrecuentes, y ocurren en mayor proporción en adultos.

- Artritis o artralgiás pueden ocurrir en el 70% de las mujeres adultas pero es raro en niños y adultos hombres. Se localizan frecuentemente en dedos de las manos, rodillas, y muñeca (síndrome del túnel carpiano).

Aparecen 1 – 6 días de comenzado el exantema y pueden durar hasta un mes.

- Encefalitis ocurre en 1 cada 5000 casos y es más frecuente en adultos que en niños.

Mortalidad del 20–50 %.

- Manifestaciones hemorrágicas ocurren en 1 cada 3000 casos y son más frecuentes en niños que en adultos. Se deben a trombocitopenia y daño vascular que es probablemente mediado por inmunocomplejos. La púrpura trombocitopénica es la manifestación más común.

También pueden ocurrir sangrados gastrointestinales, cerebrales o intrarrenales. Estas complicaciones pueden durar de días a meses pero la mayoría de los pacientes se recuperan.

- Otras complicaciones son: orquitis, neuritis y excepcionalmente un síndrome tardío de panencefalitis progresiva.

Síndrome de Rubéola Congénita (SRC)

El principal objetivo del programa nacional de inmunizaciones es la prevención del SRC.

Debe tenerse en cuenta que, para que la vacunación masiva resulte una medida eficaz en la prevención del SRC, se requiere una cobertura mayor al 90%.

Hay riesgo de SRC cuando la viremia materna ocurre luego de los 12 días de la última menstruación (cerca del momento de la implantación) hasta las 20 semanas de gestación. Luego de este periodo, la infección fetal da como resultado, la mayoría de las veces, recién nacidos asintomáticos.

El SRC puede comprometer varios órganos y sistemas.

La más común y frecuentemente aislada manifestación de SRC es la sordera neurosensorial generalmente bilateral, especialmente si éste se produjo después del cuarto mes de gestación.

Defectos oculares que incluyen cataratas, glaucoma, retinopatía y microftalmía.

Malformaciones cardíacas como el ductus arterioso permeable (la más frecuente), generalmente asociado a estenosis de arteria pulmonar o estenosis de válvula pulmonar. Menos frecuentemente se observan defectos del septo aurícula-ventricular, miocarditis y pericarditis.

Anormalidades neurológicas que incluyen microcefalia y retardo mental.

Otras alteraciones que pueden ocurrir comprenden lesiones óseas, esplenomegalia, hepatitis y trombocitopenia con púrpura.

Algunas manifestaciones de SRC pueden aparecer tardíamente después de 2 – 4 años.

Diabetes mellitus puede ocurrir en la infancia tardía de niños con SRC, también se ha observado ésto con la aparición de un cuadro de encefalopatía progresiva que recuerda a la panencefalitis esclerosante subaguda.

Pruebas diagnósticas

Muchas enfermedades exantemáticas pueden imitar a rubéola y más del 50 % de las infecciones por virus de rubéola pueden ser subclínicas. El virus puede detectarse en las secreciones nasofaríngeas desde cuatro días antes de comenzar el exantema y hasta dos

semanas después.

Aunque el aislamiento del virus es diagnóstico de rubéola, el cultivo viral no se realiza en cualquier laboratorio por lo que este método no se utiliza en forma rutinaria.

El diagnóstico se realiza mediante serología, utilizando muestras de sueros apareadas para detectar un incremento de cuatro veces en los títulos de los anticuerpos en la fase aguda y convalescente, o bien detectando la IgM anti-rubéola.

Se han observado falsos positivos de IgM anti-rubéola en personas con infección por parvovirus, con anticuerpos heterófilos para infección por Epstein-Barr o con factor reumatoideo positivo.

La prueba de ELISA es sensible, ampliamente disponible y relativamente fácil de realizar. Se puede modificar para medir anticuerpos IgM.

La inhibición de la hemoaglutinación también es una técnica sensible y simple de realizar y puede ser usada tanto como para pesquisa como para diagnóstico.

En el último caso se necesitan muestras apareadas de sueros en los períodos de fase aguda y de convalecencia.

Esta prueba también puede ser modificada para detectar IgM específica y así indicar una infección reciente.

Ensayo de inmunofluorescencia es rápida y sensible, comercialmente disponible tanto para IgG como IgM.

La infección congénita se puede diagnosticar por biopsia placentaria a las doce semanas, demostrando antígenos mediante anticuerpos monoclonales y detección de ARN por hibridación. Se puede también realizar el diagnóstico de infección congénita detectando la presencia de IgM específica en sangre fetal. Ésta puede no estar presente hasta la semana veintidós de gestación.

Tratamiento

El tratamiento es de soporte. La artritis y artralgia responden a aspirina. La trombocitopenia severa en presencia de hemorragias puede beneficiarse con transfusiones de plaquetas.

Medidas de control

Debe aislarse a todos los pacientes hospitalizados con sospecha de rubéola, congénita o postnatal, quienes deberán estar al cuidado únicamente de personal con serología positiva para rubéola.

Los niños con rubéola congénita eliminan virus durante un año o más después de su nacimiento.

En caso de una infección postnatal se deben considerar infectantes hasta el séptimo día posterior al comienzo del exantema y se debe evitar el contacto con mujeres en edad fértil.

Vacuna anti-rubeólica

La vacuna anti-rubéola a virus atenuados se prepara en la actualidad en cultivos de células diploides humanas.

Desde enero de 1979, se utiliza la cepa RA 27/3 que reemplazó a las cepas que se utilizaban previamente. El virus es atenuado mediante 25-30 pasajes en cultivos tisulares.

La vacuna se produce como monovalente o combinada con sarampión y parotiditis.

Eficacia e inmunogenicidad

La vacuna de rubéola RA 27/3 es segura y más inmunogénica que las previamente usadas. Aproximadamente el 95 % de las personas susceptibles que reciben una única dosis de vacuna después de los doce meses de vida desarrollarán anticuerpos protectores contra la infección con títulos más bajos que los que provoca la infección natural.

Más del 90 % de los individuos vacunados tienen protección contra la rubéola clínica y la viremia durante al menos 15 años.

Varios estudios indican que pueden ocurrir reinfección virémica entre individuos vacunados que presentan bajos títulos de anticuerpos. La frecuencia y consecuencias de este fenómeno son desconocidas. Se han detectados casos aislados de SRC entre neonatos nacidos de madres con evidencia serológica de inmunidad antes del embarazo.

Indicaciones, vía y dosis

Se deben aplicar dos dosis de vacuna anti-rubeólica, combinada con sarampión y paperas, separados al menos por cuatro semanas.

La vacuna anti-rubeólica debe ser aplicada luego del primer año de vida con una segunda dosis administrada rutinariamente entre los 4 – 6 años.

Todos los niños mayores así como también las mujeres en edad fértil no previamente inmunizadas deben recibir al menos una dosis de vacuna combinada.

Estrategias para eliminar rubéola y SRC.

El diagnóstico exacto y la notificación del SRC y de las complicaciones de la vacuna son sumamente importantes para la evaluación del control de esta patología.

La eliminación de SRC requiere de las siguientes intervenciones:

- 1) Alcanzar y mantener altos niveles de inmunización.
- 2) Vigilancia epidemiológica activa de rubéola y SRC.
- 3) Control de brotes cuando ellos ocurran.

Existen dos estrategias posibles para lograr erradicar el SRC:

a) Control de la rubéola con intento de erradicación (estrategia ampliada)

Mediante la vacunación de todos los niños (varones y mujeres) desde los doce a quince meses de vida. De esta manera se previenen los casos en la comunidad y por ende la posibilidad de que las mujeres embarazadas susceptibles adquieran la enfermedad y se produzcan casos de rubéola congénita.

Hay que considerar que un grupo de niños queda sin vacunar, que otro grupo (escaso pero significativo) aunque sea vacunado no aumenta sus anticuerpos y por último, que es posible que la inmunidad conseguida con la vacuna, en un medio con muy pocos casos de rubéola, disminuya hasta niveles que no sean protectores. Todos estos grupos conforman un conjunto de susceptibles que aumentan el riesgo justamente en las edades fértiles de la mujer.

En Estados Unidos, pese a la intensidad de la campaña de erradicación llevada a cabo, en los últimos años se han producido brotes en colegios secundarios y en universidades y al mismo tiempo no sólo no ha disminuido el porcentaje de mujeres adultas susceptibles a la rubéola, sino que en algunos estados ha aumentado del 15% al 20%.

b) Control de casos de rubéola congénita (estrategia selectiva)

El segundo esquema de inmunización anti-rubeólica consiste en vacunar a mujeres adolescentes y en el postparto inmediato. Se lo utiliza en varios países europeos y, de ser aplicado en forma total, podría controlar la rubéola congénita sin modificar el número de casos de rubéola. Por el momento el esquema no ha demostrado ser exitoso, debido a la dificultad para obtener una cobertura total de la población de mujeres adolescentes.

En el mundo, aquellos países que tienen un programa de prevención de rubéola han adoptado estrategias mixtas, es decir, vacunar a las mujeres adolescentes en su edad fértil o en el postparto inmediato, indicar selectivamente vacuna anti-rubeólica (personal femenino en edad fértil de hospital, escuelas, guarderías, jardines de infantes, etc.), e incorporar la vacuna anti-rubeólica (generalmente como triple viral) al esquema nacional del país.

Reacciones adversas a la vacuna

La vacuna de rubéola es muy segura por lo que la mayoría de los eventos adversos reportados, después de la vacunación con triple viral, son atribuidos al componente sarampión. Del 5 al 15% de los niños susceptibles que reciben la vacuna desarrollan fiebre 5 a 12 días después de la vacunación. Se ha comunicado dolor articular habitualmente en las pequeñas articulaciones periféricas, en alrededor del 0.5 % de los niños. Las artralgiyas y artritis transitorias tienden a ser mas frecuentes en las mujeres post púberes susceptibles y se presentan en alrededor del 25 al 10 %.

El compromiso articular en general comienza 3 semanas después de la vacunación, puede persistir durante 1 día a 3 semanas y raramente recurre.

Datos provenientes de diferentes estudios usando la vacuna RA 27/3 no han encontrado evidencia que sustente una asociación entre la vacuna y artritis crónica.

Un estudio entre 958 mujeres de 15 a 39 años, seronegativas no vacunadas, no encontró asociación entre vacuna de rubéola y el desarrollo de síntomas articulares recurrentes, neuropatía o colagenopatías.

Precauciones y contraindicaciones

-Embarazo: no debe utilizarse la vacuna anti-rubeólica en mujeres embarazadas.

Se estima que el riesgo teórico de enfermedad congénita es del 1.6 %.

No esta indicado suspender el embarazo si se vacunó por error a una mujer embarazada, ya que el riesgo de producir SRC es extremadamente bajo.

No se requieren pruebas serológicas sistemáticas de las mujeres post púberes antes de la inmunización.

La vacunación de los niños susceptibles cuyas madres u otras mujeres de la familia están embarazadas no acarrea ningún riesgo.

La mayoría de las personas vacunadas eliminan pequeñas cantidades de virus en forma intermitente desde la faringe 7 a 28 días después de la vacunación, pero no se ha descubierto ninguna evidencia de transmisión del virus de la vacuna.

-Enfermedad febril: los niños con enfermedades menores, tales como una infección del

tracto respiratorio superior, con o sin fiebre, pueden ser vacunados. Sin embargo si otras manifestaciones sugieren una enfermedad más grave, el niño no debe recibir la vacuna hasta que se recupere.

-Administración de inmunoglobulinas o productos derivados de la sangre: la vacuna debe administrarse dos semanas antes o bien debe ser diferida tres meses si se planea aplicar inmunoglobulinas ya que los anticuerpos pasivos administrados pueden interferir con la respuesta a la vacuna.

La administración de inmunoglobulina anti Rh no interfiere con la respuesta inmunológica, sin embargo se recomienda controlar la respuesta inmune 6 – 8 semanas después de la vacunación.

-Alteraciones inmunológicas: los pacientes con enfermedades por inmunodeficiencia, los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores (Ej. pacientes con leucemia, linfoma o un proceso maligno generalizado), con grandes dosis sistémicas de corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos o radiación, no deben recibir la vacuna anti-rubeólica elaborada con virus vivos.

La vacuna de rubéola puede administrarse en pacientes VIH positivo asintomáticos o sintomáticos que no estén gravemente comprometidos.

Lecturas recomendadas

1. CDC. Measles, mumps, and rubella - vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998;47(RR-8): 1-57.
2. CDC. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome *MMWR* 2001;50(RR-12): 1-30.
3. CDC. Revised ACIP recommendations for avoiding pregnancy after receiving rubella-containing vaccine. *MMWR* 2001;50:1117.
4. American Academy of Pediatrics: Rubella. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.

Parotiditis



Ana Ceballos

Pediatra infectóloga

Gabriela Graña

Pediatra

Marcelo Tregnaghi

Pediatra

Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados

Córdoba. Argentina

Generalidades

La parotiditis es una enfermedad viral aguda que produce tumefacción inflamatoria de las glándulas salivales, principalmente la parótida, aunque también pueden participar las restantes glándulas salivales, especialmente las submaxilares y con menor frecuencia las sublinguales. El virus puede invadir otras glándulas, como páncreas, testículos, ovarios y también el SNC. Es una enfermedad de la infancia, pero el virus de la parotiditis puede afectar a los adultos, entre los cuales las complicaciones como meningitis y orquitis son más frecuentes.

Conocida en la antigüedad, fue descrita por Hipócrates en el Siglo V a.C; en 1934, Jonson y

Goodpasture demuestran que puede ser transmitida de humanos infectados a monos, y que la parotiditis es causada por un agente filtrable que se encuentra en la saliva. Este agente luego es identificado como un virus.

Etiología

El virus de la parotiditis es miembro del género *Paramyxovirus*, de la familia *Paramyxoviridae*; al mismo grupo pertenecen los virus parainfluenza y Newcastle, los cuales producen anticuerpos que pueden dar reacciones cruzadas con el virus de la parotiditis. Es un virus esférico, de un tamaño medio de 200nm; tiene dos componentes, la nucleocápside (antígeno S), que es una estructura tubular helicoidal formada por una molécula lineal continua de ARN, y la envoltura, donde están ancladas glucoproteínas como hemoaglutininas y neuraminidasa. El antígeno V está asociado con esta membrana. Los anticuerpos contra el antígeno V se producen tardíamente en la infección, mientras los anticuerpos contra el antígeno S son detectables en estadios tempranos. Se conoce un solo serotipo de este virus.

El virus es estable a 4°C durante varios días, a -65°C durante meses a años; es rápidamente inactivado por agentes químicos, calor y luz ultravioleta.

El humano es el reservorio natural del virus; la transmisión se produce por la diseminación de gotitas del tracto respiratorio superior y por contacto directo con la saliva de una persona infectada; requiere para su transmisión contacto más íntimo que los virus del sarampión y varicela. El virus se replica en nasofaringe y ganglios linfáticos regionales; 12 a 25 días después de la exposición ocurre la viremia, que dura de 3 a 5 días. Durante la viremia el virus se disemina a múltiples tejidos, incluyendo glándulas salivales, ovario, testículos, páncreas y meninges.

Manifestaciones

El periodo de incubación de la parotiditis es de 16 a 18 días, con un rango de 2 a 4 semanas. Se presenta en forma aguda, con síntomas prodrómicos no específicos: fiebre leve, anorexia, mialgias, malestar general y cefaleas, seguidos en un día por la manifestación clínica más común, la parotiditis, que ocurre en 30-40% de las personas infectadas. La tumefacción parotídea puede ser unilateral (25% de los casos) o bilateral, produce dolor, que se agudiza con la masticación y los alimentos ácidos, alcanza su máxima intensidad al segundo o tercer día de la enfermedad, con su característica de borrar el ángulo del maxilar inferior; el conducto de Stenon se observa eritematoso y edematoso. En uno a tres días, otras glándulas salivales se ven afectadas en el 10% de los casos, pero ello es raro como única manifestación de la enfermedad. Además de los signos locales, la parotiditis está acompañada de fiebre (que puede llegar a 40°C) cefaleas, dolor abdominal y malestar general.

Después de una semana aproximadamente, la fiebre, el dolor y la tumefacción disminuyen rápidamente y, al menos que ocurra una complicación, la enfermedad se resuelve completamente.

Un 15 a 20% de las infecciones por el virus son asintomáticas; en algunos estudios hasta un 40-50% de las infecciones se han asociado con síntomas inespecíficos o respiratorios; la enfermedad respiratoria baja puede presentarse en pre-escolares, mientras que la infección inaparente es más frecuente en adultos.

La contagiosidad es similar a la de la influenza y rubéola, pero menor que la de la varicela y sarampión. El periodo de contagio se considera que se extiende desde 3 días antes hasta el 4° día de enfermedad activa; sin embargo el virus ha sido aislado de saliva 7 días previos a inicio de los síntomas hasta 9 días después del comienzo de la parotiditis.

La orquitis es la complicación más común en los varones postpuberales y muy rara en la infancia; hasta un 50% de los varones pueden padecerla. Puede aparecer antes, durante o después de la tumefacción parotídea y aun sin ella. La tumefacción testicular es de comienzo brusco, con dolor, náuseas, vómitos y fiebre, cede en una semana, aunque la hipersensibilidad testicular puede persistir por semanas. En el 50% de los casos puede dejar una atrofia testicular leve, pero raramente produce esterilidad.

La ooforitis puede presentarse en el 5% de las mujeres postpuberales; no hay relación con la producción de esterilidad.

La pancreatitis es una complicación infrecuente que puede presentarse entre el 2 a 5 % de los casos; puede ocurrir sin tumefacción parotídea. Produce hiperglucemia transitoria y reversible; a pesar de haberse reportado casos de asociación con diabetes mellitus, no se ha demostrado una relación de certeza entre ambas patologías.

La sordera sensorineural adquirida permanente es provocada por la parotiditis con una incidencia aproximada de 5 por cada 100.000 casos reportados; es unilateral en el 80 %

de los casos.

El compromiso del SNC es la manifestación extrasalival más frecuente, en la forma de meningitis aséptica. La pleocitosis asintomática del LCR (> 5 leucocitos/mm³) se presenta en un 50 a 60% de los pacientes, mientras que la meningitis sintomática es reportada hasta en un 15% de los casos. Esta complicación es más frecuente en adultos que en niños, ocurre más frecuentemente en varones que en mujeres (3:1). La encefalitis sin signos de meningitis es reportada en 0.02%-0.3% de los casos; aunque su mortalidad es baja (1.4%), secuelas permanentes como la sordera ocurren en el 25% de los casos.

Otras complicaciones menos frecuentes incluyen: artralgia, artritis, nefritis y alteraciones del ECG compatibles con miocarditis.

Datos publicados señalan que la parotiditis en el primer trimestre del embarazo puede producir aborto, pero no se ha demostrado un aumento en la tasa de prematuridad o recién nacido de bajo peso en relación con la enfermedad.

Epidemiología

La enfermedad es endémica en todo el mundo, con una incidencia anual de 0.1 a 1%, aunque en ciertas poblaciones puede llegar al 6%. Los brotes epidémicos en los países que no tienen incorporada la vacuna a su calendario ocurren cada 2 a 5 años. En climas cálidos es endémica durante todo el año, en los templados la mayor incidencia es a fines de invierno y primavera.

Su único reservorio es el hombre; las personas asintomáticas o con enfermedad atípica pueden transmitir el virus, pero no se conoce que exista el estado de portador.

Diagnóstico

Definición de caso: caso clínico de parotiditis es una tumefacción uni o bilateral de la parótida o glándulas salivales, de comienzo agudo, que persiste más de 2 días, sin otra causa aparente.

El virus puede ser aislado de saliva (sobre todo recogida alrededor del conducto de Stenon), de LCR y de orina; las muestras deben ser recolectadas dentro de los primeros 5 días de enfermedad.

Serología: la serología es el método más común para el diagnóstico de parotiditis. La reacción de fijación de complemento (FC) e inhibición de la hemoaglutinación (HA) son poco sensibles, sus resultados pueden no ser confiables y pueden dar reacciones cruzadas con otros *Paramyxovirus*. La técnica de enzoinmunoanálisis (EIA) para la detección de IgM e IgG es más sensible. La determinación de IgM permite el diagnóstico mediante el análisis de una única muestra de suero y no suelen existir reacciones cruzadas con otros *Paramyxovirus*. Los anticuerpos IgM son detectables en los primeros días de la enfermedad y alcanzan su máximo nivel alrededor de una semana del comienzo. La determinación de IgG requiere dos muestras, separadas por varias semanas; en la 2a. muestra (convalecencia) debe haber un significativo aumento de los anticuerpos, comparados con la 1a. (aguda).

Una prueba indirecta es la elevación de la amilasa sérica en presencia de parotiditis o pancreatitis.

Tratamiento

No tiene tratamiento recomendado. Sólo medidas de sostén.

Medidas de control

Los niños con parotiditis deben ser excluidos de la escuela hasta que desaparezca la tumefacción parotídea o hasta no más de 9 días del comienzo del primer síntoma de enfermedad.

No es útil la inmunoglobulina humana como profilaxis post-exposición. La vacunación a contactos susceptibles no evita casos secundarios, sin embargo todos los susceptibles de un establecimiento escolar pueden ser vacunados, para prevenir casos terciarios y abortar un brote.

Vacunas: todas las vacunas comercializadas son a virus vivos atenuados. En el año 2002, 118 países o territorios utilizaban la vacuna en su calendario, en combinación con sarampión y rubéola. La utilización de vacunas efectivas y mantener altas coberturas ($>90\%$) puede reducir la incidencia de la enfermedad.

La cepa vacunal Jeryl Lynn es la más utilizada actualmente. La cepa Urabe fue suprimida de los preparados vacunales en 1992, debido a la alta frecuencia de reacciones adversas. Otras cepas utilizadas son la Leningrado, Zagreb y la Rubini.

La tasa de seroconversión es del 97-98 % y la eficacia en prevención de parotiditis oscila entre el 71 al 96%. El 75% de los niños vacunados con vacuna triple viral que contiene la cepa Jeryl Lynn permanecen positivos después de 10 años; el 86% de los vacunados con una segunda dosis a los 6 años son positivos a los 4 años de la vacunación.

Algunos niños tardan más de 4 semanas desde la administración de la vacuna en desarrollar títulos protectores, lo que le resta resultados para ser utilizada como profilaxis post-exposición.

Reacciones adversas: son leves y raras. Puede ocurrir fiebre moderada y se ha reportado meningitis aséptica en 0.1-100/100000 vacunados, dependiendo de la cepa utilizada; esta meningitis aséptica resuelve espontáneamente en menos de una semana, sin dejar secuelas.

Contraindicaciones: no debe ser administrada a individuos inmunocomprometidos, embarazadas y pacientes con antecedentes de alergia a la neomicina y gelatina.

Lecturas recomendadas

1. Mumps En: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 2003:115-123
2. Stephen G Baum-Nathan Littman: Mumps virus En: Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2000:1776-1781
3. Parotiditis En: *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. Sociedad Argentina de Pediatría, 2000:438-443
4. American Academy of Pediatrics: Mumps En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Red Book* 2000:405-408.
5. Mumps vaccine En: *Vaccines, Immunization and Biologicals*. WHO.2002

Influenza



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

La gripe es una enfermedad que causa morbilidad y mortalidad importantes en varones, mujeres y niños en todo el mundo. En climas templados, las epidemias ocurren cada año en el invierno, y en climas tropicales suelen ocurrir después de cambios de clima. Durante las epidemias, la gripe representa una amenaza seria para niños muy pequeños y personas de mayor edad.

La composición antigénica del virus se encuentra en constante cambio e impide una inmunidad de por vida. Un cambio mayor en la composición podría producir una pandemia mundial. La experiencia ha mostrado que una nueva cepa de influenza A tiene el potencial para diseminarse en todo el mundo en 5 meses. Durante el siglo 20 ocurrieron 3 pandemias, incluyendo la que en 1918 provocó 20 millones de muertes.

Etiología

Los virus de influenza pertenecen a la familia de los ortomixovirus. Existen tres tipos antigénicos (A, B y C), de los cuales los tipos A y B producen la enfermedad epidémica. Los virus de influenza A son subclasificados en base a dos antígenos en su superficie: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Existen 3 subtipos de hemaglutinina (H1, H2 y H3) y 2 de neuraminidasa (N1 y N2). La variación antigénica es un hecho frecuente con los virus influenza tipo A, ocurre con menos frecuencia en los virus tipo B y no se ha asociado con el tipo C. Pueden ocurrir 2 tipos de variación antigénica: deriva antigénica y cambios antigénicos. La deriva antigénica ocurre frecuentemente en los virus influenza A y B. Son cambios menores

en la estructura de las espigas de HA y NA. Como consecuencia de mutaciones al azar en los genes que codifican HA o menos comúnmente NA, existen pequeñas alteraciones en la estructura de las espigas. Debido a que los anticuerpos contra la nueva variante no están presentes en la mayoría de la población, la transmisión de persona a persona de la nueva variante se verá facilitada. Los cambios antigénicos se considera que ocurren sólo en los virus influenza A. Constituyen cambios mayores en la estructura de los antígenos de superficie que, en realidad producen subtipos completamente nuevos de virus a los cuales la población tiene poca inmunidad o ninguna. Los cambios antigénicos se considera que ocurren mediante un proceso conocido como 'grupaje de genes' en donde un nuevo virus se origina a partir de virus influenza humano y animal. Si 2 subtipos diferentes de virus influenza A, uno humano y uno animal infectan simultáneamente la misma célula huésped, un nuevo virus híbrido pudiera producirse durante la replicación. El nuevo virus contendría una combinación de genes de ambos virus y podría codificar antígenos de superficie que los anticuerpos existentes no reconocen en la población humana. Las personas de todas las edades podrían ser susceptibles a él y pudiera desarrollarse un brote mundial, una pandemia.

Manifestaciones

El período de incubación de la gripe varía de 24 horas a 4–5 días. Los primeros síntomas mostrados son por lo general cefalea, escalofríos y una tos seca, seguidos de fiebre alta (38–41°C), mialgia, malestar y anorexia. Los síntomas más frecuentes también incluyen rinorrea, disfagia y epifora. La fiebre comienza a bajar 2 ó 3 días después y se resuelve al sexto día. Cuando la fiebre disminuye, los síntomas respiratorios como rinorrea y tos se vuelven más intensos y la tos se vuelve productiva. Esta fase puede durar 1 ó 2 semanas. Los individuos pueden permanecer en etapa contagiosa hasta 8 días después de contraer la infección. Niños pequeños pueden presentar sintomatología compatible con sepsis. Croup, bronquiolitis y neumonía son también manifestaciones. La miositis aguda se caracteriza por dolor muscular, en especial a nivel de los gemelos, y por incapacidad para la marcha varios días luego de la enfermedad. Esta complicación, al igual que el síndrome de Reye, se han asociado sobre todo al virus de influenza B.

Epidemiología

La enfermedad se transmite persona a persona a través de secreciones orofaríngeas o a través de objetos contaminados con las mismas. Los pacientes son más infectantes durante las primeras 24 horas de la enfermedad y persisten infectantes durante el período sintomático. La eliminación del virus puede ser mayor en niños pequeños y en inmunodeficientes.

Durante los brotes, los niños en edad escolar son los más afectados y son ellos quienes diseminan la enfermedad en sus familias. Las tasas de ataque dependerán, en parte, del nivel de inmunidad que se tenga para la cepa o cepas circulantes. Los brotes alcanzan su pico en las 2 primeras semanas del inicio y duran de 4 a 8 semanas. Si circulan 2 o 3 cepas diferentes, la temporada de la enfermedad puede ser muy prolongada con varios picos de actividad. Las tasas de ataque en niños sanos se estima entre 10 y 40%, con posibilidades de complicaciones respiratorias (neumonía, croup y bronquiolitis) entre 1 y 25%.

Son factores de riesgo para hospitalización y complicaciones, las cardiopatías congénitas, la enfermedad renal crónica, cáncer, hemoglobinopatías, diabetes, asma y otros.

Pruebas diagnósticas

El material para cultivos y pruebas rápidas debe ser obtenido en las primeras 72 horas de la enfermedad. Las muestras nasofaríngeas por hisopado o aspirado deben ser colocadas en medio de transporte apropiado para su inoculación posterior. El virus puede ser aislado de 2 a 6 días luego de la inoculación. Las pruebas de diagnóstico rápido tienen una sensibilidad (45-90%) y una especificidad (60-95%) variables. Un aumento de 4 veces en los títulos de anticuerpos puede ser de utilidad, aunque rara vez sería útil en el manejo del paciente.

Tratamiento

Tanto amantadina como rimantadina son utilizadas para el tratamiento de influenza A en el adulto. De éstas, sólo amantadina está aprobada en niños. Sin embargo, ambas drogas parecen disminuir la severidad de influenza A en niños cuando se administran en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas. Ninguna de las dos es efectiva para influenza B. Los inhibidores de neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir, actúan disminuyendo la liberación de virus desde las células infectadas. Han sido aprobados para el tratamiento de influenza A y B no complicada. Zanamivir está disponible en polvo para inhalación, administrado 2 veces al

día por 5 días, para niños mayores de 7 años. Oseltamivir se administra por vía oral 2 veces al día por 5 días, en niños mayores de 1 año. Estos medicamentos acortan el curso de la enfermedad en 1 o 2 días si se administran en los primeros dos días de la enfermedad.

El tratamiento en especial debe ser considerado en aquellos pacientes con riesgo aumentado de complicaciones y en aquellos con enfermedad severa.

Varios efectos secundarios han sido reportados con estas drogas. Amantadina y rimantadina pueden producir sintomatología neurológica incluyendo convulsiones. Osetamivir produce náusea y vómitos. Zanamivir se ha asociado con broncoespasmo.

Para el control de la fiebre no debe emplearse aspirina por riesgo de enfermedad de Reye.

Medidas de control

Las vacunas inactivadas de influenza son inmunogénicas y seguras. Contienen 3 cepas de virus (2 tipo A y 1 tipo B) y lo usual es que 1 o 2 de ellas sean cambiadas en cada nueva formulación. La vacunación anual debe ser estimulada en todos los grupos de edad y debe considerarse prioritaria en los grupos de alto riesgo y en los niños entre 6 y 24 meses.

El Comité Asesor de Prácticas de Inmunización y organizaciones afines han declarado mandatoria la vacunación en este grupo de niños, dado que su tasa de hospitalización es muy alta, sólo precedida por la de mayores de 65 años. Ahora bien, cuando se vacuna niños menores de 9 años de edad por primera vez, se requiere de 2 dosis de vacuna separadas por 1 mes, para obtener una respuesta inmune satisfactoria. Se consideran grupos de alto riesgo los siguientes: cardiopatías con compromiso hemodinámico, neumopatías crónicas incluyendo asma, inmunosupresión, enfermedad por VIH, hemoglobinopatías, enfermedad renal crónica, enfermedades metabólicas crónicas incluyendo diabetes, enfermedades que requieran salicilatos y embarazo. En relación a este último, las mujeres embarazadas deben recibir la vacuna entre el 2º y 3er. trimestre de embarazo. No sólo protegerá a la mujer embarazada sino que podría beneficiar al bebé por el paso transplacentario de anticuerpos.

Los individuos en contacto con población de alto riesgo también tienen que ser vacunados. Los efectos secundarios de la vacuna son raros, sobretodo tomando en cuenta que no contiene virus vivos. En niños, las reacciones febriles son inusuales. En algún momento se asoció la vacuna a síndrome de Guillain-Barré. Un estudio efectuado de 1992 a 1994, reportó un aumento en la incidencia de esta enfermedad de 1 caso por cada millón de personas vacunadas.

En Junio del 2003, la FDA (Administración de Drogas y Alimentos, por sus siglas en inglés) aprobó la primera vacuna intranasal y primera vacuna de virus vivo para influenza. Esta es una vacuna trivalente atenuada y adaptada al frío. Fue aprobada inicialmente sólo para personas sanas de 5 a 49 años. Está contraindicada en asmáticos. Niños de 5 a 8 años que la reciben por 1ª vez requieren 2 dosis, separadas por 6 a 10 semanas. Debe mantenerse en congelación. Esta vacuna será probablemente cada vez más utilizada, sobretodo cuando sea aprobada para su uso en niños más pequeños.

Otra medida de control es la quimioprofilaxia. Esta no debe ser considerada como un sustituto de vacunación y no interfiere con la respuesta a la misma. De las drogas mencionadas, sólo zanamivir no está aprobada para la prevención. Oseltamivir está aprobada para esta indicación sólo en mayores de 13 años, mientras que amantadina y rimantadina se sugieren para la profilaxis en mayores de 1 año en el caso de influenza A.

La quimioprofilaxia debe ser considerada en población de alto riesgo (y en sus contactos no inmunizados) en las 2 semanas siguientes a la vacunación o en aquellos donde la vacuna está contraindicada. De igual manera, en inmunocomprometidos y en control de brotes en poblaciones cerradas.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Influenza. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
3. Charatan F. United States prepares for another flu pandemic. *BMJ* 2004;329:532.
4. Baydur A. Influenza vaccination in vulnerable populations. *Chest* 2004;125:1971-2.a

Rotavirus



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

Rotavirus es la causa más común de diarrea severa alrededor del mundo. Es responsable del 25 al 50% de las hospitalizaciones por diarrea y de un estimado de 440,000 muertes cada año, la mayoría de ellas en países en vías de desarrollo. El número de muertes que produce equivale al 5% de todas las muertes en menores de 5 años o a un niño fallecido de cada 250 que nacen. Es un virus "democrático" en cuanto que infecta por igual a niños de países desarrollados que a aquellos provenientes de países en vías de desarrollo. Sin embargo, el 82% de las defunciones por la infección ocurren en los niños de países pobres. Su naturaleza "democrática" enfatiza el concepto de que la mejoría en condiciones sanitarias no disminuirá la incidencia de la enfermedad. Dos nuevas vacunas contra el organismo se encuentran en la fase final de desarrollo.

Etiología

El virus fue inicialmente descrito en 1973 y su forma de rueda en la microscopía electrónica sugirió el nombre con que se le denomina. Los rotavirus pertenecen a la familia Reoviridae. Su genoma consiste en 11 segmentos de ARN y cada uno de ellos codifica una proteína viral. Se han descrito 7 grupos antigénicos diferentes del virus (A a G). El grupo A, que posee múltiples cepas, produce la mayor parte de infecciones en niños. Los grupos B y C también han sido identificados como causas de gastroenteritis. Su serotipificación se basa en sus antígenos VP7 (G) y VP4 (P). Los tipos G 1 al 4 y G 9, así como los tipos P 1A y 1B son los más comunes. Hoy en día se reconocen más de 40 combinaciones posibles G-P entre los 11 serotipos P caracterizados y los 10 serotipos G. La infección por rotavirus ha sido descrita en varias especies de mamíferos y aves. Rotavirus produce trastornos de absorción por la destrucción de las células maduras en la punta de las vellosidades. Al destruirse, los enterocitos inmaduros migran desde las criptas a una velocidad acelerada. Pese a que pueden no estar infectados, su inmadurez no les permite llevar a cabo sus funciones de absorción.

Manifestaciones

La infección produce vómitos y diarrea acuosa durante un período de 3 a 8 días. Los vómitos preceden con frecuencia al inicio de la diarrea. Estos síntomas pueden acompañarse de fiebre y dolor abdominal. En casos severos se pueden observar deshidratación significativa, anomalías de electrolitos y acidosis. En niños inmunocomprometidos, incluyendo aquellos infectados con VIH, se puede establecer una infección persistente. Recién nacidos prematuros pueden tener una enfermedad más severa que los nacidos a término, probablemente por un paso transplacentario ineficiente de anticuerpos. El virus se ha asociado con numerosos cuadros clínicos, que incluyen: encefalitis, meningitis, infecciones del tracto respiratorio, abscesos hepáticos, pancreatitis, diabetes y enterocolitis necrotizante. Dos de las asociaciones más relevantes han sido atresia de vías biliares e intususcepción. No hay evidencia convincente de que la infección por rotavirus salvaje se asocie a una incidencia aumentada de intususcepción.

Epidemiología

Rotavirus es la principal causa de gastroenteritis severa alrededor del mundo. Luego de revisar la literatura disponible de 1986 al año 2000, los expertos sugieren que el organismo produce 111 millones de episodios que requieren cuidado en casa, 25 millones de visitas a clínicas, 2 millones de hospitalizaciones y de 352,000 a 592,000 muertes (promedio 440,000). En otras palabras, a los 5 años de edad, casi todos los niños habrán tenido un episodio, 1 en 5 visitarán una clínica, 1 en 65 serán hospitalizados y, aproximadamente, 1 en 293 fallecerá. Estudios publicados en este siglo sugieren que estas cifras podrían representar una subestimación del problema.

El pico de incidencia de la enfermedad clínica ocurre entre los 4 y los 36 meses. En climas templados, la enfermedad suele ocurrir durante el otoño y el invierno. En climas tropicales y en los países en vías de desarrollo, el patrón estacional es menos marcado. La mayoría de infecciones en humanos resulta del contacto con individuos infectados. El virus está presente en concentraciones altas en las heces de los pacientes con diarrea. Su presencia es detectable antes del inicio de la enfermedad y hasta por 21 días luego del inicio de los síntomas. Se presume que la transmisión es por la vía fecal oral. El organismo puede ser encontrado en juguetes y superficies de guarderías, indicando que objetos pueden jugar un papel en la transmisión. La transmisión respiratoria también podría desempeñar un papel. Sobre todo en niños, constituye una causa importante de enfermedad nosocomial. Rara vez se han descrito brotes asociados a agua o comida contaminados.

Entre el 30 y el 50% de los adultos en contacto con niños enfermos se infectarán, pero sólo la minoría manifestará síntomas.

La lactancia materna no previene la enfermedad pero puede disminuir su severidad. Información generada en México sugiere que la lactancia materna protege al 50% de los niños en los primeros 6 meses de vida, al 25% entre los 6 meses y el año, y casi no otorga protección luego de esta edad.

El período de incubación va de 2 a 4 días.

Pruebas diagnósticas

El virus puede ser identificado en heces por microscopía electrónica o por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos específicos. En la práctica, pruebas de aglutinación de látex o inmunoensayos enzimáticos para la detección de antígenos, se encuentran fácilmente disponibles. Falsos positivos y reacciones no específicas pueden ocurrir en neonatos y en individuos con enfermedades intestinales subyacentes.

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento es la reposición de líquidos y electrolitos por vía oral, o por vía intravenosa en aquellos casos que así lo requieran. No existen drogas específicas. A manera experimental, se ha administrado por vía oral inmunoglobulina humana en pacientes inmunocomprometidos con infección prolongada. En estos casos se ha conseguido disminuir la excreción de virus y la duración de la diarrea.

Medidas de control

En el caso de pacientes hospitalizados, se deben mantener precauciones de contacto durante toda la hospitalización.

Para interrumpir la transmisión entérica, las superficies de las guarderías deben ser lavadas con agua y jabón. Soluciones con etanol al 70% y otros desinfectantes pueden ser de utilidad en la prevención.

De todas las nuevas vacunas que están siendo evaluadas contra rotavirus, dos se encuentran en un estado avanzado de desarrollo y podrían ser aprobadas en el futuro próximo: Rotarix[®] de GlaxoSmithKline y RotaTeq[®] de Merck. La primera es una vacuna viva liofilizada atenuada monovalente de una cepa G1 P8 que se administra en 2 dosis. Es muy inmunogénica con una protección cercana al 90% para enfermedad severa y cercana al 75% para todas las gastroenteritis. La información preliminar sugiere que no aumenta las tasas de diarrea, vómitos, fiebre ni intususcepción cuando se compara con placebo. RotaTeq[®] es una vacuna pentavalente basada en una cepa bovina. Es una vacuna líquida que se administra en 3 dosis. Información generada a la fecha sugiere un buen perfil de eficacia y seguridad. Lactancia materna, administración de vacuna de polio oral y el estado de inmunidad materna, podrían ser factores que modificarán la respuesta vacunal.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Rotavirus Infections. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72.
3. Umesh DP, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Diseases* 2003;9:565-72.

Dengue



Dr. José Brea Del Castillo
Pediatra
Centro Médico Universidad Central del Este
Santo Domingo, República Dominicana

Generalidades

En la actualidad la fiebre por dengue y sus variantes, dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue, son considerados como las entidades virales transmitidas por artrópodos más importantes en el humano en relación a la morbilidad y mortalidad. Sin lugar a dudas, es una de las enfermedades de mayor relevancia en Las Américas en los últimos 20 años, dado su carácter de emergencia y re-emergencia. La enfermedad puede manifestarse desde un cuadro febril indiferenciado hasta la forma de estado de choque con hemorragias severas.

Etiología

Esta enfermedad es causada por cualquiera de los 4 virus del dengue, DEN 1, 2, 3 y 4, estrechamente relacionados pero antigénicamente distintos. Corresponden al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. La infección por un serotipo produce inmunidad permanente al mismo pero sin protección cruzada para los otros serotipos. Los virus son transmitidos en Latinoamérica por el mosquito *Aedes aegypti*. Hasta la fecha la patogénesis del dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue no está claramente definida. Se han postulado dos teorías. La primera que es la más aceptada, plantea que los pacientes que poseen anticuerpos heterólogos, al experimentar una segunda infección, tendrán mucha mayor predisposición por un incremento en multiplicación del virus en el fagocito mononuclear. Esta multiplicación producirá liberación de citoquinas e interferón y desencadenará activación del complemento. La segunda teoría sugiere que el dengue hemorrágico es el resultado de la infección por un serotipo de virus con mayor virulencia. El serotipo 2 ha estado continuamente relacionado durante las epidemias a un aumento de los casos.

Manifestaciones

Del punto de vista clínico el dengue tiene cinco formas diferentes de presentación:

- Enfermedad febril inespecífica.
- Dengue clásico.
- Dengue hemorrágico.
- Síndrome de choque por dengue y
- Complicaciones o presentaciones especiales del dengue.

El periodo de incubación es de 2 a 14 días después de la inoculación del virus por parte del mosquito, periodo que se presenta sin síntomas.

Dengue clásico. Fiebre de inicio brusco de 3 a 7 días, cefalea, dolor retro-ocular, adenopatías generalizadas, artralgias, mialgias, erupción, anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Al principio, en los niños puede manifestarse como una infección de vías aéreas altas y raramente puede haber algunas manifestaciones hemorrágicas. Generalmente es un proceso benigno y autolimitado.

Dengue hemorrágico (DH). En Latinoamérica se presenta con mayor frecuencia en los menores de los 15 años de edad, en el cuadro clínico puede observarse lo descrito en el dengue clásico al que se agregan los signos y síntomas fundamentales para el diagnóstico de esta forma clínica que son los siguientes:

- Fiebre o antecedentes de la misma.
- Manifestaciones hemorrágicas (prueba del torniquete positiva, petequias, equimosis o púrpura, hemorragias de las mucosas, del tracto gastrointestinal, de lugares de venopunción y otras).
- Trombocitopenia ($100,000 / \text{mm}^3$ o menos.)
- Extravasación de plasma por aumento de permeabilidad vascular manifestándose como ascitis, derrame pleural, pericárdico e hipoproteinemia. La hemoconcentración se considera con un aumento de por lo menos 20% de los valores normales.

- Puede haber hepatomegalia pero con mayor frecuencia ptosis hepática confundiendo con ésta.
- Convulsiones febriles en niños pueden presentarse
- Colecistitis alitiásica en sonografías.

Los factores de riesgo para dengue hemorrágico son: infección previa por un serotipo del virus, reinfestación de una región por el *Aedes aegypti*, un nuevo serotipo circulante, circulación de varios serotipos simultáneamente, buen estado nutricional, raza blanca y asiática, y edad temprana (niños y escolares.) La úlcera péptica y el período menstrual aumentan el riesgo de hemorragia importante. El síndrome de choque y la muerte es más frecuente en el sexo femenino.

Síndrome de choque por dengue (SCD). Es la manifestación más severa del dengue, se observan los criterios ya descritos más los siguientes síntomas: pulso rápido y débil, piel fría y húmeda y alteración del estado mental. El paciente puede estar hipotenso o con una tensión arterial diferencial disminuida (≤ 20 mm Hg). Esta etapa crítica puede prolongarse con el apareamiento de grandes hemorragias, dificultad respiratoria, acidosis metabólica, hiponatremia, hipoproteinemia y datos de un síndrome de coagulación intravascular diseminada. El paciente puede fallecer por su estado de choque o un síndrome de insuficiencia respiratoria. La mayoría de los niños se recuperan muy rápidamente sin dejar secuelas, excepto en los casos donde se presentó hipoxia importante o hemorragia cerebral.

Presentaciones especiales. Algunos pacientes pueden presentar encefalopatía, meningitis, cardiomiopatía. La miocarditis y el fallo cardiaco son infrecuentes. También se observan hepatopatía, glomerulonefritis, engrosamiento de la vesícula biliar y tiroiditis.

Epidemiología

Más de 2,500 millones de personas se encuentran en riesgo de sufrir la enfermedad y más de 100 países han sido afectados por epidemias, reportándose dengue hemorrágico en 60 de ellos. En el continente americano alrededor de unos 30 países han reportado dengue.

En Latinoamérica está permanentemente en aumento su endemia y la incidencia de formas graves va en ascenso en los últimos años, presentándose brotes importantes aproximadamente cada 2 años.

Recientemente, muchos factores han coincidido para favorecer una mayor transmisión del virus como son: aumento de la masa del vector (mosquito), crecimiento urbano sin planificación, almacenamiento inadecuado de agua en las viviendas, deficiente recolección de desechos sólidos, rapidez de los transportes y caída de la infraestructura de salud pública.

Pruebas diagnósticas

Es de suma importancia destacar que, el diagnóstico de dengue hemorrágico es principalmente clínico.

Diagnóstico de laboratorio. Presencia de anticuerpos IgM para dengue (ELISA, hemoaglutinación, inmunofluorescencia, neutralización) o un incremento de los anticuerpos IgG en dos sueros pareados (de fase aguda y de convalecencia.)

La IgM puede detectarse después de sexto día de la enfermedad en más del 90% de los casos, pero existen reacciones cruzadas con otros Flavivirus.

Para un diagnóstico de confirmación deberá aislarse el virus o detectarlo con inmunohistoquímica en tejido de necropsia. La reacción en cadena de polimerasa es un método idóneo pero actualmente con poca disponibilidad.

Tratamiento

Dengue clásico. Se manejará de acuerdo a los síntomas: uso de analgésicos y antipiréticos como el acetaminofén (no usar aspirina) e hidratación oral. El paciente rara vez debe hospitalizarse.

Dengue hemorrágico. Se recomienda la hospitalización con aporte de soluciones con electrolitos por vía endovenosa de mantenimiento. Realizar vigilancia de la tensión arterial, frecuencia respiratoria y diuresis.

El manejo adecuado tras un diagnóstico precoz disminuye considerablemente la morbimortalidad.

Se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de alarma: dolor abdominal, vómitos persistentes, descenso brusco de la temperatura, inquietud, somnolencia e irritabilidad, lipotimia, dificultad respiratoria y cianosis.

Con la presencia de uno de los signos anteriores, se requiere la administración de lactato de Ringer o soluciones isotónicas (cloruro de sodio al 0.9%) a 20 ml/kg o 400 ml/m² de superficie

corporal para 1 hora. De igual manera habrá que proceder si se produce hipotensión, acortamiento o "pinzamiento" de la tensión arterial. El síndrome de choque por dengue presenta un 5-10 % de mortalidad si se maneja con hidratación insuficiente o si la misma no se hace oportunamente.

Las transfusiones de plasma fresco (10-20 ml/kg) y/o albúmina se considerarán cuando no se logre restablecer el volumen plasmático, luego de la administración en 2 ocasiones de solución salina o Ringer. Considerar uso de sangre fresca total en sangrado profuso que amenace la vida del paciente.

Medidas de control

Una vigilancia activa y el control eficaz del *Aedes aegypti* son aspectos fundamentales para el programa de prevención de dengue. La lucha contra el mosquito ha sido infructuosa en los últimos 20 años en todos los países donde el dengue es endémico. En el futuro se contará probablemente con una vacuna eficaz.

Lecturas recomendadas

1. Rigau-Pérez, Clark G. et al. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue. *Lancet* 1998;352:971-977.
2. Istúriz R., Gubler D., Brea J. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:121-140.
3. Gubler D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:480-496.
4. Martínez Torres E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud Pública Mex* 1995;37 (Supl): 29-44.

Rabia



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

La rabia es una forma de encefalitis aguda, causada por una familia de virus neurotrópicos, transmitida en la mayoría de las veces por la mordedura de un animal que inocula el virus en la herida. Es una de las enfermedades más antiguas y más temidas, reportadas en la literatura médica. Se considera invariablemente fatal, aunque tres casos de sobrevivencia fueron reportados en la década de los mil novecientos setentas, en personas vacunadas antes del inicio de los síntomas. Otros 3 casos adicionales fueron reportados previamente sin una documentación clara.

Etiología

El virus de rabia pertenece al orden *Mononegavirales*, virus con genomas ARN no segmentados. Dentro de este grupo, los virus con una forma característica de bala son clasificados dentro de la familia *Rhabdoviridae*, que incluye por lo menos tres géneros de virus animales: *Lyssavirus*, *Ephemerovirus* y *Vesiculovirus*. El género *Lyssavirus* incluye al virus de rabia, al de los murciélagos Lagos, el virus Mogola, el virus Duvenhage, los virus de murciélagos europeos 1 y 2 y el virus australiano de murciélagos.

Los Rhabdovirus tienen aproximadamente 180 nm de largo y 75 nm de ancho. El genoma del virus de rabia codifica 5 proteínas: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína de la matriz (M), glicoproteína (G) y polimerasa (L). Todos los rhabdovirus tienen 2 componentes estructurales: una ribonucleoproteína central helicoidal y una envoltura que la rodea.

Manifestaciones

El período de incubación en humanos es de 4 a 6 semanas en promedio, con un rango de 5 días a más de 1 año. Períodos de incubación hasta de 6 años han sido confirmados.

Los primeros síntomas de rabia pueden ser no específicos y similares a influenza: decaimiento, fiebre o cefalea. Estos pueden durar varios días. Puede haber incomodidad o parestesias en el sitio de la mordedura. Luego de ello, las manifestaciones pueden tomar dos caminos. En la "rabia furiosa", el paciente desarrolla irritabilidad, desasosiego y ansiedad conforme el virus alcanza el sistema nervioso central. Posteriormente progresa a mialgias, salivación y vómitos. Luego de varios días a una semana el enfermo puede experimentar una fase de excitación y puede padecer dolorosos espasmos musculares, precipitados a veces por la deglución de saliva o agua. De allí que salivan y aprenden a temerle al agua (hidrofobia). Los pacientes son también excesivamente sensitivos al aire soplado en sus rostros. Esta fase dura unos pocos días antes de entrar en coma y muerte. En la otra presentación, el paciente se retrae gradualmente con parálisis hasta llegar a la muerte, en lugar de presentar el período de excitación.

Epidemiología

Rabia ha sido encontrada en todos los continentes excepto la Antártica. En ciertas áreas del mundo la rabia canina es altamente endémica, incluyendo partes del Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, India, México, Nepal, Perú, Filipinas, Sri Lanka, Tailandia y Vietnam. La enfermedad ha sido también encontrada en la mayor parte de otros países de África, Asia, Centro y Sur América.

La enfermedad es endémica en animales salvajes en la mayor parte del mundo, aunque algunos países (Australia y Reino Unido) han sido declarados libres de rabia gracias a un control vigoroso.

Los animales salvajes pueden morder e infectar a los domésticos, que a su vez pueden infectar a los humanos.

Otras formas más raras de transmisión incluyen: aerosoles en laboratorio y en cuevas habitadas por murciélagos y transmisión por trasplante de córneas. En fechas recientes se reportaron varios casos luego del trasplante de órganos de un donante infectado. A pesar de que el virus se aísla en la saliva de pacientes infectados, no se ha documentado la transmisión de persona a persona.

La mayor parte de perros y gatos se enferman en los 4 a 5 primeros días luego de que se inicia la eliminación del virus y ningún caso ha sido atribuido a estos animales luego de 10 días de permanecer sanos.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico en humanos se establece pre o post mortem. Pre mortem se realiza por el estudio microscópico con fluorescencia de muestras de piel obtenidas del cuello, por detección de anticuerpos en suero o en líquido cefalorraquídeo, por detección de ácido pir nucleico en tejidos o por aislamiento del virus en la saliva. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar proteínas elevadas así como elevación de la celularidad. Post mortem se pueden efectuar estudios de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica del cerebro.

Los animales sospechosos deben ser sacrificados. Se puede demostrar antígeno fluorescente específico de virus en el encéfalo. El virus se puede aislar de saliva o cerebro.

Tratamiento

No hay tratamiento específico. Terapia intensiva de soporte debe ser utilizada.

Medidas de control

La profilaxis post exposición se recomienda a todas las personas mordidas por mamíferos carnívoros o por murciélagos o por animales domésticos que pudieran estar infectados. Está recomendada para quienes reporten una herida abierta, arañazo, o exposición de membranas mucosas a saliva u otro material infectante de un animal rabioso.

La prevención está también indicada para aquellas personas que reporten una exposición posiblemente infecciosa a un paciente con rabia.

Los perros y gatos que han mordido a un humano deben ser confinados y observados por un veterinario durante 10 días. Si se desarrollan signos de rabia, el animal debe ser sacrificado y su cabeza enviada en refrigeración a un laboratorio de referencia.

El tratamiento local y pronto de las lesiones es esencial. Los compuestos cuaternarios de

amonio (cloruro de benzalconio) no se consideran hoy en día superiores al jabón. Debe considerarse la prevención de tétanos y el uso de antimicrobianos. Si es posible, las heridas no deben ser suturadas.

La inmunoprofilaxis debe ser iniciada lo antes posible. La vacuna de células diploides humanas y otras similares se deben administrar en forma intramuscular estricta, en un esquema de 0, 3, 7, 14 y 28 días. Embarazo no debe considerarse una contraindicación.

La inmunoglobulina anti-rábica humana debe administrarse concomitante con la 1ª dosis de la vacuna a una dosis de 20 UI/Kg. Tanto de la dosis como posible debe ser infiltrado en la herida y el resto debe administrarse en forma intramuscular. En el caso de heridas múltiples, la inmunoglobulina puede ser diluida dos o tres veces, para asegurar una cantidad suficiente de líquido para infiltrar en todas las lesiones.

La inmunoglobulina equina se administra a una dosis de 40 UI/Kg.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Rabies. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Fishbein DB, Robinson LE. Rabies. *N Engl J Med* 1993;329:1632-8.
3. Murphy FA. Rabies pathogenesis. *Arch Virol* 1977;54:279-97.
4. Presutti RJ. Bite wounds. Early treatment and prophylaxis against infectious complications. *Postgrad Med* 1997;101:243-4, 246-52, 254.

Virus inmunosupresores



Virus de inmunodeficiencia humana en niños



Dr. Pío López López
Infectólogo Pediatra
Hospital Universitario del Valle Cali- Colombia

Generalidades

Hasta hace pocos años, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era invariablemente una enfermedad progresiva y mortal, en la que el médico se convertía en un espectador de su historia natural, interviniendo, en la mayoría de las ocasiones sin éxito, para tratar las infecciones oportunistas resultado de las fallas del sistema inmunológico.

A partir de 1996 se han logrado avances significativos que han conducido a un profundo cambio en las perspectivas de muchos pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento; se ha desarrollado un mejor conocimiento del virus y su comportamiento; existen nuevos y mejores medicamentos que han aumentado el arsenal terapéutico; los niveles de carga viral pueden ser monitorizados, permitiendo a los médicos adoptar con rapidez una terapia determinada. Estos avances han hecho posible tratar agresivamente la infección por el VIH y mejorar la salud y la supervivencia de pacientes que hace pocos años estaban condenados a morir tempranamente.

Lamentablemente la investigación en niños con VIH no está a la misma altura que la desarrollada en adultos. Muchos medicamentos tardan en ser ofrecidos en presentaciones pediátricas, no existen estudios de farmacocinética específicos para las diferentes edades, lo que hace necesario que la industria farmacéutica desarrolle su mayor esfuerzo para garantizar que todos los medicamentos aprobados en adultos sean ofrecidos simultáneamente

para su uso en pediatría.

En la última década el número de niños infectados por el VIH a nivel mundial ha aumentado significativamente, debido al incremento de la frecuencia de la infección en mujeres en edad reproductiva. A nivel mundial a finales del 2002, 42 millones de personas vivían con el VIH, de ese total 3.2 millones son menores de 15 años; 14 millones de huérfanos han resultado desde el inicio de la epidemia y sólo en el año 2002 se presentaron 800.000 nuevos casos en menores de 15 años. Noventa y tres por ciento (93%) de los casos se presentan en países en desarrollo, siendo África el continente que aporta la gran mayoría de niños con la enfermedad. La seroprevalencia del VIH en mujeres embarazadas en EUA fluctúa entre el 0 a 3%, 1 a 5% en Sur América y 35 a 45% en África subsahariana .

Manifestaciones:

En la actualidad se distinguen dos formas de presentación de la infección VIH en el niño:

Una forma de inicio precoz, en la que las primeras manifestaciones clínicas de enfermedad aparecen en los primeros meses de vida (entre los cuatro y ocho meses), con encefalopatía, neumonía por *P. carinii*, síndrome de desgaste (falla de crecimiento, fiebre, hepatoesplenomegalia, diarrea) e infecciones bacterianas recidivantes. El período de incubación es corto, siendo la edad media de diagnóstico de SIDA los 12 meses. La tasa de supervivencia de este grupo de pacientes es baja, y fallecen en su mayoría antes de los tres años.

Un segundo patrón de la enfermedad tiene un curso lentamente progresivo, con inicio tardío de la sintomatología y entre cuyas manifestaciones clínicas se destaca: la neumonía intersticial linfoidea, linfadenopatías, hipertrofia parotídea e infecciones bacterianas. El período de incubación es más prolongado en este grupo, siendo la edad media del diagnóstico 3 años.

En el momento se acepta que en el grupo de inicio precoz, la enfermedad progresa rápidamente por que el virus fue transmitido a través de la placenta, quizá en el primer trimestre, lo que le da tan pésimo pronóstico. En el segundo patrón la enfermedad progresa más lentamente y puede reflejar la infección alrededor del nacimiento.

Diferencias en las manifestaciones clínicas niño-adulto

Aunque muchas de las manifestaciones de la infección por VIH en el niño guardan similitud con las de adulto, existen diferencias que es importante resaltar:

Como se ha mencionado, la transmisión en niños en el 95% de los casos es vertical, por lo que la duración, la vía y la intensidad de la exposición pueden ser factores importantes que marquen la velocidad con que se desarrollen los síntomas de la infección y pueden ser la primera diferencia entre niños y adultos.

El grado de alteración de la inmunidad primaria o el grado de madurez inmunológica en el momento de la infección por VIH es el segundo factor de diferencia entre niños y adultos. Los adultos desarrollan la infección después de haber organizado un sistema inmunitario experimentado y con capacidad de respuesta; tienen linfocitos con memoria y puede responder a múltiples retos infecciosos. Por el contrario, el feto o recién nacido infectado sufre una progresiva destrucción del timo, que es fundamental para el desarrollo de respuestas adecuadas. Además, otros componentes del sistema inmunitario son afectados tempranamente, por lo que el paciente pediátrico puede tener una inmunodeficiencia más profunda y más completa que el adulto, abarcando no únicamente inmunidad celular sino también inmunidad humoral, lo que explica la mayor predisposición del niño a presentar infecciones bacterianas a repetición, situación que no es muy frecuente en el adulto.

La mayoría de las infecciones pediátricas de carácter oportunista representan una infección primaria, mientras que en los adultos son, con mayor probabilidad, la reactivación de una infección latente. Antes de la infección por VIH, los adultos adquieren defensas contra un sinnúmero de infecciones oportunistas. Con una depresión inmune progresiva, estos organismos previamente controlados, pueden causar reactivación de infecciones, pero existen algunas defensas residuales que pueden ayudar a modificar el resultado. Por el contrario, las infecciones oportunistas en niños con SIDA son menos frecuentes que en el adulto, pero cuando aparecen pueden ser más graves. Ejemplo, *P. carinii* tiene una sobrevida en adultos del 50%, pero sólo del 25% en los niños.

La diferencia entre la incidencia de otras enfermedades también puede relacionarse con factores tisulares dependientes de la edad. El sarcoma de Kaposi es raro en niños. Por el contrario, entre los homosexuales, con la infección, el sarcoma de Kaposi, es la enfermedad oportunista neoplásica más común. Se puede explicar este hecho por las diferencias en el número y capacidad funcional de las células dérmicas u otros factores en los lactantes comparados con los adultos.

Cuadros clínicos más comunes en niños que en adultos: retardo en el crecimiento, infecciones

bacterianas recurrentes, neumonitis intersticial linfoidea y parotiditis a repetición.

Cuadros clínicos más frecuentes en adultos que en niños: neoplasias (incluyendo sarcoma de Kaposi y linfoma) e infecciones oportunistas del sistema nervioso central.

Manifestaciones clínicas comunes a niños y adultos: infecciones oportunistas extra-cerebrales (Ej. *P. carinii*), candidiasis mucocutánea crónica, anomalías neurológicas, diarrea crónica o recurrente, fiebre crónica o recurrente, adenopatías difusas, hepatoesplenomegalia, rash crónico eczematoso, enfermedad renal progresiva y cardiomiopatía.

Diagnóstico

La infección por VIH puede ser diagnosticada en muchos niños a la edad de 1 mes y virtualmente en todos los niños a la edad de 6 meses. Un examen virológico positivo (detección de VIH por cultivo o PCR DNA o RNA) indica posible infección y debe ser confirmada en otra segunda muestra tomada tan pronto como sea posible después de obtener el resultado del primer examen. Las muestras para diagnóstico virológico pueden ser tomadas a las 48h de vida, entre 1 y 2 meses y entre 3 y 6 meses. Los hijos de madre VIH(+) deben ser evaluados por un especialista en infectología pediátrica.

PCR DNA es el método virológico preferido para el diagnóstico de VIH en la infancia. Múltiples estudios han demostrado su alta sensibilidad y especificidad. Un metanálisis de 271 niños infectados encontró con este examen un 38% de positividad a las 48 horas de vida, 93% a los 14 días y cerca del 100% al mes de edad.

La detección de carga viral (VIH RNA) puede ser útil para el diagnóstico de infección perinatal e incluso puede ser más sensible que PCR DNA para el diagnóstico temprano, sin embargo los datos aún son limitados y falta más información sobre la sensibilidad y especificidad de ésta prueba comparada con la anterior para el diagnóstico temprano. El comité de Infección de la Academia Americana de Pediatría acaba de publicar sus recomendaciones para el diagnóstico de infección por laboratorio en niños menores de 18 meses.

VIH DNA PCR	Examen preferido para el diagnóstico de infección en niños. Menores de 18 meses; altamente sensible y específico.
VIH Ag. P24	Menos sensible, se encuentran falsos positivos durante el 1er. mes de vida. No se recomienda a esta edad.
Cultivo VIH	Alto costo, sólo se practica en algunos laboratorios, requiere 4 semanas para entregar resultados.
VIH RNA PCR	Controvertido; resultados negativos no excluyen la infección. Resultados positivos hacen diagnóstico.

El Elisa generalmente es positivo en el hijo de madre con VIH(+) debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos; se ha considerado la edad de 18 meses como la fecha límite para la positividad por IgG materna, posterior a esta fecha un elisa positivo con prueba confirmatoria hace diagnóstico.

Los niños hijos de madre VIH positiva con exámenes virológicos negativos a la edad de 1-2 meses deben ser reevaluados por laboratorio a la edad de 3-6 meses. La infección es diagnosticada por 2 exámenes virológicos positivos en diferentes muestras, y es excluida con 2 o más exámenes virológicos negativos obtenidos después del mes de edad, uno de ellos después del 4º mes. Por otro lado un niño que tenga 2 muestras de elisa negativas obtenidas después del 6º mes, con un intervalo de al menos 1 mes entre ellas puede ser considerado no infectado, especialmente si se encuentra asintomático. La infección puede ser definitivamente excluida en un niño asintomático si el elisa es negativo en ausencia de hipogammaglobulinemia a la edad de 18 meses.

Seguimiento de la infección por VIH/SIDA

Hay dos variables importantes en el seguimiento del paciente con VIH: el recuento de CD4 y la carga viral. Estos dos parámetros son decisivos en el diagnóstico y pronóstico, existiendo algunas diferencias entre el niño y el adulto.

En el paciente infectado por el VIH se observa una pérdida progresiva de la función inmune, en la cual predomina la baja de los linfocitos TCD4+ y la hipergammaglobulinemia (en su mayoría de anticuerpos no dirigidos contra el VIH), que llevan al final a una mayor susceptibilidad a las infecciones por gérmenes latentes y/o de tipo oportunista. El recuento de linfocitos TCD4 circulante refleja muy bien el estado inmunológico del paciente y aporta elementos de juicio para la decisión del momento oportuno de iniciar tratamientos profilácticos contra diferentes agentes infecciosos. La disminución de los linfocitos TCD4 es una consecuencia de la infección por VIH y de su patología, representa una buena correlación con los estadios tardíos de la infección y es un reflejo del daño ya causado por el virus.

El clínico debe considerar la edad del niño como una variable en el momento de interpretar el número de linfocitos CD4. El número de linfocitos CD4 cambia de acuerdo a la edad, no así el porcentaje, por lo que consideramos que son los porcentajes y no el número absoluto, el mejor mercado para identificar la progresión de la infección en niños por VIH.

Con respecto a la replicación viral existen también diferencias entre el niño y el adulto. Un aspecto de gran relevancia en el seguimiento del niño con VIH es el conocimiento que la fase de latencia clínica o período asintomático no es un período de inactividad en la replicación viral, sino un proceso dinámico en el cual las células del individuo se infectan y son destruidas en cantidad considerable, siendo rápidamente reemplazadas, estableciéndose un equilibrio entre la infección, la muerte celular y la regeneración, característico de cada individuo y con implicaciones importantes para la patogénesis y para las decisiones terapéuticas. Este estado de equilibrio se caracteriza por viremias constantes, alcanzadas después del pico de viremia que se presenta posterior a la seroconversión.

En el adulto en la fase aguda o etapa inicial, la infección se caracteriza por una viremia elevada; aproximadamente al 6^o. mes se alcanza un equilibrio en el que la viremia persiste aunque con niveles de RNA plasmáticos bajos. La concentración de virus en esta etapa permite predecir el riesgo de desarrollo de SIDA o de muerte. La persistencia de carga viral en valores >a 10.000 copias/ml se ha definido como alto riesgo de evolución hacia SIDA.

En el niño RN con la infección, la situación es diferente: inicialmente puede tener una carga viral relativamente baja (\pm 10.000 copias/ml) pero al cabo de, aproximadamente, 6 semanas estos valores pueden incrementarse a cifras tan altas como 10 millones/ml. Este valor alto persiste por un período de tiempo mucho mayor, debido a la inmadurez inmunológica del niño en el momento de la infección, lo que genera incapacidad para contener la replicación vírica, encontrándose al final del primer año un promedio de 185.000 copias/ml. La combinación del recuento de linfocitos CD4 más la carga viral es el mejor método para conocer el estado del niño y establecer un pronóstico.

Los dos factores (carga viral y recuento de CD4) influyen en la mortalidad. Aquellos niños con carga viral alta e inmunosupresión tienen una sobrevida mucho menor en seguimiento a cinco años que niños con cargas virales bajas y recuentos de CD4 altos. Por ejemplo, niños con una carga viral menor de 100,000 al ingreso, tendrán una mortalidad cercana al 15% si su CD4 se encuentran por arriba del 15%, mientras que si su recuento de CD4 es menor a esta cifra, su mortalidad será cercana al 63%. Para valores de carga viral mayor de 100,000 estas cifras se convertirán en 36 y 81%, respectivamente.

Tratamiento

La terapia antirretroviral ha probado ofrecer beneficios clínicos a niños infectados por VIH con compromiso inmunológico y/o clínico. Diversos estudios han demostrado mejoría sustancial en el neurodesarrollo, crecimiento, así como en los parámetros inmunológicos y virológicos con el inicio de la terapia. En el año 1993 el grupo de trabajo sobre terapia antirretroviral y manejo médico de los niños infectados con VIH concluyó que la terapia antirretroviral estaba indicada para niños con un diagnóstico definitivo de la infección, con evidencia de inmunosupresión (basado en la disminución marcada de linfocitos CD4) y/o síntomas clínicos indicativos de la enfermedad. La monoterapia con AZT fue recomendada como el tratamiento de elección. No se recomendó el uso de terapia en aquellos niños asintomáticos o con pequeños síntomas: linfadenopatías aisladas o hepatomegalia. Estudios posteriores demostraron que la combinación de AZT y 3TC / o AZT más DDI son clínica inmunológica y virológicamente superiores a monoterapia con AZT o DDI.

A partir de 1996 se desarrollaron una nueva clase de agentes antirretrovirales (Inhibidores de proteasa); estos agentes reducen la carga viral a niveles no detectables y han reducido la morbimortalidad por la infección; por lo tanto las estrategias terapéuticas actuales consisten en la iniciación temprana de tratamiento con agentes antirretrovirales que sean capaces de suprimir la replicación viral, evitar el desarrollo de resistencia y preservar la función inmunológica. Adicionalmente los resultados del protocolo 076 han demostrado que los

riesgos de transmisión perinatal pueden ser sustancialmente disminuidos con el uso de AZT administrado durante el embarazo, parto y al recién nacido.

Terapia Antirretroviral

¿Cuándo iniciar terapia?

En niños menores de 1 año de edad, la terapia debe ser iniciada tan pronto como el diagnóstico se haya establecido, independientemente de su estado clínico, virológico o inmunológico. Se acepta que el niño menor de 1 año sea considerado de alto riesgo para progresión de la enfermedad, y los parámetros inmunológicos y virológicos que sirven, para identificar aquellos niños que progresaran rápidamente hacia el deterioro son menos válidos que los encontrados en niños mayores. La identificación de la enfermedad tempranamente le permitirá al clínico iniciar el tratamiento o ampliar el esquema si el niño venía recibiendo profilaxis con AZT en las primeras seis semanas de vida como parte del protocolo 076.

Antes de iniciar cualquier esquema de tratamiento se deben efectuar entrevistas con las personas encargadas del niño, se les debe brindar explicación detallada sobre el padecimiento, la terapéutica, los posibles efectos colaterales, los controles, con el fin de garantizar la adherencia al tratamiento y evitar la aparición de resistencia.

En pacientes mayores de 1 año asintomáticos, pueden existir dos enfoques de tratamiento:

El primero consiste en iniciar tratamiento a todos los niños infectados independientemente de su edad o de su estado clínico. Este enfoque tiene beneficios y riesgos potenciales.

El segundo enfoque consiste en diferir el tratamiento en niños asintomáticos mayores de 1 año con estado inmune normal, especialmente en aquellas situaciones en las cuales el riesgo de progresión hacia la enfermedad es bajo (baja carga viral, niveles de CD4 normales) y cuando otros factores (preocupación por la adherencia, la seguridad y la persistencia de respuesta antirretroviral) favorecen posponer el tratamiento. En estos casos el médico debe establecer vigilancia estrecha de parámetros clínicos, virológicos e inmunológicos.

En el niño mayor de treinta meses asintomático el nivel de carga viral en el que se recomienda iniciar tratamiento es el mismo del adulto (>10.000 a 20.000 copias). En resumen cualquier niño con carga viral que demuestre un aumento sustancial, más de $0.7 \log_{10}$, para niños menores de dos años y más de $0.5 \log_{10}$, para niños mayores de dos años en dos exámenes con diferente muestra debe recibir tratamiento independientemente de su estado clínico o inmunológico.

Características de los antirretrovirales existentes

Los antirretrovirales se pueden dividir en dos grandes grupos: inhibidores de la transcriptasa inversa (ITR), que pueden ser análogos de nucleósidos (ITRAN: zidovudina -AZT-, didanosina-ddI-, zalcitabina-ddC-, lamivudina-3TC-, estaduvina-d4T- y abacavir-1592U89-) o no análogos de nucleósidos (ITRAN: nevirapina, delavirdina y efavirenz) e inhibidores de proteasa (IP: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir saquin-HG, saquin-SG, lopinavir/ritonavir). Los análogos de nucleósidos actúan por su similitud estructural con los nucleósidos fisiológicos que el virus utiliza. Los no-análogos actúan mediante una unión alostérica a la transcriptasa inversa del virus. Los inhibidores de la proteasa impiden que la proteasa vírica corte el complejo polipeptídico del que surgen los componentes funcionales para el ensamblaje del virus. Otros antirretrovirales en investigación: hidroxiurea, adefovir.

Terapia de elección

La terapia combinada constituye la primera elección para niños y adolescentes. La única indicación actual para el uso de monoterapia con AZT en pediatría es su empleo en las primeras seis semanas post parto, como profilaxis y parte del protocolo 076. Aquellos lactantes a los cuales se le haga el diagnóstico de infección por VIH y estaba recibiendo profilaxis con monoterapia se le debe ampliar el esquema de tratamiento a esquema triple. La terapia agresiva para el recién nacido y lactante con infección perinatal es recomendada por que provee mejor oportunidad de preservar su sistema inmune y retardar la evolución de la enfermedad. Basado en estudios efectuados en adulto y algunos pediátricos el régimen preferido es la combinación de dos inhibidores de transcriptasa reversa (ITRAN) y un inhibidor de proteasa (IP). Estudios efectuados en pediatría (protocolo 338) han demostrado que terapias que incluyan IP son más efectivas que terapias con dos ITRAN en su objetivo de disminuir la carga viral a niveles indetectables y aumentar el nivel de CD4.

La dosis que se deben usar en adolescentes tanto para el tratamiento contra el VIH como contra las infecciones oportunistas deben ser prescritas en base a la clasificación de Tanner y no en base a la edad. Adolescentes con Tanner I y II deben recibir dosis pediátrica, mientras adolescentes en pubertad tardía (Tanner V) deben recibir dosis de adulto. Durante el pico del brote de crecimiento puberal (III-IV en el hombre y III en la mujer) se debe monitorizar la dosis según la respuesta y los efectos adversos con dosis pediátrica o de adulto.

Inhibidores de fusión (Fuzeon). El 13 de marzo del 2003 la FDA aprobó una nueva modalidad terapéutica, para el manejo de los pacientes adultos y niños mayores de 5 años infectados. Se trata de los inhibidores de fusión, los cuales interfieren con la entrada del virus a la célula del hospedero, bloqueando su unión a la membrana celular lo que se considera como el primer paso en la infiltración viral. Fuzeon debe ser administrado por vía subcutánea como parte de un tratamiento en aquel grupo de pacientes con pocas alternativas terapéuticas.

Complicaciones metabólicas La implementación de la terapia altamente efectiva, ha disminuido la mortalidad y la progresión de la enfermedad, concomitantemente la morbilidad a largo plazo de la terapia ha ganado importancia. Síndrome lipodistrófico, toxicidad mitocondrial y más recientemente osteopenia son los más preocupantes efectos colaterales de la terapia prolongada.

Opciones de tratamiento

Primera opción: 1 IP más 2 ITRAN. Los IP preferidos en niños que no pueden ingerir cápsulas son nelfinavir o ritonavir. Para aquellos niños que pueden tomar cápsulas se puede iniciar indinavir. Las combinaciones de ITRAN más recomendadas son: AZT más DDI o AZT más 3TC. Otras combinaciones de ITRAN: D4T más DDI o D4T más 3TC. Una alternativa como primera opción en niños que pueden tomar cápsulas: efavirenz más 2 ITRAN o efavirenz más nelfinavir más 1 ITRAN.

Recomendados como alternativa: nevirapine más 2 ITRAN o abacavir más AZT más 3TC.

Consideraciones de cambio en la terapia antirretroviral. Se debe considerar el cambio de tratamiento antirretroviral en tres circunstancias: fracaso terapéutico, intolerancia y toxicidad medicamentosa. El fracaso terapéutico puede definirse por mala evolución clínica (evidencia de progresión de encefalopatía, progresión de estadio B a C y retraso en el crecimiento), por deterioro inmunológico (disminución de CD4, comprobado en 2 análisis separados al menos por 1 semana, una disminución del 5% o más en niños con CD4 menor de 15%, una disminución de más del 30% en los últimos 6 meses) o por progresión virológica (ausencia de descenso menor de 10 veces recibiendo terapia triple después de 8-12 semanas, ausencia de descenso menor de 5 veces recibiendo terapia doble después de 8-12 semanas, persistencia detectable del virus en plasma y reaparición mantenida de RNA viral respecto al valor más bajo conseguido con tratamiento).

Elección de una nueva combinación terapéutica

Fracaso terapéutico. Considerar falta de cumplimiento o dosis subóptimas de los antirretrovirales o selección de cepas resistentes. No se debe cambiar o añadir un solo fármaco, el nuevo régimen debe incluir al menos 3 antirretrovirales (2 ITI+1 IP), con al menos 2 fármacos distintos de los utilizados previamente, y mejor nuevos para el paciente. Los nuevos fármacos deben presentar un perfil de resistencias distinto de los anteriores. Considerar posibles interacciones medicamentosas. Si previamente no tenía IP, en el nuevo régimen terapéutico, es de elección Nelfinavir, por su mejor tolerancia y formulación pediátrica. Si previamente tratados con IP, las opciones son limitadas, se debe intentar terapia de rescate con 4 fármacos que incluyan una combinación de IP.

Intolerancia: Sustituir por otro fármaco de actividad similar, o disminuir la dosis (sólo se puede disminuir la dosis si se conoce el rango de dosis efectiva, no en IP).

Toxicidad: otro antirretroviral con actividad similar.

Transmisión perinatal

La gran mayoría de los casos nuevos en pediatría son consecuencia de transmisión perinatal. La transmisión puede ocurrir in útero (30-40%) durante el nacimiento (60-70%) o en el período de post parto a través de la leche materna. Un niño es considerado infectado in útero, si los exámenes virológicos (VIH PCR DNA – RNA o cultivo) son positivos en las primeras 48 horas de vida. Debido al riesgo de contaminación con sangre materna, no se debe usar la sangre de cordón para estudio virológico. El niño infectado in útero, generalmente, tiene una evolución hacia síntomas de la infección más tempranamente que el niño que ha adquirido la infección en el intraparto. La patogénesis de la infección in útero no está bien comprendida, pero parece ser secundaria al paso del virus en forma transplacentaria en presencia de corioamnionitis o infección ascendente en pacientes con ruptura prematura de membranas especialmente de más de 4 horas de duración.

La transmisión intraparto de la infección parece ser responsable de la mayoría de los casos perinatales. En un estudio prospectivo de 271 niños VIH positivos usando PCR DNA 38% de ellos se encontraron positivos en las primeras 48 horas de vida, 93% fueron positivos a los 14 días y 98% lo fueron al mes de edad.

Varios factores favorecen la transmisión perinatal: maternos (enfermedad en estado avanzado, corioamnionitis, sífilis, uso de cigarrillo y ausencia de anticuerpos maternos

específicos), virales (elevada carga viral, genotipo y fenotipo de fácil transmisibilidad), obstétricos (duración prolongada de ruptura de membranas, parto vaginal, primer gemelo y procedimientos invasivos) y post partum (lactancia natural).

Mientras que el uso de zidovudina como monoterapia reduce significativamente la transmisión vertical, representa un tratamiento claramente subóptimo para el manejo de la infección en adultos el cual debe ser combinado (terapia triple altamente eficaz). El criterio actual es que el embarazo no debe ser tomado como una contraindicación o impedimento para que la mujer reciba tratamiento óptimo. La información disponible sobre el uso de agentes antirretrovirales durante el embarazo es mínima, excepto para zidovudina. Si se opta por utilizar tratamientos combinados, debe utilizarse zidovudina como componente básico debido a la información disponible sobre su eficacia. Se desconoce el efecto a largo plazo del uso de estos agentes sobre los niños expuestos. Sin embargo el seguimiento de 734 niños que participaron del estudio PACTG 076 a 4 años no detectó diferencias en la incidencia de malformaciones, tasa de crecimiento, desarrollo neurológico o estado inmunológico. Se recomienda el seguimiento a largo plazo de los niños expuestos a esquemas de profilaxis.

Lecturas recomendadas

1. UNAIDS joint United Program on HIV/AIDS. AIDS epidemic Update. UNAIDS. December 2002.
2. López P: Fisiopatología de Sida Pediátrico. En Lopez P, ed. SIDA en Pediatría, Cali, Col: Editorial Feriva, 1997;49-61
3. Lopez P: Manifestaciones Clínicas de Sida Pedátrico. En Lopez P, ed. SIDA en Pediatría, Cali, Col. Editorial Feriva, 1997;61-67
4. Krist A. Management of newborns exposed to maternal HIV infection. *American Family Physician*. 2002;65:1-16.
5. David P. Testing infants for human immunodeficiency virus infection. *Pediatric Infectious Disease*. 2002;21:711-712.
6. Watts H. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med*. 2002;346:1879-1843.
7. Working Group on Antiretroviral Therapy. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. <http://AIDSinfo.nih.gov>. 2003: 1-55
8. First drug in a new class of HIV/ AIDS treatments for HIV- infected adults and children with advanced HIV infection. <http://AIDSinfo E News>. 2003
9. Ethan L, Grace M. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22:77-84.



Hepatitis A



José Ussher

Pediatra Gastroenterólogo

Miriam Calvari

Médico Pediatra

Centro de desarrollo de proyectos avanzados, Córdoba, Argentina

Generalidades

La infección por el virus de hepatitis A causa una de las formas más comunes de hepatitis viral aguda en muchas partes del mundo. La tasa de infección por el virus de hepatitis A se relaciona estrechamente con el desarrollo socioeconómico, el medio ambiental y el nivel de educación de la población.

Etiología

El virus de hepatitis A es un virus simple, no capsulado de 27 nm e incluye una sola cadena de ARN de 8.100 nucleótidos.

Ha sido clasificado como hepatovirus, un miembro de la familia picornaviridae.

Todas las cepas del virus identificadas hasta la fecha son inmunológicamente indistinguibles y pertenecen a un solo serotipo.

El virus es estable en medio ácido (pH<3), pudiendo permanecer infeccioso por más de 4 hr. El virus de hepatitis A se inactiva a temperaturas mayores de 60-70°C, pero resiste a la desecación durante 1 mes. Sobrevive a la congelación y en medio líquido (agua) hasta 12 meses.

Efecto del medio sobre el virus de hepatitis A

Condición	Temperatura	Duración de la condición	Efecto sobre el HAV
calor	60°C	horas	no
calor	85-100°C	1 minuto	no viable
frío	<20°C	años	viable
heces	25°C	30 días	(0,4% viable)
secas	20-25°C	3 horas	estable

Manifestaciones

El espectro clínico de la infección aguda por el virus de hepatitis A es variado.

El período de incubación es de 28 días (rango 15-50 días).

La gran mayoría de los niños no manifiestan síntomas de enfermedad y las manifestaciones clínicas características (ictericia, coluria y acolia) suelen tener relación directa con la edad del paciente.

En niños menores de 6 años de edad, el 70% de las infecciones son asintomáticas, mientras que en los niños mayores y adultos, la ictericia aparece en más del 70% de los casos.

El comienzo de la enfermedad clínica es abrupto. Los síntomas inespecíficos (fiebre, dolor abdominal, cefalea, mialgias, etc.) se producen en la fase preictérica que puede durar de 1 a 3 semanas. Luego aparece la fase ictericia, caracterizada por ictericia, coluria y decoloración de las heces, persistiendo durante 2-3 semanas.

Los hallazgos del examen físico son: ictericia, dolor en hipocondrio derecho en el 90%, hepatomegalia en el 85% y esplenomegalia entre el 5 y 15%.

Las formas clínicas que se describen en la edad pediátrica son:

Hepatitis ictericia aguda o habitual: caracterizada por presentar 4 fases diferentes: prodrómica, preictérica, ictericia y de convalecencia; toda la enfermedad no supera los 3 meses de

evolución, lo habitual es 15 días y no más de 30 días.

Hepatitis anictérica o asintomática: es la forma clínica más frecuente pero, si no se solicitan determinaciones bioquímicas, el diagnóstico no se realiza.

Hepatitis colestásica: se manifiesta por ictericia acentuada, coluria y decoloración de las deposiciones, acompañada de prurito. Además del aumento de las aminotransferasas se detecta aumento de la fosfatasa alcalina, gamma GT y colesterol y descenso del tiempo de protrombina.

Generalmente la evolución se prolonga más de 3 meses, recuperándose sin secuela.

Hepatitis recidivante: se presenta luego de la desaparición clínica y de laboratorio, siendo el segundo episodio generalmente más acentuado. Un tercer episodio es poco frecuente. Durante este período de recidiva de la enfermedad pueden excretarse partículas virales en heces.

Hepatitis prolongada: luego de los 3 meses de evolución de una hepatitis aguda habitual persisten las alteraciones de las enzimas hepáticas, pero sin sintomatología clínica.

Hepatitis fulminante: se caracteriza por la injuria hepática grave, asociada a encefalopatía hepática en un individuo previamente sano. Se puede clasificar la falla hepática en:

hiperaguda: dentro de la primera semana del comienzo de la ictericia, aguda: entre 8 y 28 días y subfulminante, entre 5 y 12 semanas. Las manifestaciones clínicas son incremento de la ictericia, anorexia, presencia de encefalopatía hepática, reducción del tamaño hepático y alteración de la coagulación (tiempo de protrombina menos del 40%). La tasa de mortalidad se encuentra entre el 60 y el 80%. La incidencia de la hepatitis A fulminante es del 0.4%.

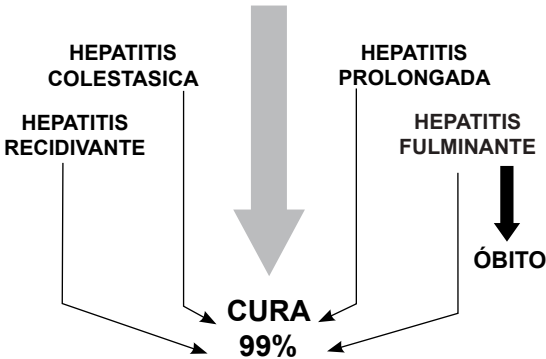
El trasplante es la solución a intentar, por ello la transferencia temprana a un centro de trasplante es mandatoria.

El HAV no evoluciona a la infección hepática crónica, ni tampoco al estado de portador.

Hepatitis autoinmune: puede desencadenarse después de una hepatitis A aguda.

Manifestaciones extrahepáticas: pueden ocurrir pero son raras; artritis reactiva, pancreatitis, derrames pleurales y pericárdicos, hemólisis, neuritis, síndrome de Guillain Barré, encefalitis post infecciosa.

HEPATITIS AGUDA A



Esquema de evolución de hepatitis A

Epidemiología

El virus de la hepatitis A es adquirido principalmente por vía fecal-oral, ya sea por un contacto persona a persona, ingestión de alimentos o agua contaminada.

La viremia ocurre durante la fase prodrómica de la infección de hepatitis A. El virus de la hepatitis A raramente ha sido transmitido por transfusión.

El pico de contagio de la persona infectada ocurre 2 semanas antes del comienzo de la ictericia o de la elevación de las enzimas hepáticas y en las 2 semanas primeras del período de estado de la enfermedad. La excreción viral es máxima al comienzo de los síntomas y luego declina rápidamente.

Se estima que se producen diez millones de casos de HAV anualmente

El número real de casos es desconocido debido a:

- La mayoría de los casos no se denuncian, salvo brotes
- El grupo de pacientes asintomáticos no es detectado (promedio 10 a 1 es la proporción).
- Dificultad en llegar al diagnóstico definitivo.

Desde el punto de vista epidemiológico, la hepatitis A se distribuye en diferentes partes del mundo, según áreas de alta, intermedia y baja endemicidad. Estos patrones de distribución de la enfermedad se basan en diferentes variables epidemiológicas entre las comunidades, como la edad de ataque de la infección, y los patrones temporales de incidencia de enfermedad.

Comunidades con alta tasa de incidencia:

En estas comunidades surgen brotes epidémicos cada cinco o diez años, con picos de incidencia de más de 700 casos cada 100.000 habitantes, y es raro que afecte a personas mayores de 15 años. Diversos estudios sobre seroprevalencia indican que el 30 al 40% de los niños en estas poblaciones adquieren la infección antes de los 5 años, y la mayoría de las personas ha desarrollado la enfermedad antes de la adultez. Estas comunidades están relativamente bien definidas, tanto geográfica como culturalmente.

Comunidades con tasa de incidencia intermedia:

En estas áreas, la hepatitis A se produce primariamente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Generalmente, los brotes epidémicos surgen con intervalos regulares y persisten durante algunos años, con tasas que van de 50 a 200 casos cada 100.000 habitantes.

Los niños con infección asintomática son la fuente más importante de transmisión para las personas mayores durante los brotes epidémicos. También existen altas tasas de infección en niños entre 5 y 14 años.

Comunidades con bajas tasas de incidencia

La mayoría de los casos se producen en niños en edad escolar y adolescentes. Si bien la vía de transmisión más frecuente es el contacto persona a persona, en estas comunidades, entre el 10 y el 15 % de los casos se relacionan con viajes internacionales, y en aproximadamente más de la mitad no se reconoce la fuente de contagio.

Diversos estudios realizados en Latinoamérica demuestran que existen dos patrones diferentes de comportamiento de la infección en una misma región geográfica, dependiendo del nivel socioeconómico de la población estudiada.

Parte de la población de Latinoamérica se comporta como los viajeros procedentes de países desarrollados en países de alta endemicidad. En Europa, EEUU, etc. la hepatitis A se ha convertido en una rara enfermedad: menos del 20% de los adultos jóvenes están naturalmente inmunizados. En estas condiciones se pueden producir brotes epidémicos diseminándose el virus en la población inmune.

Hay grupos que tienen mayor riesgo de infectarse con el virus de hepatitis A:

Son los viajeros, los hombres homosexuales, los que consumen drogas inyectables y no inyectables, y las personas con enfermedad crónica hepática. Otros grupos están formados por los trabajadores de servicios de alimentos, guarderías, instituciones para el cuidado de la salud o escuelas y las personas internadas en institutos de discapacitados mentales.

Las personas que realizan viajes a países en vías de desarrollo tienen alto riesgo de adquirir hepatitis A, ya sean turistas, personal militar, etc. Diferentes estudios demuestran que el riesgo de adquirir hepatitis A en un viaje, en el caso de personas que no recibieron profilaxis preexposición, es de 3 a 5/1.000 por mes de estadía.

En el caso de personas con enfermedad crónica hepática, si bien el riesgo de adquirir hepatitis A no está aumentado, estas tienen mayor riesgo de hepatitis fulminante, por lo que se las considera de alto riesgo. Los trabajadores de la alimentación deben hacerse IgG para V.A. y de ser negativos vacunarse para evitar el riesgo de la probable contaminación durante la preparación de comidas

Los jardines maternales son sitios de comienzo y fuente de diseminación de brotes epidémicos dado que los niños pequeños no tienen manifestaciones de enfermedad, y el brote suele ser reconocido cuando aparecen los primeros casos en los adultos que tuvieron contacto con los niños infectados, en general, los padres. Estos brotes tienen aún mayor gravedad debido a las dificultades higiénicas relacionadas con el cambio de pañales y la falta de lavado de manos, con la consiguiente diseminación del material contaminado que favorece el contagio.

Pruebas diagnósticas.

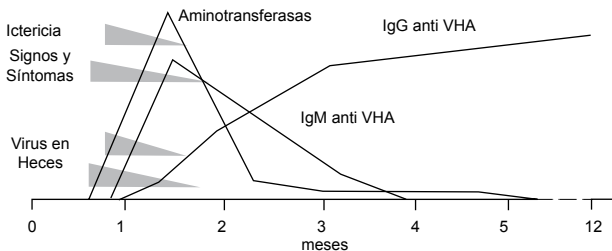
El diagnóstico se confirma por la demostración de anticuerpos de IgM contra el virus de la hepatitis A (IgM anti-VHA) por método de enzimoimmunoensayo (ELISA) en el suero de los pacientes con la forma aguda o que en fecha reciente estuvieron enfermos. Estos anticuerpos

se detectan entre los 5 y 10 días después de la exposición del virus, y permanecen durante 3 meses. En algunos casos puede persistir por más tiempo (hasta 1 año), sin significado patológico.

El diagnóstico también puede hacerse por el incremento al cuádruple o más, del título de anticuerpos específicos en pares de sueros.

La IgG anti-VHA se detecta luego del período agudo pudiendo permanecer positiva por mucho tiempo, significa infección pasada, su valor es epidemiológico y, también, como investigación previa a la vacunación.

Evolución de la Hepatitis A



Tratamiento

No existe un tratamiento específico, sólo terapia sintomática. La dieta y el reposo no influyen en la evolución.

Medidas de control

La prevención de la infección a través de educación, provisión de agua potable, eliminación adecuada de excreta, alimentos seguros, medidas de inmunoprofilaxis pasivas y activas ofrecen la mejor promesa para evitar la morbilidad. Existiendo una vacuna para este virus, la mejor prevención es los programas ampliados de inmunización.

Aislamiento: en el caso de hepatitis A confirmada se deben tomar precauciones de índoles entéricas en las primeras dos semanas de la enfermedad, pero no más de una semana después del comienzo de la ictericia

Convivientes y contactos sexuales: deben recibir IgG a dosis de 0,02ml/kg intramuscular con protección hasta tres meses y a dosis de 0,06 ml/kg intramuscular con protección hasta 6 meses. Con ella se obtiene un eficacia del 80-90% si se aplica dentro de los 14 días del contacto, esto atenúa el cuadro clínico, pero no impide la diseminación del virus. .

Guarderías y jardines maternos: en los menores de 1 año se debe identificar el caso índice con IgM anti HAV y administrar gamma globulina a todo el personal y niños de un mismo sector considerados susceptibles... Los mayores de un año deben recibir gamma globulina a 0,02 ml/kg y la primera dosis de vacuna inactivada para hepatitis A en sitios separados, completándose al sexto mes la segunda dosis.

Actualmente no sólo se recomienda la administración de gamma globulina, que produce una protección limitada, sino que se administra simultáneamente, o sola, la vacuna antihepatitis A ya que se ha demostrado ser útil como profilaxis posexposición hasta el 7º día. Las tasas de seroconversión no son alteradas por la aplicación simultanea de gamma globulina y la primera dosis de la vacuna.

Escuelas: La exposición de compañeros de grado no ofrece un riesgo significativo de contagio y la gamma globulina no está indicada.

En situaciones de brote: La profilaxis posexposición masiva con gamma globulina durante brotes comunitarios puede disminuir la transmisión por hepatitis A pero no detiene el brote. La vacuna antihepatitis A dada lo más temprano posible de comenzado un brote es eficaz para limitarlo.

Para que un programa sea exitoso, por lo menos el 70-80% de la población susceptible debe

ser vacunado.

Inmunización activa: La vacuna contra la hepatitis A son altamente inmunogénicas y seguras, estando elaboradas con virus inactivados. Existen las siguientes vacunas disponibles para su uso:

Vacuna	Dosis	Esquema
HAVRIX (entre 2-18 años de edad) ≥(≥ 19 años de edad)	720 ELISA U/0,5 ml 1.440 ELISA U/1 ml	0 y 6-12 meses 0 y 6-12 meses
AVAXIM	500 RIA U/0,5 ml	0 y 6 meses
VAQTA (2-17 años) > 17 años	25 U/0,5 mi 50 U/0,5 mi	0 y 6 meses 0 y 6 meses
3 dosis cuando se usan 360 U ELISA.		

Inmunogenicidad y eficacia clínica: más del 90% de los adultos desarrollan anticuerpos protectores dentro de los primeros 10 días posteriores de una sola dosis. Cerca del 100% de los vacunados la seroconversión se produce dentro del mes de la primera dosis.

Hay estudios de persistencia de anticuerpos séricos que muestran persistencia a los 8-9 años de seguimiento.

Según estimaciones de la persistencia de anticuerpos, derivada de modelos cinéticos de declinación, los mismos estarían presentes por 24 a 47 años.

Las vacunas contra la hepatitis A han sido aprobadas para ser utilizadas a partir del año de edad aunque también han demostrado ser seguras en menores de 1 año de edad.

La vacuna contra hepatitis A está indicada en:

- Todo individuo mayor de un año que quiera protegerse contra la enfermedad.
- Comunidades con niveles intermedios de seroprevalencia
- Perteneciente a los siguientes grupos de riesgo
 - o Viajeros a áreas endémicas
 - o Personal de guardería, escuelas e instituciones
 - o Pacientes con enfermedades hepáticas crónicas
 - o Homosexuales y drogadictos
 - o Procesadores de alimentos
 - o Hemofílicos

En EEUU en 1999 el CDC y el ACIP recomendaron que los niños que viven en áreas donde la tasa de infección es igual a 20 casos por 100.000 habitantes (endemicidad intermedia) deben ser vacunados rutinariamente contra la hepatitis A.

Los efectos adversos de la vacuna antihepatitis A son leves. El más frecuente es el dolor local (15%) induración en el sitio de la inyección (4%) y cefalea (4%).

Lecturas Recomendadas:

1. ACIP Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Morb Mortal Wkly Rep. 1999;48:1-37
2. Koff RS. Hepatitis A, *Lancet* 1998;351:1643-1649
3. American Academy of Pediatrics, Hepatitis Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases 24^a American Academy of Pediatrics, 1999 págs 287-297
4. WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:38-44

Hepatitis B



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

En 1965, el Dr. Blumberg encontró un anticuerpo en 2 pacientes hemofílicos que reaccionaba contra un antígeno de un aborigen australiano. El antígeno se encontró luego en pacientes con hepatitis "sérica" y fue llamado "antígeno australiano". Este antígeno resultó luego ser el antígeno de superficie del virus de hepatitis B. El Dr. Blumberg recibió el premio Nobel por su descubrimiento.

La hepatitis B es una enfermedad seria que involucra principalmente al hígado. El virus puede causar infección aguda pero también infección crónica. Los resultados de la infección crónica pueden ser: cirrosis, cáncer, fallo hepático y muerte. La vacuna de hepatitis B se encuentra disponible para todos los grupos de edad y constituye el elemento más valioso para la prevención.

Etiología

El virus de hepatitis B es un virus ADN circular de 42 nm que pertenece a la familia de los hepadnavirus. El genoma contiene 4 genes (polipéptidos): S (superficie), C ("core"), P (polimerasa) y X (transactivación transcripcional). El virus tiene algunos componentes importantes como el antígeno de superficie (HBsAg), el antígeno central ("core", HBc), y el HBeAg. El primero es codificado por el polipéptido S y los 2 últimos por el C. Los anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs) son un marcador de inmunidad. Los pacientes HBeAg positivos son más infectantes que los que no lo presentan. La negativización del mismo no representa resolución ni eliminación de los riesgos propios de la enfermedad. Virus relacionados producen hepatitis en patos, ardillas y otras especies.

Manifestaciones

El espectro de la enfermedad varía desde una infección sub-clínica hasta una hepatitis fulminante. Como para otras hepatitis, a mayor edad, mayores las posibilidades de desarrollar síntomas. Algunas de las manifestaciones extrahepáticas del virus pueden incluso preceder a la ictericia e incluyen: acrodermatitis papular (Gianotti-Crosti), trombocitopenia, artritis y erupciones.

La infección crónica se define por la presencia de HBsAg por un período de por lo menos 6 meses o por la presencia de HBsAg en un individuo con anticuerpos IgM negativos para el anti-HBc. Las posibilidades de infección crónica son directamente proporcionales a la edad del sujeto. Un adulto desarrollará el estado de portador en un 10% de los casos, niños de 1 a 5 años en un 25 a 50% y los recién nacidos en cerca del 90%. Hasta una cuarta parte de los niños con evidencia de cronicidad desarrollarán cirrosis o carcinoma hepatocelular.

La coinfección con otros virus de hepatitis puede modificar y agravar el curso de la enfermedad.

La reactivación de una infección crónica resuelta puede ocurrir durante inmunosupresión.

Epidemiología

Hepatitis B se transmite a través de sangre y secreciones corporales (exudado de heridas, semen, secreciones vaginales y saliva). Sangre y suero son los líquidos más infectantes y saliva es el menos. Las formas usuales de transmisión incluyen exposición a líquidos infectados a través de la piel o membranas mucosas, contacto sexual y exposición perinatal. Esta última ocurre rara vez *in útero* (<2%) y en su mayoría resulta de la exposición a sangre durante el parto. Si la madre es HBeAg positiva, los riesgos de infección para el bebé son de 70 a 90%, es contraste con 5 a 20% cuando es negativa.

La transmisión no sexual, como por ejemplo de niño a niño, no está bien entendida.

El virus puede sobrevivir en el medio ambiente por 1 semana o más pero es inactivado por desinfectantes comunes.

El período de incubación es de 90 días en promedio, con un rango de 45 a 160 días.

Pruebas diagnósticas

Se dispone de pruebas serológicas comerciales para HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti HBc total, IgM anti-HBc y anti HBe. El antígeno de superficie se eleva durante la infección aguda y desaparece antes de que se eleve su anticuerpo correspondiente (período de ventana). Durante este período, la IgM anti HBc es muy específica para el diagnóstico de infección aguda, aunque puede no estar presente en infección perinatal. Los infectados crónicos presentan el HBsAg y el anti-HBc positivos. Los vacunados son positivos sólo para un marcador: anti-HBs.

Tratamiento

No hay tratamiento disponible para la infección aguda.

Los pacientes adultos con infección crónica pueden entrar en remisión prolongada con tratamiento de interferón alfa, en un porcentaje que oscila entre 25% y 40%. La desaparición del HBeAg representa una disminución en las complicaciones y en la mortalidad asociadas a la enfermedad. El 30% de los niños con concentraciones altas de transaminasas, tratados por 6 meses con interferón alfa-2b, eliminan el HBeAg de sus muestras (en comparación con el 10% de niños no tratados). La eficacia del interferón es menor en niños que adquirieron la enfermedad muy temprano en la vida.

El adefovir dipivoxil ha sido aprobado para su uso sólo en adultos. Lamivudina está aprobada para su uso en pacientes crónicos mayores de 2 años de edad. El tratamiento durante 1 año con esta droga, produce en niños una respuesta virológica de 23% comparada con 13% en el grupo placebo.

Los pacientes con infección crónica deben ser evaluados periódicamente con ultrasonido abdominal y medición de alfa feto proteína y transaminasas.

Todos los pacientes con hepatitis B crónica, sin evidencia de infección pasada por hepatitis A, deben ser vacunados para esta enfermedad.

Medidas de control

Dos tipos de productos están disponibles para la prevención de la enfermedad: inmunoglobulina específica y vacuna. La primera produce una protección limitada de 3 a 6 meses y se utiliza sólo post exposición.

La vacuna ha sido utilizada tanto para pre como para post exposición y forma parte de los esquemas pediátricos rutinarios de vacunación. Es elaborada con tecnología recombinante y su concentración de HBsAg varía entre los diferentes fabricantes. Aunque en general todas las concentraciones son inmunogénicas, la literatura favorece a las vacunas que poseen una concentración mayor. La vacuna puede ser dada junto con otras inmunizaciones y el intercambio de marcas no afecta los resultados. Ciertas combinaciones vacunales (hepatitis A y B combinadas, DTP de células enteras con *H. influenzae* tipo B y hepatitis B combinadas) producen una mejor respuesta de anticuerpos para hepatitis B cuando se compara con la administración individual de la vacuna. La vacuna debe ser dada sólo por vía intramuscular y sólo en el muslo o área del deltoides. Luego del esquema de 3 dosis, deben considerarse dosis de refuerzo únicamente en poblaciones especiales, como los pacientes en hemodiálisis u otro tipo de inmunocompromiso. El efecto secundario más común es dolor en el sitio de la inyección. Ni lactancia ni embarazo se consideran, hoy en día, contraindicaciones para la vacunación. Pruebas serológicas post inmunización se recomiendan únicamente para grupos de alto riesgo. Individuos que no respondieron a las 3 dosis iniciales deben recibir 3 adicionales. Ciertos pacientes inmunocomprometidos (hemodiálisis, VIH) pueden no sólo requerir dosis adicionales sino también administración de dosis mayores de las normalmente recomendadas. Un esquema de dos dosis para niños entre los 11 y 15 años, ha sido aprobado en los Estados Unidos de Norte América. La vacunación en niños debiera iniciarse idealmente al nacimiento con una vacuna monovalente, para administrar luego 2 o 3 dosis más, con el mismo preparado o con combinaciones vacunales. Una excepción serían los prematuros menores de 2000 g que no responden bien con la vacuna dada al nacimiento y que puede ser diferida hasta el mes de edad. Sin embargo, si se desconoce el estado serológico de la madre o si la madre es portadora, el bebé prematuro debe de ser vacunado y debe de recibir inmunoglobulina específica (ésta última sólo si la madre es portadora o si no puede disponerse de una serología rápida y confiable en el caso de desconocimiento de

la serología). Estos bebés prematuros deben recibir 3 dosis adicionales de vacuna sin contar la recibida al nacer.

La lactancia materna no está contraindicada para los bebés hijos de portadoras pues no representa un riesgo adicional.

Contactos sexuales de personas con hepatitis B aguda deben recibir inmunoglobulina e iniciar la serie de vacunas. Víctimas de abuso sexual deben iniciar la vacunación en su primera consulta. Sólo si se conoce que el agresor es portador crónico, deberá agregarse inmunoglobulina específica a la profilaxis.

Los niños portadores pueden asistir al colegio con 2 excepciones: comportamiento que represente riesgo (Ej. niños agresivos que muerden) o factores médicos de riesgo (dermatitis generalizada o enfermedades hemorrágicas). Estos casos debieran evaluarse individualmente.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Hepatitis B. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Internacional Interferon- α Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon- α on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a zzzretrospective cohort study. *Lancet* 1998;351:1535-39.
3. Norman JE, Beebe GW, Hoofnagle JH, et al. Mortality follow-up of the 1942 epidemic of hepatitis B in the U.S. Army. *Hepatology* 1993;18:790-7.
4. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20:992-1000.

Hepatitis C



Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro
Jefe de Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala.

Generalidades

La hepatitis C es una de las epidemias silenciosas de rápida expansión y fue conocida previamente como hepatitis no-A no-B. Desde las primeras descripciones del virus causante de la misma, desde finales de la década de los 80, muchos avances se han logrado en un tiempo relativamente corto; siendo la causa más frecuente de requerimientos de trasplante hepático en países desarrollados. Dada la evolución sub-clínica, la mayoría de los casos se descubren al hacer exámenes de función hepática, al momento de donar sangre o bien por otras razones.

Se curan espontáneamente entre el 15 y 20% de los casos.

Etiología

Es una enfermedad producida por el virus de la hepatitis C, un virus RNA perteneciente a la familia de los flavi-virus, que se encuentra de manera extensa en el sudeste asiático y en la Europa oriental, con más de 400 millones de portadores alrededor del mundo. Existen diferentes genotipos del virus, los cuales están relacionados con la evolución de la enfermedad, en particular en su respuesta al tratamiento disponible.

La homología de los análisis de las secuencias de ácidos nucleicos, es mayor del 65% en los diferentes genotipos virales. Los genotipos 1, 2 y 3 están extensamente diseminados, y constituyen la causa principal en Estados Unidos, América y Europa Occidental. El genotipo 4 es más común en África y la India, en tanto que el 5 en Sudáfrica.

Manifestaciones

Dado que la evolución de la hepatitis C es predominantemente asintomática, muchos cuadros de infección aguda pasan desapercibidos. Solamente entre el 15-20% de los enfermos se curan espontáneamente. Entre el 75-85% desarrollan una enfermedad crónica, asintomática, la cual es descubierta cuando se evalúa la función hepática o se hacen pruebas al momento de acudir como donadores de sangre. Los síntomas relacionados con la VHC, no son diferentes, cuando están presentes, a los observados en hepatitis provocadas por otros virus.

Aunque la determinación de los niveles de transaminasa pirúvica (ALAT) es de valor, es importante hacer notar que, mientras el 80 a 90% de los pacientes presentan signos inflamatorios o de fibrosis en la biopsia hepática, entre 30-50% de los pacientes tienen niveles normales de transaminasas.

Se estima que entre el 25-30% de los pacientes con hepatitis desarrollarán cirrosis en algún momento y en menor porcentaje hepatocarcinoma, particularmente cuando la actividad histológica demuestra grados importantes de fibrosis. No hay manera de predecir con certeza, en los casos leves, quienes evolucionarán a estas complicaciones. En países como Japón, la hepatitis C constituye la causa más importante de hepatocarcinoma.

Epidemiología

En Estados Unidos se estima que entre el 1-1.4% de la población adulta puede ser portadora del virus de la hepatitis C (VHC). Su vía de transmisión involucra sangre, dado que su principal vía de transmisión es parenteral. Poblaciones específicas como personas usuarias de drogas endovenosas: 40-70% de positividad. Al analizar poblaciones de personas con infección por VHC en Estados Unidos, se ha encontrado: 42% con antecedentes de uso de drogas, 9% con hepatitis, y 6% con transfusiones previas. Cerca del 40% no se logra establecer un factor predisponente.

En Guatemala se ha encontrado en el Hospital Roosevelt: 0.5% -0.8% en donadores de sangre, 1.07% en personal médico, 7-9% en pacientes con cirrosis, 0.7% en población rural. En 1995, se encontró 12.1% en personas politransfundidas (más de 6 transfusiones), y en la misma población en el año 2003, 1.3%, lo cual pone en evidencia una mejor selección de los donadores de sangre.

La forma más eficiente de transmisión es la parenteral, siendo de más del 90% la eficiencia de transmisión de una unidad de sangre contaminada. La transmisión luego de exposición parenteral profesional (personal de salud) o de usuarios de drogas endovenosas es del 4 al 10%. El riesgo de transmisión sexual o perinatal es mínimo, aunque en presencia de coinfección con VIH el riesgo se incrementa en 3-4 veces. Personal de salud y pacientes de unidades de hemodiálisis son consideradas poblaciones de mayor riesgo.

Pruebas diagnósticas

La determinación de la presencia de hepatitis C, se basa en la combinación de dos test de ELISA de principios antigénicos diferentes, confirmados con la prueba RIBA-3 o Western Blot para hepatitis C. Los casos confirmados requieren evaluación bioquímica (pruebas de función y daño hepático), determinación de la carga viral por métodos como el PCR (Reacción en cadena de polimerasa) o bDNA (branched DNA probes), las cuales nos permiten cuantificar la cantidad de virus circulante.

Se encuentran en desarrollo, para disponibilidad a corto plazo, la detección del antígeno general de la hepatitis C por el método de ELISA, la cual en los primeros estudios, han demostrado ser positivas en el 100% de los pacientes crónicos.

El análisis histopatológico de la biopsia hepática, en donde se evalúa la actividad inflamatoria y de fibrosis a nivel portal y lobular, así como la evaluación de la presencia o ausencia de cirrosis, constituyen parte de la evaluación previo a la decisión de iniciar tratamiento, con los medicamentos actualmente disponibles.

Tratamiento

Hasta hace dos años el tratamiento estaba basado en la monoterapia con las primeras formulaciones de interferón, particularmente interferón alfa 2^a y alfa 2^b, con los cuales las respuestas eran muy pobres (menores al 50%), y con múltiples efectos secundarios. Posteriormente durante la década de los 90 se presentaron los primeros estudios con la combinación de estos mismos interferones con ribavirina, con una mejoría parcial de la respuesta, aunque con resultados más bien pesimistas.

El apareamiento de las formulaciones pegiladas de interferón, lo cual permite su aplicación

una vez por semana combinado con ribavirina por períodos no menores de 6 meses, preferentemente de 12 meses, ha permitido alcanzar respuestas adecuadas en más del 60% de los enfermos en algunos estudios.

Se encuentran en estudios una gran cantidad de medicamentos antivirales, de los cuales, los más prometedores parecen ser inhibidores de la proteasa del virus así como análogos de la ribavirina, los cuales tienen la ventaja de administrarse por vía oral, y serán probablemente la terapia del futuro.

El interferón como sustancia terapéutica está asociado a múltiples efectos secundarios, los cuales hay que explicarle de manera completa al paciente. Dada la toxicidad del medicamento a nivel medular, deberá vigilarse regularmente la aparición de anemia, leucopenia o trombocitopenia. Se recomienda su manejo en centros o clínicas con experiencia.

Medidas de control

Las medidas de prevención van dirigidas a controlar el riesgo de contacto parenteral con los fluidos corporales, en particular la sangre. El tamizaje adecuado de los donadores de sangre, el evitar el uso de jeringas contaminadas en los usuarios de drogas endovenosas, así como la observancia estricta de las precauciones universales para el manejo de sangre y fluidos corporales en los servicios de salud, constituyen las medidas preventivas de la adquisición del VHC.

Lecturas recomendadas

1. Olynyk J, Bacon B. Hepatitis C, recent advances in understanding the management. *Post-Graduate Medicine*. 1995;98:79-92
2. Viral Hepatitis A, B and C, *DHHS-CDC 2003*. (www.cdc.gov)
3. Mejía C, et.al. Las hepatitis virales en Guatemala. *Revista del Colegio Médico*, 1998;2:1-6.

Hepatitis D



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

En 1977, Dr. Mario Rizzeto (Turín, Italia) descubrió un nuevo antígeno en los hepatocitos de los pacientes con hepatitis B crónica. Fue llamado antígeno delta y los experimentos confirmaron que era parte de un patógeno que requería coinfección con el virus de hepatitis B. Al inicio de los ochentas, se encontró su asociación con las formas más severas de hepatitis aguda y crónica en pacientes HBsAg positivos. En 1983, el antígeno delta se describió como un virus distinto de hepatitis: el virus de hepatitis delta.

Etiología

El virus de hepatitis D mide de 36 a 43 nm en diámetro y consiste en un genoma ARN y un antígeno proteico delta, ambos cubiertos con antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HBsAg).

Manifestaciones

El virus de hepatitis D virus (HDV) produce hepatitis sólo en personas con infección crónica o aguda por el virus de hepatitis B (HBV). HDV requiere del HBV como un virus ayudador y no puede producir infección en ausencia del mismo. La importancia de la infección por HDV, reside en su habilidad para convertir una infección crónica leve o asintomática por HBV, en

una enfermedad rápidamente progresiva o más severa o fulminante. La coinfección aguda por HBV y HDV usualmente causa una enfermedad aguda indistinguible de la infección aguda producida sólo por HBV, con la excepción de que las probabilidades de hepatitis fulminante pueden ser tan altas como el 5%.

Epidemiología

El virus de hepatitis D puede causar infección al mismo tiempo que la infección inicial por HBV (coinfección), o puede infectar a una persona crónicamente infectada (superinfección). La adquisición del HDV es similar al del HBV (vía parenteral, percutánea, o por inoculación de membranas mucosas). El virus de hepatitis D puede ser transmitido por sangre o productos sanguíneos, inyección de drogas o contacto sexual, siempre que HBV esté también presente en el paciente. La transmisión de madre a recién nacido es poco frecuente. La diseminación familiar puede ocurrir entre las personas con infección crónica por HBV. Las áreas de alta prevalencia incluyen el sur de Italia, partes de Europa oriental, América del Sur, África y el medio oriente. En contraste con HBV, HDV es poco frecuente en el lejano oriente. En los Estados Unidos de Norte América, la infección se encuentra más frecuentemente entre los que utilizan drogas parenterales, personas con hemofilia e inmigrantes provenientes de áreas endémicas. En los noventa la circulación del virus pareciera disminuir. En Italia, la circulación disminuyó 1.5% por año de 1987 a 1997.

El período de incubación de la superinfección, estimada luego de la inoculación en animales, es de aproximadamente 2 a 8 semanas. Cuando HBV y HDV infectan simultáneamente, el período de incubación es similar al de hepatitis B (45a 160 días, promedio, 90 días).

Pruebas diagnósticas

Pruebas de radioinmunoensayo y de inmunoensayo enzimático para anticuerpos anti-HDV están comercialmente disponibles. Los anticuerpos pueden no estar presentes por varias semanas luego del inicio de la enfermedad y serología en las fases agudas y de convalecencia pudieran requerirse para confirmar el diagnóstico. La coinfección usualmente puede ser diferenciada de la superinfección con HBV evaluando el anticuerpo IgM "anti-core" para hepatitis B. La ausencia de IgM sugiere que la persona con infección crónica por HBV tiene una superinfección. La evaluación de IgM anti-HDV no es útil para distinguir la infección aguda o crónica por HDV, porque la IgM persiste positiva durante la infección crónica.

Tratamiento

De soporte

Medidas de control

Se recomiendan precauciones estándar para el paciente hospitalizado. Las mismas medidas preventivas y de control utilizadas para HBV están indicadas. Dado que el HDV no puede ser transmitido en ausencia de HBV, la inmunización contra hepatitis B protege contra hepatitis D. Personas con infección crónica por HBV deben ser muy precavidos para evitar exposición a HDV.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Hepatitis D. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2003;32:824-7.

Hepatitis E



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

El virus de hepatitis E es el agente etiológico más importante de la hepatitis no A no B transmitida entéricamente. La mayor parte de los brotes se han asociado a contaminación fecal del agua con transmisión mínima de persona a persona. Su período de incubación es de 40 días en promedio. Su mortalidad es de 1 a 3% con la excepción de la alta mortalidad reportada en mujeres embarazadas (15-25%).

Etiología

El virus de hepatitis E (HEV) es un virus esférico, sin envoltura, con un genoma ARN de 8 kb., con un diámetro de 32 a 34 nm. Partículas más pequeñas (27-30 nm), serológicamente relacionadas, se encuentran en las heces de pacientes infectados y probablemente representan fragmentos virales. Es el único agente conocido de hepatitis no A no B transmitida entéricamente. El virus de hepatitis E fue anteriormente clasificado en la familia Caliciviridae, genus Calicivirus; sin embargo, HEV ha sido reasignado a un género denominado virus similares a hepatitis E ("hepatitis E-like" viruses), dado que ciertas características distinguen al HEV de los típicos calicivirus.

Manifestaciones

La infección por hepatitis E es una enfermedad aguda con síntomas que incluyen ictericia, decaimiento, anorexia, fiebre, dolor abdominal y artralgias. También ocurre infección subclínica.

Epidemiología

La transmisión del HEV ocurre por la vía fecal-oral. La enfermedad es más común en adultos que en niños. Presenta una tasa de mortalidad inusualmente alta en mujeres embarazadas. Se han reportado casos en brotes o esporádicos en México y partes de Asia y África. Los brotes se han usualmente asociado con agua contaminada. Se ha reportado una cepa autóctona de los Estados Unidos de Norte América en personas sin historia de viaje reciente. Casos esporádicos en personas sin historia de viaje también han sido reportados en Europa. El descubrimiento de un virus porcino estrechamente relacionado con el HEV humano ha abierto la posibilidad de un reservorio animal para el organismo. Se desconoce el período de transmisión luego de la enfermedad aguda, pero la eliminación en heces y la viremia ocurren por aproximadamente 2 semanas. No se ha reportado infección crónica.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la enfermedad aguda se basa en la detección de anticuerpos IgM en suero. La detección de ARN de HEV por reacción de polimerasa en cadena de transcriptasa reversa puede ser efectuada en muestras séricas o fecales. Estas pruebas no han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de Norte América para el diagnóstico de infección aguda. El Centro de Control de Enfermedades sugiere los siguientes criterios para evaluar una muestra sérica para HEV: inicio discreto de enfermedad, con ictericia y elevación de transaminasas de por lo menos 2.5 veces lo normal; resultados negativos de anticuerpos IgM para hepatitis A y hepatitis B (core) y anticuerpos negativos para hepatitis C.

Tratamiento

De soporte.

Medidas de control

Aislamiento del paciente hospitalizado: se recomiendan precauciones de contacto. Evitar la ingestión de comida y agua potencialmente contaminada. El uso de inmunoglobulinas no ha mostrado ser de beneficio.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Hepatitis E.
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Schlauder GG, Dawson GJ, Erker JC, et al. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J Gen Virol* 1998;79:447-456.
3. Nishizawa T, Takahashi M, Mizuo H, et al. Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype IV with 99% identity over the entire genome. *J Gen Virol* 2003;84:1245-1251.

Hepatitis G



Dr. David Prado Cohrs
Profesor de Microbiología Médica
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

El virus de hepatitis G (HGV), que incluye al HGV y al virus GBV-C, es el virus de hepatitis más recientemente descubierto y fue identificado por RT-PCR del plasma de un paciente con hepatitis crónica. El virus no ha sido aislado, pero las pruebas de PCR indican que tiene una distribución mundial y que puede causar viremia.

Etiología

El virus de hepatitis G es un virus ARN de sólo una cadena que se incluye en la familia Flaviviridae y comparte una homología de 27% con el virus de hepatitis C. El virus de hepatitis G no ha sido aislado.

Manifestaciones

El virus de hepatitis G (HGV), también conocido como virus de hepatitis GB (GBV-C), puede causar infección crónica y viremia. Sin embargo, estudios de éste y otros agentes relacionados con la hepatitis "no-ABCDE", no han logrado mostrar una asociación entre la infección y el desarrollo de enfermedad hepática aguda, fulminante o crónica. La detección de HGV en linfocitos sugiere que el virus se puede comportar biológicamente como el de Epstein-Barr o el citomegalovirus. A pesar de que en sangre se encuentran altas concentraciones de ARN de HGV, no se ha mostrado que el hígado sea sitio de replicación. La coinfección por el virus de hepatitis G no parece afectar el curso o la severidad de una infección concomitante por los virus de hepatitis B o C, pero se ha asociado a una mortalidad disminuida entre los paciente con infección concomitante con virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La replicación del HGV en linfocitos pareciera inhibir la replicación del virus de inmunodeficiencia humana. De hecho, la pérdida del ARN del GBV, 5 a 6 años luego de seroconversión para VIH, se asocia con un pronóstico pobre para los pacientes.

Epidemiología

El virus de hepatitis G ha sido reportado en adultos y niños alrededor del mundo y se encuentra en aproximadamente 1.5% de los donadores de sangre en los Estados Unidos de Norte América. La infección se ha reportado en el 10 al 20% de los adultos con enfermedad crónica por los virus de hepatitis B o C. La coinfección ocurre más comúnmente entre quienes utilizan drogas parenterales. La ruta primaria de diseminación es a través de la exposición percutánea directa a sangre, incluyendo transfusiones, transplante de órganos de donantes infectados y uso de drogas. La transmisión también se ha documentado entre los pacientes en hemodiálisis y de madres a sus hijos. Transmisión sexual puede ocurrir. A pesar de que los niños pueden persistir virémicos, no se ha observado una asociación con enfermedad. El período de incubación es desconocido.

Pruebas diagnósticas

Entre las personas crónicamente infectadas, la infección puede ser diagnosticada por la detección de ARN HGV por reacción de polimerasa en cadena. En las personas que resolvieron la infección, únicamente anticuerpos para el virus son detectables. No hay pruebas serológicas comercialmente disponibles.

Tratamiento

No hay tratamiento disponible.

Medidas de control

Se recomiendan precauciones estándar en el paciente hospitalizado. No se conocen métodos para prevenir la infección.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Hepatitis G.
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 2004;350:981-90.

SECCIÓN III

Enfermedades fúngicas



Aspergillus



Dr. E. Stephen Buescher
Professor of Pediatrics
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia
USA

Generalidades

Infección/colonización por especies de *Aspergillus*, llamada aspergilosis, tiende a ser una condición de individuos con inmunosupresión o enfermedad pulmonar crónica. Las formas invasivas y alérgicas deben ser diferenciadas porque los abordajes al manejo son diferentes.

Etiología

Aspergillus es posiblemente el hongo más común en el medio ambiente de los humanos; tanto formas patogénicas como no patogénicas están ampliamente distribuidas en la naturaleza, las no patogénicas no consiguen crecer bien a temperaturas mayores de los 35-37 grados C. *Aspergillus* sp. es sensible a cicloheximida (que se agrega con frecuencia a los medios de cultivo para inhibir el crecimiento bacteriano) y crece bien en agar de Sabouraud y en agar de extracto de malta. Las especies individuales pueden ser diferenciadas por la estructura de sus conidios.

Manifestaciones

La inhalación de conidios es la ruta probable de adquisición para el desarrollo de infección pulmonar o sinusal en humanos. Transmisión a través de la piel ha sido asociada con el uso de material hospitalario contaminado (Ej., materiales de envoltura, cinta adhesiva y otros), o por abrasiones de la piel.

Varios síndromes de aspergilosis han sido reconocidos en humanos:

La aspergilosis invasiva ocurre más frecuentemente en huéspedes con inmunocompromiso significativo, en particular aquellos que sufren de neutropenia o pacientes con desórdenes funcionales del fagocito como enfermedad granulomatosa crónica. Compromiso inicial de pulmón o senos puede ser seguido de diseminación a cerebro, hueso o piel. Una característica recurrente de la aspergilosis invasiva es la invasión de vasos sanguíneos, que puede resultar en hemorragia, infarto y/o diseminación a distancia. La diseminación contigua desde pulmón puede comprometer pleura, pared torácica, pericardio, miocardio o diseminarse a través del diafragma a las vísceras abdominales. Enfermedad hematógena diseminada ocurre en adictos a drogas por vía intravenosa. La mortalidad en aspergilosis invasiva es alta (50-70%).

La aspergilosis alérgica es una condición en que el sistema broncopulmonar o los senos contienen *Aspergillus* sp. que están colonizando más que invadiendo, conduciendo al desarrollo de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus* en el huésped. Es típicamente vista en condiciones donde enfermedad crónica pulmonar y/o sinusal existen (Ej. fibrosis quística), y sus manifestaciones incluyen eosinofilia, espasmo bronquial, tapones mucosos café bronquiales e infiltrados pulmonares transitorios.

Aspergiloma se refiere al desarrollo de masas de hifas de *Aspergillus* –“bolas de hongos” – en cavidades pre-existentes o en quistes broncogénicos sin invasión tisular. Cuando este proceso ocurre en el canal auditivo externo, en la presencia de otitis crónica, es llamado otomicosis. Los agentes usuales productores de aspergiloma son *A. fumigatus* o *A. niger*.

Epidemiología

Aspergillus es un organismo ubicuo que crece en plantas, en vegetación en descomposición y en tierra alrededor del mundo. En estos medios, forma “alfombras” de hifas de las

que un número inmenso de conidios (partículas infecciosas de 2-6 μm) son producidos y diseminados en el aire. *Aspergillus* sp. es también un patógeno aviar frecuente y bien conocido. *Aspergillus fumigatus* es el patógeno humano más común, seguido en frecuencia por *A. flavus* y *A. niger*.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico definitivo se establece por cultivo. Las muestras óptimas para cultivo son tejido, esputo o pus. Cultivos por hisopado son con frecuencia inadecuados. Recientemente, un inmunoensayo enzimático para detectar *Aspergillus galactomannan* en suero ha sido desarrollado. La información preliminar sugiere que la sensibilidad (~80%) y la especificidad (~90%) del test pueden hacerlo clínicamente útil para el diagnóstico de aspergilosis invasiva pero estudios adicionales son requeridos. Pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra *Aspergillus* y precipitinas no son útiles excepto en el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica.

La histología de *Aspergillus* muestra únicamente hifas presentes en tejidos humanos y animales. Las hifas son septadas (con tabiques o septos) con ramificaciones dicotomizadas, pero hifas sin ramificaciones pueden ser vistas. Como otros hongos que pueden ser patógenos humanos (Ej. *Pseudallescheria boydii*) también muestran hifas septadas con ramificaciones dicotomizadas, la enfermedad relacionada con *Aspergillus* no puede ser diagnosticada sólo basándose en histología y requiere de confirmación por cultivo.

Tratamiento

En el pasado, dosis altas de anfotericina B intravenosa (1-1.5 mg/kg/d) y sus formulaciones liposomales han sido la base del tratamiento médico de las infecciones por *Aspergillus*. Más recientemente, itraconazole y voriconazole se han convertido en agentes útiles con actividad significativa contra *Aspergillus*, sin la toxicidad típicamente asociada a anfotericina B. A pesar que caspofungina también ha sido reportada con actividad contra *Aspergillus*, la experiencia con este agente es todavía limitada.

Tratamiento quirúrgico de enfermedad localizada puede ser apropiado en algunas ocasiones y es el único tratamiento efectivo para aspergiloma.

Medidas de control

No ocurre diseminación persona a persona de *Aspergillus*, de tal manera que las precauciones usuales son recomendadas.

Los brotes hospitalarios de *Aspergillus* están usualmente asociados con problemas ambientales de ingeniería o mantenimiento, tales como sistemas de ventilación descompuestos o tuberías con goteras. Los brotes hospitalarios también se han asociado con construcciones nuevas dentro de la institución de salud. A pesar de que no existe una demostración estricta de la relación causa-efecto entre construcción y tasas aumentadas de casos de aspergilosis, es prudente instituir medidas para minimizar la contaminación del aire por la construcción o por la limpieza del polvo. Se deben colocar barreras entre las áreas de construcción y áreas donde pacientes susceptibles están localizados.

Dado que los habitats de *Aspergillus* son conocidos, evitar dichos habitats y los productos producidos en los mismos, es recomendable para los individuos susceptibles. Específicamente, evitar los ambientes con polvo significativo, aserrín, o vegetación en descomposición, deberá ser recomendado.

Con la disponibilidad de agentes orales activos contra *Aspergillus*, información sobre profilaxis contra *Aspergillus* está apareciendo recientemente. Profilaxia con itraconazole es efectiva en prevenir aspergilosis invasiva en enfermedad granulomatosa crónica, y aunque algunas diferencias existen, también parece ser efectiva en prevenir las infecciones invasivas en pacientes severamente inmunocomprometidos.

Lecturas recomendadas

1. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergilosis. *Clin Infect Dis* (2003) 37 (suppl 3): S157-S187.
2. Steinbach WJ, Stevens DA et al. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergilosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966-2001. *Clin Infect Dis* (2003) 37 (suppl 3): S188-224.
3. Stevens DA, Moss RB et al. Allergic bronchopulmonary aspergilosis in cystic fibrosis - state of the art: Cystic Fibrosis Consensus Conference. *Clin Infect Dis* (2003) 37 (suppl 3): S225-S264.

Candida



Dra. Iris L. Cazali
Hospital Roosevelt
Guatemala

Generalidades

Candida albicans es el agente más importante en las infecciones micóticas en el humano, es capaz de causar enfermedades superficiales o invasivas como infecciones fatales en el huésped con inmunidad alterada. Es un reconocido agente en la vaginitis que afecta un grupo sustancial de la población femenina a cualquier edad y una especie importante en los pacientes con cáncer y neutropenia con elevada mortalidad.

Además de los estudios de la relación huésped parásito diseñados para comprender el mecanismo de la enfermedad y su respuesta inmune, en los últimos años se ha desarrollado interés en drogas eficaces y no tóxicas como nunca antes. Finalmente, y quizás la necesidad más grande en el área de la candidiasis, es el desarrollo de técnicas diagnósticas que busquen ser exactas, rápidas, reproducibles y que correlacionen con la presencia de enfermedad invasiva.

Etiología

La *Candida* existe como levaduras predominantemente en forma unicelular y en forma sexual y asexual, son pequeñas (4-6µm), de pared delgada, células ovoides (blastosporas) que se reproducen por gemación. Crecen en medios de hemocultivo de rutina y en agar sólido sin que requieran de medio para hongos específico. Los medios de hemocultivo bifásico y de lisis-centrifugación facilitan su aislamiento, así como los sistemas automatizados. El organismo se tiñe gram positivo y en muestras clínicas puede encontrarse como levadura, pseudohifas e hifas.

Las colonias son lisas, color crema y brillante. Se puede hacer una identificación presuntiva rápida si se observa el tubo germinal luego de 90 minutos de cultivo. Los procedimientos de especiación e identificación se basan primariamente en parámetros fisiológicos más que morfológicos.

Se han descrito más de 200 especies pero sólo algunas son importantes patógenos para los humanos: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*.

Manifestaciones

Las manifestaciones de la *Candida spp.* Pueden ser clasificadas en:

- a) Infecciones Cutáneas
 - a. Intertriginosa
 - b. Queilitis angular
 - c. Pañalitis
 - d. Foliculitis
 - e. Balanitis
 - f. Paroniquia y onicomicosis
- b) Infecciones de las mucosas
 - a. Oral
 - b. Esofágica
 - c. Vaginal
 - d. Gastrointestinal
- c) Infecciones Profundas
 - a. Candidemia
 - b. Endocarditis
 - c. Pulmonar
 - d. Sistema Genitourinario

- e. Peritoneal
- f. Artritis, Osteomielitis
- g. Endoftalmitis
- h. Sistema Nervioso Central

Cándida cutánea se presenta en pliegues y áreas del cuerpo, en quemaduras, irradiación o en sitios húmedos. Puede manifestarse con pápulas eritematosas, placas confluentes, rodeadas por pústulas y pápulas frágiles, como lesión irritativa en el área perianal o como foliculitis. Las lesiones cutáneas de candidiasis diseminada pueden ser macronodulares, lesiones similares a ectima gangrenoso y púrpura fulminans.

Los factores predisponentes para que la fuente endógena a nivel oral y esofágico se haga infecciosa son los que rompen la barrera mucosa esofágica u oral o causan imbalance en las defensas del huésped.

Cándida esofágica se manifiesta con disfagia, dolor retroesternal y odinofagia, 30% no presentan *Candida* oral asociada. El método más definitivo de los procedimientos diagnósticos es endoscopia con cepillado esofágico.

Candidiasis genital puede ser sintomática y asintomática. Los factores que se asocian a la virulencia de *Candida* son: embarazo, diabetes mellitus no controlada, anticonceptivos con altas dosis de estrógenos, terapia corticoesteroides, ropa interior sintética apretada, terapia antimicrobiana (oral/parenteral/tópica), aparatos intrauterinos, coito frecuente, idiopática, enfermedades de transmisión sexual frecuente y HIV. El diagnóstico se establece con la combinación de laboratorios más que clínicamente por el amplio espectro de síntomas y de portadoras.

Endocarditis por *Candida* se asocia a la presencia de seis factores clínicos: enfermedad valvular de base (aorta y mitral las más frecuentes), adicción a heroína, quimioterapia para cáncer, válvulas prostéticas, uso prolongado de catéteres intravenosos y sobrepuesta a endocarditis bacteriana. Puede presentarse en los primeros dos meses postoperatorios y como recurrencias luego de dos años, hasta ocho años. La mortalidad es de 45% aun combinando cirugía y antifúngicos nuevos.

Epidemiología

Candida albicans se encuentra en ambientes hospitalarios, en la naturaleza, objetos inanimados y alimentos. Pocas veces la *Candida spp.* es un contaminante de laboratorio, por lo que deberá evitarse la interpretación de contaminación cuando los cultivos son positivos, porque puede llevar a errores importantes en el abordaje del paciente. El organismo es un comensal normal del humano y se puede encontrar comúnmente en la piel enferma, en el tracto gastrointestinal, esputo, tracto genital femenino y orina de pacientes con sonda foley. Aunque la mayoría de las infecciones por *Candida* son de origen endógeno, se ha descrito transmisión de humano-humano como sucede en el paciente no circuncidado con balanitis que la adquiere por contacto con pareja con vaginitis a *Candida* y también en infecciones nosocomiales.

Pruebas diagnósticas

Las manifestaciones clínicas de la candidiasis mucosa o invasiva no son específicas, por eso la identificación por el laboratorio es esencial para establecer el diagnóstico definitivo. El abordaje deberá incluir:

- a) examen directo de muestra fresca del paciente
- b) aislamiento de la *Candida spp.* en cultivos de sangre, líquidos corporales, tejidos u otros sitios
- c) identificación histológica de *Candida* que defina terapia y pronóstico.

En candidiasis invasiva con cultivos negativos se investigan nuevos procedimientos.

Métodos convencionales para el diagnóstico de candidiasis invasiva: la evaluación del paciente sigue siendo la base fundamental para el diagnóstico de candidiasis invasiva. En la siguiente tabla se resumen las modalidades diagnósticas convencionales y de investigación para el abordaje de estos pacientes.

Abordaje convencional y de investigación para el diagnóstico de candidiasis

Abordaje convencional

Historia y examen físico
 Imagen
 Laboratorio microbiológico
 Examen directo
 Cultivos
 Sangre y otro líquido corporal
 Tejidos
 Superficies mucosas

Histopatología

Abordaje de investigación

Detección inmunológica
 Antígenos de *Candida*
 Anticuerpos anti-*Candida*
 Detección analítica
 Metabolitos de *Candida*
 Componentes de la pared celular de *Candida*
 Amplificación de la secuencia genómica de *Candida* por PCR

La toma de la muestra debe hacerse en la mejor forma aséptica posible, incluyendo las mucosas o superficies cutáneas. Las muestras deberán ser transportadas en forma expedita, a pesar que la *Candida* es más tolerante a condiciones de temperatura ambiente, ya que el retraso en el transporte de la muestra puede hacer que las bacterias de una infección mixta (abscesos) favorezcan el crecimiento de *Candida spp.* Si el procesamiento se retrasara, deberá guardarse la muestra a 4°C para preservar la viabilidad de algunas *Candida spp.* La muestra debe ser manejada con guantes para proceder al examen directo.

El examen directo de la muestra provee información rápida sobre los neutrófilos del huésped y la morfología del organismo en donde la presencia de hifas y pseudohifas indica fuertemente la invasión de tejido. Los diferentes métodos para examen directo se suman en la tabla siguiente.

Métodos para el examen directo de muestras para la detección de *Candida spp.*

Método	Aplicación	Comentarios
Muestra directa	Mucosas, fluidos y tejidos	Por ser hialinos es mejor observarla en fase-contraste o en campo oscuro
Tinción de Gram	Mucosas especialmente	Se tiñe Gram positivo, fácil detección
Hidróxido de potasio (KOH)	Piel, uñas y mucosas	Difícil de detectar porque no hace contraste con el fondo, pero el azul de metileno puede servir como tinción directa de los hongos: se ve hialino
Azul de Metileno	Piel, uñas y mucosas	Buena tinción a los hongos, pero debe removerse la debris celular con KOH previamente, se ve azul
Wright- Giemsa	Sangre periférica o médula ósea	Los organismos se tiñen azul
Papanicolaou	Vaginal y lavado bronco-alveolar	Requiere de fase de concentración para aumentar sensibilidad y de buen citólogo y citopatólogo, se ve rosado
Metenamina de plata	Tejido en parafina o preparaciones citológicas	No de rutina, sensible a pequeñas cantidades de hongos, tiñe café-negro
Tinción de Schiff	Tejido en parafina o preparaciones citológicas	No de rutina, el hongo se tiñe fucsia-rojo

Detección de fungemia: la significancia del aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivos ha sido motivo de diferentes interpretaciones. Todos los hemocultivos positivos para *Candida* deben tratarse.

Métodos de hemocultivo:

La detección de *Candida spp.* en hemocultivo depende de:

- a) el volumen de sangre
- b) condiciones del medio y atmósfera
- c) concentración de *Candida spp.* en la sangre (i.e. 10^4 cel/ml > que 10^1 cel/ml)
- d) la especie de *Candida* (i.e. *C. albicans*, *C. tropicales* y *C. parapsilosis*: 1-3 días vs. *C. krusei* y *C. glabrata*: 4-9 días)

Métodos para mejorar el aislamiento de la *Candida spp.*

- Hemocultivo convencional: Sabouraud glucosa, agar de sangre de carnero y agar de sangre de caballo en anaerobiosis en donde se observa turbidez.
- Sistema con medición de las señales infrarrojas que genera el hongo con el CO₂ que produce.
- Medio bifásico: se acelera la detección a una media de 2.3 días vs. 3 días.
- Sistemas de detección colorimétrica: BACTEC, más sensible que los anteriores, utiliza rayos infrarrojos.
- Sistema de lisis-centrifugación: Isolator ahora Isostat. Está basado en el principio de hace 20 años, en donde se incrementa el aislamiento de la *Candida spp.* lisando la sangre con detergente. Con centrifugación se inactiva el complemento y algunos agentes antimicrobianos. Múltiples estudios han demostrado la superioridad de este sistema por la tasa y el tiempo de aislamiento del organismo.
- Sistema BacT/Alert: detección más rápida que se basa en la detección colorimétrica de CO₂.

Identificación Clínica-Laboratorio de *Candida spp.*: para la identificación de *Candida spp.* se toma en cuenta la morfología de la colonia, características microscópicas y determinaciones bioquímicas basadas en la asimilación o fermentación de los carbohidratos.

La prueba de tubo germinal como característica microscópica, distingue a la *C. albicans* (tubo germinativo positivo) de la *Candida spp.* (tubo germinativo negativo). La prueba se efectúa suspendiendo una pequeña porción de la colonia en plasma de conejo, albúmina bovina, suero de oveja o en un medio definido como cultivo celular. La suspensión se incuba a 37C por 2 horas. Los tubos germinales salen como extensiones directas paralelas de la pared celular del hongo. Otros sistemas de identificación rápida de hongos incluyen sistemas automatizados como el MicroScan y Quantum II.

Métodos de investigación del diagnóstico de la candidiasis invasiva cultivo negativo: los datos de laboratorio y la clínica carecen de sensibilidad en la detección temprana de la infección y son marcadores poco precisos de la erradicación completa de la enfermedad. En la actualidad, la purificación de antígeno, producción de anticuerpos monoclonales, mapeo de epitopes, técnicas de DNA recombinante y la metodología de PCR (reacción de polimerasa en cadena) abren la posibilidad de nuevos avances en la detección de infecciones fúngicas invasivas. La detección de antígenos, segmentos genómicos y metabolitos son para investigación. No se ha encontrado un sistema que sustituya la metodología convencional.

Tratamiento

Tipo/Sitio	Agente Primario	Agente Alternativo	Comentarios
Sangre: clínicamente estable c/s cateter, no neutropénico	fluconazol 400mg qd IV o PO x7d y luego x14d o anfotericina 0.5-0.6 mg/kg qd IV. Dosis total: 0.7mg/kg/d	Mayores dosis (0.8-1mg/kg/d anfotericina o 800mg/d fluconazol)	Retirar cateter IV
Sangre: neutropénico, clínicamente estable	fluconazol 400mg qd IV o PO x7d y luego x14d o anfotericina 0.5-0.6 mg/kg qd IV hasta dosis total 0.7mg/kg/d y continuar fluconazol hasta que neutropenia esté resuelta	voriconazol dosis de carga 6mg/kg q2h x1d IV, mantenimiento 4mg/kg bid IV o caspofungina 70mg IV el 1er. día y luego 50mg IV qd	Candida spp asociada a neutropenia y leucemia.
Sangre: inestable, deteriorando o lesiones metastáticas	anfotericina 0.8-1.0 mg/kg qd o fluconazol 400-800 mg/d. Si se inicio con anfotericina cambiar a fluconazol por 14 días, resolución de neutropenia o desaparición de síntomas	voriconazol dosis de carga 6mg/kg q2h x1d IV, mantenimiento 4mg/kg bid IV o caspofungina 70mg IV el 1er. día y luego 50mg IV qd	
Mucocutánea crónica	ketoconazol 400mg/d po por 3-9m	Niños: fluconazol	Recurrencias con anfotericina. Fluconazol experiencia limitada
Cutánea (incluye paroniquia)	anfotericina, clotrimazol, econazol, miconazol o nistatina tópica 3-4/día por 14d		
Endocarditis	anfotericina 0.6 mg/kg qd x 7d luego 0.8-1.0 mg/kg qd IV. Continuar 6-10s después de la cirugía + flucitossina 25-37.5 mg/kg po qid	fluconazol 200-400 mg/d para supresión crónica si no se cambia válvula	Ajustar dosis de flucitossina para niveles pico de 70-80 mg/L
Oral	fluconazol 200mg x1d o itraconazol 200mg qd x7d	Pastilla de nistatina o clotrimazol	fluconazol: dosis única 100mg
Vaginitis	fluconazol 150mg x1d única o itraconazol 200mg bid x 1d	Múltiples imidazoles vaginales: 85-95% cura	Hábitos de ropa.

Lecturas recomendadas

1. Cole GT, Halawa AA. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2):S73-S88.
2. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* 1997;337:1896-1903.
3. Ellis M. Fungal Endocarditis. *J Infec* 1997;35:99-103.
4. Chapman SW, et al. Cutaneous manifestations of fungal infection. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:879-910.
5. Geisinger KR. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. *Am J Clin Pathol* 1995;103:295-299.

Cryptococcus



Elisa Garrote
Javier de Aristegui
Hospital de Basurto, Bilbao, España

Generalidades

El criptococo es un hongo levaduriforme encapsulado descubierto en 1901 por Sanfelice que lo aisló del zumo de melocotón. Es un patógeno oportunista que produce la criptococosis o blastomicosis europea, enfermedad de distribución universal que afecta sobretudo a pacientes inmunodeprimidos: VIH, transplantados, oncológicos, con tratamiento inmunosupresor o corticoides, diabetes, lupus y sarcoidosis. La criptococosis extrapulmonar es una enfermedad definitiva de sida en adultos, en niños, es muy poco frecuente y se encuadra en la categoría C correspondiente a gravemente sintomáticos.

Etiología

Hongo del Phylum basidiomycota, orden Sporidiales, familia Sporidiobolaceae, género *Cryptococcus*.

Levadura redonda u oval (3-8 micras), crece a 37°C, aerobio, no fermentador, inositol y ureasa positivo, se reproduce por gemación única y posee una cápsula de naturaleza polisacáridica que le confiere virulencia, protegiendo al hongo de la fagocitosis y de la actuación del complemento.

El género *Cryptococcus* incluye unas 37 especies, sólo *C. neoformans* se considera patógeno para el hombre, aunque existen referencias de otras especies: *C. laurentii*, *C. albidus* y *C. terreus* que han producido enfermedad en inmunodeprimidos.

La composición antigénica de la cápsula, da lugar al menos a cuatro serotipos distintos: A, B, C y D. Los serotipos A y D se identifican como *C. neoformans* variedad *neoformans* y los B y C como *C. neoformans* variedad *gattii*.

Manifestaciones

La patogenicidad viene determinada por el crecimiento a 37°C, el pequeño tamaño de las partículas, la cápsula y por la enzima fenil-oxidasa que contribuye al especial neurotropismo del hongo. Cuando el criptococo llega a los alvéolos pulmonares se desencadena una respuesta de la inmunidad celular y humoral del huésped, que en condiciones normales es suficiente para controlar la infección. Según los modelos experimentales, la resistencia a la infección parece que depende de la activación de los macrófagos y neutrófilos por los linfocitos más sensibilizados, siendo además necesaria una buena respuesta humoral con anticuerpos opsonizantes. El periodo de incubación es desconocido.

Formas pulmonares: en inmunocompetentes la afectación puede progresar, regresar espontáneamente o permanecer estable durante largos periodos de tiempo, lo más frecuente es la forma asintomática o el cuadro pseudogripal.

En los pacientes inmunodeprimidos, tan sólo el 5-25% presenta sintomatología, tos, disnea, hemoptisis, dolor pleural y/o alteraciones radiológicas con infiltrados intersticiales, imágenes nodulares de criptococomas o neumonía con derrame.

Formas diseminadas (tras la inhalación por vía hematogena)

Manifestaciones neurológicas: el SNC es la localización más frecuente produciendo cuadros de meningitis o meningoencefalitis subaguda o crónica, aunque puede ser aguda en pacientes inmunodeprimidos, o de granuloma criptocócico cerebral.

Los signos son inespecíficos: fiebre, malestar general, cefalea, somnolencia, irritabilidad, fotofobia, convulsiones... Los hallazgos físicos tampoco aportan mucho, porque los signos meníngeos son poco frecuentes, al igual que los signos neurológicos focales, la sintomatología puede persistir semanas o meses e incluso intercalar periodos asintomáticos. Es importante que el médico mantenga una alta sospecha de esta enfermedad para poder así llegar al diagnóstico.

Si existen manifestaciones focales descartar criptococoma (TAC).

El líquido cefalorraquídeo es claro con hipoglucoorraquia, aumento de proteínas y pleocitosis discreta con predominio de mononucleares.

Las secuelas: déficit visual, auditivo, alteración mental, epilepsia, déficit motor, hidrocefalia. Diagnóstico diferencial: TBC, listeria, toxoplasmosis, linfoma primario SNC.

Manifestaciones neurooftalmológicas: la más frecuente es papiledema por hipertensión intracraneal, sólo el 5% de los pacientes con meningitis tienen coroiditis que suele ser multifocal y bilateral con lesiones numulares blanco amarillentas. Se puede asociar papiledema y vitritis. Normalmente son asintomáticas o con leve disminución de la agudeza visual; disminuciones importantes se asocian a infiltración directa del nervio óptico. Menos frecuentes: granulomas en párpados, iris, cámara anterior, limbo y conjuntiva. Diagnóstico diferencial con la retinitis por CMV: toxoplasmosis coroidea, retinitis herpética y sobre todo con la coroiditis por *Pneumocystis carinii* que no cursa con vitritis.

Manifestaciones cutáneas: aparecen en el 10% de pacientes de sida con criptococosis diseminada, especialmente en el cuello y la cabeza, pueden producir lesiones similares a las producidas por el virus del molluscum contagiosum, nódulos subcutáneos, lesiones de celulitis, úlceras múltiples o lesiones acneiformes pustulosas. Menos frecuente es la lesión primaria por inoculación que da lugar a una lesión chancroide granulomatosa y autolimitada que se suele resolver sola en inmunocompetentes.

Otras localizaciones: se han descrito casos de endocarditis, endoftalmitis, pielonefritis, artritis, osteomielitis, afectación hepática, renal, esplénica, afectación ganglionar y prostatitis.

La próstata puede ser un reservorio de *C. neoformans* y constituir la causa de las recidivas en pacientes aparentemente tratados con éxito.

Menos del 10% de los enfermos con sida presenta fungemias aisladas.

En raras ocasiones, ciertas lesiones extraneurales pueden estar originadas por la inoculación directa de incluyendo la linfadenitis esporotricóidea, la queratitis o la peritonitis tras diálisis peritoneal.

Epidemiología

El *C. neoformans* var. *neoformans* se ha relacionado con la infección en pacientes inmunodeprimidos. De distribución universal, su hábitat son los suelos contaminados con excrementos desecados de aves: palomas, periquitos, canarios... las heces de paloma urbana son la fuente más importante, no se aísla en deyecciones recientes ni en las mezcladas con tierra, pero las levaduras pueden permanecer en suelos urbanos sombríos incluso durante dos años.

Las palomas no enferman pues su temperatura corporal es de 42°C. Las personas, los perros y los gatos pueden enfermar por inhalación pero no transmiten la enfermedad. Sí se ha descrito transmisión a través de los órganos transplantados.

El *C. neoformans* var. *gattii* se ha descrito en infecciones de pacientes inmunocompetentes y su distribución está más restringida a países tropicales y subtropicales, el serotipo C se encuentra en distintas especies de eucaliptos *calmadulensis* y *rudis* y en los koalas de Australia.

Incidencia: -población general: 0,2-0,9 casos por 100.000.

inmunodeprimidos: 2-4 casos por 1000:

86% de los casos en VIH (definitoria de sida 10% de adultos, en niños 0,85%).

3% transplantados.

Casos nuevos (80%), recurrencia tras al menos seis semanas de ser tratado con éxito (20%)

Hombre/mujer: 7/1. Edad: el 50 % de los casos entre 30 y 40 años.

Mortalidad: 12%.

Pruebas diagnósticas

Dado que la criptococosis no produce sintomatología clínica específica, ni signos radiológicos o histopatológicos identificables, el diagnóstico se basa en técnicas microbiológicas.

Tinciones: tinción negativa o de tinta china, tiñe toda la preparación excepto la cápsula y permite hacer un diagnóstico presuntivo. Se realiza a partir del sedimento del LCR, orina, sangre u otras muestras líquidas. Sensibilidad entre el 50-75% en los casos de meningitis, mayor en los pacientes con sida. Falsos positivos en presencia de levaduras de *Rhodotorula* o *Cándida* y de *Klebsiella pneumoniae*. Tinción de la cápsula con mucicamin de Mayer que colorea la cápsula de rojo rosáceo.

Cultivo e identificación: establece el diagnóstico definitivo a partir del sedimento del LCR en el caso de meningitis, y de otras muestras en otro tipo de localizaciones sembradas en agar Sabouraud sin cicloheximida, la levadura crece al cabo de 48- 72 h . Crece bien en agar sangre y agar chocolate.

En el caso de una criptococemia, que se produce especialmente en pacientes con sida, el

hemocultivo tras lisis centrifugación es el método mejor para el diagnóstico, aunque el 50% de los casos quedan sin diagnosticar.

Detección del antígeno capsular: durante la multiplicación la cápsula se solubiliza y se puede detectar en los líquidos orgánicos por técnica de aglutinación con partículas de látex. Útil en las muestras de suero, LCR, orina e incluso en muestras respiratorias. Es una prueba que tiene una sensibilidad superior al 90% y alta especificidad pero hay que ser cautos en su interpretación ya que puede permanecer positiva meses tras la infección aguda y existen falsos positivos debidos a la presencia de factor reumatoide, *Trychophyton beigeli*, *Capnocytophaga canimorsus*, histoplasmosis diseminada y en el suero de enfermos con septicemia o neoplasias.

La cuantificación del antígeno del *C. neoformans* es útil para controlar la evolución de la enfermedad, ya que el título desciende de 1/8 si la respuesta terapéutica es buena y aumenta días antes de una recaída, especialmente en el LCR.

Diagnóstico molecular: hay algunos estudios recientes que refieren una buena sensibilidad y especificidad en muestras pulmonares y de LCR.

Tratamiento

Las formas pulmonares paucisintomáticas en inmunocompetentes no precisan tratamiento.

Meningitis en pacientes inmunocompetentes

Pauta de inducción: Anfotericina B-desoxicolato (IV) 0,7-1 mg/kg/día (diluir en glucosado al 5% max.0,25 mg/ml pasar en 2-4 horas) asociada a 5- Flucitosina (IV o PO) 25mg/kg/6h. durante dos semanas, con lo que se consigue la esterilización del líquido cefalorraquídeo en el 60-90 % de los casos. Si la punción lumbar es positiva prolongar el tratamiento de inducción, si es estéril continuar con la pauta de consolidación: fluconazol (PO) 400 mg/día durante al menos seis semanas, total 8-10s. Dosis niño: anfotericina B: 0,5-0,7mg/kg/día, Flucitosina (PO) 50-150 mg/kg/día en 4 dosis.

Pauta alternativa: anfotericina B más 5-flucitosina durante 6-10 semanas.

Si insuficiencia renal o intolerancia utilizar anfotericina liposomal: 4mg/kg/día

Si no se tolera la anfotericina se utiliza fluconazol mas 5- flucitosina.

Si toxicidad con fluconazol, puede utilizarse anfotericina liposomal durante 3-6 semanas o itraconazol 200mg /12h; otra alternativa puede ser voriconazol.

No deben tomarse decisiones terapéuticas en función del antígeno criptocóccico, si el paciente ha seguido buena evolución clínica no es necesario realizar punción lumbar al final del tratamiento.

No está indicada la profilaxis secundaria.

En pacientes en tratamiento con corticoides, reducir si es posible la dosis a 10 mg de prednisona o equivalente para mejor respuesta.

La var. *gattii* precisa tratamiento más prolongado y es más frecuente la resistencia a la anfotericina.

Meningitis en pacientes inmunocomprometidos

Tratamiento igual que en inmunocompetentes, en casos individualizados, en pacientes con buen estado general y dada la toxicidad medular de la 5-flucitosina, puede iniciarse el tratamiento sólo con anfotericina B y si el paciente empeora añadir la 5-flucitosina.

El itraconazol como tratamiento de consolidación es menos eficaz que el fluconazol.

Para evitar recaídas en pacientes con inmunosupresión grave, adultos y adolescentes con CD4+ <100/ml., se debe realizar profilaxis secundaria con fluconazol 200 mg/día, lo que reduce la frecuencia de recaídas al 2-4%.

Alternativas: anfotericina B 1mg/kg semanal, recaída del 17% o itraconazol 200mg/día, recaída 23%. En niños, fluconazol 3-6 mg/kg/día, alternativa, anfotericina B 0,5-1 mg/kg IV 1-3 veces semana o itraconazol 2-5 mg/kg día.

En el momento actual, con la terapia antirretroviral altamente eficaz ,se puede retirar la profilaxis cuando el paciente mantiene al menos seis meses cifras de CD4+ > 150-200 cels/ml. y carga viral menor a 5.000 copias/ml.

Medidas de soporte:

Medir la presión intracraneal y si es mayor a 200 mm H₂O, monitorización continua y tratamiento antiedema cerebral (punción diaria; el tratamiento medicamentoso no resulta muy eficaz). Sintomatología neurológica progresiva o >400 mm H₂O, drenaje o derivación ventriculoperitoneal.

La resolución de lesiones intraparenquimatosas mayores de 3 cm pueden necesitar resección quirúrgica.

Coroiditis: anfotericina B más 5-fluocitosina mas hidrocortisona (IV).

Si endoftalmítis, vitrectomía puede ser necesaria, la anfotericina intravítrea es discutible.

Formas cutáneas: fluconazol 400 mg/día, 6 meses, o itraconazol 200- 400 mg/día, 6-12 meses.

En inmunocompetentes las lesiones por inoculación directa curan sin tratamiento.

Tratamiento y profilaxis durante el embarazo: la anfotericina es una droga de la categoría B de la FDA para su uso en el embarazo por lo que se puede utilizar

itraconazol, fluconazol y 5-fluorocitosina pertenecen a la categoría C y están contraindicadas.

No se han descrito casos de resistencia primaria a la anfotericina B en las cepas de *C. neoformans*, var. *neoformans*, si en la var. *gattii* y algún caso aislado de resistencia secundaria tras el tratamiento previo con este antifúngico en pacientes de sida y con meningitis. La resistencia primaria de *C. neoformans* a la 5-fluorocitosina es rara (1-4%), no así la secundaria, especialmente cuando se usa como único fármaco. Por ello se recomienda usarla asociada a la anfotericina B o al fluconazol. Para éste último, la resistencia primaria es asimismo rara, aunque se hayan descrito casos de resistencia secundaria relacionados con la administración previa de este fármaco, ya sea con fines profilácticos o como tratamiento de mantenimiento en los pacientes con sida.

Medidas de control

Aunque en algunos casos la meningitis ocurre por reactivación de una infección previa, parece prudente que los inmunocomprometidos eviten lugares altamente contaminados con excretas de aves.

No se recomienda la profilaxis primaria en pacientes VIH. Aunque el fluconazol a dosis diaria o incluso semanal de 100-200 mg reduce el riesgo de infección, no ha demostrado prolongar la supervivencia a largo plazo y puede favorecer la aparición de resistencias.

Profilaxis secundaria: inmunodeprimidos con CD4+<100. Niños < 5 años órgano-transplantados.

El despistaje del antígeno criptocócico en sangre en inmunodeprimidos asintomáticos no está indicado.

Lecturas recomendadas

1. Pickering LK, Meter G, Baker CJ, Geber MA, MacDonald NE: *Cryptococcus neoformans*. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book 2003, Elk Grove IL, AAP;2003:254-255.
2. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E, and the IberoAmerican Cryptococcal Study Group. Molecular Typing of IberoAmerican *Cryptococcus neoformans* Isolates. *Emerging Infectious Diseases*, 2003;9:189-195.
3. Martín E, Valverde A, Criptococosis: diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad in vitro SEIMC. Revisión temática . www.microbiologiaclinica.com/micologia.htm
4. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva. Documento de consenso. *Enf Infec Microbiol Clin* 2003; 21:498-508.
5. Cdc.gov/healthypets/diseases/cryptococcus.htm
Infectious Diseases Information Contents: cryptococcus.updated.09-09-03
6. Bsaram Ö Emiroglu R, Arıkan Ü, Karakayalı H, Haberat M. Cryptococcal necrotizing fasciitis with multiple sites of involvement in the lower extremities. *Dermatol Surg* 2003;29:1158-1160.

Histoplasma



Dr. Carlos F. Grazioso
*Hospital General San Juan de Dios, Enfermedades Infecciosas,
Departamento de Pediatría, Guatemala, Guatemala*

Generalidades

La histoplasmosis es una infección que ha cobrado renovada importancia en los últimos años sobre todo asociada a pacientes inmunocomprometidos. El diagnóstico depende de identificar alguna de las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Aunque la mayoría de las veces ocurre en forma asintomática puede llegar a ser severa e incluso fatal. Tiene muchas manifestaciones clínicas que comparte con tuberculosis y debe pensarse en ella siempre que no se haga un diagnóstico final de tuberculosis o que ésta no responda adecuadamente al tratamiento. Aunque la distribución es mundial es sobre todo frecuente en algunas regiones de Norte y Centroamérica.

Etiología

El *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* es un hongo dimórfico. Crece en la tierra como un moho formador de esporas con macroconidias y se convierte en levadura a la temperatura corporal.

Manifestaciones

La magnitud de la exposición y el estado inmune del huésped influyen en las manifestaciones clínicas de los pacientes con histoplasmosis. Menos del 5% de los pacientes con *Histoplasma capsulatum* tienen síntomas. Las manifestaciones clínicas pueden ser clasificadas de acuerdo al sitio (pulmonares, extrapulmonares, o diseminadas), duración (agudas, crónicas) y patrones (primaria o reactivación) de la infección. La mayoría de los pacientes tiene una histoplasmosis pulmonar aguda, que se presenta como una enfermedad viral tipo influenza con dolor torácico, adenopatía perihiliar e infiltrados pulmonares leves. Los síntomas persisten de 2 días a dos semanas. La exposición intensa a las esporas puede causar síntomas respiratorios severos e infiltrados pulmonares nodulares difusos, fiebre prolongada, fatiga y pérdida de peso. Puede ocurrir eritema nodoso en adolescentes así como infección cutánea primaria luego de trauma. Se puede presentar enfermedad diseminada en niños sanos menores de dos años de edad. Otras presentaciones incluyen pericarditis, mediastinitis, meningitis, infección de las glándulas adrenales y artritis. Puede manifestarse con fallo en el crecimiento en niños y hepato-esplenomegalia. Si no se trata, se presenta malnutrición, adenopatía difusa, neumonía, ulceración de las mucosas y pancitopenia. Eventualmente puede haber coagulación intravascular diseminada y sangrado gastrointestinal. La histoplasmosis puede reactivarse en pacientes con inmunidad celular alterada y aparecer años después de la infección primaria.

Epidemiología

La histoplasmosis es más prevalente en regiones con suelos donde abundan el excremento de pájaros y murciélagos. En ellos, se aumenta la capacidad de esporulación. La exposición ocurre típicamente como resultado de actividades que generan aerosoles de la fase de micelio del microorganismo. La infección se adquiere cuando se inhalan las esporas (conidias). La visita a cavernas, el contacto con aves, cañaverales, árboles muertos, chimeneas y edificios antiguos se asocia a alta exposición al histoplasma. No ocurre transmisión persona a persona y el período de incubación es de 1 a 3 semanas.

Pruebas diagnósticas

Una variedad de pruebas incluyendo cultivos, tinciones del hongo, detección de antígenos y tests serológicos pueden ser usados para el diagnóstico de la histoplasmosis. El cultivo es el medio de diagnóstico definitivo y se obtiene de sangre, aspirado de médula ósea, esputo y muestras de tejido. Su crecimiento en medios para hongos puede tardar entre una y seis semanas. Las muestras obtenidas de tejidos y lavado broncoalveolar sugieren fuertemente

el diagnóstico cuando se hacen tinciones de metenamina de plata (Gomori) observando las formas típicas intracelulares de las levaduras. Se han desarrollado pruebas antigénicas, con sensibilidad limitada, que ayudan al diagnóstico. El uso de histoplasmina para pruebas intradérmicas no contribuye al diagnóstico de la enfermedad.

Tratamiento

La mayoría de los casos de histoplasmosis son asintomáticos y clínicamente autolimitantes y no requieren tratamiento con agentes antifúngicos. Los pacientes que se presentan con enfermedad pulmonar crónica o infección diseminada, requieren tratamiento. A continuación se presentan las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para el tratamiento de la histoplasmosis.

Recomendaciones para el tratamiento de histoplasmosis		
"Infectious Disease Society of America"		
<p>* Anfotericina B se debe dar a dosis de 0.7 mg/kg/d (50 mg/d) y el itraconazole 5 mg/kg/d (400 mg/d dividido en 200 mg bid). * Las concentraciones en sangre de itraconazole deben idealmente ser medidas durante la segunda semana de tratamiento para asegurar los niveles. Si la concentración es menor de 1 µg/mL, la dosis puede ser insuficiente o la interacción con otras drogas puede estar alterando la absorción o acelerando el metabolismo requiriendo un cambio en la dosis. Si la concentración es arriba de 10 µg/mL, la dosis puede ser reducida. * Anfotericina B liposomal (AmBisome) puede ser más apropiada para enfermedad diseminada, puesto que fue más eficaz que la formulación de deoxicolato en un estudio de pacientes con SIDA. La terapia debe continuar hasta que las concentraciones de antígenos de histoplasma sean ≤4 unidades en orina y suero. * La terapia es controversial y probablemente inefectiva excepto en casos de mediastinitis granulomatosa, que son mal diagnosticados como mediastinitis fibrosa. * Si los corticosteroides son administrados, terapia antifúngica concomitante se recomienda.</p>		
Tipo de histoplasmosis	Manifestación Severa	Manifestación leve/moderada
Aguda, difusa pulmonar seguida de exposición intensa	Anfo B y corticosteroides seguida de itraconazole por 12 semanas ^a	Itraconazole por 12 semanas ^{a,b}
Sub-aguda, focal pulmonar	No aplicable	Ninguna, en los casos usuales se resuelve espontáneamente, itraconazole por 6 a 12 semanas en aquellos con síntomas persistentes >4 semanas
Pulmonar crónica	Anfo B seguida de itraconazole por 12 a 24 meses	Itraconazole por 12 a 24 meses
Diseminada no SIDA	Anfo B seguida de itraconazole por 6 a 18 meses ^a	Itraconazole por 6 a 18 meses ^a
Diseminada en SIDA	Anfo B ^a seguida por itraconazole de por vida	Itraconazole de por vida (estudio en curso para determinar si puede pararse un año después y el CD4 >150 cel/mm ³)
Meningitis	Anfo B por 3 meses seguida de fluconazole o itraconazole por 12 meses	Igual que severa por la pobre evolución
Mediastinitis granulomatosa	Anfo B seguida de itraconazole por 6 a 12 meses	Itraconazole por 6 a 12 meses
Mediastinitis fibrosante	Itraconazole por 3 meses ^a	Igual que severa
Pericarditis	Corticosteroides 1 mg/kg/d ^a o drenaje pericárdico	Anti- inflamatorios no esteroideos por 2 to 12 semanas
Reumatológica	Anti-inflamatorios no esteroideos por 2 a 12 semanas	Igual que severa

Medidas de control

Se recomiendan las precauciones generales de aislamiento en los pacientes hospitalizados. Se debe evitar exposición a áreas con alto riesgo (acumulaciones significativas de desechos de pájaros y murciélagos) y debe usarse bata, guantes y mascarilla si es inevitable su manipulación.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Histoplasmosis. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Wheat JL, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North America* 2003;17:1-19.
3. Wheat J, Sarosis G, McKinsey D et al. Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis. *Clinical Infect Dis* 2000;30:688-95.

Coccidioidomicosis



Dr. Carlos F. Grazioso

*Hospital General San Juan de Dios, Enfermedades Infecciosas,
Departamento de Pediatría, Guatemala, Guatemala*

Generalidades

Fue llamada de esta manera pues su morfología semeja a la de un coccidio. La coccidioidomicosis se adquiere por la inhalación de las esporas (artriconidias) de *Coccidioides immitis*. En diferentes países puede tener una distribución geográfica variable, por ejemplo, en Guatemala se ve con cierta frecuencia en pacientes provenientes del departamento de Zacapa.

Etiología

El *Coccidioides immitis* es un hongo dimórfico. En el ambiente, existe en su fase de hifa (moho) que luego forma esporas que pueden infectar al huésped después de la inhalación o la inoculación. En los tejidos forman esférulas, las que al madurar liberan endosporas, que a su vez forman nuevas esférulas para continuar el ciclo de vida.

Manifestaciones

Aproximadamente 60% de los individuos que se infectan con *C. immitis* permanecen asintomáticos. El restante 40% presenta una enfermedad leve parecida a la de un virus de influenza. Puede causar mialgias y artralgias. También pueden verse erupciones y síntomas sistémicos como fatiga y falta de apetito. Los infiltrados típicos en las radiografías de tórax muestran adenopatías perihiliares. La infección extrapulmonar es rara y usualmente ocurre luego de un trauma. Incluye lesiones cutáneas y de tejidos blandos con linfadenitis regional asociada.

La enfermedad diseminada ocurre en menos de 1% de los infectados. La piel, huesos y articulaciones, sistema nervioso central y pulmones son los sitios afectados. La meningitis es una manifestación seria de la enfermedad diseminada y casi invariablemente fatal cuando no es tratada a tiempo.

Epidemiología

La coccidioidomicosis es endémica del hemisferio occidental encontrándose en regiones del sur de los Estados Unidos, México, Guatemala y el resto de Centroamérica y Sudamérica.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico definitivo se establece si el organismo es aislado de un espécimen clínico. El hongo crece en la mayoría de los medios de cultivo y lo hace relativamente rápido, tan pronto como 2 días después de inocularlo en el medio, aunque a veces requiere más de 5 días. Los

especímenes de tejidos ofrecen el potencial de diagnóstico rápido puesto que las tinciones de las esférulas maduras con endosporas son patognomónicas de la infección. Lo mismo puede decirse de muestras citológicas de lavado broncoalveolar y esputo. Ambos métodos, observación directa y cultivo deben usarse simultáneamente para tratar de establecer el diagnóstico.

Las pruebas serológicas juegan un papel importante en el diagnóstico y manejo de los pacientes con coccidioidomicosis para considerar la progresión y el tiempo de tratamiento a administrar. Desafortunadamente no se cuenta con este tipo de ayuda en muchos países.

Tratamiento

Los tres componentes del manejo de las infecciones por coccidioides son: evaluar la necesidad de intervenir, seleccionar el agente antifúngico apropiado y escoger los procedimientos quirúrgicos de desbridamiento y reconstrucción de lesiones destructivas. La terapia antifúngica no está indicada para pacientes con infección primaria no complicada.

La anfotericina B es la terapia inicial recomendada para infecciones progresivas, severas y diseminadas que no comprometen el sistema nervioso central y para pacientes inmunocomprometidos incluyendo los que tienen virus de inmunodeficiencia humana. El fluconazole es el recomendado para infecciones del sistema nervioso central. El fluconazole y el itraconazole también son útiles para el tratamiento de infecciones diseminadas menos severas. En los pacientes con infección en sistema nervioso central que no responden a fluconazole, se puede usar anfotericina B con instilación de la droga en el sistema nervioso directamente. La terapia oral con fluconazole e itraconazole puede ser necesaria de por vida en algunos pacientes particularmente los que padecieron de meningitis. La duración de la anfotericina B es variable y dependen del sitio involucrado así como de la respuesta clínica. En general la terapia se continúa hasta que la evidencia de infección ha desaparecido. El tratamiento mínimo de coccidioidomicosis diseminada es de 1 mes. El tiempo requerido para el tratamiento con azoles no está definido excepto para los pacientes con infección a sistema nervioso central o con inmunosupresión, en cuyo caso es de por vida.

El desbridamiento quirúrgico o la escisión de la lesión en huesos o pulmones se han usado para lesiones progresivas o focalizadas con síntomas persistentes.

Medidas de control

Se recomiendan las precauciones generales de aislamiento en los pacientes hospitalizados. Deben tomarse medidas de control del polvo en las áreas endémicas y sitios de construcción así como sitios arqueológicos.

Lecturas recomendadas

1. Chiller, JN, Galgiani J, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infectious Disease Clinics of North America* 2003;17:41-57.
2. American Academy of Pediatrics: Coccidioidomycosis. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
3. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, et al. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Clinical Infect Dis* 2000;30:658-61.

SECCIÓN IV

Enfermedades parasitarias



Entamoeba histolytica



Katia Luna Reichert
David Prado Cohrs
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

La infección por *Entamoeba histolytica* es una patología muy frecuente. Las infecciones intestinales pueden durar años y ser asintomáticas, o pueden producir molestias gastrointestinales vagas o disentería (diarrea con moco y sangre). La mayor parte de infecciones ocurren en el tracto gastrointestinal pero otros tejidos pueden ser invadidos. La detección temprana permite el tratamiento adecuado, evitando sus complicaciones.

Por largo tiempo se ha sabido que muchas personas aparentemente infectadas por *E. histolytica* nunca desarrollan síntomas. En 1925 Emile Brumpt sugirió una explicación: existían probablemente 2 especies, una capaz de producir enfermedad invasiva y la otra que nunca causaba enfermedad, a la que él llamó *E. dispar*. Su hipótesis fue rechazada. Sin embargo en los años setentas, se empezó a acumular información que la apoyaba, hasta que en 1993 se publicó una redescrición formal de *E. histolytica* que la separaba de *E. dispar*.

Etiología

La *Entamoeba histolytica* es un organismo unicelular que infecta predominantemente humanos y otros primates. Varios mamíferos como los perros y gatos pueden infectarse, pero usualmente no eliminan quistes en sus heces, por lo que no contribuyen a la transmisión. La forma activa (trofozoito) existe sólo en el huésped y en las heces frescas. Los quistes (la forma que adopta para sobrevivir) pueden encontrarse fuera del huésped y en alimentos, especialmente en condiciones húmedas. Cuando los quistes son ingeridos, liberan a los trofozoitos en el tracto gastrointestinal. *Entamoeba histolytica* ha sido reclasificada en dos especies que son morfológicamente idénticas pero genéticamente distintas del protozoo. La *Entamoeba histolytica* patogénica y la no patogénica *Entamoeba dispar* son excretadas como quistes o trofozoitos en las heces de la persona infectada.

Manifestaciones

Existen síndromes asociados a *Entamoeba histolytica*. Entre éstos se puede incluir infección intestinal no invasiva, amebiasis intestinal, ameboma, y absceso hepático. La enfermedad es más severa en personas muy jóvenes, adultos mayores y en mujeres embarazadas.

La infección intestinal no invasiva puede ser asintomática o puede no tener complicaciones específicas en el intestino. Los pacientes con amebiasis intestinal generalmente presentan una diarrea grave progresiva de una a tres semanas, evolucionando a una disentería con dolor abdominal y tenesmo. Es común una disminución de peso y la fiebre es poco frecuente presentándose únicamente en un tercio de los pacientes.

Los síntomas pueden ser crónicos y pueden simular enfermedad inflamatoria del intestino. Si la amebiasis compromete al colon se puede producir un megacolon tóxico, colitis fulminante, ulceración del colon y del área perianal, y raramente, perforación.

Complicaciones pueden ocurrir en pacientes tratados con corticoesteroides o medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal.

Un ameboma puede ocurrir como una lesión anular del ciego o del colon ascendente que puede confundirse con carcinoma de colon o con una masa extrahepática simulando un absceso piógeno. Los amebomas usualmente se resuelven con tratamiento antiamebiano y no requieren cirugía.

En una pequeña proporción de pacientes puede ocurrir una enfermedad extraintestinal. Aunque el hígado es el sitio extraintestinal más común, los pulmones, el espacio pleural, el pericardio, el cerebro, la piel y el tracto genitourinario también pueden ser afectados. El absceso hepático amebiano puede ser agudo (con fiebre, dolor abdominal, taquipnea, sensibilidad hepática y hepatomegalia) o crónico (con pérdida de peso, leves síntomas abdominales e irritabilidad). La ruptura de un absceso hepático en el abdomen o en tórax puede causar la muerte. Puede no existir historia de infección intestinal reciente.

Epidemiología

Entamoeba histolytica constituye la 3a. causa de morbilidad y mortalidad por enfermedad parasitaria en humanos (luego de malaria y esquistosomiasis) y se estima que es responsable de 50,000 a 100,000 muertes cada año. *Entamoeba histolytica* puede encontrarse alrededor de todo el mundo pero es más frecuente en personas con un nivel socioeconómico bajo. Es más frecuente, entonces, en quienes viven en países en vías de desarrollo, donde la prevalencia de infección amebiana puede ser tan alta como un 50%. Grupos de alto riesgo de infección en países desarrollados incluyen inmigrantes o visitantes de áreas epidémicas, personas institucionalizadas y hombres que practican sexo con otros hombres. *Entamoeba histolytica* es transmitida por medio de los quistes amebianos por vía fecal-oral. Los quistes, que no son afectados por ácido gástrico, sufren una exquistación en el intestino delgado que es alcalino y producen trofozoitos que infectan el colon. Los quistes que se desarrollan consecuentemente son fuente de transmisión, especialmente por la presencia de excretos asintomáticos. Los pacientes infectados excretan quistes intermitentemente, a veces hasta por años si no son tratados.

Ocasionalmente la transmisión ha sido asociada con comida o agua contaminada y el equipo para realizar enemas. El incidente más dramático en los Estados Unidos de Norte América ocurrió en la feria mundial de Chicago en 1933. Como resultado de una cafetería de desagüe defectuosa, se contaminó el agua para consumo humano, provocando 1,000 casos con 58 muertes.

El período de incubación es variable con un rango de pocos días hasta meses o inclusive años, pero comúnmente es de 1 a 4 semanas.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de infección intestinal depende de la identificación de trofozoitos o quistes en las muestras de heces. Cuando el diagnóstico es hecho por microscopía de luz, los hallazgos deben ser reportados como *E. histolytica*/*E. dispar*, dado que las especies son indistinguibles la una de la otra. Exámenes seriados de heces pueden ser necesarios. Muestras de heces, muestras por raspado durante endoscopías y biopsias deben ser examinadas en fresco en los primeros 30 minutos luego de su recolección y fijadas en formol y alcohol polivinílico para su concentración y tinción permanente.

Entamoeba histolytica no es fácilmente distinguida de la ameba no invasiva (*E. dispar*) que es la más prevalente, pero la presencia de glóbulos rojos en el trofozoito sugiere *Entamoeba histolytica*. La reacción de polimerasa en cadena, los análisis de isoenzima y detección de antígeno contra anticuerpo monoclonal pueden diferenciar a las dos especies.

Detectando anticuerpos en suero utilizando hemaglutinación indirecta (HAI) puede ser útil, especialmente para el diagnóstico de colitis amebiana (85% resultados positivos) y amebiasis extraintestinal (99% resultados positivos). Un 5% de personas de países desarrollados tienen resultados positivos para HAI. Hasta un 30% de de la población puede tener anticuerpos HAI en áreas epidémicas. Infección de *E. dispar* no se asocia a un resultado positivo para esta prueba.

La ultrasonografía y la tomografía computarizada pueden identificar abscesos en el hígado y otros sitios extraintestinales de infección. Aspirados de abscesos hepáticos usualmente no muestran trofozoitos ni leucocitos.

Tratamiento

El tratamiento incluye la eliminación del tejido invadido por los trofozoitos así como a los organismos en el lumen del intestino.

La infección por *Entamoeba dispar* no requiere tratamiento. En pacientes con amebiasis, los corticoesteroides y los medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal pueden empeorar los síntomas y el proceso de la enfermedad. El siguiente esquema es recomendado:

Excreción asintomática de quistes (infecciones intraluminales): amebicida intraluminal

(iodoquinol, paramomicina o furoato de diloxanida).

Pacientes sintomáticos o con enfermedad extraintestinal (incluyendo absceso hepático): metronidazol seguido por un curso terapéutico de un amebicida luminal.

Dihidroemetina seguida por un curso terapéutico de un amebicida luminal debe ser considerado para pacientes que tuvieron fallas o intolerancia con el tratamiento de enfermedad invasiva.

Un tratamiento alternativo para abscesos en el hígado es el fosfato de cloroquina concomitantemente con metronidazol, o si es necesario, dihidroemetina seguido por un curso terapéutico de amebicida luminal.

Para prevenir rupturas, pacientes con abscesos hepáticos grandes pueden beneficiarse de aspiración percutánea o quirúrgica.

Medidas de control

Cuidadosa higiene de manos después de defecar, la eliminación sanitaria de materia fecal y el tratamiento de agua potable contribuyen al control de la diseminación de la enfermedad.

La transmisión sexual puede ser controlada por el uso de preservativos.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: Amebiasis.
En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Houpt E, Barroso L, Lockhart L, et al. Prevention of intestinal amebiasis by vaccination with the *Entamoeba histolytica* Gal/GalNac lectin. *Vaccine* 2004; 22:612-618.
3. Huston CD. Parasite and host contributions to the pathogenesis of amebic colitis. *Trends Parasitol* 2004;20:23-26.
4. Diaz E, Mondragon J, Ramirez E, et al. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2003; 68:384-385.
5. Gonin P, Trudel L. Detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* isolates in clinical samples by PCR and enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol* 2003;41:237-241.

Giardia lamblia



Dr. Javier Calzada

Dr. Javier de Arístegui

Hospital de Basurto, Bilbao, España

Generalidades

Giardia lamblia es un protozoo flagelado binucleado que infecta intestino delgado, siendo uno de los patógenos más frecuentemente implicados en la aparición de diarrea endémica y epidémica.

Su expresividad clínica es altamente variable, desde la colonización asintomática hasta malabsorción, pasando por cuadros de diarrea aguda o crónica.

Los niños son el grupo etario con mayor incidencia, fundamentalmente en zonas con servicios sanitarios deficientes. Es un patógeno que infecta además con frecuencia a pacientes inmunodeprimidos, como los afectados de hipogammaglobulinemias o los enfermos de SIDA.

Etiología

Descrita hace casi 200 años, *Giardia* se presenta tanto en forma de trofozoito como de quiste. Tiene una forma piriforme característica, de 9-21 µm de longitud, 5-15 µm de anchura y 2-4 µm de grosor.

En su interior almacena 2 núcleos y 2 cuerpos parabasales, emergiendo del trofozoito cuatro pares de flagelos.

Desde un punto de vista evolucionario, pudiera considerarse a *Giardia* como un organismo eucariota carente de mitocondria, aunque se ha demostrado la presencia de genes con actividad mitocondrial.

El trofozoito reside en medio alcalino a nivel de duodeno y yeyuno, pudiendo desplazarse a nivel intestinal mediante la adherencia a las microvellosidades.

Si el tránsito lo permite, en colon descendente se produce una retracción flagelar, lo que provoca la excreción de un quiste liso, brillante y claro, que al madurar se convierte en la forma infectiva, pudiendo sobrevivir durante meses en el agua fresca. Una vez producida la colonización de un nuevo huésped, el citoplasma del quiste se divide a gran velocidad para formar un nuevo trofozoito.

Son muy diversas las hipótesis que se barajan acerca del mecanismo patogénico de *Giardia* a nivel intestinal, como el daño directo sobre el borde en cepillo, inducción de apoptosis a nivel intestinal, incremento de la permeabilidad epitelial...

Las manifestaciones clínicas están relacionadas con la malabsorción de los distintos principios inmediatos, fundamentalmente grasas e hidratos de carbono, y la susceptibilidad a padecer una giardiasis clínica va a depender de la virulencia de la cepa, la densidad del inóculo y de la presencia de anomalías inmunológicas o no en la persona infectada.

Manifestaciones

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Giardia*, si es que aparecen, se producen tras un periodo de incubación que oscila de 1 a 3 semanas.

En situaciones endémicas, 2/3 de los pacientes se encuentran asintomáticos, relación que se invierte en los brotes.

El cuadro clínico comprende la emisión de deposiciones diarreicas, que inicialmente pueden ser profusas y acuosas, para adquirir posteriormente un aspecto grasoso, sin sangre ni moco, pudiendo flotar en el agua.

Con frecuencia se asocia dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos y febrícula.

Este cortejo sintomático puede tener una duración variable entre 1 y 4 semanas, aunque en ocasiones persiste durante meses dando lugar a cuadros de malabsorción significativa con una importante pérdida de peso, que en la infancia se traduce como un estancamiento de la curva ponderoestatural e incluso con alteraciones en el desarrollo cognitivo.

En los pacientes adultos, en un gran porcentaje de casos, tras la fase aguda se instaura otro periodo consistente en la emisión de heces pastosas con flatulencia y pirosis, alternados con periodos de normalidad e incluso de estreñimiento.

Las manifestaciones extraintestinales son poco frecuentes, aunque están descritas urticaria, artritis y cambios oftalmológicos incluyendo uveítis.

Epidemiología

Giardia lamblia tiene una distribución mundial, con una prevalencia mayor entre los niños y adultos jóvenes, sobre todo en áreas con condiciones sanitarias deficientes.

La transmisión es especialmente frecuente en determinados grupos de alto riesgo, como el personal que trabaja en instituciones sanitarias cerradas (orfanatos, guarderías...), viajeros que consumen aguas contaminadas, varones homosexuales, personas con determinadas patologías como fibrosis quística o SIDA y niños con deficiencias inmunoglobulínicas, probablemente por una deficiencia de IgA secretora.

El ser humano constituye el principal reservorio de este parásito, aunque se ha demostrado su presencia en otros mamíferos (gatos, perros, osos...) e incluso en algunas aves.

El principal vehículo de transmisión lo constituye el agua estancada o inadecuadamente tratada, ya que los quistes de *Giardia* son bastante resistentes a las radiaciones ultravioleta y a determinadas técnicas de cloración todavía utilizadas en áreas con condiciones sanitarias deficientes.

La transmisión fecal-oral por contacto persona-persona es el mecanismo más frecuentemente implicado en las epidemias que se producen en las áreas urbanas, sobre todo en la manipulación de las heces diarreicas de niños infectados por parte de sus cuidadores y entre los varones homosexuales.

Pruebas diagnósticas

Se basa fundamentalmente en la identificación directa de trofozoitos o quistes a partir de una muestra, prueba diagnóstica que alcanza una sensibilidad superior al 90% si se examinan tres o más muestras.

En casos crónicos, la excreción puede ser intermitente, por lo que puede ser necesario el

examen de una muestra de heces semanal durante 4-5 semanas.

Cuando existen sospechas clínicas fundadas acerca de la presencia de Giardia, pero no se objetiva en los exámenes realizados, puede ser necesaria la obtención de la muestra a partir de aspirado duodenal (Enterotest® MDC).

La biopsia intestinal rara vez es requerida, aunque en situaciones de alta sospecha clínica, con examen directo de heces y de aspirado duodenal negativos, y con presencia de factores predisponentes en el individuo como hipogammaglobulinemia o aclorhidria, puede plantearse su realización.

Otros métodos diagnósticos disponibles se basan en la detección mediante enzimoimmunoanálisis de anticuerpos mono o policlonales frente a Giardia, la utilización de inmunofluorescencia directa o la detección de genes específicos de Giardia mediante PCR. Los nuevos métodos de detección antigénica de Giardia han demostrado una alta sensibilidad y especificidad.

Tratamiento

Debe tratarse a todos los pacientes sintomáticos y en los asintomáticos debe individualizarse según la situación, aunque se recomienda durante el control de brotes, en la prevención del contagio de preescolares a familiares gestantes y en pacientes con hipogammaglobulinemia o fibrosis quística.

El fármaco más comúnmente utilizado es el metronidazol (niños: 15mg/Kg./día en 3 tomas x 5-7 días; adultos: 250mg/8h x 5 días), con tasas de curación entre el 60 y el 100%. Es un fármaco mal tolerado en niños pequeños por su sabor amargo. Entre los efectos adversos destacan la dispepsia y la posibilidad de producir efecto disulfiram si se combina con el alcohol.

Tinidazol es un fármaco de la misma familia, que puede administrarse en dosis única de 50mg/Kg. (máximo 2 g), con mejor tolerancia que metronidazol.

Albendazol, 1 dosis diaria por 5 días, ha mostrado una eficacia similar a la de metronidazol.

Quinacrina rara vez se utiliza de forma aislada, en dosis de 2mg/Kg. (máximo 300mg/día), reservándose para su asociación en casos refractarios.

Paromomicina es un aminoglucósido utilizado en mujeres embarazadas a dosis de 25-35mg/kg/día en 3 dosis x 7 días

Otros fármacos de 2ª línea menos utilizados son:

Furazolidona, fármaco utilizado en niños a dosis de 6mg/Kg./día en 4 dosis x 10 días y en adultos a 100mg/6h x 10 días.

Nitazoxamida (100mg/5ml), durante 3 días, aprobado en niños de 12 meses a 11 años, tanto para el tratamiento de la diarrea producida por *Giardia lamblia* como la producida por *cryptosporidium*.

Pacientes con inmunodeficiencias, procesos linfoproliferativos, pacientes con SIDA..., pueden ser refractarios a pautas repetidas de tratamiento convencional, pudiendo beneficiarse de la combinación de metronidazol y quinacrina (2mg/Kg., máximo 300mg/día), durante 3 meses.

Medidas de control

Siempre que se sospeche un caso de giardiasis, se debe contactar con las autoridades sanitarias pertinentes para iniciar una investigación epidemiológica.

Las personas infectadas o con riesgo de contagio deben practicar lavado de manos estricto después de cualquier contacto con heces, fundamentalmente los cuidadores de lactantes que usan pañales en la guardería. Incluso en determinadas situaciones es necesario el aislamiento de los niños afectados hasta el control del brote.

Las personas que viajen a zonas endémicas deben evitar alimentos mal cocinados. Se debe evitar también tomar agua de riachuelos o lagunas. Previamente al consumo del agua o de los alimentos se debe eliminar de los mismos el parásito mediante la filtración a través de poros < 1µm o hirviendo el agua durante 1 minuto.

Tener en cuenta que Giardia puede estar presente en piscinas de zonas con sistemas de cloración y depuración de las aguas deficientes.

Los sistemas de purificación de aguas efectivos para la eliminación de este parásito se basan en complementar la acción del cloro mediante mecanismos de sedimentación y filtración que faciliten la erradicación completa del microorganismo.

No existen vacunas ni medidas de quimioprofilaxis frente a Giardia.

Lecturas recomendadas

1. Ali, Syed A., Hill, David R. *Giardia intestinalis. Current Opinion in Infectious Diseases.* 2003;16:453-460.
2. Nash, Theodore E. M.D. Treatment of *Giardia lamblia* infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2001;20:193-195
3. Newman, Robert D. , Moore, Sean R. , Lima, Aldo A. M. , Nataro, James P., Guerrant, Richard L. , Sears, Cynthia L. A longitudinal study of *Giardia lamblia* infection in north-east Brazilian children. *Tropical Medicine & International Health.*2001;6:624-634.

Plasmodium



Leire García Sarriugarte
Javier de Arístegui
Hospital de Basurto, Bilbao, España

Generalidades

Enfermedad parasitaria producida por protozoos del género *Plasmodium*. Se adquiere a través de la picadura del mosquito *Anopheles*. Es una vieja enfermedad que probablemente se originó en África y acompañó a las migraciones humanas a las orillas del Mediterráneo, a la India y Asia Sur-Oriental. En el pasado era común en áreas pantanosas de Roma y su nombre deriva del italiano (mal-aria) o "mal aire".

Las especies de *Plasmodium* que infectan a los seres humanos son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*.

El período de incubación es variable, desde 6 días hasta 12 meses (14-28 días de media). La forma más grave está producida por *P. falciparum*.

Se considera la primera causa infecciosa con riesgo de complicaciones graves y muerte en los viajeros.

Etiología

Protozoos del Phylum Apicomplexa, familia Plasmodiidae, género *Plasmodium* y suborden Haemosporina. Con más de 125 especies, sólo cuatro afectan a los humanos: *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum*. El ciclo biológico del parásito pasa por dos fases muy diferenciadas: una multiplicación asexual en el hombre y otra sexual en el mosquito. Con la picadura del mosquito se inyectan esporozoítos que circulan por la sangre y algunos de ellos llegan al hígado; invaden los hepatocitos y comienza la multiplicación por fisión binaria (esquizogonia hepática) hasta que se producen merozoítos que se liberan a la circulación sanguínea. En el caso de *P. vivax* y *P. ovale* los esporozoítos que invaden los hepatocitos no se multiplican inmediatamente y entran en una fase de letargo (hipnozoítos). Posteriormente darán lugar a las recaídas de la enfermedad.

Los merozoítos liberados a la sangre invaden los hematíes y comienza la segunda división asexual (esquizogonia eritrocítica) y crecimiento parasitario con transformación de trofozoito a esquizonte. El parásito maduro rompe el hematíe y libera los merozoítos a la sangre, proceso que se repite de forma cíclica, cada 48 horas en *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale* (malaria tercianas) y cada 72 horas en *P. malariae* (malaria cuartana).

Cuando el ciclo de esquizogonia eritrocítica se ha repetido varias veces, un 10% de los merozoítos se transforman en gametocitos femeninos y masculinos (macro y micro gametos), que son ingeridos por el mosquito con una nueva picadura y da comienzo la multiplicación sexual en el seno del vector. En el estómago del mosquito se produce la fecundación de los gametos y producción de esporozoítos.

Manifestaciones

1. Síntomas y signos clásicos
 - Fiebre elevada con escalofríos, sudores y cefalea.
 - Náuseas, vómitos, diarrea, tos, artralgias y dolor abdominal y de espalda.
 - Palidez e ictericia. Hepatoesplenomegalia.
2. Síndromes clínicos
 - 2.1 *P. falciparum*: enfermedad inespecífica, similar a una gripe. Potencialmente fatal
 - Paludismo cerebral (convulsiones, hipertensión intracraneal, confusión, coma, muerte)
 - Anemia grave
 - Hipoglucemia
 - Insuficiencia respiratoria y acidosis metabólica
 - Edema pulmonar no cardiogénico (raro en los niños)
 - Colapso vascular y shock (hipotermia e insuficiencia suprarrenal)
 - Niños con asplenia riesgo elevado de mortalidad por paludismo
 - 2.2 *P. vivax* y *ovale*:
 - Hiperesplenismo con peligro de rotura
 - Anemia
 - Recaída hasta 3 a 5 años después de la infección primaria debido a estadios hepáticos latentes
 - 2.3 *P. malariae*:
 - Síndrome nefrótico (depósito de inmunocomplejos en el riñón)
 - Parasitemia asintomática crónica
3. Paludismo congénito: secundario a transmisión perinatal y causado por *P. vivax* y *P. falciparum*. Cursa con manifestaciones clínicas similares a la sepsis neonatal, como fiebre, irritabilidad, escaso apetito, somnolencia.

Epidemiología

Es endémico en todas las regiones tropicales del mundo. La mitad de la población mundial vive en áreas donde se produce la transmisión. Enfermedad de declaración obligatoria. La incidencia es de 300-500 millones de casos anuales en todo el mundo y la mortalidad se estima en 1,5 a 2,7 millones de muertes, la mayoría en niños pequeños.

Se trata de una enfermedad que está en auge debido al incremento global de casos importados. En España se declaran 300-400 casos al año, con una incidencia global de 0,45 casos/100.000 habitantes y el 45% son inmigrantes.

Más del 75% de todos los casos importados se deben a *P. falciparum*.

El riesgo de paludismo es máximo en África subsahariana, Papúa-Nueva Guinea, Islas Salomón y Vanuatu. Riesgo intermedio en Haití y el subcontinente indio y el Sudeste Asiático y América latina representan bajo riesgo.

La transmisión se produce mediante la picadura del mosquito hembra del género *Anopheles* que se alimenta al atardecer y en las primeras horas de la noche. Entre las formas menos comunes destacan: en zonas no endémicas cercanas a aeropuertos con vuelos intercontinentales cuyos aviones transportan al mosquito, el paludismo congénito y el adquirido mediante transfusiones o agujas o jeringuillas contaminadas.

Las especies más frecuentes son *P. vivax* y *P. falciparum*. *P. vivax* se localiza en el subcontinente indio y América Central; *P. falciparum* en África, Haití y Papúa-Nueva Guinea; *P. malariae* es menos frecuente pero su distribución es mundial y *P. ovale* en África Occidental.

Pruebas diagnósticas

1. Diagnóstico clínico: se realiza mediante anamnesis y exploración física.
2. Diagnóstico de laboratorio: permiten detectar e identificar el parásito. El examen microscópico de muestras de sangre teñidas (tinción de Giemsa) es el método de elección; las técnicas de inmunofluorescencia o de detección antigénicas comercializadas pueden resultar de utilidad y la PCR es una técnica sensible pero no se encuentra disponible en todos los laboratorios.
La gota gruesa permite analizar una mayor cantidad de sangre, facilitando la detección de parasitemias bajas pero resulta más difícil la identificación de especie al estar los eritrocitos rotos. El frotis fino se emplea para identificar el tipo de especie y cuantificar el nivel de parasitemia.

Tratamiento

1. Quimioterapia antipalúdica: la elección del fármaco depende de la especie infectante y de sus resistencias.
 - 1.1 *P. falciparum* resistente a cloroquina: administración vía oral
 - De elección: sulfato de quinina, 650 mg cada 8 horas durante 3-7 días en adultos y en niños, 25mg/Kg/día repartido en 3 dosis durante 3-7 días asociado a doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 7 días en adultos y 2mg/Kg/d durante 7 días en niños.
 - Asociación de sulfato de quinina y pirimetamina-sulfadoxina, en adultos 3 tabletas (25 mg de pirimetamina y 500 mg de sulfadoxina) en dosis única al finalizar el tratamiento con quinina; en niños <1 año 1/4 de tableta, 1-3 años 1/2 tableta, 4-8 años 1 tableta y de 9-14 años 2 tabletas.
 - Alternativa: mefloquina, 750 mg y 500 mg con un intervalo de 12 horas en adultos y en niños, <45 Kg: 15mg/Kg y 10 mg/Kg con intervalo de 8-12 horas (dosis no aprobadas por la FDA); halofantrina 500 mg cada 6 horas/3 dosis y repetirlo a la semana en adultos, en niños, <40 Kg: 8mg/Kg cada 6 horas/3 dosis repitiendo a la semana. También se emplea la asociación de artesunate (adultos) a 4mg/Kg/día durante 3 días y mefloquina (dosis anteriormente mencionadas).
 - 1.2 *P. vivax* resistente a cloroquina
 - De elección: sulfato de quinina más doxiciclina o mefloquina
 - Alternativa: halofantrina o cloroquina 25mg/Kg en 3 dosis durante 48 horas (adultos) asociadas a primaquina 2,5 mg/Kg en 3 dosis durante 48 horas (adultos).
 - 1.3 *Plasmodium* sensible a cloroquina: fosfato de cloroquina 1 gr (600 mg de base), seguidos de 500 mg (300 mg de base) a las 6, 24 y 48 horas. En niños 10 mg base/Kg, seguidos de 5 mg base/Kg a las 6, 24 y 48 horas.
2. Erradicación de formas latentes: fosfato de primaquina 26.3 mg (15 mg base)/día durante 14 días en adultos; 0,3 mg base/Kg/día durante 14 días vía oral.
3. Paludismo grave: cuando la parasitemia es mayor del 5% y existen signos de compromiso del SNC u otros órganos, acidosis o shock. Administración vía parenteral.
 - De elección: gluconato de quinina 10 mg/Kg (máximo 600 mg) diluido en SSF en 1-2 horas, seguido de una infusión continua de 0,02 mg/Kg/min hasta que pueda iniciarse la administración oral.
 - Alternativa: artemether 3,2 mg/Kg IM seguidos de 1,6 mg/Kg diariamente durante 5-7 días (niños y adultos).
 - Parasitemia superior al 10%: exanguinotransfusión.

Medidas de control

- Medidas protectoras personales
 - + Mosquiteras impregnadas de insecticida durante el sueño
 - + Vestimentas protectoras y permanecer en zonas cubiertas
 - + Repelentes de insectos que contengan DEET (N,N dietil-meta-toluamida)
- Quimiopprofilaxis para viajeros: comienzo una semana antes del inicio del viaje y continuar hasta 4 semanas después del regreso.
 - + Áreas sensibles a cloroquina: fosfato de cloroquina 500 mg (300 mg Base) semanal y en niños 5 mg/Kg base semanal aumentando hasta 300 mg base dosis de adulto.
 - + Áreas resistentes a cloroquina: mefloquina 250 mg semanal en adultos o doxiciclina 100 mg/día y 2 mg/Kg/d aumentando hasta 100 mg en niños. Como alternativa, primaquina 30 mg base diariamente en adultos y en niños 0,5 mg/Kg base/día.
- Profilaxis durante el embarazo: el paludismo puede aumentar el riesgo de parto prematuro, aborto y mortinatos por lo que y dado que ningún régimen profiláctico es totalmente eficaz, las mujeres embarazadas deben evitar viajar a zonas donde puedan contraer la enfermedad. Pueden recibir profilaxis con cloroquina en viajes a zonas donde no se ha comunicado *P. falciparum* resistente a los fármacos.
La mefloquina parece segura durante el primer trimestre del embarazo y su uso profiláctico puede considerarse cuando la exposición a *P. falciparum* resistente a cloroquina sea inevitable.
- Actualmente no existe vacuna disponible.

Lecturas recomendadas

1. Pickering LK, Peter G, Baker CJ, Gerber MA, MacDonald NE: Malaria. En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, Red Book 2003, Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics 2003.
2. Sherris JC: Microbiología Médica: Introducción a Enfermedades Infecciosas.
3. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A: Paludismo. En: Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2002.
4. López-Vélez R: Malaria y viajes internacionales 2002.
5. The Medical Letter, Inc: Drugs for parasitic infections. En: The Medical Letter: On Drugs and Therapeutics 2002.

Toxoplasma gondii



Katia Luna Reichert
David Prado Cohrs
Escuela de Nutrición
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Generalidades

La toxoplasmosis es una infección causada por un parásito unicelular llamado *Toxoplasma gondii*. El parásito se encuentra alrededor del mundo. En la mayoría de casos, el sistema inmune limita la infección y por lo tanto es asintomática. Sin embargo, la mujer embarazada y aquellos con compromiso del sistema inmune, pueden tener serias complicaciones y debieran ser cuidadosos en su prevención.

Etiología

Toxoplasma gondii es un parásito protozoario y es la única especie conocida de *Toxoplasma*. El hombre y otros animales de sangre caliente son "huéspedes intermediarios". Sólo en el intestino de los felinos se cumple el ciclo sexuado que conduce a la producción de oocistos. El ciclo asexual tiene lugar en los tejidos extra intestinales de los felinos y de los demás huéspedes. En el complejo ciclo vital, *T. gondii* pasa por 3 estadios principales de desarrollo: (a) Taquizoito (trofozoito), es la forma activa de replicación, responsable de la infección y de la destrucción tisular. Se le encuentra en sangre y tejidos durante la infección aguda. (b) Bradizoito. Es la forma quiescente, contenida en los quistes titulares. Puede reactivarse cuando se deteriora la inmunidad celular. (c) Esporozoito. Es la forma de resistencia, que está dentro de los ooquistes. Estos son eliminados, por un período de 1 a 3 semanas, con las heces de los felinos que padecen de la infección aguda. Si las condiciones son favorables pueden permanecer viables en el suelo durante 1 año o más. Pueden ser vehiculizados por insectos y gusanos.

Manifestaciones

Las infecciones congénitas son asintomáticas al nacimiento en un 70% a 90% de los casos. En una gran proporción de niños se presenta un empeoramiento visual, problemas de aprendizaje o retraso mental, meses o años después. En contraposición, algunos bebés fallecen durante el embarazo o poco tiempo después del parto. Entre los signos de toxoplasmosis congénita se pueden incluir erupción maculopapular, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, linfadenopatía y trombocitopenia. Como consecuencia de una meningoencefalitis intrauterina, se pueden desarrollar hidrocefalia, microcefalia, convulsiones, coriorretinitis y sordera. Las técnicas de imágenes cerebrales muestran típicamente calcificaciones periféricas.

La infección adquirida después del nacimiento es usualmente asintomática. Cuando se desarrollan, los signos y síntomas son inespecíficos: mialgias, fiebre, linfadenopatía (con frecuencia cervical), enfermedad similar a mononucleosis (erupción macular y hepatoesplenomegalia) o a influenza. El curso clínico es usualmente benigno y autolimitado. Miocarditis, pericarditis y neumonitis son complicaciones raras.

Toxoplasmosis ocular proviene comúnmente de una infección congénita, pero también ocurre en un porcentaje pequeño de personas con infección adquirida. El compromiso ocular agudo se manifiesta como visión borrosa e infiltrados retinianos característicos. Enfermedad ocular puede reactivarse años después de la infección inicial tanto en personas sanas e como en inmunocomprometidas.

En pacientes inmunodeficientes afectados de forma crónica, incluyendo personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la reactivación de la infección puede dar como resultado encefalitis, neumonitis y menos comúnmente, toxoplasmosis sistémica. La forma más frecuente de presentarse la enfermedad toxoplásmica en el inmunodeprimido por el VIH es la de abscesos encefálicos. En el infectado VIH es la causa más frecuente de los procesos en masa del SNC. La sintomatología es variable dependiendo de la localización de las lesiones y su número. Las manifestaciones más frecuentes son: fiebre, hipertensión endocraneana, elementos neurológicos focales, compromiso de pares craneanos, convulsiones, trastornos de consciencia, deficiencias visuales y alteraciones psiquiátricas. El hallazgo imagenológico de una o varias lesiones redondeadas, hipodensas con refuerzo anular post-contraste y edema perilesional reafirma la presunción diagnóstica.

Epidemiología

T gondii se encuentra distribuido por todo el mundo e infecta principalmente a especies de animales de sangre caliente. Miembros de la familia de los gatos son huéspedes definitivos. Generalmente los gatos adquieren la infección por alimentarse de animales infectados como ratones o por carnes de casa no cocinadas. El parásito se replica sexualmente en el intestino delgado del felino. Los gatos pueden empezar a excretar oocitos en sus excrementos de 3 a 30 días después de la primera infección y pueden derramar oocitos por 7 a 14 días. Después de la excreción, los oocitos requieren de una fase de maduración (esporulación) de 24 a 48 horas en climas templados antes de ser infecciosos por vía oral. Los gatos eliminan *Toxoplasma* por sólo unas semanas en sus vidas y, al igual que los humanos, rara vez desarrollan síntomas. Huéspedes intermediarios (como ovejas, cerdos y ganado) pueden tener quistes en el cerebro, miocardio, músculo esquelético y en otros órganos. Estos quistes permanecen viables de por vida en el huésped. Los humanos usualmente se infectan por el consumo de carnes crudas o poco cocinadas que contienen quistes o por ingestión accidental de oocitos en esporulación de la tierra o por comida contaminada. Una gran epidemia asociada a la contaminación de agua fue reportada. La transmisión de *T gondii* ha sido documentada por transfusión sanguínea y por trasplante de órganos. Raramente la infección ocurre como resultado de un accidente en el laboratorio. En la mayoría de los casos, transmisión congénita ocurre como resultado de infección maternal primaria durante la gestación. El período de incubación de la infección adquirida es aproximadamente de 7 días, con un rango de 4 a 21.

Pruebas diagnósticas

Los resultados de los exámenes serológicos deben ser interpretados cuidadosamente. Las inmunoglobulinas G (IgG), medidas por inmunofluorescencia indirecta o radio inmunoensayo, alcanzan un pico de concentración de 1 a 2 meses después de la infección y permanecen positivas indefinidamente. Determinaciones específicas de anticuerpos IgM deben ser ejecutadas para confirmar una infección aguda o reciente. Radioinmunoensayo constituye probablemente la prueba más sensitiva para su detección. Los anticuerpos IgM pueden ser detectados 2 semanas después de la infección, alcanzan un pico al mes y usualmente se convierten en no detectables a los 6 a 9 meses. Como pueden persistir positivos hasta por 2 años, pueden hacer confusa la diferenciación entre infección aguda y remota. Exámenes para detectar anticuerpos IgA e IgE, que disminuyen a concentraciones no detectables más temprano que los anticuerpos IgM, son de mucha utilidad para el diagnóstico de infecciones congénitas y en otros pacientes como mujeres embarazadas, quienes necesitan información más precisa acerca de la duración de la infección.

El diagnóstico de la enfermedad congénita puede ser hecho prenatalmente, documentando la presencia de parásitos en sangre fetal o líquido amniótico, o determinando la presencia de IgM o IgA en la sangre del feto. La reacción de polimerasa en cadena de líquido amniótico ha

sido empleada con el mismo propósito. La evaluación post natal de la enfermedad congénita debe incluir exámenes oftalmológicos, neurológicos (incluyendo tomografía computarizada de cráneo) y auditivos. Muestras sanguíneas y de líquidos cefalorraquídeo y amniótico pueden ser evaluadas con reacción de polimerasa en cadena. IgM e IgA positivas en los primeros 6 meses o IgG positiva luego de 12 meses sugieren el diagnóstico. La sensibilidad del inmunoensayo enzimático de doble sándwich o del ensayo inmunoabsorbente para la determinación IgM en enfermedad congénita es del 75 al 85%.

Los pacientes VIH positivos infectados con *T gondii*, tienen niveles de IgG variables pero raramente tienen anticuerpos IgM positivos, haciendo el diagnóstico difícil. El diagnóstico de encefalitis por *T gondii* se hace en base a la presencia de características clínicas. Si la infección no responde a tratamiento empírico puede ser necesario una demostración del organismo en material de biopsia o en LCR.

Tratamiento

En la mayoría de los casos de infección adquirida en huésped inmunocompetente no se requiere de una terapia antimicrobiana específica. Cuando se indica (coriorretinitis o daño significativo a un órgano), la combinación sinérgica de pirimetamina y sulfadiazina, es el régimen más aceptado. Alternativamente, pirimetamina puede ser utilizada en combinación con clindamicina si el paciente no tolera la sulfadiazina. Los corticoesteroides son útiles en algunos pacientes en el manejo de complicaciones oculares y enfermedades del sistema nervioso central.

Para infecciones congénitas sintomáticas y asintomáticas, pirimetamina combinada con sulfadiazina (suplementado con ácido fólico) es recomendada como terapia inicial. La duración de la terapia es prolongada y generalmente es de un año. Sin embargo, la dosis óptima y la duración no están establecidas definitivamente y deben ser determinadas en consulta con especialistas apropiados.

EL tratamiento para mujeres embarazadas con infección primaria por *T gondii* es recomendado, así como para mujeres infectadas con VIH. La espiramicina es utilizada con este propósito. Si la infección en el feto es confirmada después de 17 semanas de gestación o si la madre adquiere la infección durante el tercer trimestre de embarazo, se debe considerar empezar una terapia con pirimetamina y sulfadiazina.

Pacientes infectados con VIH que presentan una encefalitis toxoplásmica deben recibir terapia supresora de por vida para prevenir recurrencia. El trimetoprim sulfametoxazole ha sido recomendado como tratamiento profiláctico en pacientes con VIH, seropositivos para toxoplasma y con conteos bajos de linfocitos CD4.

Medidas de control

Las mujeres embarazadas seronegativas para *T gondii* deben evitar actividades en las que se expongan a excrementos de gatos (como cambiar bolsas de basura y jardinería), o deben de utilizar guantes y lavarse las manos si dichas actividades no se pueden evitar. Gatos domésticos pueden ser protegidos de la infección alimentándolos con comida preparada para gatos y previniendo que coman carne poco o mal cocinada y previniendo que cacen roedores salvajes. Las cajas de arena de los gatos deben ser limpiadas diariamente para disminuir las probabilidades de infección, ya que los oocitos no son infecciosos durante los primeros 2 días.

Ingestión oral de *T gondii* puede ser evitada con las siguientes medidas: (1) Cocinar la carne a una temperatura de 65.5°C a 76.6°C (150°F – 170°F) antes de su consumo. (2) Lavar las frutas y los vegetales. (3) Lavarse las manos y limpiar la cocina después de tratar con frutas, vegetales o carne. (4) Lavarse las manos después de actividades como jardinería o cualquier contacto con tierra. (5) Prevenir la contaminación de comida con carne cruda o poco cocinada o tierra.

Lecturas recomendadas

1. American Academy of Pediatrics: *Toxoplasma gondii* Infections (Toxoplasmosis). En: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Visual Red Book on CD-ROM, 2003*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
2. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, Roeber-Bonnet H de. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986;171:254-6.
3. Petersen E, Pollak A, Reiter-Owona I. Recent trends in research on congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2001;31:115-44.

SECCIÓN V

Recomendaciones en el uso
de antimicrobianos

Recomendaciones en el uso de antimicrobianos



Recomendaciones para el uso práctico de antibióticos en niños con infecciones del tracto respiratorio



Dr. Adib F. Rodríguez Solares
Grupo Pediátrico
Guatemala, Guatemala

Generalidades

El uso de antibióticos para el tratamiento de algunas infecciones en niños, como el resfriado común, no sólo es innecesario sino potencialmente dañino, porque incrementa el riesgo de colonización con bacterias resistentes y por lo mismo aumenta las posibilidades de que cualquier infección invasiva subsiguiente no responda a los antibióticos comúnmente recomendados.

A continuación se describe el uso de antibióticos de manera juiciosa en las condiciones infecciosas que más afectan al grupo pediátrico.

Resfriado común

La mayoría de los niños padecerá de 3 a 8 resfriados por año, situación que puede aumentar a 12 episodios por año en un 10% a 15% de los niños, especialmente los que asisten a guarderías o maternales. Se estima que de 50 a 70% de estos niños recibirá un tratamiento antibiótico.

La rinosinusitis y la rinitis muco purulenta es casi siempre causada por virus, como los rinovirus y coronavirus, pero esto puede variar de acuerdo al país y la época del año. Son de particular importancia en nuestro medio el virus influenza A, virus sincitial respiratorio, adenovirus y parainfluenza 1,2 y 3.

Los síntomas y signos que se presentan con el resfriado común pueden preceder a infecciones como la otitis media y sinusitis bacteriana, situaciones que deberán llenar criterios específicos para su tratamiento.

Estudios clínicos controlados en pacientes con resfriado común han demostrado consistentemente que el uso de antibiótico NO modifica ni el curso ni el resultado final de la enfermedad.

La descarga nasal muco purulenta se asocia frecuentemente al resfriado común y ésta no es indicación del uso de antibiótico a menos que persista sin mejoría por más de 10 días. El paciente con resfriado común usualmente se presenta con congestión de nariz, descarga nasal clara, estornudos, fiebre, malestar general, cefalea, anorexia y mialgias. De 1 a 3 días después de iniciado el resfriado la descarga nasal se torna muco purulenta debido a la presencia de células epiteliales, polimorfonucleares y bacterias que normalmente colonizan el tracto respiratorio. La enfermedad usualmente dura de 2 a 7 días, pero en 30% de niños y adolescentes la tos y la descarga nasal puede persistir hasta por 2 semanas.

Faringoamigdalitis

Dolor de garganta es uno de los síntomas mas frecuentes en los niños y la mayoría de estos episodios son causados por virus. Aproximadamente 15% de las faringoamigdalitis en niños mayores de 2 años de edad son causadas por *Streptococo B hemolítico del grupo A (Streptococcus pyogenes)*. La importancia de la identificación de esta bacteria, ya sea por detección de antígeno (prueba rápida para estreptococo) o por cultivo de garganta en el paciente con faringoamigdalitis, es establecer un tratamiento antibiótico apropiado y prevenir las secuelas supuradas como las no supuradas (fiebre reumática).

Los síntomas y signos característicos de la faringoamigdalitis son dolor de garganta, disfagia y fiebre. Cefalea, dolor abdominal y vómitos se pueden presentar frecuentemente.

La presencia de rinorrea, tos, ronquera, conjuntivitis y diarrea sugieren, desde el punto de vista clínico, que la causa de faringoamigdalitis es viral. Al examen físico la faringe se presenta eritematosa con exudado purulento sobre las amígdalas y en la faringe, lesiones petequiales en el paladar blando son frecuentes. Ganglios linfáticos dolorosos a la palpación se pueden observar en la cadena cervical anterior. Debido a que los síntomas y signos arriba mencionados se pueden presentar en la faringoamigdalitis viral y bacteriana y hacer estas condiciones indistinguibles una de la otra desde el punto de vista clínico, se hace necesario efectuar un cultivo de garganta, que aunque tome 48 horas para su reporte, sigue siendo el método diagnóstico de laboratorio aconsejado para el diagnóstico de faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*. La prueba rápida para estreptococo es una buena alternativa para el diagnóstico rápido de faringoamigdalitis por esta bacteria, en general su sensibilidad y especificidad está arriba del 90%, aunque como es recomendado, si esta prueba es negativa en un niño que se sospecha infección por estreptococo se debe efectuar el cultivo de garganta. Desde el punto de vista de salud pública, se debe analizar la disponibilidad para hacer cultivos y el costo de los mismos, antes de la recomendación de hacerlos de rutina en casos fuertemente sospechosos.

Existen falsos negativos en relación al cultivo de garganta y esto puede ser el resultado de una toma inapropiada de la muestra de la garganta, medio de cultivo utilizado (el recomendado es sangre-agar), aislamiento e identificación incorrecto de la bacteria y experiencia del personal del laboratorio.

Tratamiento. El iniciar tratamiento antibiótico antes de obtener el resultado del cultivo, cuando éste fue efectuado, es una práctica inapropiada. Muchos médicos continúan la administración del mismo a pesar de un cultivo negativo lo que resulta en el sobreuso de antibiótico y por lo tanto elimina el beneficio de efectuar un cultivo de garganta.

Penicilina V es la droga de elección para el tratamiento de faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*, excepto en pacientes alérgicos a la penicilina. Ampicilina o amoxicilina también pueden ser utilizadas pero no representan ninguna ventaja microbiológica en relación a la penicilina. La amoxicilina se utiliza en particular para esta condición por su mejor sabor y conveniente administración 2 veces al día.

La penicilina previene la fiebre reumática aun cuando su administración se retarde hasta 9 días después del inicio de la infección, disminuye el riesgo de transmisión, acorta el curso clínico de la enfermedad y reduce el riesgo de las complicaciones supuradas de esta enfermedad.

La dosis recomendada de penicilina V es 250 mg (400,000 U), 2 a 3 veces al día por 10 días en pacientes de menos de 27 kg (60 lbs) y 500 mg (800,000), 2 a 3 veces al día en pacientes mayores y adultos. El fallo clínico y microbiológico puede ser el resultado de falta de cumplimiento en la administración del antibiótico por 10 días.

La penicilina G benzatínica es una buena alternativa, especialmente cuando el cumplimiento es un problema. La dosis recomendada es de 600,000 U para niños con peso menor de 27 kg (60 lbs) como dosis única y 1.2 millones para niños mayor peso y adultos.

Para pacientes alérgicos a la penicilina se utilizara eritromicina por un periodo de 10 días. Estolato de eritromicina de 20 a 40 mg/kg/día dividido en 2 a 4 dosis o etilsuccinato de eritromicina a 40 mg/kg/día dividido en 2 a 4 dosis. Nuevos macrólidos como la claritromicina a 15 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 10 días y azitromicina para la cual se ha sugerido recientemente una nueva dosis de 15 mg/kg/día por 5 días o 20 mg/kg/día por 3 días han probado ser efectivos.

Cefalosporinas de primera generación (ejemplo, cefadroxilo) es otra alternativa, particularmente para pacientes alérgicos a la penicilina, sin embargo 15% de los pacientes alérgicos a la penicilina también son alérgicos a las cefalosporinas por lo que este grupo de antibióticos no se recomienda en aquellos pacientes que estén a riesgo de shock anafiláctico por penicilinas. Cefalosporinas de segunda generación han mostrado también resultados satisfactorios.

Las tetraciclinas y sulfas no deben de usarse para el tratamiento de faringoamigdalitis.

Aquellos pacientes que recurran inmediatamente después de haber terminado un curso de 10 días de penicilina pueden ser tratados con el mismo antibiótico, otro antibiótico oral como cefalosporinas, amoxicilina/ácido clavulánico, clindamicina, eritromicina u otro macrólido o penicilina G benzatínica.

Sinusitis aguda

Se estima que del 0.5% al 5% de las infecciones respiratorias superiores virales (IRSV)

se complican con sinusitis aguda. Durante el curso normal de estas IRSV se produce inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales por lo que se deben manejar como rinosinusitis virales. La rinosinusitis viral es de 20 a 200 veces más común que la sinusitis bacteriana, lo que hace necesario establecer criterios diagnósticos apropiados para identificar este pequeño grupo de pacientes que sí se beneficiaran de la administración de antibiótico.

Los criterios clínicos para el diagnóstico de sinusitis aguda incluyen síntomas y signos de IRSV por más de 10 días, como tos y rinosinusitis, fiebre, dolor facial y edema facial.

El uso de rayos X y TAC de los senos paranasales se debe de indicar en casos seleccionados, en particular pacientes con sinusitis aguda recurrente, cuando se sospecha de una complicación o cuando el diagnóstico de sinusitis aguda es incierto.

Las bacterias que frecuentemente causan sinusitis aguda son neumococo (30% a 60% de los aislamientos), *Haemophilus influenzae* (20%, usualmente no tipificable) y *Moraxella catarrhalis* (20 %).

Tratamiento. Considerando el incremento de la resistencia del neumococo a la penicilina se recomienda el uso inicial de amoxicilina de 80 a 90 mg/kg/día por 10 a 14 días. En caso de alergia a la penicilina se podrá utilizar cefuroxima a 15 mg/kg/dosis cada 12 horas, siempre y cuando el paciente presente una alergia no del tipo I. Si la alergia a la penicilina es del tipo I entonces se administrará azitromicina o claritromicina.

En el caso que el paciente no demuestre mejoría clínica después de 48 a 72 horas se recomienda el cambio a amoxicilina-clavulanato, utilizando 90 mg/kg/día del componente de amoxicilina con 6.4 mg/kg/día de clavulanato. En los pacientes alérgicos a la penicilina que han fallado el tratamiento inicial con amoxicilina se empleará clindamicina de 30a 40 mg/kg/día dividido en 3 a 4 tomas.

El curso usual de tratamiento antibiótico para sinusitis aguda es de 10 a 14 días pero en el caso que no exista resolución completa de los signos y síntomas después de este periodo se recomienda continuar 7 días más de antibiótico.

Otitis media aguda (OMA)

La OMA es la infección más común para la cual se recetan antibióticos. El aumento en la resistencia de las bacterias que comúnmente causan OMA a los antibióticos ha incrementado el uso de antimicrobianos de amplio espectro, dando como resultado elevación de los costos para el tratamiento de esta condición.

Los niños con OMA se presentan con historia de otalgia, irritabilidad, otorrea y fiebre. Al examen físico la presencia de líquido en el oído medio estará indicada por una membrana timpánica abombada con disminución de la movilidad de la misma al efectuar otoscopia neumática, nivel hidro-aéreo detrás de la membrana timpánica y otorrea. Además la inflamación del oído medio se documenta al observar una membrana timpánica eritematosa.

La presencia de líquido en el oído medio también puede ser documentada con una reflectometría acústica y/o timpanometría.

Distinguir la OMA de la otitis media con derrame (OMD) puede constituir un problema para el clínico ya que la OMD puede acompañar a las infecciones respiratorias virales de tracto respiratorio superior, puede ser la fase previa a una OMA o una secuela de la OMA. Cuando la OMD es erróneamente diagnosticada como una OMA el uso de antibióticos puede ser innecesario.

Los patógenos que comúnmente causan OMA son neumococo (25 % a 50% de los aislamientos), *Haemophilus influenzae* no-tipificable (15% a 30% de los aislamientos) y *Moraxella catarrhalis* (3% a 20% de los aislamientos). Puede ser que la microbiología de la OMA cambie en el futuro debido al uso de vacuna heptavalente contra neumococo. Aproximadamente el 30% de los neumococos aislados del oído medio presentan algún grado de resistencia a la penicilina y de estos neumococos resistentes hasta el 50 % pueden presentar concentraciones mínimas inhibitorias de 2.0 ug/ml. El 50 % de *H influenzae* y el 100 % de *M catarrhalis* aislados de las vías aéreas superiores son productores de β-lactamasas. Factores de riesgo para la presencia de bacterias en el oído medio potencialmente resistentes a la amoxicilina son asistencia a guardería o maternal, haber recibido tratamiento antimicrobiano en los últimos 30 días y edad menor de 2 años.

Tratamiento. Aproximadamente el 80% de los niños con OMA tratados con amoxicilina a altas dosis (80 a 90 mg/kg/día) responderán bien, incluyendo los causados por neumococos relativamente resistentes (CIM 0.1 a 1.0 µg/ml) y algunos de los neumococos altamente resistentes a la penicilina.

Si el paciente es alérgico a penicilina pero no del Tipo I (urticaria o anafilaxis), se puede

utilizar cefuroxima a 30 mg/kg/día (dividido en 2 dosis). En los casos de reacciones Tipo I, la alternativa es azitromicina a 30 mg/kg/dosis única o 10 mg/kg/día por 3 días; claritromicina a 15 mg/kg/día (dividido en 2 dosis). Otra posibilidad es eritromicina-sulfisoxazole a 50 mg/kg/día de eritromicina. Clindamicina de 30 a 40 mg/kg/día (dividido en 3 dosis) es una buena alternativa para los pacientes alérgicos a la penicilina y en que se presume que la causa de la OMA es un neumococo resistente a la penicilina.

En el paciente que no tolere el antibiótico por vía oral una dosis única de ceftriaxona a 50 mg/kg ha demostrado ser efectiva en el tratamiento inicial de OMA.

La duración óptima del tratamiento antibiótico para la OMA en pacientes menores de 5 años son 10 días, en los pacientes mayores de 6 años un curso de 5 a 7 días se considera apropiado.

En los pacientes que no han demostrado mejoría clínica en las primeras 48 a 72 horas después de iniciado el tratamiento con antibiótico se considera que otra enfermedad esta presente o que el antibiótico seleccionado inicialmente no fue el adecuado. En los pacientes con fallo clínico al tratamiento que persisten con fiebre de 39°C, irritables, con problemas para dormir y otalgia, que fueron inicialmente tratados con amoxicilina, el nuevo antibiótico debe de tener cobertura para *H influenzae* y *M catarrhalis* productores de β -lactamasa, en este caso se recomienda iniciar amoxicilina-clavulanato a altas dosis (90 mg/kg/día de amoxicilina y 6.4 mg/kg/día de clavulanato dividido en 2 dosis). Otros antibióticos que se pueden utilizar en esta situación en pacientes que no presenten alergia a la penicilina Tipo 1 son cefdinir, cefpodoxima o cefuroxima. Si el paciente tiene reacción Tipo 1 a la penicilina se recomienda azitromicina o claritromicina. En los pacientes que no toleran por vía oral, ceftriaxona a 50 mg/kg/día, dado por 3 días consecutivos, vía intramuscular o intravenosa, esta indicado.

Si el paciente falla a la administración de amoxicilina-clavulanato entonces se recomienda la administración de ceftriaxona por 3 días consecutivos, esto debido a su mejor eficacia contra neumococo comparado con las drogas alternas. Si a pesar de lo anterior el paciente persiste con OMA se recomienda efectuar una timpanocentesis y si este procedimiento no es una opción, entonces se dará un curso de clindamicina. Si el paciente aun persiste con signos de OMA después de los tratamientos recomendados, la timpanocentesis es mandatoria para frote de gram y cultivo.

Persistencia de liquido en el oído medio después de una cura clínica y de finalizado el tratamiento antibiótico es común y no es indicación para dar un nuevo curso de antibiótico. Después de una OMA del 60% al 70% de los niños tendrán líquido presente en el oído medio al finalizar el tratamiento antibiótico, este persiste en un 40% de los pacientes al mes del episodio inicial y se reduce a 10% a 25% a los 3 meses. La otitis media con derrame o liquido debe de ser diferenciada de la OMA ya que la primera no necesita de tratamiento antibiótico pero si seguimiento ya que puede causar disminución de la audición de forma transitoria.

Neumonía

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son la causa más importante de muerte en los niños menores de 5 años de edad en varios países en vías de desarrollo. Es de suma importancia el poder establecer, en la medida de los recursos disponibles, un diagnóstico y manejo apropiado para esta condición. La Organización Mundial de la Salud a través del Programa para el control de infecciones respiratorias ha establecido lineamientos sencillos para guiar al clínico en cuanto al manejo de la neumonía. Estas guías establecen niveles de severidad de la neumonía y son: 1) neumonía muy severa que se presenta con cianosis central e inhabilidad para tragar, 2) neumonía severa que incluye retracción intercostal sin cianosis y los niños aún pueden tragar; 3) neumonía que es únicamente taquipnea sostenida (> de 60 respiraciones por minuto para infantes menores de 2 meses de edad, > de 50 respiraciones por minuto para niños de 2 a 12 meses de edad y > de 40 respiraciones por minuto para niños de uno a 5 años de edad) y 4) no neumonía, que son niños con tos pero sin taquipnea y sin retracción costal.

El manejo sugerido para los niños con neumonía muy severa y neumonía severa es hospitalización y antibióticos endovenosos, para los niños con neumonía se recomienda tratamiento ambulatorio con antibióticos orales y para los niños con tos pero sin signos de enfermedad respiratoria severa únicamente observación.

Los patógenos que frecuentemente son causa de neumonía en los niños son neumococo, *H. Influenzae* y estafilococo aureus. Para grupos especiales como los recién nacidos se debe de considerar Estreptococo B hemolítico del grupo B, estafilococo aureus y algunos bacilos gram negativos entéricos, *Listeria monocytogenes*, *Chamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y citomegalovirus. El *Streptococcus pyogenes* se asocia en neumonías con

infecciones virales previas, particularmente varicela, sarampión e influenza. En pacientes inmunocomprometidos el estafilococo aureus y bacilos gram negativos entéricos deben de considerarse como agentes causantes de neumonía. En pacientes con neumonía por aspiración y absceso pulmonar las bacterias anaerobias juegan un papel importante. *Mycoplasma pneumoniae* debe considerarse en el diagnóstico diferencial de agentes causantes de neumonía en los niños mayores de 5 años de edad.

Tratamiento empírico para neumonías agudas no complicadas. En la neumonía neonatal el tratamiento empírico inicial deberá incluir una penicilina, penicilina G o ampicilina, ésta última tiene una ventaja teórica por su mayor actividad *in vitro* contra enterococo y algunos bacilos gram negativos como *E. coli* y *Proteus mirabilis*, asociado con un aminoglucósido como gentamicina o amikacina. Si se sospecha estafilococo aureus el tratamiento debe incluir un antibiótico resistente a la penicilinasa (ejemplos, oxacilina, dicloxacilina o meticilina).

En infantes de 1 mes a 5 años de edad la ampicilina sola es el tratamiento de elección, se considera una penicilina semisintética o cefuroxima si se sospecha infección por estafilococo. Eritromicina, azitromicina o claritromicina deberán de agregarse al tratamiento si los hallazgos clínicos sugieren infección por *C. trachomatis*, *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*.

En los pacientes mayores de 5 años de edad se recomienda el uso de eritromicina, azitromicina o claritromicina, pero se considerará agregar ampicilina o cefuroxima en los pacientes que requieran hospitalización.

Para los pacientes con neumonía por aspiración adquirida en la comunidad el uso de penicilina o ampicilina será suficiente.

La duración del tratamiento dependerá de la severidad y agente etiológico implicado pero en términos generales es de 7 a 14 días.

Lecturas recomendadas

1. Feigin and Cherry. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, W.B. Saunders Company, 1998: 128-133, 148-155, 183-191, 195-211, 273-283.
2. American Academy of Pediatrics. Pickering LK ed. Red Book. *2003 Report of the Committee of Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 573-584, 695-699.
3. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, et al. Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections. *Pediatrics* 1998;101:163-5.

Recomendaciones prácticas para el uso de antivirales



Dr. Aníbal Sosa
Director, Programa Internacional
Alliance for the Prudent Use of Antibiotics
Boston, Massachusetts, EEUU

Los virus dependen obligatoriamente para vivir y multiplicarse ("replicarse") del metabolismo de la propia célula que infectan. Por eso, cualquier inhibidor de la replicación viral puede también afectar a la célula, ser citotóxica y causar su muerte.

Existe un sinnúmero de virus capaces de causar enfermedad en el humano directa o indirectamente. Ejemplo de ello son los virus respiratorio gripales, los virus entéricos, los virus transmitidos por insectos, y virus transmitidos en forma directa como el virus de la hepatitis, VIH, Herpes simplex, Herpes genitalis, virus del papiloma humano, etc.

Enfermedades infecciosas producidas por virus pueden dar cuadros clínicos semejantes a los encontrados en infecciones producidas por bacterias. Los médicos muchas veces no encuentran síntomas y signos que lo ayuden a diferenciar infecciones de etiología viral de la bacteriana. Es por ello, que el uso injustificado de antimicrobianos ha propagado la resistencia antimicrobiana. Miles de personas mueren cada año debido a infecciones bacterianas causadas por microorganismos resistentes.

Se han desarrollado medicamentos antivirales que pueden actuar en diferentes sitios de la estructura del virus. Por lo general, los antivirales existentes pueden inhibir la síntesis de los ácidos nucleicos (ADN ó ARN) y/o de las proteínas del virus.

Principal vía de transmisión

VIRUS DE ENFERMEDADES AGRUPADOS DE ACUERDO CON SUS VÍAS DE TRANSMISIÓN		
Principal vía de transmisión	Virus	Principales órganos comprometidos
Respiratoria	Gripe	Tracto respiratorio
	Parainfluenza	
	Sarampión	Tracto respiratorio y piel
	Paperas	Glándulas parótidas, testículos, meninges.
Entérica	Poliovirus	Mucosa intrstinal, ganglios linfáticos, Sistema nervioso central.
	Hepatitis A	Hígado
Contacto directo	Hepatitis B	Hígado
	Herpes simplex	Membranas mucosas de la boca.
	Rubéola	Piel y otros muchos.
	Poxvirus	
	Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	Se ve afectado el sistema inmunológico
Mordedura animal	Rabia	Sistema nervioso central.
	Arbovirus	Muchos
Picadura de artrópodos	Dengue	Músculos, articulaciones, ganglios linfáticos y piel.
	Fiebre amarilla	Hígado y riñones

Fuente: <http://personales.va.com/erfac/tabviru.htm>

¿Cómo diagnosticar una enfermedad infecciosa de etiología viral?

Un paciente puede presentarse con diferentes síntomas y signos dependiendo del agente viral y de la inmunidad del huésped. Por ejemplo, la presencia de fiebre no es patognómico de infección viral, mucho menos de otra etiología ya que incluso procesos inflamatorios pueden dar fiebre y no estar la persona infectada.

Como en toda patología infecciosa, el médico debe recoger una historia clínica muy completa con antecedentes epidemiológicos unidos a un examen físico riguroso. Esto le permitirá el hacer un diagnóstico diferencial y descartar otras entidades médicas que no llenan los requisitos clínicos para un diagnóstico empírico.

Si existe la posibilidad y los recursos necesarios, el médico puede proceder a tomar la muestra necesaria para: 1) aislar e identificar el virus; 2) demostrar niveles específicos de anticuerpos; y 3) determinación directa usando un microscopio electrónico. En hospitales de tercer nivel con laboratorios mas sofisticados es posible hacer pruebas rápidas que permitan un diagnóstico más preciso como es la determinación de fluctuaciones de la carga genómica, porciones aberrantes del mRNA o de la expresión de la proteína.

¿Cuándo es necesario conocer la etiología viral de un proceso infeccioso?

1. Cuando existen medicamentos antivirales disponibles para tratar el paciente
2. Cuando el diagnóstico de laboratorio puede influenciar el manejo y el pronóstico del paciente.
3. Cuando ciertas enfermedades virales demandan acciones de salud pública

Aparición de resistencia en las drogas antivirales.

Se conocen dos tipos de resistencia antiviral: fenotípica y genotípica. Resistencia fenotípica se refiere a la susceptibilidad disminuida del virus a la droga que se está usando. Resistencia genotípica se refiere a las mutaciones asociadas con la resistencia fenotípica.

Como cualquier otro antimicrobiano, los antivirales no están exentos a la adquisición de resistencia. El mejor ejemplo, es la resistencia adquirida por el VIH antes el uso de los antiretrovirales lo cual diezma su efectividad en el manejo de los pacientes infectados con VIH y/o con SIDA. Se ha observado resistencia en los nucleósidos, no-nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa e inhibidores de la proteasa. Se desconoce resistencia adquirida al Enfuvirtide (Fuzeon®), un antiretroviral que bloquea la fusión del VIH-1 al gp41 de la célula receptora cuando se usa en pacientes que han tenido experiencia previa con los otros antiretrovirales. Resistencia aparece mas probablemente en aquellos pacientes que no reciben o no han recibido combinaciones de drogas antiretrovirales.

Irónicamente, pacientes que cumplen y se adhieren mejor –en un 80%, por lo menos- al tratamiento son los más propensos a desarrollar resistencia del VIH a los antiretrovirales, en contraste con aquellos que no lo cumplen y se toman descansos intermitentes. Esto resulta interesante cuando pacientes cumplen y adhieren al tratamiento también logran obtener niveles no detectables en sangre del VIH y aumento de las células T ó CD4. La interrupción estructurada o intermitente de la terapia anti-HIV, puede lograrse en pacientes que son bien vigilados y obtener la supresión viral. Este acercamiento se está considerando como una alternativa segura y costo-efectiva, particularmente en pacientes que viven en países en desarrollo.

El fenómeno de la resistencia también se ha observado con los antivirales usados para tratar hepatitis B, C, citomegalovirus, herpes simplex virus tipo-2 (HSV-2), influenza, etc.

Terapia del VIH, inhibidores de la transcriptasa reversa

- Abacavir (Ziagen®)
- Adefovir (Hepzera®)
- Delavirdina (Rescriptor®)
- Didanosina (Videx®)
- Efavirenz (Sustiva®)
- Emtricitabina (Emtriva®)
- Fosamprenavir (Lexiva®)
- Lamivudina (Epivir®, Epivir-HBV®)
- Nevirapina (Viramune®)
- Stavudina (Zerit®)
- Tenofovir (Viread®)
- Zalcitabine (Hivid®)
- Zidovudina (Retrovir®)
- Zidovudina y Lamivudina (Combivir®)

Terapia del VIH, inhibidores de la proteasa

- Amprenavir (Agenerase®)
- Atazanavir (Reyataz®)
- Indinavir (Crixivan®)
- Nelfinavir (Viracept®)
- Ritonavir (Norvir®)
- Saquinavir (Fortovase®, Invirase®)

Terapia del VIH, inhibidores de la fusión

- Enfuvirtida, T-20 (Fuzeon®)

Terapia para el Herpes

- Aciclovir oral (Zovirax®)
- Cidofovir (Vistide® para inyección)
- Famciclovir (Famvir®)
- Ganciclovir (Cytovene®)
- Valaciclovir (Valtrex®)

Antivirales misceláneos

- Ribavirina
- Amantadina (Symmetrel®)
- Cidofovir (Vistide®)
- Interferón (Alferon N Inyectable®, Infergen®, Intron A® para inyección)
- Oseltamivir (Tamiflu®)
- Palivizumab (Synagis®)
- Pleconaril (Picovir®)
- Ribavirina (Virazole®)
- Ribavirina e Interferón (Rebetron®)

- Rimantadina (Flumadine®)
- Zanamivir (Relenza®)

Lecturas recomendadas

1. Tuset M, Martin-Conde MT, Miro JM, Del Cacho E, Alberdi A, Codina C, Ribas J. Characteristics of antiviral drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:433-57.
2. Vella S. Future treatment perspectives. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34 Suppl 1:S95-100.
3. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3 Suppl):S3-11.
4. Remis RS, King SM, Vernich L, Major C, Whittingham E. Epidemiologic modeling to evaluate prevention of mother-infant HIV transmission in Ontario. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:221-30.
5. Berenguer M, Wright TL. Treatment strategies for hepatitis C: intervention prior to liver transplant, pre-emptively or after established disease. *Clin Liver Dis* 2003;7:631-50.
6. Bangsberg D, Charlebois ED, Grant R, et al. High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS*. 2003;17:1925-1932.

Recomendaciones prácticas para el uso de antiparasitarios



Dr. David Prado Cohrs
 Profesor de Microbiología Médica
 Escuela de Nutrición
 Universidad Francisco Marroquín
 Guatemala

Generalidades

Las infecciones parasitarias son causa de morbi-mortalidad alrededor del mundo. Con el advenimiento del SIDA, el desarrollo de nuevas drogas inmunosupresoras y la frecuencia aumentada de viajes, se ha podido observar un aumento en este tipo de infecciones tanto por parásitos usuales como por los alguna vez considerados raros. Pese a ello y pese a que la quimioterapia ha jugado un papel importante, no sólo en salud individual sino también en colectiva, el desarrollo de nuevas drogas es limitado y el mecanismo de acción de las drogas disponibles no ha sido totalmente comprendido. Esto ha ocurrido en un planeta en que las enfermedades consideradas como propias del sub-desarrollo, no captaban la atención de la industria farmacéutica, en parte por las pocas expectativas comerciales. En este capítulo, se hará énfasis en aspectos relevantes de la terapia anti-protozoaria y de la terapia anti-helmíntica, señalando algunos de los avances recientes. Ciertos aspectos son tratados en capítulos específicos de esta sección.

Tratamiento de protozoos

Los protozoos pertenecen a cuatro grupos distintos: las amebas, los flagelados, los ciliados y los esporozoos. Son unicelulares y se replican rápidamente en el huésped. A continuación se mencionan los tratamientos usuales y alternativos para algunos de los protozoos más relevantes.

Giardiasis

Metronidazol ha sido considerada la droga de elección para este organismo (250 mg tid por 5 días y 15 mg/kg/día en 3 dosis en niños). Quinacrina, tinidazol, furazolidona y paromomicina (aminosidina) han sido consideradas como alternativas. Albendazol ha captado mucha atención como alternativa terapéutica. Esta droga se une a la tubulina y afecta los microtúbulos del citoesqueleto. Esta propiedad la hace útil en el tratamiento de protozoos además de su bien establecido papel en el tratamiento de helmintos. *In vitro*, el albendazol inhibe el crecimiento de trofozoitos y su adhesión a células epiteliales intestinales y afecta la actividad de los microtúbulos y microtúbulos del disco de adhesión. Dosis de 400 mg por día por 5 días han conseguido hasta 97% de curación en niños de Bangladesh, aunque en otros estudios los resultados no han sido tan satisfactorios.

Microsporidiosis

Los microsporidios han sido difíciles de tratar. Son protozoos intracelulares obligados, formadores de esporas, que causan enfermedad intestinal, ocular y diseminada en pacientes con SIDA. Cinco géneros han sido descritos. Para enfermedad ocular (*Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon cuniculi* y *Vittaforma corneae*) se ha empleado albendazole (400 mg bid) y fumagilina. Este último es un antibiótico insoluble en agua producido por *Aspergillus fumigatus*. Hace más de medio siglo se describió su acción antiparasitaria pero no había sido utilizado más que en medicina veterinaria. Su mecanismo de acción no es bien conocido. En cuanto las formas intestinales, para *Enterocytozoon bieneusi* la droga de elección es fumagilina a 60 mg/día por 14 días y para *Encephalitozoon intestinales* la droga de elección es albendazole a 400 mg bid por 21 días. Esta última droga es también considerada como de elección para las formas diseminadas.

Cyclosporiasis

Cyclospora es un coccidio que produce enfermedad diarreaica, con frecuencia prolongada. Trimetoprim sulfametoxazole controla la enfermedad diarreaica y conduce a la eliminación del parásito en personas inmunocompetentes. (160/800 bid por 7 a 10 días; niños 5/25 mg/kg bid por 7 a 10 días). En pacientes inmunocomprometidos (SIDA), la dosis puede ser administrada cuatro veces al día. Las recurrencias pueden ser prevenidas con la administración del antibiótico tres veces por semana.

Isosporiasis

Trimetoprim sulfa es también efectiva para el tratamiento de *Isospora belli*. La dosis es la misma que la mencionada en cyclosporiasis. En pacientes con compromiso del sistema inmune puede ser administrada 4 veces al día por 10 días y luego 2 veces al día por 3 semanas. Pírimetamina ha sido empleada en los intolerantes a la sulfa.

Cryptosporidiosis

Cryptosporidium parvum es una causa importante de diarrea en humanos, sobretodo asociado a consumo de agua contaminada. Suele ser autolimitante pero en pacientes con SIDA puede ser causa de una diarrea crónica debilitante. Estudios iniciales sugirieron que paromomicina podía ser parcialmente efectiva en estos casos, reduciendo la diarrea y la excreción fecal de oocistos. Sin embargo, un estudio pequeño, reciente, aleatorizado, no mostró utilidad para esta droga. Tres días de nitazoxanida pueden ser útiles en inmunocompetentes. La dosis recomendada es de 500 mg bid en adultos, 200 mg bid en niños de 4 a 11 años y 100 mg bid en niños de 1 a 3 años.

Tratamiento de helmintos

Los nemátodos, céstodos y tremátodos son organismos complejos y las drogas antihelmínticas afectan algunos de los sistemas más intrincados de su fisiología, tales como la formación de microtúbulos o la función neuromuscular. El surgimiento de resistencia a drogas ha sido gradual y limitado, en contraste con lo que ha ocurrido en los protozoos de replicación rápida.

Tenias y cisticercosis

La infección intestinal por tenias puede ser tratada con múltiples drogas incluyendo niclosamida y praziquantel. Sin embargo, la infección tisular por larvas de *Taenia solium* (cisticercosis), en especial cuando compromete el sistema nervioso central, fue por mucho tiempo un reto terapéutico al que sólo se le ofrecía una solución quirúrgica. El uso de praziquantel y, más recientemente el de albendazol, proporcionaron una alternativa médica al tratamiento de neurocisticercosis. Los pacientes que requieren tratamiento son los que tienen una enfermedad activa, con quistes viables, de baja densidad en la tomografía y con poco efecto con la adición de medio de contraste. Los pacientes con quistes calcificados no necesitan tratamiento. En estudios comparativos, el albendazol (5 mg por Kg. 3 veces

al día por 28 a 30 días) ha sido más efectivo que el praziquantel. Tratamientos más cortos probablemente también son efectivos. Algunos pacientes requieren esteroides y éstos aumentan las concentraciones plasmáticas de albendazol pero no de praziquantel. El praziquantel no ha sido efectivo para quistes gigantes subaracnoideos, indicación donde el albendazol ha sido de utilidad. Aunque en esta área albendazol pareciera mostrar su superioridad, no debemos olvidar que el praziquantel tiene algunas áreas donde claramente continúa siendo de elección: esquistosomiasis y varios tipos de fasciolas. La única fasciola que no responde al praziquantel es la *Fasciola hepatica* que debe ser tratada con triclabendazol o con bitonalol.

Nemátodos intestinales

Ascaris, uncinarias y tricocéfalos son 3 de los patógenos más comunes alrededor del mundo. Albendazol se ha convertido en tratamiento de elección para los primeros dos, no sólo por su eficacia, sino también por la simplicidad de una dosis única. Esta dosificación ha permitido campañas masivas de tratamiento para niños en edad escolar. La reducción del número de parásitos en casos individuales, debajo de niveles patogénicos, se ha asociado a un mejor crecimiento y a un mejor desempeño académico. Para *Trichuris trichura* se requieren 3 días de tratamiento, ya sea de albendazol o de mebendazol.

Otros nemátodos

El albendazol se ha mostrado efectivo o muy promisorio para las infecciones titulares por nemátodos, incluyendo larva migrans. Para ésta última constituye el tratamiento de elección e ivermectina por 1 o 2 días o tiabendazol tópico son alternativas. Albendazol es moderadamente efectivo para strongiloidiasis pero no tanto como ivermectina que constituye la terapia de elección. Ivermectina es una droga anti helmíntica extremadamente potente y de amplio espectro. Ha sido usada en forma muy amplia en medicina veterinaria, mientras que en humanos su uso más extenso ha sido en oncocercosis. La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética derivada de las avermectinas del hongo *Streptomyces avermitilis*. Su mecanismo de acción predominante pareciera ser la apertura de los canales sensibles al cloro. En el caso de oncocercosis, una dosis única de ivermectina (150 µg por kilogramo) reduce importantemente el número de microfilarias en piel y ojos, disminuyendo así las posibilidades de oncocercosis invalidante. En áreas donde la enfermedad es endémica, la dosis puede ser repetida cada 6 a 12 meses para mantener la supresión de las microfilarias. En la enfermedad ocular puede observarse una disminución en el daño al nervio óptico y en la queratitis e iritis. Sin embargo no hay una buena respuesta en los casos de queratitis esclerosante o corioretinitis. Ivermectina es inefectiva para el nemátodo adulto. No se ha encontrado una droga bien tolerada eficaz para este caso.

Conclusión

Las enfermedades parasitarias no sólo han sido un problema de importancia mundial, sino que en fechas recientes, se han convertido en causas de infecciones oportunistas en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano. Existe una imperante necesidad de más investigación en esta área y de desarrollo de drogas nuevas y efectivas.

Lecturas recomendadas

1. Liu LX, Weller PF. Antiparasitic drugs. *NEJM* 1996;334:1178-84.
2. Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 2002;1127:32-44.
3. Cook GC. Use of antiprotozoan and anthelmintic drugs during pregnancy: side-effects and contraindications. *J Infect* 1992;25:1-9.

SECCIÓN VI

Prevención de infecciones en el
trabajador de salud

Enfermedades inmunoprevenibles en trabajadores de salud



Dr. Miguel Tregnaghi

Dr. Pablo Tregnaghi

Pediatras Infectólogos

Dra. Paula Vanadía

Médico Pediatra

Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados, Córdoba, Argentina

Generalidades

La práctica de la medicina siempre ha conllevado riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas a partir de los pacientes enfermos al personal de salud o de éstos a los pacientes.

Los trabajadores de salud (TS) como médicos, enfermeras, odontólogos, estudiantes, voluntarios, personal de laboratorio, administrativo o de limpieza, tienen un riesgo particular, porque su trabajo demanda un contacto directo con pacientes que puedan albergar gérmenes patógenos.

La colaboración entre TS y la comunidad en general, es esencial para alcanzar el adecuado control de las enfermedades transmisibles prevenibles mediante vacunación.

Una de las estrategias fundamentales en la prevención de infecciones laborales es la instalación de programas de inmunización, esto podría disminuir sustancialmente los TS susceptibles.

Todo hospital debería tener una unidad para ejecutar el programa de vacunaciones del personal, que ha de realizarse en estrecho contacto con el programa de vigilancia y control de infecciones nosocomiales.

El Comité Consultor sobre Prácticas de Vacunación (ACIP) y el Comité Asesor sobre Prácticas de Control de Infecciones Hospitalarias (HICPAC), en EEUU agrupan a las enfermedades en tres categorías:

1-Aquellas donde está recomendada fuertemente la vacunación, por los riesgos especiales en trabajadores de salud, como: hepatitis B, hepatitis A, influenza, sarampión, paperas, rubéola y varicela.

2-Aquellas donde la inmunoprofilaxis puede indicarse en ciertas circunstancias, como: enfermedad meningocócica, tos convulsa (en el futuro) y fiebre tifoidea.

3-Aquellas que se recomiendan en todos los adultos, como: tétanos, difteria c/10 años y enfermedad neumocócica (mayores de 65 años).

Sarampión, paperas y rubéola

Sarampión

La transmisión en internaciones de atención médica es un problema grave. Se recomienda que todo el personal de salud que está en riesgo de exposición ocupacional deba tener certificación de vacuna anti-sarampión o SPR o constar con informe de laboratorio de serología previa. El TS si nació antes de 1957 debe haber recibido una dosis de vacuna y si nació durante o después de 1957 se le debe haber administrado dos dosis de vacuna.

Tradicionalmente se consideraba que los individuos nacidos antes de 1957 eran inmunes, pero durante la última década se vio que 1/3 de los casos ocurridos entre los TS habían nacido antes de 1957, por tal motivo se estima que el riesgo de infección entre los TS es 13 veces mayor que la población general.

Paperas

En los últimos años la incidencia total de esta enfermedad ha variado muy poco, pero se ha reportado una proporción creciente de casos en personas de 15 o más años de edad. Los programas para asegurar la inmunidad del personal médico contra esta enfermedad son cautelosos y están muy vinculados con los programas de control de rubéola y sarampión.

Rubéola

Aunque la vacunación ha disminuido el riesgo total de transmisión de la enfermedad en todos los grupos etáreos, la transmisión potencial en hospitales persiste. Constituye una

preocupación especial, porque es causa de anomalías congénitas en más del 85% de mujeres que contraen la infección en el primer trimestre del embarazo y porque los niños con rubéola congénita pueden ser contagiosos hasta el año de edad.

La Academia Americana de Pediatría recomienda la vacunación para todos los trabajadores de salud, incluidos nacidos antes de 1957, quienes no tengan evidencia serológica de inmunidad, independientemente del sexo.

Los nacidos antes de 1957 se consideraban generalmente inmunes a la rubéola. Sin embargo, los hallazgos de estudios seroepidemiológicos indicaron que alrededor del 6% de los TS (incluyendo los nacidos en 1957 o antes) no presentan anticuerpos detectables de rubéola.

Aproximadamente un 5 – 15 % de las personas susceptibles que reciben SPR, desarrollan fiebre y un exantema leve después de 7 – 12 días de la vacuna, sin embargo la persona no es infecciosa y no se necesita tomar ninguna precaución especial.

Varicela

Se recomienda la identificación de los TS que son susceptibles a la varicela, en tal caso se les indicará dos dosis de vacuna separada por 4 a 8 semanas entre cada dosis, previos a su incorporación como TS en lugares que requieran contacto con pacientes, los pacientes con sospecha de infección o infección confirmada deben ser atendidos sólo por el personal inmune.

Entre el 97 y el 99 % de los adultos con historia previa de varicela y entre el 71 y el 93% de los que tiene historia negativa o desconocida son seropositivos.

Aproximadamente el 10% de los vacunados presenta un exantema dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación, que puede aparecer en el sitio de inoculación (el TS puede seguir trabajando siempre y cuando la lesión sea cubierta) o si es diseminado en todo el cuerpo (el trabajador debería retirarse hasta que la erupción esté resuelta). Se ha recuperado virus vivo de las lesiones cutáneas y se ha documentado la transmisión a contactos susceptibles, aunque el riesgo es < 1%.

Aunque todos los sujetos susceptibles tienen el riesgo de una varicela severa y de complicaciones, el riesgo aumenta en embarazadas, prematuros nacidos de madres susceptibles y sujetos inmunocomprometidos, todos ellos deben recibir IGVZ, dentro de las 96 hr. postexposición, ya que previene o reduce la severidad de la infección.

La IGVZ no previene necesariamente la varicela y podría prolongar el periodo de incubación por 1 o 2 semanas extendiendo el tiempo durante el cual el personal no debe trabajar, por lo que no se recomienda la administración de IGVZ en individuos de bajo riesgo o cuando la magnitud de la exposición fue menor o dudosa. Se indica en estos casos profilaxis con aciclovir (20 mgs./Kg. cada 6 horas) por 7 días, dentro de los 17 días post exposición.

La Academia Americana de Pediatría no recomienda el uso de rutina de aciclovir oral para mujeres embarazadas con varicela, la terapia con aciclovir endovenoso debería ser considerada para estas pacientes quienes desarrollan complicaciones serias asociadas a varicela.

La vacuna de la varicela puede prevenir la enfermedad en las primeras 72 hr. postexposición.

Hepatitis B

El virus de hepatitis B (VHB) es la mayor amenaza para el TS, el riesgo de transmisión de un portador de HBsAg a un trabajador no vacunado, luego de una lesión percutánea, es del 5 al 30 %, de acuerdo al estado del paciente fuente respecto de HBeAg.

La información indica que entre el 5 y el 10 % de los trabajadores infectados, se convierten en enfermos crónicos y son potencialmente infecciosos de por vida.

Se recomienda que los TS cumplan con la certificación de haber recibido 3 dosis de vacuna.

Para los TS que están en contactos con sangre, fluidos o que tienen riesgo permanente de herirse, se debería indicar un examen serológico post vacunación, un mes después de la 3ª dosis de la vacuna, para identificar a los individuos que no han alcanzado un nivel protector de anti-HBs (> 10 mUI/ml) y son considerados no respondedores (10 % de los TS). Estos últimos podrían recibir tres dosis adicionales como máximo, midiendo posterior a cada una de ellas, o después de terminar la serie de tres dosis, el nivel de anticuerpos.

Los niveles de anti-HBs declinan gradualmente en el tiempo, y ≤ al 60% de las personas que inicialmente respondieron a la vacunación perderán los anticuerpos detectados en aproximadamente en 12 años, a pesar de ello, la inmunidad inducida por la vacuna continúa

previniendo la enfermedad, por lo que no se consideran necesarias dosis de refuerzo. Para la profilaxis post exposición esta indicada la IGHB dentro de los 7 días de la misma. La administración simultánea (en diferentes sitios) de IGHB y vacuna antihepatitis B no disminuye la eficacia de esta última.

Gripe

La transmisión de la influenza en el TS, asociada a epidemias estacionales produce ausentismo e interrupción considerable de la atención sanitaria, las epidemias son responsables de aproximadamente 20.000 muertes por año.

Es necesaria la vacunación anual, porque la inmunidad a subtipos particulares es breve y la composición antigénica de los subtipos circulantes varía cada año.

Desafortunadamente hay una aceptación relativamente escasa entre los trabajadores de salud, por un concepto erróneo, de que la vacuna se asocia con efectos adversos importantes o que no ofrece una protección aceptable contra la infección viral.

La administración de la vacuna antigripal luego de la exposición o en caso de brote hospitalario, es probable que no prevenga la infección ya que la respuesta inmunológica puede demorar hasta 2 semanas. La vacuna intranasal que ya está licenciada en algunos países y tiene una respuesta inmunológica más temprana que la intramuscular, podría aumentar la aceptación por parte de los TS y de la comunidad en general. Para prevenir la enfermedad cuando el riesgo o las consecuencias son graves se puede administrar quimioprofilaxis por 2 semanas luego de la vacunación, con amantadina, rimantadina, oseltamivir o zanamivir. Las drogas antivirales pueden reducir la severidad y acortar la duración de la gripe, cuando se administran dentro de las 48 hr de haber comenzado la misma.

Tuberculosis

Los esfuerzos de prevención y control de la TBC, están enfocados en la interrupción de la transmisión de los pacientes que tiene una infección activa y en la administración de una terapia preventiva cuando sea necesaria.

En la actualidad, hay determinadas situaciones en las que existe una elevada probabilidad de transmisión de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la isoniacida o rifampicina.

Hepatitis A

A todos los TS, antes de comenzar a trabajar, se les debe investigar la susceptibilidad a esta enfermedad.

Existe un aumento creciente de TS susceptibles a hepatitis A, por tal motivo actualmente se dispone de dos medidas profilácticas para la protección de aquellos susceptibles que han estado en contacto con un enfermo son: IG la cual tiene una efectividad de alrededor del 85% cuando se administra dentro de las dos semanas postexposición y la vacuna anti – Hepatitis A cuya primer dosis debe ser colocada junto con la IG y el refuerzo (segunda dosis) 6 meses después.

Otras enfermedades para las que se puede indicar la vacunación de los trabajadores de salud

Enfermedad meningocócica

La transmisión nosocomial no es común. El contacto directo (reanimación boca a boca, intubación o la aspiración sin protección de secreciones respiratorias) con personas infectadas, puede provocar la transmisión de la enfermedad de pacientes enfermos a los TS. El riesgo de infección secundaria es máximo durante las 2 semanas posteriores a la exposición.

Se aconseja la profilaxis postexposición con rifampicina, ciprofloxacina o ceftriaxona (ésta última de elección en embarazadas), las cuales son efectivas para erradicar el transporte nasofaríngeo y para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva.

Resulta poco beneficioso administrar las vacunas cuadrivalente de los polisacáridos A,C,Y,W135; las vacunas de los serogrupos A y C demostraron una eficacia del 85 al 100% y son útiles para el control de epidemias.

Difteria y tétanos

Se deberá pesquisar a los TS, para investigar si han recibido la serie de vacunación primaria en forma completa y las dosis de refuerzo apropiadas. Si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis, el TS debería recibir una dosis de refuerzo de la vacuna antidiftérica/ antitetánica.

Tosferina

Los adolescentes y adultos jóvenes juegan un rol importante en la transmisión de la tos ferina, a niños susceptibles, porque la inmunidad de pertussis decae con la edad y porque la enfermedad en adultos generalmente no es diagnosticada ni tratada por su presentación atípica.

La exposición a la tosferina es un problema constante para los TS, que atienden niños hospitalizados. La prevención de la transmisión incluye el diagnóstico y tratamiento precoz, aislamiento respiratorio y profilaxis post exposición con macrólidos; la trimetoprima-sulfametoxazol es recomendada como alternativa en pacientes con intolerancia a los macrólidos, aunque su eficacia se basa sólo en pequeños estudios.

El licenciamiento en el futuro de vacunas acelulares para adultos, permitirá la recomendación de dosis de refuerzo para prevenir la ocurrencia y la diseminación de la enfermedad, a partir de los mismos.

Conclusión

La implementación de programas de detección de susceptibles y de vacunación del personal es una parte esencial, que todo establecimiento en salud debería instituir de forma adecuada para su correcto funcionamiento.

Puede ser necesario organizar talleres de capacitación antes de la iniciación del programa, para asegurar el éxito del mismo.

Los hospitales deben desarrollar políticas adecuadas para el manejo y control de las epidemias, de enfermedades que se pueden prevenir por medio de la vacunación. Estas medidas tienen un alto impacto en la prevención de las enfermedades, mediante la correcta inmunización del personal, siendo esta la estrategia de control más efectiva y menos costosa.

Lecturas recomendadas

1. CDC. Recomendaciones del Comité Consultor sobre Prácticas de Vacunación y del Comité Asesor sobre Prácticas de Control de Infecciones Hospitalarias. *MMWR* 1997;46:RR18.
2. Wolf M. Riesgo de infecciones al personal de salud durante la atención médica. *Rev Med Chile Infect* 1997;125:605-613.
3. Chong YC, Goldmann DA, Huskins C. Prevención de infecciones laborales de trabajadores de salud. *Pediatrics in Review* 1998;19.

TABLA 1. Evaluación de la inmunidad en los TS de enfermedades prevenibles con vacunas, indicaciones para la vacunación y respuesta a ésta.

	SARAMPION	PAPERAS	RUBEOLA	VARICELA	HEPATITIS B
Criterios para evaluar la inmunidad	<p>Certificado de vacuna antisarampionosa/vacuna contra sarampión, paperas, rubéola (SPR): Si nació antes de 1957, 1 dosis después de los 12 meses de vida. Si nació durante 1957 o después, 2 dosis con más de 1 mes de diferencia después de los 12 meses de vida o sarampión diagnosticado por un médico o datos serológicos de inmunidad</p> <p>Sin vacunación: Si nació antes de 1957, 1 dosis de vacuna antisarampionosa/ SPR</p> <p>-Si nació durante 1957 o después, 2 dosis, al menos, con 1 mes de diferencia, o 1 dosis de vacuna antisarampionosa/SPR seguida de una prueba serológica de inmunidad a las ≥6 semanas; -Si es positiva, no es necesaria otra vacuna. -Si es negativa, otra dosis de vacuna antisarampionosa/SPR</p> <p>1 dosis previa y nacido durante 1957 o después: -1 dosis de vacuna antisarampionosa/ SPR</p>	<p>Certificado de 1 dosis de vacuna antiparotiditis/SPR o paperas diagnosticada por un médico o datos serológicos de inmunidad</p> <p>1 dosis de vacuna antiparotiditis/SPR</p>	<p>Certificado de 1 dosis de vacuna antirrubéolica/SPR o Datos serológicos de inmunidad</p>	<p>Certificado de 2 dosis de vacuna antivariolosa o Antecedente verbal de varicela* o varicela diagnosticada por un médico o datos serológicos de inmunidad</p> <p>2 dosis de vacuna antivariolosa, con 4-8 semanas de diferencia</p>	<p>Certificado de 3 dosis de vacuna contra la hepatitis B o datos serológicos de inmunidad</p> <p>3 dosis de vacuna contra la hepatitis B a los 0, 1 y 6 meses</p>
Indicaciones para la vacunación					
Respuesta a la vacunación	95 %	95 %	> 90 %	78 % después de la primera dosis y 99 % después de la segunda dosis	90 % después de la tercera dosis

* A diferencia de otras enfermedades, el antecedente de varicela es evidencia confiable de inmunidad.

Riesgo ocupacional en el trabajador de salud



Dr. Claudio A. Ramírez Rodríguez, F.A.C.P.
Jefe, Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala

Generalidades

El personal que labora en el campo de la salud entra en contacto con pacientes que sufren de una variedad de problemas. Esto permite la transmisión de infecciones de y hacia pacientes, las que a su vez pueden ser diseminadas a pacientes, otro personal de salud, y a contactos en casa y en la comunidad. Debe hacerse notar que existen problemas de salud que no son de naturaleza infecciosa pero que sí pueden ser adquiridos por el trabajador de salud en el ambiente de trabajo, e incidir en su eficiencia en el mismo. Ejemplos de ello incluyen trauma y otras heridas secundarias a violencia por pacientes desorientados o bajo efecto de substancias (ocurrencia más frecuente en áreas psiquiátricas y de emergencia), síndrome de agotamiento en personal que trabaja por períodos extendidos de tiempo en unidades de cuidado intensivo, etc. Por razones de espacio, estos problemas no se tratarán específicamente en este capítulo.

Por *trabajador de salud* se entiende a toda persona (remunerada o no) que trabaje en ambientes de recuperación de la salud, que tiene el potencial de estar expuesto a material infeccioso, incluyendo líquidos y otros materiales corporales, equipo y material médico contaminado, superficies ambientales contaminadas o aire contaminado. Debe enfatizarse aquí que el cuidado de la salud se realiza no sólo en hospitales sino de una manera más frecuente en otros ambientes: clínicas médicas de atención ambulatoria, emergencias y servicios de trauma, hospitales de día que realizan procedimientos ambulatoriamente, hospicios y casas de recuperación, asilos y aún hogares de pacientes, de manera crónica o durante atención pre-hospitalaria de emergencia. En cualquier parte donde se realicen estas labores debe haber atención a la posibilidad de adquisición de enfermedades y las actitudes de promoción, prevención y manejo de los problemas que se presenten deben constituir parte integral del actuar del profesional de la salud.

Personal de salud que tiene contacto directo con pacientes, líquidos corporales o especímenes tiene un mayor riesgo de adquirir o transmitir infecciones que personal que sólo tiene contacto casual con pacientes, o con objetos del ambiente (camas, baños, equipo médico). La vía de adquisición de infecciones puede ser por *contacto directo* (contacto físico directo entre paciente y personal, con transferencia de microorganismos), *contacto indirecto* (contacto con un objeto contaminado, como manos o instrumental), *contacto por gotas* (microorganismos generados por una persona son transportados por gotas a mucosa conjuntival, nasal u oral), *transmisión aérea* (microorganismos que permanecen suspendidos en el aire, en pequeñas gotas o en partículas de polvo y que son inhalados luego de diseminarse por corrientes de aire) o bien por *transmisión por vehículos comunes* (agua, alimentos, medicamentos, dispositivos o equipo contaminados que pueden exponer a un microorganismo a múltiples personas en contacto con ellos).

La organización de actividades de vigilancia, educación y prevención de estas enfermedades debe estar a cargo de múltiples personas, organizadas dentro de las Clínicas de Personal o Comités de Control de Infecciones Nosocomiales de las diferentes instituciones. Sin embargo, todo trabajador de salud debe ser capacitado para desarrollar actividades preventivas en su qué hacer diario. Esto incluye programas de evaluación y actualización de la inmunización para enfermedades prevenibles por vacuna, tópico que es objeto de un capítulo aparte en este manual. Debe haber coordinación con la administración de las instituciones de manera que existan programas que garanticen que el trabajador suspendido por razones de salud para prevenir la transmisión de enfermedades, continúe recibiendo un salario ya que de otra manera el reporte de ocurrencias adversas o enfermedades potencialmente transmisibles será escaso o nulo. Los datos obtenidos en estas actividades de vigilancia y control deben ser confidenciales y manejarse de manera apropiada para evitar problemas legales e interpersonales en la institución.

Epidemiología y control de infecciones seleccionadas

Es útil analizar las infecciones que constituyen riesgos ocupacionales para el trabajador de salud de acuerdo con la forma de adquisición más probable, ya que las actividades de vigilancia y prevención serán similares.

Patógenos circulantes en el torrente sanguíneo: de particular interés son los Virus de Inmunodeficiencia Humana, Hepatitis B y Hepatitis C para los que existe información cuantificada del riesgo y los efectos de diversas intervenciones. En general y con excepciones contadas, la mayor parte del riesgo es de transmisión de pacientes a personal de salud. No existe evidencia que trabajadores que no llevan a cabo procedimientos invasivos constituyan riesgo de transmisión de la infección que padecen hacia los pacientes que atiendan. En el caso de ciertos procedimientos invasivos (cirugía cardíaca, por ejemplo) el tema constituye controversia, al igual que las restricciones que se deban imponer al personal infectado, por lo que la implementación de normas locales debe tener en cuenta regulaciones legales vigentes en ese momento.

Virus de Inmunodeficiencia Humana: la adquisición de VIH por trabajadores de salud puede ocurrir a través de exposición percutánea a sangre o líquidos corporales, e infrecuentemente por exposición mucocutánea. La exposición percutánea (lesión por pinchadura) es la más frecuente, y tiene un riesgo promedio estimado en 0.3%, pero la condición clínica del paciente (enfermedad asintomática o avanzada, que determinan la cantidad de virus circulante al momento del accidente), la cantidad de sangre posiblemente inoculada (presencia de sangre visible en el dispositivo antes del accidente, y el que la aguja o material tuviera contacto directo con el torrente sanguíneo del paciente) y la profundidad de la lesión son factores que modifican este riesgo. Exposición a través de membranas mucosas tiene un riesgo aproximado de 0.09%, en tanto que aunque se ha documentado transmisión de VIH por exposición a líquidos corporales en piel no intacta, el riesgo promedio se estima menor que esta última cifra. La mayor parte de personas expuestas por pinchadura u otro accidente laboral que adquieren la infección desarrollarán pruebas positivas de anticuerpos contra VIH detectables antes de 6 meses post exposición. El manejo de los accidentes (por pinchadura y otros) debe ser protocolizado en cada institución, asignándose responsables de la evaluación, consejería, seguimiento y recopilación de datos de todos los accidentes detectados; un ejemplo de protocolo aparece más adelante en este capítulo, donde también se establecen las recomendaciones para tratamiento de la posible exposición a VIH y a virus de hepatitis B.

Virus de Hepatitis B: la transmisión nosocomial de hepatitis B representa un riesgo serio para el personal de salud. El riesgo de adquisición de hepatitis B por exposición ocupacional depende del grado de contacto con sangre y del estado serológico del paciente fuente en referencia a antígeno e de hepatitis B. En estudios de personal de salud expuesto a lesiones por pinchadura con agujas contaminadas con sangre conteniendo hepatitis B, el riesgo de desarrollar hepatitis clínica si tanto el antígeno e como el antígeno de superficie (HBeAg y HBsAg, respectivamente) eran positivos, fue de 22 a 31%; el riesgo de desarrollar evidencia serológica de infección por hepatitis B fue de 37-62%. Por comparación, el riesgo de desarrollar hepatitis clínica con una aguja contaminada por sangre HBsAg-positiva, HBeAg-negativa fue de 1%-6%, y el riesgo de desarrollar evidencia serológica de infección por virus de hepatitis B de 23%-37%. Es de hacer notar que la frecuencia de infección por virus de hepatitis B después de accidentes por pinchadura ha disminuido notablemente en países e instituciones donde existen programas de inmunización contra hepatitis B (ver capítulo correspondiente a inmunización del personal de salud) y donde existen programas de adherencia a las recomendaciones estándar y otras medidas preventivas. El manejo de personas expuestas por pinchadura a sangre positiva para virus de hepatitis B se describe más adelante.

Virus de la Hepatitis C: exposición por pinchadura puede transmitir hepatitis C al trabajador de salud con una frecuencia de 0-7%, en promedio 1.8% cuando el paciente fuente tiene infección por este virus. El periodo de incubación es de 6 a 7 semanas y casi todas las personas con infección aguda progresarán a infección crónica con viremia persistente con virus de hepatitis C y posibilidad de transmisión a otros. Las pruebas serológicas pueden no detectar a todos los pacientes infectantes, y cuando se aplican a personas asintomáticas pueden dar resultados falsamente positivos en hasta el 50% de las veces. La administración de inmunoglobulina no es de ayuda, y no existe vacuna al presente. El manejo de personas expuestas por pinchadura a sangre positiva para virus de hepatitis C se describe en el apéndice.

Lesiones por pinchadura: las lesiones por pinchadura son extremadamente frecuentes y son infrecuentemente reportadas a sistemas pasivos de vigilancia. Un estudio efectuado en Guatemala en 1993 reveló que en un grupo de 421 de 541 estudiantes de medicina, y 141 de 227 residentes en entrenamiento en un hospital de enseñanza, al menos una lesión por pinchadura había ocurrido en 520 de los 562 (92.5%), que múltiples pinchaduras eran comunes (promedio 3.1/año en residentes comparado con 2.0/año en estudiantes durante el año previo a la entrevista, $p=0.000001$), y que el número de lesiones se incrementaba linealmente con el paso del tiempo ($r=0.92$, con una frecuencia de 169.7 lesiones por 100 estudiantes y residentes por año). Actividades asociadas significativamente con accidentes incluyen realización de suturas, cateterización venosa, retapado de agujas, ensamblado y desensamblado de equipo, descarte de materiales, administración de inyecciones y otras actividades. Un número significativo de las lesiones ocurrieron en personas que estuvieron de turno la noche anterior (44% vs 24%, $p<0.0001$). Sólo el 7.5% de los accidentes fueron reportados. Recientemente un estudio multicéntrico similar en Estados Unidos reveló resultados similares, con una baja adherencia a precauciones estándar, lavado de manos y una alta frecuencia de subreporte de los accidentes. Estos datos sugieren que una estrategia efectiva para disminuir el riesgo de lesiones por pinchadura sería el limitar la realización de procedimientos asociados a lesiones, el efectuar estos procedimientos con sumo cuidado y el evitar la realización de los mismos por personal agotado o después de realizar un turno o trabajo durante la noche.

Patógenos transmitidos por vía respiratoria: son una causa frecuente de infección nosocomial a personal y pacientes. Incluidos en esta vía de adquisición están difteria, paperas, sarampión, tos ferina, rubéola, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, Parvovirus B19, tuberculosis, virus Varicella-Zoster y patógenos respiratorios comunes, incluyendo virus de influenza A y B, y virus respiratorio sincitial. Pacientes con estos problemas deben ser colocados en aislamiento respiratorio, si hay cualquier posibilidad de diseminación aérea del germen. Las infecciones propias de la infancia como difteria, paperas, sarampión, tos ferina, y rubéola pueden ser prevenidas por vacunación, de la que debe haber documentación en el personal al momento de ingreso al trabajo en la institución de salud.

Personal con infecciones producidas por *S. pyogenes* en garganta o piel deben de ser removidos del cuidado directo de pacientes, en particular de sala de operaciones, área de recién nacidos, salas de parto y cuidado de pacientes inmunosuprimidos. *Staphylococcus aureus* puede ser acarreado en recto, vagina, axilas o narinas, siendo estas últimas las más frecuentes. No es costo-efectiva la investigación rutinaria del personal para portación de *S. aureus* o de *Neisseria meningitidis*, excepto en circunstancias de brotes cuando la epidemiología indica un posible portador. Se ha descrito que infecciones virales concomitantes (influenza) pueden aumentar el riesgo de diseminación aérea de este germen por portadores crónicos. De igual manera, no es costo-efectiva la investigación rutinaria de meningococo, excepto en situaciones de contacto con pacientes con infección clínica producida por este germen, particularmente pacientes con neumonía. Parvovirus B19 es causa de eritema infeccioso en niños, y de crisis aplásica en pacientes con hemoglobinopatías, y puede producir un cuadro autolimitado de artropatías con o sin erupción o anemia de corta duración en personas inmunocompetentes, incluyendo personal de salud en raras ocasiones; personas embarazadas deben evitar contacto con pacientes que potencialmente padezcan esta infección, por riesgo de muerte fetal. Pacientes con infecciones respiratorias virales agudas deben evitar contacto directo con pacientes, aunque esto puede no ser práctico en situaciones epidémicas. Vacunación de influenza debe aplicarse anualmente al personal de salud (ver capítulo correspondiente). Pacientes con infecciones por virus Varicella-zoster deben ser colocados en aislamiento respiratorio y de contacto, y personal embarazado debe evitar contacto directo con ellos.

Tuberculosis es una infección nosocomial reportada frecuentemente en personal de salud en países con alta prevalencia de tuberculosis y de pacientes VIH positivos; en lugares con baja prevalencia, el ser trabajador de salud persiste como un riesgo ocupacional para adquirir infección tuberculosa. Tuberculosis constituye un riesgo ocupacional en otras profesiones, incluyendo policías, bomberos, trabajadores de funerarias, trabajadores sociales, recolectores y recicladores de basura y trabajadores en ambientes cerrados. En el laborante hospitalario, el tipo de paciente admitido es importante, siendo de mayor riesgo pacientes VIH positivo con enfermedad avanzada. La tasa de conversión tuberculínica es menor al usar mascarillas especiales (N95), pero el uso de las mismas no es suficiente para evitar brotes, en particular con pacientes de alto riesgo (VIH). La implementación incompleta o tardía de las normas de

aislamiento en pacientes con sospecha de infección tuberculosa es un factor muy importante en la adquisición nosocomial de esta enfermedad: todo tosedor por más de dos semanas debiera ser colocado en aislamiento respiratorio hasta que se descarte el diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa. Una infraestructura con facilidades de aislamiento respiratorio inadecuadas (ausencia de cuartos con presión negativa) facilita la transmisión nosocomial de la enfermedad. Dentro de los laborantes hospitalarios, los trabajadores del laboratorio tienen mayor riesgo que cualquier otro, seguidos de enfermeras, trabajadores administrativos (en algunos hospitales) y médicos. Se ha documentado una alta frecuencia de conversión tuberculínica en estudiantes de medicina en Guatemala, duplicándose la positividad durante el transcurso de un año. Una investigación reciente en un hospital de Guatemala en colaboración con la División de Tuberculosis de los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia, Estados Unidos encontró evidencia de probable transmisión nosocomial de tuberculosis en la institución, identificando la necesidad de manuales escritos y educación al personal, así como defectos de ingeniería de la institución que deben corregirse para evitarla. En todo caso, un alto índice de sospecha y aislamiento respiratorio adecuado mandatorio para tosedores son medidas de bajo costo y potencial alto impacto. En circunstancias especiales puede considerarse vacunación con BCG al personal, notando el efecto de ello en las pruebas de tuberculina. Laborantes con sospecha de tuberculosis deben de ser removidos de cuidado directo de pacientes hasta que se descarte el diagnóstico o documente negativización de 3 muestras consecutivas de esputo, según sea el caso.

Contacto directo e indirecto: enfermedades que puedan transmitirse por contacto físico entre personas (pacientes y personal de salud) o a través de objetos inanimados contaminados incluyen *ciertas infecciones virales*, como adenovirus, citomegalovirus, hepatitis A, vaccinia, varicela, influenza, virus respiratorio sincitial, herpes, poliomiелitis y rabia, algunas *infecciones bacterianas*, notoriamente infecciones intestinales (gastroenteritis y salmonelosis) y muy eventualmente *afecciones parasitarias* (escabiasis y pediculosis). La mayor parte de estas instancias pueden ser evitadas con adecuada atención a medidas básicas de protección (particularmente atención a lavado de manos y la implementación de las medidas adecuadas de aislamiento según el caso).

Adenovirus es la causa más frecuente de conjuntivitis epidémica y puede ser transmitido nosocomialmente, en particular en clínicas oftalmológicas y neonatales, a través de manos y objetos contaminados. Citomegalovirus puede ser transmitido nosocomialmente, aunque sólo adquiere importancia clínica en áreas de neonatos y de pacientes inmunocomprometidos, y en el caso de personal con embarazo en curso. La transmisión nosocomial de hepatitis A es infrecuente, en particular en poblaciones adultas con alto grado de inmunidad natural como sucede en algunas instituciones en Latinoamérica, y puede evitarse con las medidas básicas mencionadas y evitando el consumo de alimentos en áreas de atención de pacientes. Vaccinia no tiene aplicación práctica en la actualidad en Latinoamérica, ya que no se practica vacunación rutinaria contra viruela, pero podría ser de importancia si esta fuera reiniciada. Tanto varicela como herpes zoster pueden ser fuente de infección en personas susceptibles, de manera que personal padeciendo cualquiera de ellas debe ser excluido de asistencia al hospital hasta que las lesiones estén en fase costrosa; personal no inmune expuesto a pacientes con varicela o zoster debiera de ser excluido del trabajo del 10 al 21 día después de exposición. Personal con embarazo en curso no debe atender pacientes con varicela o zoster. Herpes simple puede transmitirse ocasionalmente, en particular en unidades de neonatos e intensivo, y puede causar lesiones focales en manos del personal por inoculación directa. Poliomiелitis tiene interés primariamente histórico, debiendo notarse que pacientes recientemente inmunizados con vacuna oral pueden diseminar el virus (atenuado) de ésta y producirse raramente enfermedad paralítica en contactos, por contaminación fecal-oral. Pacientes con rabia pueden en teoría infectar al personal, particularmente por inoculación por mordedura o a través de membranas mucosas, aunque no hay casos claramente documentados de esta transmisión; el problema principal que ocurre al haber pacientes con este diagnóstico es la demanda de vacunación por personal que se percibe como expuesto sin tener riesgo real, por lo que evaluación individual cuidadosa de cada contacto debe recomendarse antes de sugerir vacunación post-exposición. Infecciones gastrointestinales, notoriamente *Salmonelosis (enteritidis y typhi)*, *Clostridium difficile*, y rotavirus pueden originar brotes de transmisión nosocomial a pacientes, particularmente en unidades de intensivo y neonatos. Personal con sintomatología debe evitar contacto con pacientes, debe efectuarse investigación de la posible etiología descartando patógenos que puedan persistir como portadores luego de la resolución clínica (*Salmonella*, *C. difficile*, etc.). Adherencia a precauciones estándar es mandatoria para minimizar transmisión nosocomial. Escabiasis

y pediculosis pueden raramente adquirirse por el personal de salud a partir de pacientes infestados, particularmente pacientes con VIH y escabiasis, por alta carga exoparasitaria. Personal infestado debe ser excluido de atención a pacientes hasta evaluación médica posterior a tratamiento que documente resolución del problema.

Manejo de accidentes laborales

Cada institución deberá tener un protocolo de manejo de accidentes laborales en el trabajador de salud. A continuación se reproduce el protocolo vigente en el Hospital Roosevelt, en la ciudad de Guatemala, como un posible modelo a ser reproducido.

Programa de manejo de accidentes laborales con el virus de inmunodeficiencia humana (versión 3/2002).

Dr. Carlos R. Mejía Villatoro y E.P. Blanca Leticia García.

Comité de infecciones nosocomiales. Hospital Roosevelt.

Objetivos:

General: Brindar acceso a la profilaxis post-exposición al VIH, con anti-retrovirales para el personal laborante en el Hospital Roosevelt así como seguimiento de la exposición a VIH, Hepatitis B y Hepatitis C.

Específicos:

1. Brindar terapia anti-retroviral profiláctica al personal de salud expuesto de manera oportuna y protocolizada después de accidentes laborales con fluidos considerados infectantes para VIH.
2. Dar acceso al seguimiento adecuado del personal de salud expuesto a accidentes laborales y acceso a medidas preventivas de hepatitis B y C.

Profilaxis post-exposición:

La clasificación de Códigos de Exposición para estratificar los accidentes laborales propuesta por los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos se ha tomado de base. En ella se toman en cuenta el tipo de líquido corporal con el que se tuvo contacto, el tipo de contacto con el mismo y la fuente de contacto (paciente índice).

Tipo de líquido corporal: el contacto con los siguientes líquidos corporales se considera potencialmente infeccioso: sangre, semen, secreciones vaginales, líquido sinovial, peritoneal, pleural, pericardio, amniótico o ceforraquídeo. Otro tipo de líquidos corporales no se considera infeccioso.

Tipo de contacto:

- | | |
|---|-------|
| 1. Piel intacta: No se requiere tratamiento antiretroviral. | |
| 2. Con piel no intacta o mucosas: algunas gotas de material | CE 01 |
| 3. Con piel no intacta o mucosas: gran cantidad | CE 02 |
| 4. Punzo-cortante: pequeña cantidad | CE 02 |
| 5. Punzo-cortante: gran cantidad | CE 03 |

Fuente del contacto (paciente índice)

- | | |
|--|-------|
| 1. VIH negativo: No requiere terapia con antiretrovirales. | |
| 2. VIH positivo con CD 4 altos y baja carga viral | F 01. |
| 3. VIH positivo en enfermedad avanzada o carga alta | F 02. |
| 4. VIH positivo status desconocido | F NC |

Decisión para tratamiento:

CE 01 con fuente F 01: beneficio discutible. Se puede considerar AZT + 3TC

CE 02 con fuente F 01: AZT + 3TC

CE 02 con fuente F 02: AZT + 3TC con o sin Indinavir

CE 03: Todos con triple terapia.

Características del tratamiento post exposición:

Inicio: Dentro de las 6-12 horas después del accidente

Duración: 4 semanas

Seguimiento serológico: Determinaciones de estado serológico (VIH, hepatitis B y hepatitis C) al paciente índice y al miembro del personal basal, y a los 3 y 6 meses después de la exposición.

Dosificación de los medicamentos para profilaxis post-exposición y sus presentaciones farmacéuticas:

1. Zidovudina (AZT o azidotimidina), ZDV:

Presentaciones: cápsulas de 100, 250 y 300 mg.

En combinación con lamivudina en (ZDV 300 mg, lamivudina, 3TC 150 mg).

Presentaciones preferidas: Zidovudina en cápsulas o comprimidos de 300 mg o en combinación fija ZDV-3TC: 300-150 mg por tab.

Fabricantes: marca original Retrovir (GlaxoSmithKline)

Genéricos o copias: laboratorios Panalab, Cipla, Rambaxy o Farmanguinos.

2. Lamivudina (3TC)

Presentaciones: comprimidos o tabletas de 150 mg

combinación fija con Zidovudina: 300-150 mg por tab.

Fabricantes: Lamivudina (3TC) original GlaxoSmithKline

Genéricos: los mismos laboratorios mencionados para Zidovudina.

Combinación fija con Zidovudina: Convivir-GlaxoSmithKline

Duovir-Cipla

Viracom-Rambaxy

3. Indinavir (IDV):

Presentaciones: cápsulas de 200 y 400 mg.

Fabricante: Merck, Sharp and Dohme (Crixivan)

Dosificación:

Zidovudina: 300 mg vía oral cada 12 horas

Lamivudina: 150 mg vía oral cada 12 horas

(en combinación corresponden a una tableta de la combinación fija cada 12 horas)

Indinavir: 800 mg vía oral cada 8 horas.

Duración del tratamiento: 4 semanas

Procedimiento después del accidente:

1. En el momento del accidente, proceder al lavado por lo menos 5 minutos en área expuesta con jabón antiséptico disponible en la institución.
2. Reporte al Comité de Nosocomiales o Farmacia de Emergencia de Adultos en horas y días no hábiles.
3. Previo al despacho del medicamento la persona expuesta debe llenar el formulario-encuesta sobre el accidente.
4. Se entregará medicamento suficiente hasta el próximo día hábil en donde se deberá reportar a la Clínica o Comité de Infecciones encargado del seguimiento y reporte de los accidentes laborales.
5. Si el paciente fuente es conocido y de acuerdo a la clasificación del accidente se entregara al miembro del personal de salud expuesto la siguiente cantidad de medicamento por día: a. Zidovudina 300 mg cada 12 horas, Lamivudine (3TC) 150 mg cada 12 horas e Indinavir: 800 mg cada 8 horas.
6. A la persona expuesta se le realizara la prueba de VIH, hepatitis C y B.
7. Si el status de Infección por VIH no es conocido en el paciente fuente del accidente, se le solicitara su autorización para la realización de la prueba. Si la prueba es negativa no se iniciara terapia antiretroviral PEP o bien deberá omitirse si ya se había iniciado.
8. Se recomendará a la persona que tuvo el accidente ocupacional el seguimiento con pruebas serológicas para detección de anticuerpos contra el VIH, cada 3 meses por lo menos hasta los 6 meses después del accidente.
9. Miembros del personal de salud inscritos en el Seguro Social serán referidos al mismo para se les brinde la atención y medicamentos necesarios para la atención del accidente laboral en el siguiente día hábil. Previo a la referencia debe contarse con dos certificados de trabajo, extendidos por el Departamento de Personal. Presentar para todos sus trámites cédula y tarjeta de afiliación.
10. En horas no hábiles y días de asueto se realizaran las pruebas el primer día hábil. Se solicitara llevar datos generales del paciente: nombre, número de registro clínico, edad, fecha de nacimiento, diagnóstico por el cual se encuentra en el hospital. Se asignará un número de código para su seguimiento. Cuando el status de VIH positivo ya es conocido, se harán pruebas solamente al personal que sufrió el accidente.
11. La boleta de información deberá ser sellada y firmada en el primer día hábil por Médicos de la Clínica de Enfermedades Infecciosas o por la enfermera epidemióloga

a cargo del programa. Las fichas utilizadas en la noche deben ser guardadas por el personal de Farmacia de Turno y entregadas el primer día hábil a la enfermera a cargo del programa.

Lecturas recomendadas

- 1 Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchman SD and The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for infection control in health care personnel,1998. *Amer J Infect Control* 1998;26:289-354.
- 2 Cardo DM, Culver DH, Ciesielski C, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *New Eng J Med* 1997; 337:1485-9.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service. Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001; 50(RR-11):7.
- 4 Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations: use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982; 97:367-9.
- 5 Enríquez F, C Ramírez, D Prado. Exposición del medico y el estudiante de medicina a enfermedades transmisibles, a través de accidentes ocupacionales con objetos punzocortantes. *Rev Col Med (Guatemala)* 1993;3(2):21-27.
- 6 Doebbeling BN, Vaughn TE, McCoy KD, Beekmann SE, Woolson RF, Ferguson KJ, Torner JC. Percutaneous injury, blood exposure and adherence to standard precautions: are hospital-based health care providers still at risk? *Clin Infect Dis* 2003; 37:1006-13.
- 7 Stuart RL et al. Assessing the risk of TB infection among health care workers. *Med J Aust* 2001;174:569-573.

Boleta de Accidente Laboral

Clasificación del Riesgo de Exposición

CE 01: Piel no intacta o mucosas; algunas gotas de material	CE 02: Piel NO intacta o mucosas gran cantidad, y Punzo-cortante; pequeña cantidad.	CE 03: Punzo- cortantes; gran cantidad de gotas de Sangre
---	---	---

Clasificación de la Fuente del Contacto

F 01: Enfermedad reciente, carga viral baja	F 02: Enfermedad Avanzada, carga viral alta	F NC: Fuente no conocida	Fuente Negativa
---	---	--------------------------	-----------------

Tipo de Accidente

Bisturi y/o aguja durante la cirugía	Canalización de Vena Periférica	Colocación de Cateter Venoso central
Salpicadura de sangre en mucosas y ojos durante la sutura	Aguja post extracción sanguínea	Episiotomía

Reencapuchando Aguja

OTRO: describalo: _____

Pruebas del personal

Basal	no: _____	si	Fecha: ____/____/____	Resultado	Positivo	Negativo
3 meses	no: _____	si	Fecha: ____/____/____	Resultado	Positivo	Negativo
6 meses	no: _____	si	Fecha: ____/____/____	Resultado	Positivo	Negativo

Paciente Fuente

Código No. _____

Diagnóstico

VIH Positivo

Prueba Rápida en paciente:

Positiva

Prueba de ELISA en paciente:

Positiva

Panel de Hepatitis

Resultado:

Nombre

VIH Negativo

Negativa

Negativa

Desconocido

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

VDRL

Medicamentos

Zidovudina

Lamivudina

Indinavir

Rehusa Tomarlos

Dosis HR

Dosis 300 Mg PO c/12 horas

Dosis 150 Mg PO c/12 horas

Dosis 400 Mg PO c/8 horas

F. Inicio: ____/____/____

F. Inicio: ____/____/____

F. Inicio: ____/____/____

F. Termino: ____/____/____

F. Termino: ____/____/____

F. Termino: ____/____/____

- Eventos Adversos Describa
1. _____
 2. _____
 3. _____
 4. _____

Hematología 15 días

OBSERVACIONES:

Dr.: _____
Firma y sello

SECCIÓN VII

Manual de laboratorio de microbiología médica

Manual de laboratorio de microbiología médica



Tamara Velásquez Porta
Química Bióloga
Universidad de San Carlos de Guatemala
Universidad Francisco Marroquín
Guatemala

Uso del Microscopio

Generalidades

El microscopio es un instrumento muy importante en el laboratorio de microbiología, proporciona la amplificación gracias a la cual el hombre es capaz de ver organismos y estructuras que a simple vista serían invisibles. Se dispone de microscopios que permiten amplias escalas de aumento.

Los microscopios pertenecen a dos clases, el de luz (óptico) y el electrónico, según el principio en que se base la amplificación. El de luz obtiene la amplificación mediante un sistema de lentes ópticas. El microscopio electrónico, como su nombre lo indica, se basa en un haz de electrones en lugar de ondas luminosas para obtener la imagen amplificada. Los estudiantes hacen casi la totalidad de sus prácticas en el microscopio óptico de campo luminoso.

En la microscopía de campo luminoso, el área observada está intensamente iluminada y los objetos que se estudian allí aparecen más oscuros. Los microscopios de este tipo dan aumentos de 1,000 diámetros.

Indicaciones para el buen uso del microscopio

El microscopio es un aparato delicado y muy caro que merece el mejor de los tratos. Entre los principales pasos conducentes a la buena microscopía están:

Transporte: el microscopio debe transportarse firmemente, sujetándolo por el brazo y colocar una mano en la base del mismo; debe mantenerse en posición recta con el fin de evitar que caigan y/o dañen los oculares.

Iluminación: encender el microscopio y ajustar la intensidad de la luz, también se puede ajustar con la altura del condensador y la abertura del diafragma.

Enfoque: con la preparación a observarse colocada en la platina y el objetivo de bajo poder (10X) en posición de observación, suba la platina del microscopio lentamente hasta que aparezca el objeto observado (el objetivo a $\frac{1}{2}$ cm de la preparación), luego con el ajuste micrométrico enfoque hasta observar el objeto claramente. Al concluir la observación con el objetivo de 10X, se puede girar el revólver (parte del microscopio en donde se encuentran colocados todos los objetivos) y colocar el objetivo de 40X en posición de observación. Ajustar el enfoque con el tornillo micrométrico hasta observar claramente, también ajustar la intensidad de la luz. El objetivo de 10X es llamado seco débil y el de 40X seco fuerte.

Para observar los objetos con el objetivo de inmersión (100X) debe colocarse una gota de aceite de inmersión en la preparación a observar y luego girar el objetivo de 100X en posición de observación (la preparación fue previamente observada en 10X ó 40X), sumergir el objetivo de 100X en el aceite y con el tornillo micrométrico debe ajustarse el enfoque hasta observar claramente. También debe ajustarse la luz, ya que con el objetivo de inmersión se utiliza más luz.

Tarea: Investigar las partes más importantes de un microscopio y señalarlas en un dibujo.

Reglas importantes para el uso del microscopio:

- 1) Durante la observación mantenga ambos ojos abiertos.
- 2) Utilice la luz a un ajuste intermedio de intensidad, no lo haga con toda la intensidad del regulador de voltaje.
- 3) Las perillas de los tornillos del ajuste macro y micrométrico deben ser giradas suavemente. No las fuerce.
- 4) Bajo ningún concepto intercambie piezas en los microscopios.

- 5) Si en algunas de las operaciones que efectúa encuentra resistencia mecánica en el aparato, no lo fuerce; trate de establecer la causa.
- 6) Siempre limpie los lentes (oculares y objetivos) con papel de seda (limpia lentes), jamás con otra cosa, antes de dar por terminada su práctica.
- 7) Coloque el objetivo de bajo poder (10X) en posición de observación y baje la platina antes de guardarlo.
- 8) No olvide apagar la luz de la lámpara del microscopio.

Trabajo Práctico

Objetivos:

- Conocer las partes del microscopio.
- Utilizar y manejar correctamente el microscopio.
- Enfocar las distintas preparaciones para su observación.

Material:

Cristales de Cloruro de Sodio (Sal)

Suspensión de levaduras

Preparaciones permanentes de *Staphylococcus sp.*, *E. coli* y *Bacillus subtilis*

Láminas portaobjetos

Láminas cubreobjetos

Pipetas Pasteur

Bulbitos de hule para pipetas Pasteur

Aceite de Inmersión

Papel limpia lentes

Microscopios

Procedimiento:

- 1) Colocar cristales de cloruro de sodio (sal) en una lámina portaobjetos, observar y enfocar con el objetivo de 10X. Realizar los dibujos y descripciones correspondientes.
- 2) Colocar una o dos gotas de suspensión de levaduras con una pipeta Pasteur en una lámina portaobjetos y colocar encima un cubreobjetos. Observar y enfocar con el objetivo de 40X. Realizar los dibujos y descripciones correspondientes.
- 3) Observar y enfocar las preparaciones fijas de bacterias con objetivo de 10X, luego colocar una gota de aceite de inmersión en la preparación de bacteria y rotar el objetivo de 100X en posición de observación, sumergir el objetivo en el aceite, ajustar la luz con el condensador y diafragma y el enfoque con el tornillo micrométrico hasta observar claramente.
PRECAUCIÓN, NOROMPER LA LÁMINA PORTAOBJETOS CON EL OBJETIVO DE INMERSIÓN. Realizar los dibujos y descripciones correspondientes en la hoja de dibujos.

El aumento de una observación se determina al multiplicar el aumento del lente ocular (que generalmente es 10) por el aumento del objetivo, que puede ser 10, 40 ó 100. Ejemplo: 10 (ocular) x 40 (objetivo) = aumento 400.

Manejo aséptico de los microorganismos



Presencia de los microorganismos en todos los ambientes

Los microorganismos están presentes en el ambiente, el aire, el suelo, las plantas, las superficies, etc., observándose en mayor número cuando encuentran condiciones que favorecen su crecimiento.

Debido a la ubicuidad de los microorganismos es inevitable su presencia en el medio ambiente que nos rodea, se encuentran además en la piel, nariz, boca, vagina y heces, formando parte de las microbiotas normales de éstas áreas. Es importante tener presente que al trabajar en un laboratorio microbiológico es necesario emplear técnicas asépticas para evitar contaminaciones en los cultivos que se manejan o bien infectar a las personas que están trabajando dentro del laboratorio.

Uno de los principales objetivos del siguiente ejercicio práctico es el demostrar la gran cantidad de microorganismos que nos rodea dentro del área de trabajo y que pueden estar presentes en las mesas, el piso, el lavadero, la piel, etcétera.

Trabajo Práctico

Objetivo:

- Demostrar la presencia de microorganismos en diferentes ambientes.

Material:

- 4 cajas de agar nutritivo (por estudiante)
- Hisopos estériles
- Marcadores permanentes

Procedimiento:

- 1) Quitar la tapa de una de las cajas de agar nutritivo y exponerla al aire del laboratorio o cualquier otro ambiente, durante 15 minutos y volverla a tapar.
- 2) Destapar otra caja de agar nutritivo, colocar la cabeza en posición inclinada sobre la caja y sacudirse el cabello para que caigan partículas con microorganismos sobre el medio de cultivo.
- 3) Con un marcador trace una línea divisoria a la mitad del fondo exterior de la tercera caja de agar. Levantar la caja y tocar la superficie de una mitad de agar con la yema de los dedos. Después lavarse bien las manos con agua y jabón y repetir la operación anterior con la otra mitad del agar. Rotule cada mitad con la leyenda apropiada.
- 4) Con un marcador trace una línea divisoria a la mitad del fondo exterior de la cuarta caja de agar. En la primera mitad pase un hisopo estéril, en la otra mitad pasar un hisopo previamente frotado sobre cualquier superficie que usted escoja.
- 5) Rotular todas las cajas con su nombre y tipo de exposición que se realizó.
- 6) Incubar todas las cajas a 37°C por 24 horas. Se observarán las cajas en la siguiente práctica.
- 7) Anote sus resultados y observaciones en la tabla correspondiente (en otro archivo).

Presencia de los microorganismos en todos los ambientes

Tabla de Resultados

Tipo de Exposición	Descripción

Conclusiones:

Manejo de cultivos puros y preparación de frotos

Para observar las características morfológicas de las bacterias, las preparaciones fijas y teñidas son las que se usan con mayor frecuencia. Las ventajas de este procedimiento son que: a) las células son visibles más claramente después de teñidas y b) en las preparaciones teñidas las diferencias entre bacterias de especies diferentes se demuestran mediante colorantes apropiados (tinciones diferenciales).

Trabajo Práctico

Objetivo:

- Manejar los microorganismos de forma adecuada
- Preparar frotos fijos a partir de agares o caldos de cultivo

Material:

Cultivos en caldo nutritivo de *Escherichia coli*
Cultivos en agar nutritivo de *Staphylococcus aureus*
Goteros con agua destilada
Láminas portaobjetos
Asas bacteriológicas
Goteros con safranina
Goteros con azul de metileno
Bandejas para tinción
Pisetas con agua
Mecheros
Marcadores permanentes
Aceite de inmersión
Papel limpia lentes
Fósforos
Microscopios

Procedimiento:

1) Preparar un frote con *Escherichia coli*, fijarlo con calor y teñirlo con safranina por un minuto. Observar y enfocar con objetivo de 10X, luego colocar una gota de aceite de inmersión en la preparación de bacteria y rotar el objetivo de 100X en posición de observación, sumergir el objetivo en el aceite, ajustar la luz con el condensador y diafragma y el enfoque con el tornillo micrométrico hasta observar claramente.

Precaución, no romper la lámina portaobjetos con el objetivo de inmersión. Realizar los dibujos y descripciones correspondientes en la hoja de dibujos.

Preparar un frote con *Staphylococcus aureus*, fijarlo con calor y teñirlo con azul de metileno por un minuto. Observar y enfocar con objetivo de 10X, luego colocar una gota de aceite de inmersión en la preparación de bacteria y rotar el objetivo de 100X en posición de observación, sumergir el objetivo en el aceite, ajustar la luz con el condensador y diafragma y el enfoque con el tornillo micrométrico hasta observar claramente. Realizar los dibujos y descripciones correspondientes en la hoja de dibujos.



Tinción diferencial de Gram

Las bacterias son microorganismos incoloros, por este motivo deben teñirse para poder observarlos con ayuda del microscopio. La tinción más importante para diferenciar bacterias es la Tinción Diferencial de Gram. En este procedimiento, el frote bacteriano fijado al calor, se somete a las soluciones siguientes en el orden que se indica:

Cristal Violeta

Lugol (solución de yodo)

Alcohol-acetona (decolorante)

Safranina

Las bacterias sometidas a la tinción de Gram pertenecen a dos grupos, bacterias Gram positivo: retienen el cristal violeta y se tiñen de color violeta-azul profundo y bacterias Gram negativo: no retienen el cristal violeta y por contraste se tiñen de safranina, se tiñen de color rojo.

La explicación al mecanismo de la reacción al Gram se basa en la estructura y composición de la pared celular de las bacterias. Las bacterias Gram negativo contienen un porcentaje más alto de lípidos en la pared celular, la cual es más delgada que la de las bacterias Gram positivo. El tratamiento con el alcohol-acetona (decolorante) extrae los lípidos con lo cual se aumenta la porosidad o permeabilidad de la pared celular Gram negativa. Así el complejo que se ha formado entre el cristal violeta y el lugol puede extraerse y la bacteria se destiñe o decolora; y se teñirá con el color rojo de la safranina que se agrega como último paso de la tinción.

La pared celular de las bacterias Gram positivo por su bajo contenido en lípidos, se deshidratan durante el tratamiento con alcohol-acetona, los poros disminuyen, la permeabilidad se reduce y no se logra extraer el complejo del cristal violeta con el lugol, por lo que quedan teñidas con un color azul-violeta profundo.

Pasos y resultados de la Tinción de Gram

Soluciones aplicadas en orden	Gram positivo	Gram negativo
1. Cristal violeta	Las bacterias se tiñen violeta	Las bacterias se tiñen violeta
2. Lugol (yodo)	Se forma complejo cristal violeta-lugol, las bacterias permanecen violeta	Se forma complejo cristal violeta-lugol, las bacterias permanecen violeta
3. Alcohol-acetona (decolorante)	Las paredes celulares se deshidratan, disminuye la permeabilidad, el complejo cristal violeta-lugol no puede salir de la bacteria, permanece azul-violeta	Extracción de lípidos de las paredes celulares, aumento de porosidad y permeabilidad, el complejo cristal violeta-lugol sale de la bacteria y se destiñe
4. Safranina	Las bacterias no son afectadas, permanecen azul violeta	Las bacterias toman este colorante y se tiñen de rojo

Trabajo Práctico

Objetivos:

- Aplicar adecuadamente la tinción de Gram.
- Distinguir entre bacterias Gram positivo y Gram negativo.

Material:

Cultivos de 24 horas en agar nutritivo de *Pseudomonas sp.*
Cultivos de 24 horas en agar nutritivo *Staphylococcus aureus*
Cultivo mixto en caldo nutritivo, de *Pseudomonas sp.* y *Staphylococcus aureus*
Goteros con agua destilada
Láminas portaobjetos
Asas bacteriológicas
Colorantes de Gram: Cristal violeta, lugol, alcohol-acetona, safranina
Bandejas para tinción
Pisetas con agua
Gradillas de metal
Mecheros
Marcadores permanentes
Aceite de inmersión
Papel limpia lentes
Fósforos
Microscopios

Procedimiento:

- 1) Preparar los siguientes frotis fijos:
 - a. Un frote con *Pseudomonas sp.*
 - b. Un frote con *Staphylococcus aureus*
 - c. Un frote con el cultivo mixto de ambos microorganismos
- 2) Colocar los frotis en la bandeja de tinción y cubrirlos con cristal violeta durante un minuto.
- 3) Lavar suavemente con agua
- 4) Escurrir la lámina y cubrirla con solución de lugol durante un minuto.
- 5) Lavarla suavemente con agua
- 6) Agregar de 2-3 gotas de alcohol-acetona sobre la preparación y lavar inmediatamente con agua. **Paso crítico para la decoloración adecuada.**
- 7) Cubrir la lámina con solución de safranina durante un minuto.
- 8) Lavar suavemente con agua y escurrir la lámina.
- 9) Secar cuidadosamente al aire.
- 10) Enfocar las preparaciones con objetivo de inmersión (100X), observarlas cuidadosamente, anote los resultados y realice los dibujos y descripciones correspondientes en la hoja de dibujos.

Tinción de alcohol-ácido resistencia

Se ha demostrado que algunas bacterias contienen un alto porcentaje de sustancias lipídicas o cerosas, por lo que se tiñen con dificultad por los procedimientos usuales como la tinción de Gram. Para este tipo de bacterias se utiliza otro método de tinción llamada alcohol-ácido resistencia y es utilizada especialmente para la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*, causantes de dos enfermedades devastadoras para la humanidad: tuberculosis y lepra, respectivamente.

La propiedad de resistir la decoloración con una sustancia de alcohol-ácido, se debe a que en la superficie de la micobacteria (así se denominan a las bacterias del género *Mycobacterium* spp.) existen componentes lipídicos únicos llamados ácidos micólicos. El ácido micólico es un grupo de hidroxilípidos complejos de cadena ramificada que se encuentra en el peptidoglucano de la pared celular de la bacteria y este complejo impide el acercamiento del solvente alcohol-ácido durante la etapa de decoloración. Las micobacterias son bacilos que retienen el primer colorante (fuchsina) y se observan de color fucsia o rosado intenso, se les llama Bacilos Alcohol-Ácido Resistentes (BAAR), sobre un fondo azul por el contraste que proporciona el azul de metileno utilizado como segundo colorante.

Trabajo práctico**Objetivos:**

- Conocer los aspectos más importantes sobre la tuberculosis.
- Observar las micobacterias en frotis teñidos.

Material:

Frotes preparados y teñidos, listos para la observación.

Procedimiento:

- Clase magistral sobre generalidades de la tuberculosis
- Observación de láminas teñidas por el método de Ziehl-Neelsen, hacer los dibujos y descripciones respectivas.

Tinción de alcohol-ácido resistencia, método de Ziehl-Neelsen:

- Coloque una tira de papel filtro, del mismo tamaño de la lámina, sobre el frote
- Cubra la lámina con carbolfuchsin de Ziehl-Neelsen
- Caliente la lámina lentamente hasta que emita vapores blancos
- Evitar que hierva el frote. Al emitir los vapores blancos, dejar de calentar
- Permita que el colorante permanezca por 5 minutos. No permitir que se seque el frote, agregar más carbolfuchsin, sin calentar
- Enjuague la lámina con suficiente agua.
- Cubra la lámina con alcohol-ácido al 3% por 2 minutos
- Enjuague la lámina con suficiente agua.
- Cubra la lámina con azul de metileno por 1 minuto
- Enjuague con suficiente agua.
- Permita que el frote se seque al aire
- Examine con objetivo de inmersión

Observación de las láminas

- Examine al menos 100 campos antes de reportar un frote como negativo
- Adopte un procedimiento que asegure que se revisará un área representativa del frote, por ejemplo, tres pasadas por el eje horizontal o nueve por el vertical de la lámina. Esto proveerá un área amplia para leer y elimina la posibilidad de leer la misma área más de una vez.
- Características morfológicas:
- Los bacilos alcohol-ácido resistentes son aproximadamente de 1 a 10 μm de largo y aparecen típicamente como bacilos delgados de bordes redondos, pero también pueden aparecer curvos o doblados, color rosado fuerte.
- Algunas micobacterias distintas a *M. tuberculosis* aparecen pleomórficas y pueden presentarse desde bacilos largos hasta formas cocoides.

Tabla de cuantificación de baciloscopia*

Número de bacilos alcohol-ácido resistentes (BAAR)	Reporte
0 BAAR en toda la lámina	No se observaron BAAR o Negativo
1 BAAR por campo en 100 campos	+
De 1-10 BAAR por campo en 50 campos	++
Mas de 10 BAAR por campo en 20 campos	+++
De 1-4 BAAR en toda la lámina	Repetir la muestra, si la cantidad sigue siendo la misma, reportar +

*Fuente: Manual de Técnicas y Procedimientos de bacteriología de la Tuberculosis. 2 ed. Laboratorio Nacional de Salud. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala.

Demostración de cápsula

La mayoría de las bacterias secretan sobre sus superficies sustancias densas o pegajosas que permanecen adheridas al exterior de la pared celular, rodeando a la bacteria. Hay unas cuantas especies de bacterias que producen cápsulas muy prominentes, las cuales son fáciles de demostrar cuando son teñidas en forma adecuada.

El material de la cápsula está constituido por polímeros de glucosa, galactosa, fructosa, ácido urónico y aminoazúcares. Otras contienen polipéptidos.

Las cápsulas desempeñan varias funciones en las bacterias como: fijación de ciertos microorganismos patógenos a sus hospederos, dificultan la fagocitosis por el sistema inmunológico del hospedero y protegen de la desecación.

Para demostrar las cápsulas en las bacterias, se utiliza en método llamado tinción en negativo en donde el fondo del frote queda oscuro por la tinta china y la bacteria se tiñe con un colorante simple como el cristal violeta. El espacio blanco sin teñir alrededor de la bacteria es la cápsula.

Trabajo Práctico

Objetivo:

- Demostrar y observar la cápsula de *Klebsiella* sp.

Material:

Cultivo de 72 horas de *Klebsiella* sp. en agar MacConkey

1 botellita de tinta china (para cada 4 estudiantes)

Goteros con cristal violeta

Láminas portaobjetos

Asas bacteriológicas

Bandejas para tinción

Pisetas con agua

Gradillas de metal

Mecheros

Marcadores permanentes

Aceite de inmersión

Papel limpia lentes

Fósforos

Microscopios

Procedimiento:

1. Colocar una gota de tinta china en el extremo de un portaobjetos y con el asa mezclar una pequeña cantidad de cultivo bacteriano. Usando el borde de otra lámina, extender la suspensión y dejarla secar al aire.

2. Fijar el frote con calor

3. Cubrir el frote con cristal violeta por 5 minutos

4. Lavar cuidadosamente con agua y dejar secar al aire

5. Observar al microscopio con objetivo de inmersión (100x) y anotar las descripciones correspondientes.

Resultado: fondo del frote negro, bacteria morada y la cápsula es el espacio blanco alrededor de la bacteria. El diámetro de la cápsula debe ser casi del mismo grosor que la bacteria.

Tinción de esporas

Ciertas bacterias producen estructuras especiales llamadas endoesporas (llamadas de esta manera debido a que la espora se forma dentro de la bacteria). Las endoesporas son muy resistentes al calor y no se destruyen con facilidad ni con sustancias químicas agresivas. Las bacterias que forman endoesporas se encuentran comúnmente en la tierra. El descubrimiento de que existen esporas bacterianas fue de gran importancia para la microbiología. El saber que existen estas estructuras notablemente termorresistentes fue esencial para el desarrollo de métodos adecuados de esterilización, no sólo para los medios de cultivo sino para los alimentos y los medicamentos. Las endoesporas son también resistentes a otros agentes como la desecación, la radiación, los ácidos y los desinfectantes químicos.

La sustancia química característica de las endoesporas es el ácido dipicolínico, también poseen gran cantidad de iones de calcio y la asociación entre estas dos sustancias es la responsable de la excepcional resistencia al calor de las esporas bacterianas.

Las esporas son muy impermeables a los colorantes por lo que no se tiñen fácilmente. Para teñir las esporas puede utilizarse el calor para permitir que el colorante penetre a la espora o utilizar colorantes muy concentrados. El método que se utilizará en esta práctica es el método en frío con colorantes concentrados, llamado Bartholomew y Mittmer.

Trabajo Práctico

Objetivos:

- Teñir y observar las esporas bacterianas.

Material:

Cultivo de *Bacillus subtilis* de 48 horas en agar nutritivo

Colorantes verde de malaquita y safranina, según el método de Bartholomew y Mittmer.

Láminas portaobjetos

Asas bacteriológicas

Bandejas para tinción

Pisetas con agua

Gradillas de metal

Mecheros

Marcadores permanentes

Aceite de inmersión

Papel limpia lentes

Fósforos

Microscopios

Procedimiento:

1. Preparar un frotis de *Bacillus subtilis* y fijarlo a la llama
2. Cubrir durante 10 minutos con solución saturada de verde de malaquita
3. Lavar con agua
4. Cubrir durante 1 minuto con solución de safranina
5. Lavar con agua
6. Dejar secar la lámina para la observación
7. Observar con objetivo de inmersión (100x)

Resultados: Esporas se tiñen de color verde y la bacteria de color rojo.



Obtención de cultivos puros por el método de rayado: uso de agares enriquecidos, selectivos y diferenciales

Los microorganismos son observados con el microscopio, pero sus actividades solamente se pueden estudiar a través de un cultivo puro. Un cultivo puro es un cultivo de un solo tipo de microorganismos. Cuando se cultiva un microorganismo, se multiplica y aumenta el número de células. Este proceso se llama crecimiento. Para obtener un cultivo puro, se debe obtener el crecimiento de la bacteria en el laboratorio. El estudio en el laboratorio requiere que proporcionemos al microorganismo los nutrientes apropiados y las condiciones ambientales adecuadas para que se pueda desarrollar. También es indispensable que se evite la entrada de otros microorganismos en el cultivo puro. Esos microorganismos no deseados, llamados contaminantes, son ubicuos y las técnicas microbiológicas se orientan a evitar los contaminantes. Una vez que se ha aislado un cultivo puro, se puede proceder a estudiar las características culturales de las bacterias y determinar sus capacidades.

Cuando hay que estudiar microorganismos que causan enfermedades (patógenos) se deben tomar precauciones especiales para evitar la infección de las personas cercanas al área de trabajo. El término técnica aséptica se refiere a la manipulación de cualquier cultivo microbiano de tal forma que no haya contaminación.

Los microorganismos se cultivan en agua, a la que se han añadido los nutrientes apropiados. La solución acuosa que contiene los nutrientes necesarios se denomina medio de cultivo líquido o caldo. Los medios de cultivo contienen fuentes de energía para los microorganismos como glucosa, lactosa, xilosa, etc.; fuentes de carbono como el extracto de carne, y de nitrógeno como la peptona y el extracto de levadura. Además debe contener vitaminas, aminoácidos, ácidos grasos, etc. Al medio de cultivo se le puede añadir agar, que es un agente solidificante compuesto de carbohidratos complejos obtenidos de ciertas algas marinas. De esta forma se obtienen medios de cultivo sólidos o agares.

Para obtener cultivos puros se utilizan la técnica de siembra por estrías o rayado y la técnica de vaciado; ambas técnicas involucran la disminución de la concentración de los microorganismos, para seleccionar la especie de interés.

Tipos de medios de cultivo

Aunque la mayoría de bacterias se desarrollan bien en caldo nutritivo o agar nutritivo, otros no crecen bien, y otros más, simplemente, no crecen. Además, se necesitan muchos medios de cultivo elaborados para propósitos especiales que facilitan la identificación, aislamiento y cuantificación de ciertos tipos de bacterias. Actualmente se cuenta con numerosos medios de cultivo a los cuales, de acuerdo a su función o aplicación, se les puede clasificar de la manera siguiente:

Medios Enriquecidos: la adición de componentes como sangre, suero o extractos de tejidos de animales y plantas al caldo nutritivo o agar, les proporciona sustancias nutritivas complementarias para que el medio pueda soportar el crecimiento de bacterias exigentes. Ejemplos de medios enriquecidos: Agar Sangre de Carnero y Agar Chocolate.

Medios Selectivos: la adición al agar nutritivo de ciertas sustancias químicas específicas, no permitirá el desarrollo de ciertos grupos de bacterias, sin inhibir al mismo tiempo el crecimiento de otros grupos. Por ejemplo, el cristal violeta en concentraciones específicas no permite el crecimiento de bacterias Gram positivo sin afectar el crecimiento de bacterias Gram negativo. Ejemplo de medios selectivos: Agar MacConkey, Agar Shigella-Salmonella.

Medios diferenciales: la adición de ciertos reactivos o sustancias químicas, conlleva como resultado determinado tipo de crecimiento bacteriano o de cambios, lo cual permite diferenciar distintos tipos de bacterias. Por ejemplo, si se siembra una mezcla de bacterias en un agar sangre de carnero, algunas bacterias pueden hemolizar (destruir) los glóbulos rojos, mientras que otras no lo hacen. Cuando aparece una zona clara alrededor de la colonia de la bacteria es indicativo que ocurre la hemólisis. Así es posible distinguir entre bacterias hemolíticas y no hemolíticas. El medio agar sangre de carnero sirve simultáneamente como medio de enriquecimiento y diferencial.

Trabajo Práctico

Objetivos:

- Aplicar las técnicas de siembra por estrías o rayado y de vaciado para obtener cultivos puros.
- Describir las características culturales de las colonias de bacterias obtenidas en los cultivos puros.
- Realizar la tinción de Gram a las colonias obtenidas en los cultivos puros.

Material:

Cajas de agar nutritivo (una para cada estudiante)

Cajas de agar sangre de carnero (una para cada estudiante)

Cajas de agar XLD (una para cada estudiante)

Cajas de agar MacConkey (una para cada estudiante)

Tubos con 20 ml de agar nutritivo fundido a 60°C (uno para cada estudiante)

Cajas de Petri estériles (uno para cada estudiante)

Baño de María

Asas bacteriológicas

Crayón graso o marcador

Alcohol y algodón

Cultivo mixto (en caldo) de: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*.

Procedimiento para la técnica de siembra por estrías o rayado:

1. Preparar la mesa de trabajo, desinfectando la superficie con alcohol.
2. Etiquetar o rotular el fondo de la caja de Petri de los diferentes agares con: nombre, fecha y bacteria sembrada.
3. Rayar o estriar la caja, cerca del mechero, tomando una asada del cultivo mixto y siguiendo cualquiera de los esquemas que se proporcionan en el diagrama adjunto.
4. Incubar las cajas en posición invertida a 37°C por 24-48 horas. En esta posición la humedad de la tapadera de la caja no cae en el medio de cultivo.
5. Siguiendo los pasos anteriores, cada estudiante debe sembrar o rayar los siguientes agares: nutritivo, sangre de carnero, XLD y MacConkey.

Procedimiento para la técnica de vaciado:

1. Preparar la mesa de trabajo, desinfectando la superficie con alcohol.
2. Etiquetar o rotular el fondo de la caja de Petri estéril con: nombre, fecha y bacteria sembrada.
3. Tomar un tubo de agar nutritivo fundido, enfriar aproximadamente a 40-45°C (que no queme el dorso de la mano o la mejilla) e inocular una asada del cultivo mixto. Verter todo el contenido del tubo en una caja de Petri estéril, cerca del mechero, rotar la caja para que el agar quede homogéneamente distribuido. Esperar que la caja enfríe completamente.
4. Incubar las cajas en posición invertida a 37°C por 24-48 horas. En esta posición la humedad de la tapadera de la caja no cae en el medio de cultivo.

Características Culturales

Las características culturales de una colonia, se refieren a sus características macroscópicas en los diferentes tipos de medios de cultivo después que éstos se han sembrado e incubado correctamente. Es importante observar la apariencia de las colonias formadas, debido a que orienta a la identificación de las bacterias.

En la observación de colonias debe tomarse en cuenta:

- La cantidad de crecimiento: negativo, escaso, moderado y abundante.
- El color o pigmentación que se observa tanto en las colonias como dentro del medio de cultivo (difusión).
- La opacidad: opacas, brillantes, translúcidas, aspecto húmedo o mucoso.
- La forma de la colonia: redonda, convexa, ovalada, con depresión en el centro, etc.

Material:

Cultivos en cajas de Petri de la práctica anterior (Obtención de cultivos puros)

Estereoscopio y lupas

Asas bacteriológicas

Colorantes de Gram

Bandejas de tinción

Marcadores

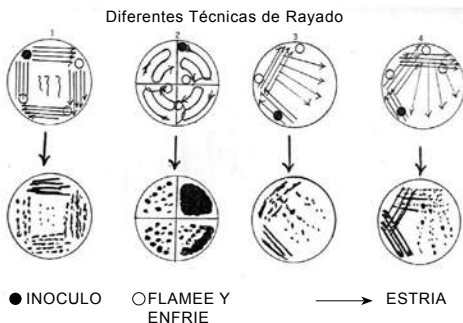
Fósforos

Procedimiento:

- Anotar la apariencia de las diferentes colonias crecidas en los agares, tomando en cuenta las características culturales.
- Escoger dos colonias macroscópicamente diferentes y realizar la coloración de Gram a cada una de éstas.
- Anotar todos los resultados obtenidos.

Característica	Colonia 1	Colonia 2	Colonia 3
Cantidad de crecimiento			
Color o pigmento			
Opacidad			
Forma de la colonia			

Tabla de Resultados de Características Culturales





Identificación de los cocos Gram positivo (Género *Staphylococcus*)

En general se clasifican como cocos Gram positivo, aquellos microorganismos que tienen en común morfología redonda o cocoide y son positivos con la tinción de Gram.

La presencia o ausencia de las catalasas y los citocromos separan a los cocos Gram positivo en dos grandes grupos: el grupo de la familia *Micrococcaceae* (género más importante es *Staphylococcus*), los cuales poseen catalasas y citocromos y el grupo de los cocos catalasa negativo, cuyo género más importante es *Streptococcus*.

Género *Staphylococcus*:

Características coloniales o culturales: son colonias redondas, cóncavas, con bordes regulares, grandes (hasta de 4 mm de diámetro), brillantes; generalmente son blancas, pero pueden presentar pigmento amarillo y hemólisis en agar sangre de carnero.

Características morfológicas: son cocos (bacterias redondas), Gram positivo (color azul-morado), agrupados generalmente en racimos.

Características bioquímicas: son catalasa positivo, oxidasa negativo y fermentan la glucosa. *Staphylococcus aureus* es coagulasa positivo.

Trabajo Práctico

Objetivos:

- Aplicar las pruebas de identificación de los cocos Gram positivo
- Identificar las especies del género *Staphylococcus*

Material:

Cepas de 24 horas en agar sangre de carnero de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

3 frascos goteros con peróxido de hidrógeno al 30% (agua oxigenada)

2 tubos con plasma estéril (por grupo)

2 tubos con manitol sal (por grupo)

Colorantes de Gram

Bandejas de tinción

Portaobjetos

Asas bacteriológicas

Pisetas con agua

Marcadores permanentes

Aceite de inmersión

Papel limpiantes

Microscopios

Procedimiento:

1. La prueba de la catalasa:

- Colocar sobre un portaobjetos una gota de H₂O₂ (agua oxigenada) al 30%
- Con un asa estéril transferir una pequeña cantidad de cultivo puro o colonia a identificar sobre la gota de agua oxigenada.
- Observar el apareamiento de burbujas.
- Positivo: se observan burbujas (género *Staphylococcus*)
- Negativo: no se observan burbujas.

2. La prueba de la coagulasa:

La coagulasa es una enzima proteínica de composición química desconocida, con actividad semejante a la protrombina, capaz de transformar el fibrinógeno en fibrina, provocando la formación de un coágulo visible. Generalmente se utilizan en el laboratorio clínico dos métodos de la prueba: coagulasa en lámina y la coagulasa en tubo. En esta práctica se utilizará la coagulasa en tubo.

La coagulasa en tubo:

- En un tubo colocar 0.5 ml de una dilución 1:4 del plasma de conejo con EDTA o de plasma humano.
- Agregar una buena cantidad de colonia sospechosa al tubo.
- Incubar el tubo a 35°C
- Leer en 1, 2 y 4 horas
- Si no se produjo el coágulo a las 4 horas, sacar el tubo de la incubadora y dejarlo a temperatura ambiente hasta el otro día.
- Positivo: formación de un coágulo (*Staphylococcus aureus*)
- Negativo: el plasma permanece líquido y no se forma el coágulo (*Staphylococcus* sp)

3. La fermentación del manitol:

- Se siembra la bacteria sospechosa en medio manitol sal: estriar el medio en la superficie, no debe pincharse.
- Se incuba de 18-24 horas a 35°C y observar el resultado
- Positivo: presencia de crecimiento y el cambio de color amarillo del medio indica la utilización del manitol.
- Negativo: no hay cambio de coloración en el medio y este permanece rosado o rojizo.

Tabla de resultados para la identificación del género *Staphylococcus*

Prueba	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
Características coloniales		
Gram y morfología		
Catalasa		
Coagulasa		
Manitol sal		

Identificación de bacilos Gram negativo (Familia Enterobacteriaceae):

Son los microorganismos más aislados en el laboratorio de microbiología clínica. Como lo dice su nombre este grupo de bacterias es microbiota normal del tracto gastrointestinal. Son bacilos o cocobacilos Gram negativo con un ancho de 0.5 a 2 u y un largo de 2 a 4 u. Su morfología colonial es variable, generalmente las colonias son grandes, brillantes y mucoides cuando crecen en agar sangre de carnero, presentando una hemólisis de tipo variable. Cuando crecen agar MacConkey, la mayoría de géneros presenta un pigmento rosado intenso.

Los miembros de esta familia tienen las siguientes características: fermentan la glucosa y otra gran variedad de carbohidratos, son oxidasa negativo, reducen el nitrato a nitrito y la mayoría son catalasa positivo.

La familia de las Enterobacterias está constituida por 35 especies bacterianas aproximadamente. En esta práctica se identificarán 3 de las especies más importantes. A continuación se describen las reacciones bioquímicas que sirven para identificar estas especies:

1. Género *Escherichia* (especie más importante, *Escherichia coli*)

Reacción en TSI: K/A/A, H₂S negativo, gas positivo

Reacción en LIA: K/A, H₂S negativo, gas positivo

Movilidad: positivo

Indol: positivo

Citrato de Simmons: negativo

Urea: negativo

2. Género *Salmonella* (especies más importantes *S. typhi*, *S. enteritidis*)

Reacción en TSI: K/A, H₂S positivo, gas positivo

Reacción en LIA:

Movilidad: positiva

Indol: positiva

Citrato de Simmons: positivo

Urea: negativo/positivo

3. Género *Klebsiella* (especie más importante *K. pneumoniae*)

Reacción en TSI: A/A, H₂S negativo, gas positivo

Reacción en LIA: K/A, H₂S negativo, gas positivo

Movilidad: negativa

Indol: la mayoría negativo

Citrato de Simmons: positivo

Urea: positiva (lento)

La *K. pneumoniae* es una de las especies más importantes en las infecciones hospitalarias (nosocomiales) y puede causar epidemias en las salas de cuidados intensivos pediátrico o de adultos, ya que algunas cepas son muy resistentes a los antibióticos.

Trabajo Práctico

Objetivos:

- Aplicar las pruebas de identificación de los bacilos Gram negativo fermentadores.
- Identificar tres especies de la familia de las Enterobacterias.

Material:

Cultivos de 24 horas en agar MacConkey de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*

3 tubos con agar TSI (por grupo)

3 tubos con agar LIA (por grupo)

3 tubos con agar SIM (por grupo)

3 tubos con agar Citrato de Simmons (por grupo)

3 tubos con caldo o agar urea (por grupo)

Reactivo de Kovacs (3 goteros para todos)

Asas en punta

Tabla de identificación de Enterobacterias

Procedimiento:

1. Agar Hierro Tres Azúcares (TSI)

A partir de una colonia pura y bien aislada, tomar una asada, utilizando el asa en punta.

Picar el medio TSI hasta el fondo solamente una vez y luego estriar el inclinado (slant).

Incubar a 36°C por 18 a 24 horas.

Interpretación de las reacciones en TSI:

A. Utilización de los carbohidratos

Fermentación sólo de la glucosa: slant alcalino (rojo); fondo ácido (amarillo) (K/A).

Fermentación de glucosa y otro azúcar: slant ácido (amarillo); fondo ácido (amarillo) (A/A)

Ninguno de los carbohidratos es fermentado: slant alcalino (rojo); fondo alcalino (rojo)

B. Producción de gas

Positivo: burbujas dentro del medio, rompimiento del medio, desplazamiento del medio hacia arriba.

Negativo: no se produce ninguna reacción anterior.

C. Producción de H₂S (ácido sulfhídrico)

Positivo: todo el fondo del tubo de observa negro o se produce un precipitado escaso (se observa color negro entre el fondo y el slant).

2. Agar Lisina Hierro (LIA)

A partir de una colonia aislada tomar una asada (de preferencia sembrar el LIA con la misma muestra que se usó para el TSI).

Picar el fondo del medio 3 veces y luego estriar el slant.

Incubar a 36°C por 18 a 24 horas

Interpretación de las reacciones de LIA:

A. Descarboxilación de la lisina

Positivo: slant alcalino (morado); fondo alcalino (morado) (K/K)

Negativo: slant alcalino (morado); fondo ácido (amarillo) (K/A)

B. Desaminación de la lisina

Positivo: slant rojo; fondo amarillo (R/A)

C. Observar la producción de gas a partir de la fermentación de glucosa, como se explico para el TSI.

D. Observar la producción de H₂S

Positivo: se observa precipitado negro

Negativo: no se observa precipitado negro

3. La prueba de movilidad en medio SIM:

Con asa en punta, inocular el microorganismo hasta la mitad del medio semisólido SIM

Incubar a 36°C por 24 horas

Positivo: se observa crecimiento (turbidez) en todo el medio de cultivo

Negativo: sólo se observa crecimiento en la línea de inoculación del microorganismo

4. La prueba de indol

Inocular el microorganismo en un caldo o medio semisólido que contenga triptófano (puede ser el medio SIM que se utiliza para movilidad).

Incubar a 36°C por 24 horas

Agregar al medio de cultivo 5 gotas del reactivo de Kovacs y agitar suavemente.

Positivo: se forma una anillo de color rojo

Negativo: no hay cambio de color ni formación de anillo de color rojo.

5. La utilización de citrato

Se inocula el medio sólido de Simmons a partir de un cultivo puro o colonia aislada, se estría únicamente el slant.

Incubar por 24-48 horas a 36°C, en algunos casos puede requerirse una incubación de 4 días.

Positivo: crecimiento de la bacteria y color azul en el medio.

Negativo: no hay crecimiento ni cambio de color, el citrato permanece verde.

6. Prueba de la urea (ureasa)

Inocular un caldo de urea o medio sólido de urea a partir de una colonia pura.

Si el medio es líquido, inocular con una buena cantidad de bacteria.

Si el medio es sólido, estriar únicamente el slant.

Incubar a 36°C, leer a las 6, 24 horas y dejar hasta 6 días si es necesario.

Positivo: color rosado intenso (fucsia) en el caldo o el slant

Negativo: no hay cambio de color, el medio conserva su color original.

Tabla de resultados de la identificación de bacilos Gram negativo

Prueba	Microorganismo		
	E. coli	Salmonella spp	Klebsiella pneumoniae
TSI			
Gas			
Ácido sulfhídrico			
LIA			
Ácido sulfhídrico			
Movilidad			
Indol			
Citrato			
Urea			

Prueba de susceptibilidad (antibiograma)



Definición de antibiograma

Sirve para determinar in vitro a que antibióticos es susceptible o resistente una determinada bacteria aislada de un paciente. Este método permite al medico escoger el antibiótico mas adecuado, con base científica, proporcionada por el laboratorio.

Definiciones:

Susceptible: los microorganismos son inhibidos por concentraciones de antibiótico obtenidas con un régimen usual de dosificación.

Resistente: los microorganismos toleran concentraciones de antibiótico superiores a las que pueden obtenerse en la sangre por medio de un régimen usual de dosificación.

Intermedio: se considera una prueba errática, debe repetirse, generalmente se trata de una población bacteriana resistente.

Técnica de Bauer-Kirby (difusión en disco)

Es una técnica sencilla para realizar el antibiograma, con la cual se obtienen resultados confiables y reproducibles, siempre y cuando se realice de forma correcta. Para realizar esta técnica se necesita:

1. Estándar de MacFarland:

- Es un patrón de turbidez.
- Sirve para adecuar la densidad del inculo bacteriano destinado a un estudio de susceptibilidad.
- El patrón 0.5 de MacFarland contiene aproximadamente de 100 a 200 millones de unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/ml).
- Se prepara al mezclar cloruro de bario con ácido sulfúrico.
- El estándar preparado debe cerrarse herméticamente
- Guardar en la oscuridad
- A temperatura ambiente
- Tiene una duración de 6 meses
- Debe agitarse vigorosamente antes de usar

2. Medios de cultivo: Mueller-Hinton, caldo tripticosa soya o solución salina estéril (para bacterias aeróbicas de crecimiento rápido)

3. Otras consideraciones para la técnica de Bauer-Kirby:

- El almacenaje de discos de antibióticos debe hacerse en forma correcta, la mayoría segundan congelados
- Se utilizan las tablas de referencia de la NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) para interpretar si las bacterias son susceptibles o resistentes a los antibióticos
- El control de calidad de esta técnica debe realizarse con cepas ATCC (American Type Culture Collection)

Causas de error en las pruebas de difusión en disco

- Equivocación al preparar el estándar de McFarland
- Inóculo mal preparado
- Contaminación
- Temperatura o atmósfera incorrectas
- Lectura errónea al medir los diámetros
- Error en la transcripción de los datos

Trabajo Práctico

Objetivo:

- Aplicar la técnica de difusión en disco (Bauer-Kirby) para la determinación de la susceptibilidad a los antibióticos de bacterias patógenas.

Material:

Cultivos de 24 horas de *E. coli* y *S. aureus* en agar MacConkey y agar sangre de carnero, respectivamente

Estándar 0.5 de MacFarland

4 cajas de Petri con agar Muller Hinton

2 tubos con 4 ml de solución salina estéril

Hisopos estériles

Discos de antibióticos para Gram positivo y Gram negativo

Pinzas de metal

Reglas con mediciones en milímetros

Tablas de rangos de susceptibilidad de la NCCLS

Procedimiento:

1. Tomar 4 ó 5 colonias de igual morfología del cultivo original
2. Inocular un tubo con 4 ml de caldo tripticasa soya o solución salina
3. Incubar por 2 a 5 hrs a 36°C hasta alcanzar la turbidez del estándar 0.5 de MacFarland
4. Empapar un hisopo estéril, exprimir bien contra las paredes del tubo
5. Sembrar caja presecada en tres direcciones opuestas
6. Dejar secar de 3 a 5 minutos (no más de 15) y colocar discos de antibióticos correspondientes
7. Incubar por 16 a 18 hrs a 36°C y medir diámetros de halos de inhibición; interpretar según tablas de la NCCLS

Diagnóstico e identificación viral



Prueba de ELISA

La unión de enzimas a los anticuerpos produce una herramienta inmunológica que posee alta especificidad y alta sensibilidad. La técnica, llamada ELISA (debido a las iniciales de EnzymeLinked-ImmunoSorbent Assay), utiliza los anticuerpos a los que se han enlazado las enzimas, de modo que quedan sin alteración las propiedades catalíticas de la enzima y la especificidad del anticuerpo. Las enzimas enlazadas incluyen: peroxidasa, fosfatasa alcalina y galactosidasa. Estas enzimas catalizan reacciones cuyos productos son de color y se pueden determinar en cantidades muy pequeñas.

Se han desarrollado dos metodologías básicas de ELISA, una para detección de antígeno (virus, bacterias, parásitos, etc.) es el ELISA directo y la otra para la detección de los anticuerpos (defensas naturales de la persona) es el ELISA indirecto.

Para la detección de antígenos, por ejemplo de virus en muestras de sangre o heces, se emplea el método ELISA directo. En este procedimiento el antígeno queda atrapado entre dos capas de anticuerpo. La muestra de sangre o heces se adiciona a los pozos de una placa de microtitulación recubierta previamente con anticuerpos específicos para el antígeno que se requiere detectar. Si el antígeno (virus) está presente en la muestra, quedará atrapado por los sitios de fijación del antígeno sobre el anticuerpo. Después de lavar para eliminar el material no asociado, se adiciona un segundo anticuerpo que contiene una enzima conjugada. Este segundo anticuerpo también es específico para el antígeno y se fijará a éste. Después de lavar se determina la actividad enzimática, adicionando el sustrato de la enzima. El color formado es proporcional a la cantidad de antígeno originalmente presente.

Para detectar anticuerpos en el ser humano se utiliza un ELISA indirecto, en este caso se recubren los pozos de la placa con el antígeno y se adiciona una muestra de suero. Si hay anticuerpos para el antígeno en el suero, se fijará a los pozos. Después de lavar se adiciona un segundo anticuerpo. Este anticuerpo es IgG anti-humano, el cual es extraído de conejo o de cabra y contiene una enzima conjugada. Después de la adición del sustrato de la enzima se forma un color y la cantidad de anticuerpo humano circulante para el antígeno específico se determina cuantitativamente por la intensidad del color de la reacción.

Debido a que ELISA requiere un equipo poco costoso y que estas pruebas son muy sensibles, se usan ampliamente en los laboratorios clínicos. Se han desarrollado métodos directos de ELISA para la detección de hormonas, drogas, virus y gran variedad de agentes infecciosos en sangre humana y otros tejidos. Se han desarrollado métodos indirectos de ELISA para detectar anticuerpos en suero para el *Treponema pallidum* (agente causal de la sífilis), para el virus de la rubéola, el herpes y especialmente para detectar el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).

Nuevos ELISAS se desarrollan y difunden constantemente. La especificidad, la rapidez y el bajo costo de esta técnica aseguran un prominente papel en la medicina clínica y veterinaria.

Pruebas rápidas

Son pruebas que utilizan el principio de la inmunocromatografía para el diagnóstico viral, determinan anticuerpos IgG e IgM. Los resultados se pueden obtener en media hora. Son más sensibles que específicas, tienen bajo costo, pero los resultados positivos deben ser confirmados con pruebas más específicas.

Trabajo práctico

Objetivos:

- Estudiar el principio y las aplicaciones de la prueba de ELISA en el diagnóstico viral.

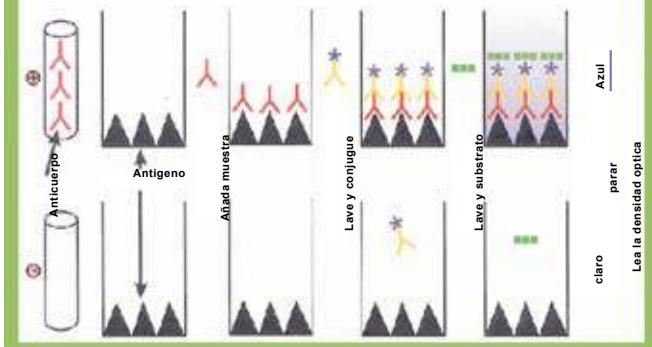
Material:

Placas de microtitulación de ELISA y pruebas rápidas para realizar una práctica demostrativa.

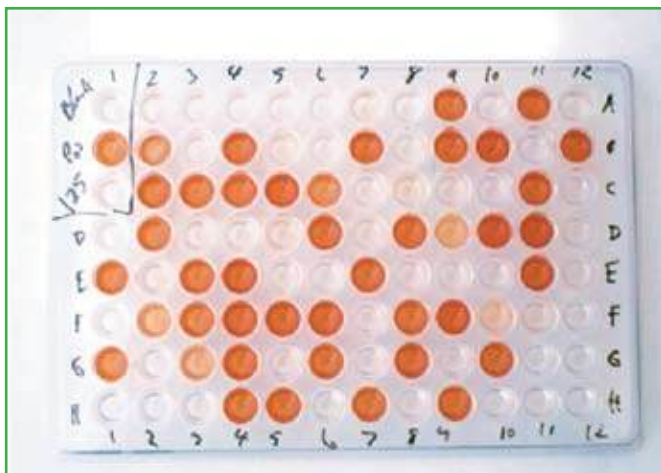
Procedimiento:

- Clase magistral sobre el principio y las aplicaciones del ELISA y las pruebas rápidas para el diagnóstico viral.
- Observación de placas de microtitulación de ELISA y pruebas rápidas.
- Describir las observaciones realizadas y sus comentarios respecto a la utilización de estas técnicas en el diagnóstico viral.

Diagrama de los pasos de un ELISA indirecto

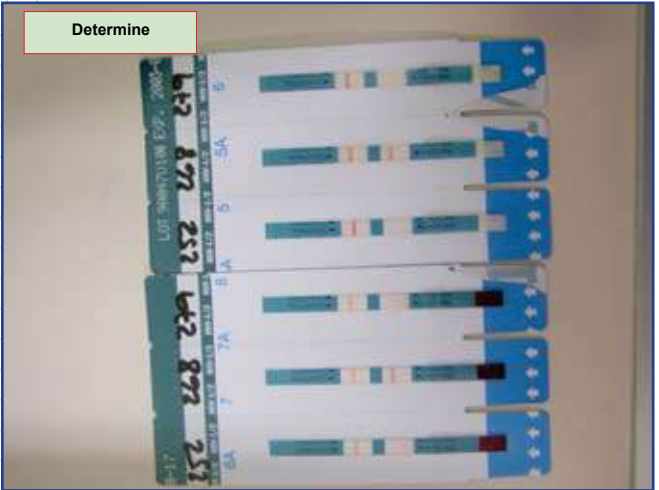


(color rojo es un resultado positivo)



Pruebas rápidas para el diagnóstico de VIH

Determine



InstantScreen



Diagnóstico e Identificación de hongos y levaduras



Los hongos son organismos eucarióticos que en su pared celular contienen quitina, celulosa o ambas y cuya nutrición la hacen por absorción. Estos organismos pueden crecer y desarrollarse en condiciones diversas de humedad, temperatura y pH. Las condiciones óptimas de crecimiento son a temperatura de 25 a 30°C y pH de 5-6.

Existen dos grupos de hongos con base en su tamaño: macroscópicos, que son hongos grandes, cuyo cuerpo fructífero puede ser observado a simple vista, ejemplo: hongos comestibles, hongos del bosque; y los microscópicos u hongos pequeños que para poder observarlos es necesario utilizar el microscopio.

Las principales estructuras de los hongos, ya sean macroscópicos o microscópicos, son:

Hifa: es la estructura básica de los hongos, es un filamento de paredes paralelas en donde se encuentran contenidas las estructuras de la célula (núcleo, citoplasma, mitocondrias, etcétera.)

Micelio: es la unión de hifas.

Existen aproximadamente 250,000 especies de hongos, de las cuales solo unas 100 se conocen como patógenas del ser humano. Las especies de hongos que causan infecciones en el ser humano pueden ser patógenos verdaderos ó patógenos oportunistas.

Hongos patógenos verdaderos: son aquellos que tienen la capacidad de desencadenar un proceso de enfermedad, cuando se enfrentan a un hospedero sano.

Hongos oportunista: son hongos que cuya capacidad de producción de enfermedad va a depender directamente de la resistencia a la infección por parte del hospedero, o sea que causan enfermedad cuando el hospedero se encuentra inmunosuprimido.

Las infecciones que causan los hongos se llaman micosis. Una clasificación que facilita el estudio de las diferentes micosis es la siguiente:

Micosis superficiales: se localizan en el estrato córneo, ejemplo: pitiriasis versicolor (manchas blancas que salen en la espalda y brazos después de un bronceado intenso)

Micosis cutáneas: afectan la epidermis, causando inflamación, descamación, ardor y prurito intenso. En este grupo se incluyen las dermatofitosis, tineas o tiñas (ejemplo: pie de atleta, hongos de las uñas) y la candidiasis (ejemplo: infecciones vaginales por *Candida albicans*).

Micosis subcutáneas: se adquieren por traumatismo, se forma una lesión grave en el sitio de inoculación. Una micosis subcutánea importante es la esporotricosis.

Micosis sistémicas o profundas: se adquieren por inhalación de las esporas del hongo, el sitio primario de infección son los pulmones y dependiendo de la especie, puede diseminarse a otras áreas del cuerpo. Son infecciones graves que pueden causar la muerte. Las micosis sistémicas más importantes son: histoplasmosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis.

Micosis oportunistas: para iniciar una infección, estos hongos necesitan ciertos factores predisponentes del hospedero. Los principales géneros de hongos oportunistas son: *Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*.

Trabajo Práctico

Objetivos:

- Observar, en muestras humanas, a las levaduras y hongos causantes de micosis cutáneas.

Material:

Escamas de piel infectadas con dermatofitos

Plasma inoculado con *Candida albicans*

Láminas portaobjetos

Cubreobjetos

Pipetas Pasteur

Bulbitos para pipetas Pasteur

KOH al 15% con tinta negra Parker

Microscopios

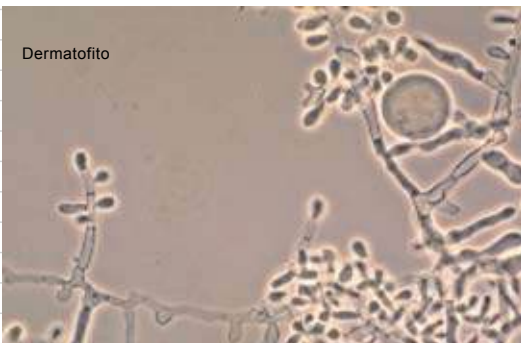
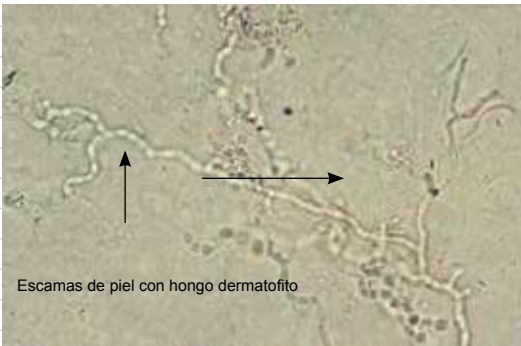
Observación de dermatofitos:

- Colocar el material a ser examinado en un portaobjetos limpio
- Añadir una gota de KOH al 15% sobre la muestra y mezclar
- Colocar un cubreobjetos sobre la preparación
- Calentar rápidamente la preparación en el mechero, para que se aclare el colorante y se disuelva la queratina de las células de la piel
- Observar la preparación en aumento de 400 (40x) regulando la cantidad de luz

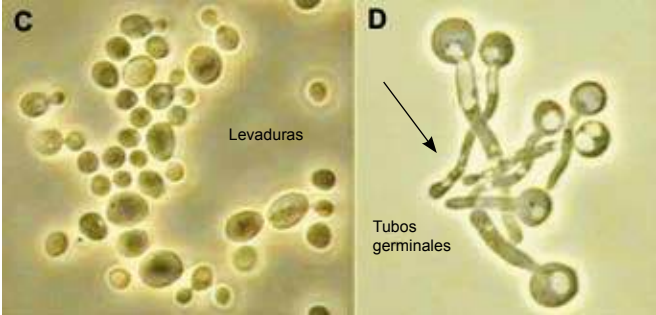
Nota: los hongos hialinos serán difíciles de ver si la iluminación no se ajusta apropiadamente.

Observación de levaduras (*Candida albicans*):

- Colocar una gota de plasma inoculado con *C. albicans* en un portaobjetos limpio
- Colocar un cubreobjetos sobre la preparación
- Observar la lámina en aumento de 400 (40x)
- Distinguir la forma ovalada de la levadura y la formación de tubos germinales (filamentos largos que salen de las levaduras, característicos de *Candida albicans*).
Realizar los dibujos y las descripciones correspondientes.
(Ver imágenes en la página siguiente)



Candida albicans



Diagnóstico e identificación de parásitos



La mayoría de las enfermedades parasitarias se contraen al ingerir alimentos o agua contaminada o por la picadura o la mordedura de un artrópodo (insecto) vector. Debe evitarse la ingestión de leche fresca no pasteurizada. Las carnes poco cocidas o el pescado crudo pueden transmitir varias clases de parásitos (tremátodos, céstodos, nemátodos). Los vegetales crudos son relativamente seguros si se pelan antes de ingerirlos, sin embargo, es bastante difícil eliminar los huevos y los quistes parasitarios infecciosos de la lechuga y otros vegetales de hoja.

Diversos factores contribuyen a mantener una prevalencia relativamente elevada de enfermedades parasitarias transmitidas por alimentos en muchas partes del mundo. Aun en países más desarrollados como Alemania, la toxoplasmosis sigue siendo muy prevalente, con aproximadamente 4% de incidencia anual de la infección entre su población. La ingestión casi universal de pescado crudo y plantas acuáticas por parte de la mayoría de los individuos que viven en el este de Asia, también lleva a una alta prevalencia de enfermedades parasitarias.

Deben tomarse precauciones para evitar las picaduras de insectos en las regiones tropicales. Se recomienda especialmente el uso de mosquiteros y repelentes insecticidas, ya que varias de las enfermedades parasitarias más graves resultan de la picadura o mordedura de un insecto.

Trabajo Práctico

Objetivos:

- Observar muestras de heces para la búsqueda de parásitos intestinales.
- Examinar láminas fijas teñidas con Zielh Neelsen para la observación de coccidios.
- Examinar frotos de sangre teñidos con Wright para la observación de *Plasmodium* spp. y *Trypanosoma cruzi*.

Material:

Muestras de heces con fenol al 5% conteniendo parásitos intestinales.

Láminas fijas teñidas para la observación de coccidios y parásitos sanguíneos.

Muestras fecales:

Las muestras fecales deben recogerse en un recipiente limpio de boca ancha con una tapa de cierre hermético. En general, tres muestras fecales de días consecutivos o alternos son suficientes para hacer el diagnóstico de una enfermedad parasitaria intestinal.

Procedimiento:



- 1) Colocar una gota de solución de yodo de Lugol al 1% en un portaobjetos.
- 2) Al lado de la gota de Lugol, colocar una gota de heces líquidas.
- 3) Mezclar con un palillo ambas gotas.
- 4) Colocar un cubreobjetos sobre la preparación.
- 5) Observar todo el frote en aumento de 400 (40x) y buscar quistes y/o huevos de parásitos intestinales.
- 6) Hacer las observaciones y dibujos respectivos.

Sangre:



Puede colocarse una gota de sangre anticoagulada en un portaobjetos, cubrirse con un cubreobjetos y examinarse con el microscopio en busca de formas móviles como tripanosomas y microfilarias. La mejor forma de buscar los parásitos en la sangre es a través de frotos de sangre teñidos con las tinciones de Wright o de Giemsa.

Identificación y diferenciación de parásitos importantes




Protozoos Intestinales

Especie	Trofozoitos	Quiste
<p>Trofozoito</p>  <p>Entamoeba histolytica (amebas)</p>	<p><u>Tamaño:</u> 12-60µmasimétricos <u>Motilidad:</u> si, direccional <u>Núcleo:</u> único y esférico. Cariosoma diminuto, esférico, con un borde liso, compacto y ubicado en el centro. La cromatina es delicada y está regularmente distribuida en la membrana nuclear. <u>Citoplasma:</u> las vacuolas finamente granulares y contráctiles son poco evidentes. No hay bacterias o levaduras ingeridas. La presencia de eritrocitos ingeridos es diagnóstico.</p>	<p><u>Tamaño:</u> 10-20µm, esféricos <u>Núcleo:</u> el quiste maduro puede contener 4 núcleos, puede haber menos de 4 en quistes inmaduros, pero nunca mas de 4. El cariosoma es diminuto y compacto y en general se ubica en el centro. La cromatina es delicada y esta regularmente distribuida en la membrana nuclear. <u>Citoplasma:</u> el 10% de los quistes pueden tener barras cromatoides con extremos redondeados y lisos.</p>  <p>Quiste</p>

Flagelados intestinales

Especie	Trofozoitos	Quiste
  Quiste Trofozoito Giardia lamblia	<p>Tamaño: 9-21 μm de largo y 5-15 μm ancho, con forma de pera.</p> <p>Motilidad: activa, "como hoja que cae"</p> <p>Núcleo: 2 lateralmente ubicados, no hay cromatina periférica, hay pequeños cariosomas centrales.</p> <p>Citoplasma: uniforme y finamente granular. Dos cuerpos medianos aparecen como un bigote. Discos adhesivos ocupan la mitad de la superficie ventral.</p> <p>Flagelos: 4 laterales, 2 ventrales.</p>	<p>Tamaño: 8-12 μm de largo por 7-10 μm ancho, ovalados.</p> <p>Núcleo: 4, los cariosomas son más pequeños que en los trofozoitos y tienden a ubicarse en una posición excéntrica.</p> <p>Citoplasma: un espacio claro entre la pared del quiste y el citoplasma produce un efecto de halo fácil de reconocer. Hay cuatro cuerpos medianos.</p>

Parásitos de la sangre y los tejidos

Especie	Hábitat del parásito adulto	Forma infecciosa	Forma infecciosa
Ascaris lumbricoides	Intestino delgado y grueso del ser humano. 	 Huevos fértiles	<p>Huevos fértiles: Tamaño 60x45 μm, redondos u ovoides, con una gruesa cubierta revestida por una capa albuminosa. Se observa una célula interna. Tiene un color marrón.</p> <p>Gusanos adultos: de 25-35 cm de longitud. Los machos son más pequeños que las hembras y tienen una cola curvada. Las estrías longitudinales blancas a cada lado del cuerpo son aspectos identificatorios útiles.</p>
Trichuris trichiura	Intestino grueso	Huevos fértiles 	<p>Huevos: Tamaño 54x22 μm, elongados en forma de barril con un tapón hialino polar en cada extremo. La cubierta es de amarillo a marrón, los tapones son incoloros.</p> <p>Gusanos adultos: tamaño 54x22 mm, porción anterior larga y atenuada como un látigo, porción posterior corta y gruesa como un mango.</p>

Coccidios intestinales


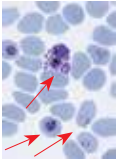
Especie	Aspectos identificadores
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Observación de ooquistes redondos u ovalados, color fucsia o rojo intenso y algunos desteñidos (tinción de Zielh Neelsen). Miden 4-6 micras de diámetro
<i>Isospora belli</i>	Observación de ooquistes elipsoidales, color fucsia o rojo intenso y algunos desteñidos. Miden 20-33 micras de largo por 10-19 de ancho
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Observación de ooquistes redondos grandes, 8-10 micras de diámetro, color fucsia o rojo intenso y algunos desteñidos.




Céstodos intestinales

Especie	Hábitat del parásito adulto	Forma infecciosa	Formas diagnósticas
Especies de <i>Taenia</i> (solitaria)	Intestino delgado	Larvas en estadio de cisticercos en músculos de vacas o cerdos. Huevos o proglótides grávidas	Huevos: tamaño de 31x43 µm, esféricos con una cubierta gruesa con prominentes estriaciones dispuestas como rayos. La oncosfera embrionada que posee tres pares de ganchos dentro de la cubierta es diagnóstica del género. Proglótides: mas largas que anchas, color blanco. Escolex: 4 ventosas características del género.

Parásitos de la sangre y los tejidos

Especie	Aspecto de los eritrocitos	Trofozoitos	Gametocitos
<p>Especies de Plasmodium (malaria o paludismo)</p>  <p>Insecto vector: mosquito anofeles</p>	<p>Normales o aumentados, pálidos, algunas veces con gránulos, manchas o hendiduras.</p> 	<p>Anillos granulares que pueden ocupar la mayor parte del eritrocito, o anillos muy pequeños que pueden ocupar 1/5 del eritrocito. También se observan formas ameboides.</p>	<p>Pueden ser redondos u ovals y llenar casi la totalidad del eritrocito. Gran masa de cromatina. Pigmento grueso y distribuido en forma regular. P.falciparumpresenta la características formas de medialuna o banana de color azul.</p>

Especie	Insecto vector	Sitios de infección	Formas diagnósticas
<p>Tripanosoma cruzi (enfermedad de Chagas)</p>	<p>Chinche</p> 	<p>Sangre, células reticuloendoteliales, músculo cardíaco y colon.</p>	<p>Microorganismos largos, delgados y con forma de huso. Posee un solo flagelo. El flagelo cursa a lo largo de una membrana ondulante, que se proyecta por fuera del microorganismo.</p> 

Tablas de antibiograma

Susceptibilidad Antibiótica de *Escherichia coli*

Antibiótico	Resistente (mm)	Intermedio (mm)	Susceptible (mm)
Amikacina			
Amoxicilina ácido clavulánico			
Ampicilina sulbactam			
Ciprofloxacina			
Cloranfenicol			
Trimetoprim sulfametoxazole			

Susceptibilidad Antibiótica de *Staphylococcus aureus*

Antibiótico	Resistente (mm)	Intermedio (mm)	Susceptible (mm)
Amikacina			
Amoxicilina ácido clavulánico			
Ampicilina sulbactam			
Ciprofloxacina			
Cloranfenicol			
Trimetoprim sulfametoxazole			
Penicilina			
Vancomicina			

ANTIBIOTICOS SUGERIDOS POR LA NCCLS (National Committee for Clinical Laboratories Standards)

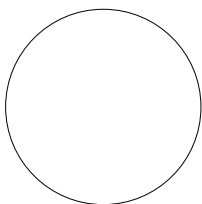
Nombre	Iniciales	Resistente	Susceptible
Amikacina	AN/AK	14	17
Ampicilina sulbactam	SAM	11	15
Amoxicilina ácido clavulánico	AMC	19	20
Cloranfenicol	C	12	18
Ciprofloxacina	CIP	15	21
Trimetoprim sulfametoxazole	SXT	10	16
PENICILINA (para estafilococos)	P	28	29
Vancomicina	VA	---	15

Nombre: _____ Fecha: _____

Carné: _____

Título: _____

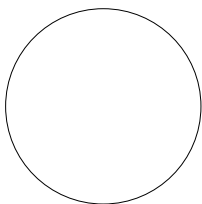
HOJA DE DIBUJOS Y DESCRIPCIONES



Observación de:

Aumento:

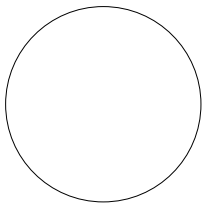
Descripción:



Observación de:

Aumento:

Descripción:



Observación de:

Aumento:

Descripción:

Lecturas recomendadas

1. Brock TD, Madigan MT. *Microbiología*. 6 ed. México: Prentice Hall Hispanoamericana, S.A., 1993.
2. Gini G., et al. *Microbiología General. Manual de Laboratorio 2001*. Guatemala: Universidad de San Carlos, 2001.
3. Pelczar MJ, Reid RD, Chan ECS. *Microbiología*. 4 ed. México: McGrawHill, 1981.
4. Torres M. *Manual Práctico de Bacteriología Médica. Norma Obligatoria para los laboratorios clínicos nacionales de la República de Guatemala*. 2 ed. Guatemala: Editorial Serviprensa, 1999.
5. Gini G. *Manual de procedimientos para la identificación de las bacterias con importancia clínica*. Guatemala: Universidad de San Carlos, 1993.
6. Isenberg HD. *Essential Procedures for Clinical Microbiology*. USA: American Society for Microbiology -ASM-, 1998.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards -NCCLS-. *Normativa para la puesta en práctica del estudio de susceptibilidad antimicrobiana*. Octavo suplemento informativo. USA: NCCLS, 1998. (versión en español: Elizabeth Palavecino, Universidad Católica de Chile).
8. Koneman EW, et al. *Diagnóstico Microbiológico*. 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1999.
9. Logemann HE. *Manual Práctico de Micología Médica*. Guatemala: Universidad de San Carlos, 1995.
10. www.cdc.gov
11. www.rph.wa.gov.au
12. www.infosalud.com