

INFECCIONES EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Del Diagnóstico al Tratamiento

PRÓLOGO

Hace algunos días, el Dr. J. O. Mormandi, me alcanzó las pruebas de un libro en proceso de publicación, referido a las infecciones en Ginecología y Obstetricia.

Reconozco que no me costó mucho inquirir por qué tendría que ser yo el autor del prólogo introductivo: durante muchos años habíamos formado parte del equipo que en el Hospital Mariano R. Castex intentó asumir en forma interdisciplinaria el estudio de esta patología, sin duda responsable de la mayor causa de muerte en mujeres jóvenes.

Por ser el más antiguo del grupo, asumo esta representación en las palabras iniciales. Pero antes de referirme estrictamente a la obra, me permitiré transcribir un recuerdo para el anecdotario de este capítulo de la medicina.

A comienzos de la década del 40 éramos practicantes del Hospital de Clínicas y fuimos testigos de la lucha de un colega médico interno, para salvar a su esposa de una severa infección pulmonar resistente a los pobres medios terapéuticos disponibles.

Para ese entonces llegó la noticia de que en Gran Bretaña se estaba experimentando un nuevo elemento antibacteriano, que había dado excelentes resultados en las pruebas iniciales.

No había mucho que esperar y por vía diplomática se logró el envío de algunos pequeños frascos ampollas conteniendo ese misterioso polvo gris. Me correspondió diluirlo en solución fisiológica e inyectar a la paciente 20.000 unidades cada cuatro horas, de lo que se dio en llamar, por su origen, Penicilina.

Los resultados fueron espectaculares y a los pocos días, la paciente estaba fuera de peligro.

La historia anterior de los antibióticos es bien conocida y aun continúa. Como a menudo ocurre en la Medicina, lo que se creyó en principio un éxito definitivo, fué solo el principio de la primera batalla.

Esos "malditos bichitos que inventaron los franceses", según palabras de un humorista argentino, fueron logrando formas de resistencia y nos obligan, hasta hoy, a generar variables y obtener nuevos productos para tener éxito en esa lucha.

En esta obra los autores se han propuesto poner al día el tema en sus partes esenciales.

Podrían haberlo intentado en forma de una monografía, transcribiendo y sintetizando experiencias ajenas. Pero prefirieron aportar información directamente de las fuentes; referencias auténticas de quienes han profundizado áreas específicas de estas disciplinas en aspectos sustanciales de la investigación y la clínica. Y han elegido bien.

Solo me resta desearles éxito en la labor propuesta.

Dr. Dante Calandra

Infecciones en Ginecología y Obstetricia

Del Diagnóstico al Tratamiento

Autores

Alicia Esther Farinati

Profesora Titular de la Cátedra de Microbiología Clínica de la Facultad de posgrado en Ciencias de la Salud de la Universidad Católica Argentina.

Miembro de la SADEBAC (división de la Asociación Argentina de Microbiología)

Presidente de ASAIGO (Asociación Argentina para el estudio de Infecciones en Ginecología y Obstetricia)

Juan Osvaldo Mormandi

Docente Autorizado de Ginecología de la UBA

Jefe de Servicio de Ginecología del Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón (ex Mariano Castex)

Vicepresidente de ASAIGO (Asociación Argentina para el estudio de Infecciones en Ginecología y Obstetricia)

Miguel Tilli

Docente Adscripto de Ginecología de la UBA

Jefe del consultorio de control de infecciones en Ginecología y Enfermedades de Transmisión Sexual del Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón (ex Mariano Castex)

Secretario General de ASAIGO (Asociación Argentina para el estudio de Infecciones en Ginecología y Obstetricia)

PREFACIO

Los autores y colaboradores de este libro compartimos durante largo tiempo, inquietudes, dudas y conocimientos relacionados con las infecciones ginecoobstétricas.

Ya sea por necesidad asistencial, por deseos de ampliar el horizonte de conocimientos o por querer descubrir la verdad "bebiendo de las fuentes", se generó entre nosotros el agradable hábito de consultar y compartir. Así, desde hace casi 30 años, un grupo de microbiólogos, ginecólogos y clínicos experimentamos el placer de poder penetrar en el lugar de trabajo del otro, conocer su lenguaje, sus técnicas, sus dificultades y su modo de percibir la salud y la enfermedad.

Descubríamos, sin saberlo, la interdisciplina.

El interés científico y la amistad lograron que esta modalidad se consolidara con el tiempo.

A nuestras actividades asistenciales específicas, ya sea en el consultorio, junto a la cama de las pacientes o frente al microscopio, agregamos hace 15 años, nuestra primera experiencia docente en común, organizando el primer Curso de Posgrado de Infecciones en Ginecología, en el Hospital Mariano R. Castex.

En los últimos años, los autores de esta obra, le dieron al Curso el carácter de Curso Superior, Anual, de Infecciones en Ginecología y Obstetricia.

En abril de 1998 fundamos la Asociación para el estudio de las Infecciones en Ginecología y Obstetricia (ASAIGO), y junto a ello, nuestro antiguamente modesto y luego ambicioso Curso de Infecciones, pasó a ser el Curso Anual Superior de la ASAIGO.

Ya solo faltaba el libro....

La amplitud de los temas vinculados a las infecciones bacterianas y virales en ginecología y obstetricia, nos impulsó a invitar a los relatores habituales de nuestro Curso, a colaborar en la edición del libro, ya que era imposible para una microbióloga clínica y dos tocoginecólogos tratar ampliamente, con profundidad y experiencia personal, la totalidad de la infectología ginecológica y obstétrica.

Así surge esta obra, con tres autores y 26 colaboradores.

Se intentó en esta edición abarcar en forma exhaustiva, pero además sintética y práctica, a las infecciones tocoginecológicas, sus causas, su diagnóstico, prevención y tratamiento, intentando darle a la obra un formato y lenguaje lo mas uniforme posible, dentro de la diversidad. Todo ello en un ejemplar pequeño, manuable y de bajo costo, a fin de que fuera accesible a toda la comunidad de profesionales interesados en el tema.

Podríamos decir que es el primer "byte", pero aunque suene antiguo, preferimos que sea como el primer adoquín de un largo camino que pretendemos recorrer.

Por último quremos dedicar esta obra aquines constituyen el medio y el fin de nuestro trabajo: nuestras pacientes.

Esperamos fervientemente habernos acercado a la meta deseada.

Los autores.

Listado de Colaboradores:

Antecedentes

Graciela Belardi	Docente Autorizado de la UBA. A cargo del Consultorio de Patología Vulvovaginal del Hospital de Clínicas José de San Martín, Bs. As.
Mario Borghi	Director Asociado del CEGYR (Centro de Estudios Ginecológicos y Reproducción), Bs. As.
Pedro Cahn	Profesor Regular Adjunto de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la UBA Jefe de la División Infectología del Hospital J.A.Fernández. Bs.As.
Alicia Calvo Izquierdo	Jefe del Servicio de Obstetricia del Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, Pcia. Bs.As.
Guadalupe Carballal	Profesora Titular de Microbiología de la Facultad de Medicina de la UBA. Profesora Adjunta de Microbiología de la Facultad en Ciencias de la Salud, UCA. Investigadora del CONICET. Laboratorio de Virología del CEMIC, Bs. As.
Ricardo Casco	Jefe del Consultorio de ETS del Hospital de Clínicas José de San Martín. Bs.As.
José M. Casellas	Microbiólogo del Sanatorio San Lucas, San Isidro, Pcia. Bs.As.
Enrique Copolillo	Jefe del Consultorio de Patología Cervical del Servicio de Obstetricia del Hospital de Clínicas José de San Martín, Bs.As.
Rosana G. Corazza	Infectologa pediátrica. A cargo de Infectología Pediátrica en el Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón y en el Hospital C.Bocalandro Pcia.Bs.As
Ricardo Durlach	Profesor Adjunto de Infectología de la Facultad de Posgrado en Ciencias de la Salud, UCA y Profesor Adscripto de la Facultad de Medicina de la UBA. Jefe de Infectología del Hospital Alemán, Bs.As.
Ignacio Gonzalez Bernaldo de Quirós	Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales de la Maternidad Santa Rosa, Vicente López, Pcia. Bs As. Jefe del Servicio de Neonatología del Sanatorio San Lucas, San Isidro , Bs.As.
Lidia Graneros	Licenciada en Psicología. Integrante del Consultorio de Salud Reproductiva del Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, Pcia. Bs. As.
Susana Gubbay	Docente Adscripto de la Facultad de Medicina de la UBA. Miembro del equipo del Servicio de Ginecología, sección Adolescencia, Hospital Rivadavia, Bs. As.
León Herzage	Médico Cirujano. A cargo del Consultorio de Pared Abdominal del Hospital Pirovano. Asesor Científico del Jardín Zoológico, Bs.As.
Juan Hirt	Jefe del Cosultorio de Toxoplasmosis del Hospital Alemán, Bs. As.
Ricardo Illia	Docente Adscripto de Obstetricia y Profesor Auxiliar de la UBA. Jefe del Servicio de Obstetricia del Hospital Alemán, Bs.As.
Roberto Keklikian	Docente Adscripto de la Facultad de Medicina de la UBA. A cargo del Consultorio de Embarazo de Alto Riesgo del Hospital Alvarez. Bs.As.

Francisco Maglio

Médico Infectólogo. Asesor de la Comisión de Bioética del Programa Nacional de Lucha contra el SIDA

Miguel A. Maglione

Médico del Sector Patología Vulvovaginal del Hospital de Clínicas José de San Martín, Bs.As.

Juan Mural

Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Posadas, Pcia. Bs.As.

Graciela Remondino

Médico. A cargo del Consultorio de Alergia y Enfermedades Autoinmunes del Departamento de Clínica Médica del Hospital J.A. Fernández, Bs. As.

Eduardo Sadier

Médico Patólogo. Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Pcia. Bs.As.

María Luisa Soto

Docente Adscripto de la UBA. A cargo del Consultorio de Salud Reproductiva del Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Pcia. Bs.As.

María Eugenia Trumper

Docente Autorizado de la UBA. Jefe de la Sección Adolescencia del Servicio de Ginecología del Hospital Rivadavia, Bs. As.

Rodolfo Viotti

Miembro del equipo Chagas del Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, Pcia. de Bs. As. Médico especialista en Cardiología

Ruth Weinberg

Docente Adscripto de la UBA. A cargo del Consultorio de Patología Mamaria del Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Bs.As.

Guía de abreviaturas utilizadas en esta publicación

AC o Ac: anticuerpo
ADN: ácido desoxirribonucleico
AG o Ag: antígeno
AIN: neoplasia intraepitelial anal
AM: antimicrobiano
ARN: ácido ribonucleico
ATB: antibiótico
BGN: bacilos gram-negativos
BGP: bacilos gram-positivos
BLA: beta lactamasa
BLEA: beta lactamasa de espectro ampliado
BLEE: beta lactamasa de espectro extendido
C1G: cefalosporina de primera generación
C2G: cefalosporina de segunda generación
C3G: cefalosporina de tercera generación
CA: *Candida albicans*
CAM: complejo de ataque a la membrana
CDC: "Center Disease Control"
CGN: cocos gram-negativos
CIN: neoplasia intraepitelial cervical
CMV: citomegalovirus
CTL: células T citotóxicas
CVV: Candidiasis Vulvovaginal
CVVR: Candidiasis Vulvovaginal Recurrente
DBT: diabetes
DIU : dispositivo intrauterino
EIP: enfermedad inflamatoria pélvica
EPI: enfermedad pélvica inflamatoria
ETS: enfermedad de transmisión sexual
Fc: fijación de complemento
FTAabs : Fluorescent Treponema Antibody -absorbido
GGP: cocos gram-positivos
HVS : herpes virus simple
Ig: inmunoglobulina
IL: interleuquina
IU: infección urinaria
IUA: infección urinaria alta
IUB : infección urinaria baja
IUR: infección urinaria recurrente
LCR: líquido cefalorraquídeo
OCE: orificio cervical externo
ORF: "open reading frame" o ventana abierta de lectura
PAE: efecto postantibiótico
PCR: "polymerase chain reaction" o reacción de la polimerasa en cadena
PEIN: neoplasia intraepitelial perineal
PIN: neoplasia intraepitelial peneana
RLC: región larga de control
RN: recién nacido
RPC: reacción de la polimerasa en cadena
SDF: síndrome de disuria frecuencia
SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIL: "squamous intraepitelial lesion" o lesión intraepitelial de células escamosas
SNC: sistema nervioso central
SUF: síndrome uretral femenino
TBC: tuberculosis
TGI : tracto genital inferior
THR: terapia hormonal de reemplazo
TP: *Treponema pallidum*
UFC: unidades formadoras de colonias
URR: "upstream regulatory region" o región reguladora en la zona situada precódigo
VAIN: neoplasia intraepitelial vaginal

VB: vaginosis bacteriana

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VIN: neoplasia intraepitelial vulvar

INFECCIONES EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA – DEL DIAGNOSTICO AL TRATAMIENTO

INDICE

	Pag.
1- Aspectos éticos en el manejo de la paciente infectada (Francisco Maglio)	9
2- Aspectos legales en ginecología y obstetricia (Roberto Keklikian)	13
3- Aspectos psicológicos en la paciente infectada (Lidia Graneros)	17
4- Pautas generales en el diagnóstico clínico de las infecciones en Tocoginecología (Juan Osvaldo Mormandi)	21
5- Flora habitual cérvicovaginal (Alicia Farinati- Miguel Tilli)	27
6- Fisiopatología general de las infecciones tocoginecológicas (Alicia Farinati- Miguel Tilli)	39
7- Inmunología e infección (Graciela Remondino)	43
8- Antibacterianos útiles en ginecología y obstetricia (José María Casellas)	59
9- Terapéutica no antimicrobiana (León Herzage)	111
10- Infecciones del tracto genital inferior endógenas: Candidiasis vaginal (Alicia Farinati)	115
11- Infecciones del tracto genital inferior endógenas: Vaginosis bacteriana (Miguel Tilli)	123
12- Infecciones de transmisión sexual (ETS)-Síndromes y etiologías (Alicia Farinati- Miguel Tilli)	131
13- Trichomoniasis-(Miguel Tilli)	141
14- Gonococia-(Alicia Farinati)	145
15- Clamidiiasis - (Alicia Farinati)	151
16- Sífilis- (Ricardo Casco)	165
17- Rol de los micoplasmas en las infecciones del tracto genital inferior –(Alicia Farinati)	171
18- Oncogenesis en el tracto genital inferior-(Eduardo Sadier)	177
19 Infecciones por papilomavirus- (Juan Mural)	183
20 Manifestaciones vulvares de procesos generales infecciosos y no infecciosos- (Miguel A. Maglione- María Graciela Belardi)	197
21 Infecciones urinarias- (Alicia Farinati)	205
22- Enfermedad inflamatoria pelviana- (Juan Osvaldo Mormandi)	229
23 Infecciones relacionadas a infertilidad- (María Luisa Soto)	239
24- Infecciones relacionadas a Esterilidad- (Mario Borghi)	245
25- Infecciones mamarias- (Ruth Weinberg)	253
26- Rotura prematura de membranas – (Ricardo Illia)	259
27- Aborto infectado y aborto séptico- (Juan Osvaldo Mormandi)	267
28 Infecciones puerperales- (Alicia Calvo Izquierdo- Alicia Farinati)	277
29- Toxoplasmosis –(Ricardo Durlach- Juan Hirt)	283
30- Enfermedad de Chagas y embarazo- (Rodolfo Viotti)	291
31- Infecciones virales y embarazo- (Guadalupe Carballal)	295
32- Infección por papilomavirus y embarazo- (Enrique Copolillo)	311
33- Infecciones maternas relacionadas a infecciones perinatales- (Ignacio González Bernaldo de Quirós)	315
34- Vulvovaginitis en pediatría- (Rosana Corazza)	325
35- Abuso sexual e infección- (Eugenia Trumper - Susana Gubbay)	331
36 Profilaxis antibiótica en la cirugía tocoginecológica- (Miguel Tilli)	339
37- Infecciones postoperatorias en ginecología- (Juan Osvaldo Mormandi)	349
38- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida- (Pedro Cahn)	359
39- Rol del ginecólogo en el manejo del paciente VIH/SIDA- (Miguel Tilli)	375
40- Apéndice	380

CAPITULO 1

ASPECTOS ETICOS EN EL MANEJO DE LA PACIENTE INFECTADA

Francisco Maglio

Se desarrollará el tema en cinco aspectos: **relación médico-paciente, relación con los familiares, relación con la sociedad, ética en investigación y ética frente a la muerte.**

I. Relación médico-paciente

El principio rector de nuestro accionar ético debe ser el de *no-maleficiencia*, pues es éste un principio absoluto, esto es: *no hacer daño aunque lo pidan..*

Beneficencia y autonomía: otros principios básicos de la bio-ética deberán conjugarse en una relación de mutua confianza y sinceramiento, evitando los peligros extremos: la beneficencia convertida en paternalismo autoritario que no tiene en consideración la libertad moral de la paciente y la autonomía de ésta en forma exagerada y absoluta, que se convierte en un *autonomismo* al no tener en cuenta los valores y derechos de terceros.

Serán respetados y deberán hacerse respetar los «Derechos del enfermo» internacionalmente aceptados y oportunamente publicados. Básicamente son:

- *Derechos a: ser tratado con dignidad y respeto
- *Confidencialidad
- *Privacidad
- *Autonomía
- *Equipo médico idóneo
- *Garantía de la asistencia
- *Información sobre su estado
- *Información sobre sus derechos.

En el caso concreto que nos ocupa, la paciente infectada se pondrá especial énfasis en la confidencialidad habida cuenta de las enfermedades sexualmente transmisibles, en particular VIH / SIDA por las conocidas y lamentables conductas de discriminación y estigmatización. En este sentido, conviene recordar que la solicitud de exámenes de laboratorio para VIH **debe ser expresamente consentida por la paciente y que la realización de dichos exámenes sin su consentimiento está penada por la ley Nacional de SIDA N° 23798 / 90 y su Decreto Reglamentario N° 1244 / 91.**

También se deberá solicitar el **consentimiento informado** para prácticas terapéuticas o diagnósticas que entrañen riesgos físicos o psíquicos, respetando la autonomía de la paciente si ella se niega.

El consentimiento informado no debe ser un mero trámite legal, sino más bien el producto de un proceso de comprensión y entendimiento a través de una relación médico-paciente que garantice una información clara y sustancial (con diversas opciones) y un clima de libertad de decisión, sin coacciones internas o externas.

En pacientes no competentes se solicitará el permiso pertinente a familiares o subrogantes legalmente capacitados.

Existe un requisito preético, anterior a todas las consideraciones mencionadas: estar actualizado científicamente para garantizar una atención profesional idónea y competente.

Cabe preguntarse si los pacientes no tienen obligaciones; entiendo que sí y son las siguientes:

- *Respetar las convicciones morales del médico
- *Ofrecer en forma veraz el relato de su padecimiento
- *Cumplimentar responsablemente las pautas de tratamiento, una vez aceptadas las mismas

II. Relación con familiares y amigos

No se les brindará información sobre la paciente (excepto casos de menores de edad o de incompetencia mental) que ella no desee que se sepa. En los casos de pacientes con ETS que se nieguen a informar a sus parejas habiendo peligro de contagio, se deberá actuar con un gran tino y discreción, siendo conveniente en casos extremos consultar con un comité de bioética.

III. Relación con la sociedad

Como lo señala el American College of Physicians los médicos debemos cooperar para el reconocimiento y tratamiento de las causas sociales que determinan las enfermedades infecciosas.

En la convicción y ejercicio del principio bioético de justicia debemos colaborar con una distribución equitativa de los recursos de salud como así también denunciar los casos de injusticia.

IV. Ética en la investigación

Toda investigación en seres humanos deberá estar regida por el respeto a su dignidad como persona, de tal manera que **la investigación esté a su servicio y no la persona al servicio de los intereses del investigador.**

Deberán respetarse las normas vigentes de los códigos de ética en investigación biomédica.

Todo proyecto de investigación deberá estar avalado por un comité de bioética reconocido institucionalmente.

Se deberá explicitar el consentimiento informado de la paciente, garantizándole la confidencialidad de los datos; esto es particularmente importante en la presentación de trabajos donde, a veces, no conscientemente, aparece en diapositivas o transparencias el nombre de la paciente.

Toda paciente en un protocolo de investigación tiene el derecho (y deberá ser respetado) de abandonar el mismo cuando lo desee; en estos casos habrá que asegurarles la prosecución de la asistencia médica.

Existe últimamente una tendencia a recompensar económicamente a los voluntarios; teniendo en cuenta las condiciones socio-económicas por las que atraviesa nuestro país, dicha compensación no deberá ser abultada, porque se convertirá en un estímulo que comprometerá la libertad de decisión como voluntario; igualmente no se reclutará como tales, a grupos «socialmente» vulnerables (presas, ancianas, niñas, enfermas mentales, poblaciones marginadas, personas con relaciones académicas o económicas con el investigador, etc.). En estos casos el principio de autonomía no está asegurado totalmente.

Especial atención merece el **uso de placebos**; no es ético utilizarlos cuando existan medicamentos que ya hayan probado eficacia o bien controles históricos que así lo atestigüen. En el caso específico de antimicrobianos, ensayar uno nuevo frente a otro de reconocida resistencia es como usar un placebo.

En todo protocolo de ensayo de nuevas drogas se dejará explícita constancia de la cobertura por los daños que la nueva droga pueda ocasionar y en ninguna circunstancia los riesgos superarán a los beneficios.

V. Ética frente a la muerte

En las pacientes que su patología haga preveer la posibilidad de un desenlace fatal se arbitrarán los medios para garantizarle una **muerte digna**.

Entendemos por tal *aquella sin dolores, con capacidad para recibir y transmitir afectos y con la suficiente lucidez para poder reflexionar trascendentalmente en el momento más crucial de la vida.*

Desafortunadamente vemos a diario situaciones de «*encarnizamiento terapéutico*» que lejos de ofrecer una dignidad ante la muerte no hacen más que prolongar artificialmente una agonía dolorosa e injustificadamente costosa.

Toda persona tiene derecho a elegir su forma de morir, dejando constancia de ello en un documento debidamente certificado y legalizado; esto se conoce como **testamento vital** debiendo ser respetado tanto por sus familiares como por el equipo médico.

Tal determinación no implica de ninguna manera prácticas de eutanasia activa o directa, pero sí garantiza que los últimos instantes de la vida sean dignos y respetuosos del ser humano, pues como decía Petrarca «*morte digna, onora vita*».

VI. Bibliografía Sugerida

1 - Gracia Guillén, D.: «Primum non nocere. El principio de no-maleficencia como fundamente de la ética médica». Anzos Fuenlabrada, Madrid, 1991.

2 - «Bioética. Temas y perspectivas». Oficina Panamericana Sanitaria. Publicación científica N° 527. Washington DC, 1990.

3 - «American College of Physicians Ethics Manual: 3rd Ed.». Ann Intern Med 1992; 117: 947-960.

4 - Rothman, K.; Michels, K.: «The continuing unethical use of placebo controls». N E J M 1994; 331: 394-398.

5 - Gracia Guillén, D.: «Procedimientos de decisión en ética clínica». Eudema, Madrid, 1981.

6 - Maglio, F.: «La medicina, la vida y la muerte: una mirada antropológica». Rev. Hosp. Niños, Buenos Aires, 1996; 38: 115-117.

7 - Maglio, F.: «Ética médica frente al paciente crítico» La gaceta del CINDIM. 1994; 2: 1-3.

8 - Luna, F.; Salles, A.; «Decisiones de vida y muerte». Sudamericana, Buenos Aires, 1995

La Moralidad Del Aborto (Provocado)

Este es uno de los temas más debatidos y controvertidos de la bioética, a punto tal, que en las distintas posiciones siempre subyacen pre-supuestos ideológicos y/o religiosos. Veremos las argumentaciones que esgrimen esas distintas posiciones.

Posiciones conservadoras: los movimientos pro-vida defienden el «status» moral del feto y en consecuencia sus derechos como persona (en especial el derecho a la vida) desde el momento de la concepción, en consecuencia el aborto **es siempre inmoral** cualquiera sea el momento del embarazo y de las razones que impulsen a su interrupción. Para algunos esta inmoralidad es independiente de la discusión si es o no persona; es inmoral porque se priva a la víctima de un futuro (como en cualquier tipo de homicidio) impidiendo toda una vida de actividades, experiencias, proyectos y placeres. En algunos casos **contemplan excepciones muy puntuales como el aborto terapéutico o el eugenésico.**

Posiciones liberales: algunas consideran que el feto no tiene «status» moral y que el ser persona depende de factores psicológicos y sociales que solamente se desarrollan en la vida extrauterina. Dentro de esos factores señalan: conciencia, razonamiento, comunicación, autoconciencia y actividad autoestimada; al no poseer el feto estos factores y en consecuencia no ser moralmente persona, el aborto no es inmoral. Dentro de estas posiciones algunas corrientes priorizan el derecho y la autonomía de la mujer para decidir sobre lo que consideran un *apéndice* de su cuerpo. Ciertas corrientes feministas ven la prohibición legal del aborto como una manifestación sexista del poder hegemónico masculino que no quiere otorgarle poder de decisión a las mujeres. **Las posiciones más extremas justifican el aborto como control de la natalidad.**

Posiciones moderadas: consideran que la moralidad del aborto depende de dos factores: la moralidad del feto y la moralidad de las razones. En cuanto a la primera consideran que su «status» moral depende de la viabilidad, la actividad mental y la sensibilidad (en especial al dolor) y como no están, o al menos no totalmente desarrolladas, durante el primer trimestre sería permisible moralmente el aborto. En cambio para justificarlo, más allá de ese plazo, exigiría razones morales consistentes como el caso del aborto terapéutico, el eugenésico, y casos de violación o incesto. Dentro de estas posiciones hay quienes abogan por la creación en los hospitales de *unidades de paliogénesis* (del latín *paliom*: proteger) donde equipos interdisciplinarios (médicos, psicológicos, sociólogos, teólogos, etc.) consideren cada caso en particular obrando en consecuencia, a fin de considerar tanto los derechos de la mujer como los del feto.

Las posiciones moderadas, si bien consideran la autonomía de la mujer en cuanto a sus derechos reproductivos, no reducen el problema a una mera cuestión de libertad de decidir, puesto que esto sería trivializado, ya que no toda decisión por el solo hecho de ser libre, necesariamente será moral. Apelan a una ética de la responsabilidad personal que, considerando todos los factores relevantes, tome una decisión meditada y responsable.

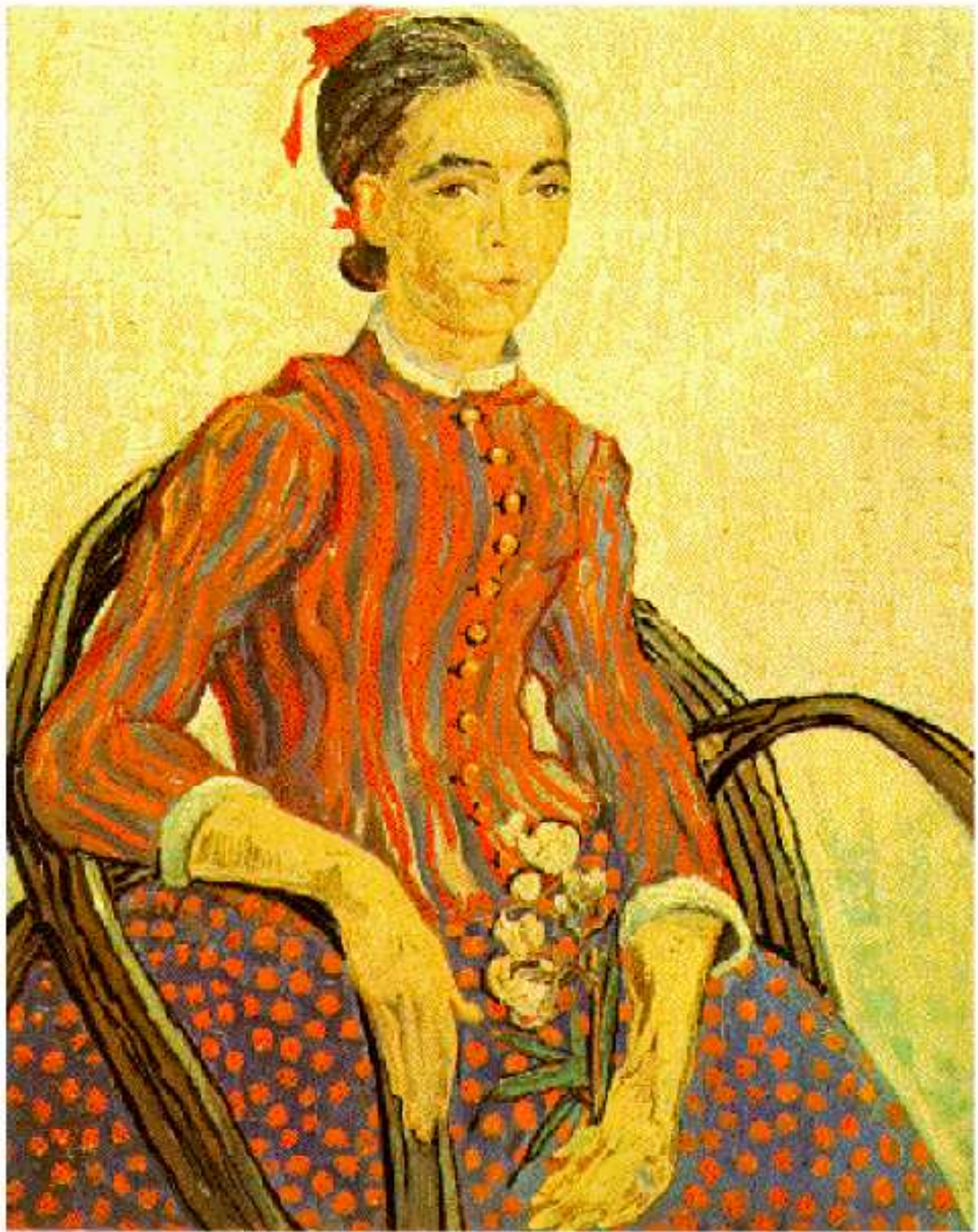
Más allá de la discusión moral, en la que cada persona es libre de opinar y sentir, como médicos estamos obligados a considerar las consecuencias del aborto clandestino sobre la integridad física de la madre y teniendo en cuenta su elevada mortalidad, propiciar una atención médica adecuada que no necesariamente la tiene que efectuar el médico cuyas íntimas convicciones no adhieran al aborto.

Dicha atención deberá ser accesible a toda mujer independientemente de su condición socio-económica, para evitar así las irritantes e injustas desigualdades actuales que condenan a la mortalidad post-aborto según las cuentas bancarias.

Esta atención médica, que indudablemente implica una **despenalización legal del aborto**, no significa de ninguna manera negar toda la validez y contundencia de los programas de educación para una procreación responsable, signada en los valores trascendentes de amor, responsabilidad y dignidad de vida.

Bibliografía Sugerida

- 1 - Brody, B.: «Abortion and the sanctity of human life». American Philosophical Quarterly 1973; 10: 69-90.
- 2 - Marquis, D.: «Por qué es inmoral el aborto». En «Decisiones de vida y muerte». Luna, F.; Salles, A.; Sudamericana, Buenos Aires, 1995.
- 3 - Warren, M.A.: «The abortion issue». En «Health Care Ethics». Van De Veer, D. y Regan, T. (comp). Temple University Press, Philadelphia, 1987.
- 4 - Sumner, I.W.: «Abortion and moral theory». Princeton University Press, Princeton, 1981.
- 5 - Belderrain, J.E.: «Del aborto a la paliogénesis». Quirón 1994; 25: 83-86.
- 6 - Callahan, D.: «Abortion: lax, choice and morality». Mac Millan, New York, 1970



VAN GOGH, La Musmé

CAPITULO 2

ASPECTOS MEDICO-LEGALES EN EL MANEJO DE LA PACIENTE INFECTADA

Roberto Isidro Keklikian.

Definición y clasificación de responsabilidad

Se define **responsabilidad** como la obligación de resarcir el daño causado a otra persona, ya sea por acción como por omisión.

La responsabilidad puede ser:

- 1. Responsabilidad directa:** cuando el sujeto es pasible de una sanción como consecuencia de un acto (acción u omisión) realizado por él mismo.
- 2. Responsabilidad indirecta o refleja:** cuando puede ser sancionado por la conducta ajena.

La responsabilidad directa es fácil de comprender: resulta de nuestros propios actos, por ejemplo: **violar una norma de bioseguridad**. Un ejemplo de responsabilidad indirecta es la responsabilidad que cabe a un jefe de equipo en una cirugía por las acciones y/u omisiones de sus colaboradores (retomando el ejemplo anterior, un cirujano es responsable cuando uno de sus colaboradores viola una norma de bioseguridad).

La responsabilidad también puede ser clasificada en:

- 1. Responsabilidad subjetiva (por culpa):** es la responsabilidad del individuo que ya hemos descrito.
- 2. Responsabilidad objetiva (por el resultado):** es una responsabilidad que prescinde de la culpa, y se basa en la obligación de seguridad o garantía que tienen las instituciones por lo actuado por sus integrantes, por su equipamiento o por el "riesgo creado" (siguiendo el ejemplo anterior, el sanatorio que emplea a profesionales que violan normas de bioseguridad tiene "responsabilidad objetiva" ante dicha violación, independientemente de la responsabilidad subjetiva en la que incurren los mismos).

Responsabilidad médica civil

El Código Civil de la República Argentina no establece una responsabilidad médica civil específica, si no que la misma **queda incluida en lo dispuesto para la responsabilidad civil en general**. En su Libro Segundo (De los Derechos Personales en las relaciones civiles), título IX (Obligaciones que nacen de hechos ilícitos que no son delitos):

- el artículo 1109 establece: **“Todo el que ejecuta un hecho, que por su culpa o negligencia ocasiona un daño a otro, está obligado a la reparación del perjuicio”**
- el artículo 1113 establece: **“La obligación del que ha causado un daño se extiende a los daños que causaren los que están bajo su dependencia, o por las cosas de que se sirve, o que tiene a su cuidado”**.

La **responsabilidad civil profesional** es aquella en la que incurre quien ejerce una profesión al faltar a los deberes especiales que esta le impone.

Responsabilidad médica penal

Por el contrario, en el código penal existen artículos específicos sobre responsabilidad médica penal:

- el artículo 156 se refiere al **secreto profesional** reprimiendo con prisión de seis meses a dos años a **“el que teniendo noticia, por razón de su estado, oficio, empleo, profesión o arte, de un secreto cuya divulgación pueda causar daño, lo revelare sin justa causa”**.
- los artículos 84 y 94 se refieren a delitos de homicidio y de lesiones culposas respectivamente, causados **“por imprudencia o negligencia, por impericia en su arte o profesión, o por inobservancia en los reglamentos o deberes a su cargo”**.

Otros delitos dolosos en los que puede estar incluido el médico incluyen abandono de persona, el aborto, etc.

La responsabilidad indirecta sólo es punible en el fuero civil. En el fuero penal no existe la responsabilidad indirecta.

Responsabilidad y daño

El daño es necesario para generar responsabilidad en el fuero civil: **sin daño no existe responsabilidad civil**. En el fuero penal el daño no es necesario para general responsabilidad: **una tentativa de daño puede ser punible**.

Características de la responsabilidad médica

1. Carácter contractual: En nuestra doctrina prevalece el criterio que la responsabilidad médica es de carácter contractual, es decir que parte de un contrato entre médico y paciente, salvo excepciones como por ejemplo una prestación médica contra la voluntad del paciente o sin su consentimiento.

2. Obligación de medios y no de resultados: En cualquier acto médico, como por ejemplo el tratamiento de una infección, **no estamos obligados a lograr resultados sino a aplicar todos los medios posibles para obtener el resultado deseable**. De esta forma, un paciente asistido con los medios adecuados sin lograr su curación (o aún empeorando) no genera un caso de mala praxis (el mal resultado implica un daño pero los medios aplicados fueron correctos).

Por esta causa, es esencial documentar en forma sistemática todo acto médico realizado sin omisiones de ninguna especie. Omitir documentar un acto médico permite generar la presunción de que dicho acto no existió. Si esta "omisión" se suma a un mal resultado, nos encontramos frente a un alto riesgo legal con una probable demanda por mala praxis.

La obligación de resultados solamente existe en algunos actos médicos, como por ejemplo la cirugía estética, los informes de estudios anátomo-patológicos, etc.

Reclamos por mala praxis

Para que un reclamo de mala praxis pueda tener sustento deben concurrir los siguientes elementos:

a- **Obligación preexistente**

b- **Falta médica** (impericia, imprudencia, negligencia, inobservancia de los deberes y reglamentos a su cargo)

c- **Daño ocasionado**

d- **Determinismo causal entre el acto médico y el daño ocasionado**

e- **Imputabilidad** (que el médico sea tenido por culpable del daño)

Si algunos de estos elementos está ausente, no queda configurada una mala praxis.

Eximentes de responsabilidad

Existen situaciones en las cuales un mal resultado ocurre pese a nuestra voluntad y pese a que hemos intentado aplicar los medios adecuados para evitar esta situación.

Existen eximentes de responsabilidad que se vinculan con la legislación vigente: el **artículo 953** del código civil aclara que **el derecho no puede exigir actos imposibles** y el **artículo 108** del código penal establece **que no se puede obligar a realizar una acción cuando existe riesgo personal**.

Entre los eximentes de responsabilidad podemos destacar:

a- **Error excusable:** "errare humanum est", existen errores que son justificables dentro de la práctica médica.

b- **Caso fortuito:** es una situación que no ha podido preverse o evitarse (por ejemplo una mosca que ingresa súbitamente a un quirófano)

c- **Conducta del paciente:** el médico no es responsable por la falta de cumplimiento de los pacientes de sus indicaciones.

d- **Estado de necesidad:** aquí podemos tomar el ejemplo de causar un daño para evitar un daño aún mayor (por ejemplo administrar antibióticos con determinados efectos colaterales en casos en que el beneficio supera largamente al daño).

e- **Falta de provisión de elementos:** la falta de provisión de elementos cuando han sido solicitados en forma fehaciente por un profesional no puede ser cargada al mismo. Este hecho genera responsabilidad objetiva (institucional) y responsabilidad subjetiva de los directivos que no proveyeron los elementos necesarios para cumplir con la obligación de medios que implica la práctica médica.

Consentimiento informado

En los últimos años, junto con la tecnología ha ido creciendo la conciencia social sobre los derechos de los pacientes. En todos los casos debemos informarles con palabras simples y fácilmente comprensibles, sobre los estudios y/o tratamientos a los que serán sometidos.

El consentimiento informado es un deber ético y una obligación legal. Los dos principios éticos básicos son **la beneficencia y la autonomía**: el consentimiento informado es necesario en gran cantidad de casos para poder respetar la autonomía del paciente.

En determinados casos (internaciones, tratamientos ambulatorios de complejidad y/o riesgo) es conveniente que el consentimiento informado del paciente quede documentado por escrito.

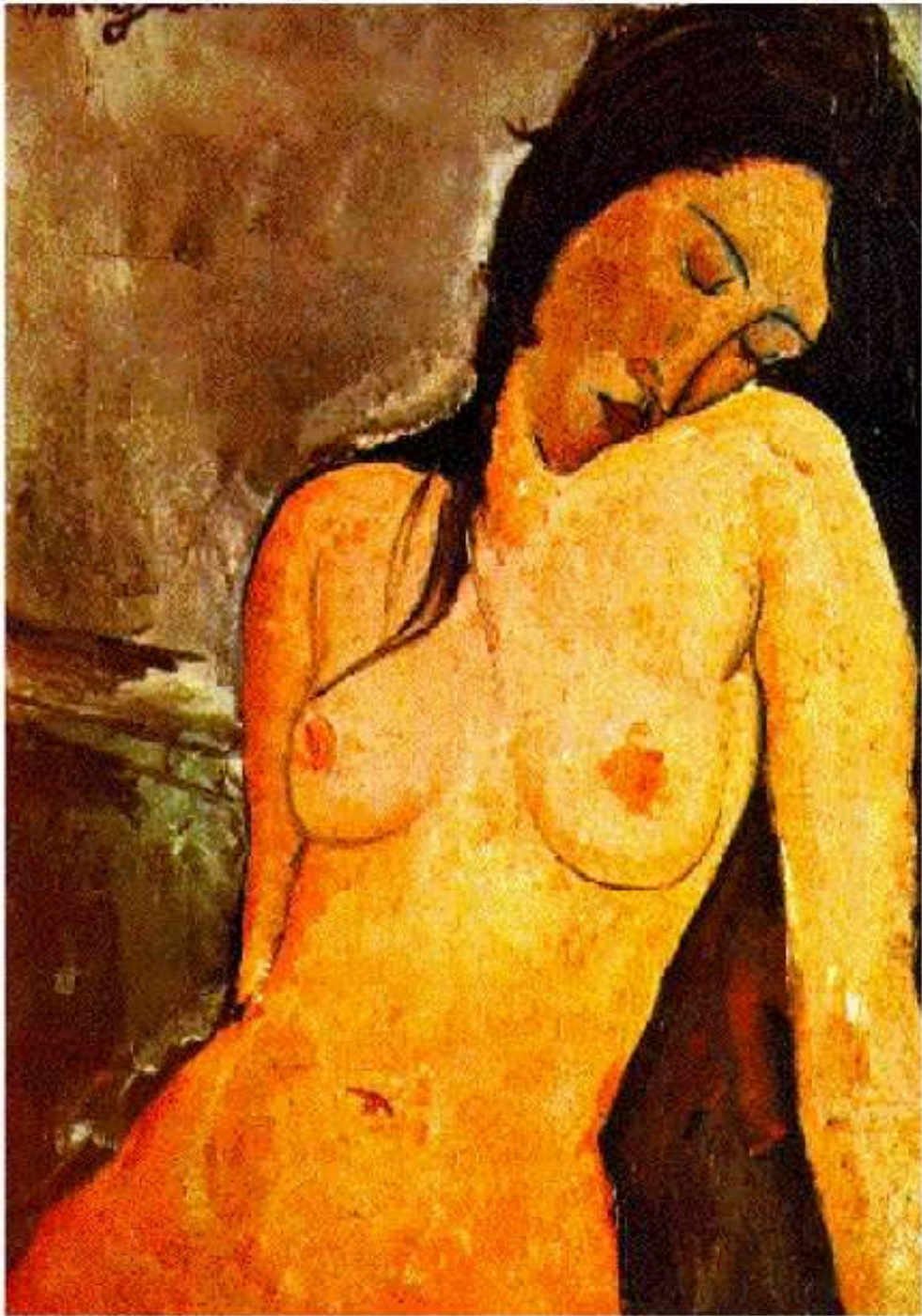
La Historia Clínica

Ya destacamos la importancia de **evitar omisiones** en la misma.

Otro elemento igualmente importante es su **congruencia**, ya que su falta puede ocasionar graves perjuicios. Por ejemplo: una infección en un postquirúrgico puede resultar un hecho fortuito (eximente de responsabilidad) pero si en la historia clínica no se documentó adecuadamente la indicación que hizo necesaria la operación podría configurarse una mala praxis (la inadecuada indicación como negligencia que resultó en un daño: la infección postquirúrgica).

Conclusión

El tema médico-legal vinculado a las infecciones justificaría por sí solo el desarrollo de un tratado. En estas breves líneas no se ha pretendido abarcarlo en forma enciclopédica, sino simplemente puntualizar elementos de utilidad para la praxis médica cotidiana.



MODIGLIANI, Desnudo sentado

CAPITULO 3

ASPECTOS PSICOLOGICOS EN EL MANEJO DE LA PACIENTE INFECTADA

Lidia Graneros

I. Introducción

Diferentes cuestiones se presentan en torno a la conceptualización del «cuerpo»: cómo abordamos la patología somática, cómo nos interrogamos desde lo mental y nos planteamos la noción de «cuerpo», cuando el mismo aparece en la consulta psicológica a través de padecimientos que conllevan al síntoma ginecológico, específicamente el de las **infecciones ginecológicas**.

Partimos de la idea de «*cuerpo*» que edifica la biología y arribamos a la formulación de «cuerpo erógeno», «*simbólico*» del que dá cuenta el psicoanálisis, es decir que **el cuerpo**, su totalidad o algunas de sus partes, tienen para el ser humano «*significaciones*», donde colocan expresiones de tipo «*inconsciente*» (temores, deseos, culpas, prohibiciones).

Volcar algunas ideas acerca de esta postura, es ensayar un modo de abordaje clínico y de investigación acerca del padecimiento psíquico, pocas veces «manifiesto» que encubre el cuerpo de la mujer con trastornos ginecológicos. Un ejemplo es la consulta frecuente por flujo genital, en el que luego no se comprueba ninguna causa de índole infeccioso (aproximadamente en un 50% de las mujeres que consultan por flujo, no se demuestra patógenos reconocidos en los estudios microbiológicos). Es en esta medida que la elaboración de un ensayo, nos sitúa por fuera del establecimiento de posiciones definitivas y cerradas, sino más bien, en la actitud de entender, comprender, aprehender el fenómeno somático, desde una perspectiva analítica, a fin de aportar desde otra visión (en este caso no médica) aquellos elementos que favorezcan un trabajo de interdisciplina, en búsqueda de nuevas teorizaciones sobre el concepto salud-enfermedad, y acerca de las formas que adquiere el «enfermar» en esta etapa de la post-modernidad. Desde este nivel el encuadre sería: propiciar la palabra que dé cuerpo al cuerpo. Puesto que la «*palabra*» es el instrumento que permite el abordaje psicoanalítico colaborar en la comprensión profunda de los trastornos somáticos.

II. Planteo del problema - dificultades – conjeturas

Es imprescindible hacer hincapié en la «*función de la palabra*» dado que es la instancia privilegiada, el núcleo disparador que vehiculiza la construcción del sujeto humano, ya que por medio de la representación psíquica, le permite separarse a través del lenguaje de su vertiente biológica, manteniendo un anclaje en ese mismo continente.

El método psicoterapéutico favorece en las pacientes modificaciones de actitudes perjudiciales para la salud genital. Es dable observar, por ejemplo en algunas de estas pacientes conductas compulsivas que las llevan a una exacerbación de la higiene genital alterando drásticamente su flora vaginal (ej.: Vaginosis bacteriana).

En algunos otros casos las reiteradas infecciones actúan como pantalla interfiriendo en la salud sexual y reproductiva, observándose diversas disfunciones (frigidez, anorgasmia, esterilidad) y consecuentemente conflictos a nivel de pareja. Puede resultar llamativo o extraño ver **los efectos que la palabra puede llegar a operar en la mejoría de los síntomas ginecológicos y en la eficacia del tratamiento farmacológico.**

El problema que se plantea es que estas pacientes desarrollan sus conflictos psíquicos, su posible episodio traumático (infantil o adolescente), sus crisis vitales o accidentales o su crisis de identidad, en una lesión de órgano, una disfunción o en una pertinaz, continua y resistente infección en sus órganos genitales, en aquella zona de su cuerpo que marca su «sexualidad femenina» (ej. el prurito vulvar no siempre responde a una candidiasis vulvovaginal).

Interrogante que no cesa de pendular, por lo dilemático de su estructura somatopsíquica y de las características individuales que adquiere, ya que como señalábamos anteriormente es la «*palabra*» la que expresa el padecimiento y es en estas pacientes de un difícil acceso, dado que esta sintomatología de tipo psicósomático soporta una fuerte impronta que les hace inaccesible (de no mediar una terapéutica integral adecuada) entender y elaborar su conflicto intrapsíquico, pues posiblemente el padecimiento orgánico las protege, las defiende, de una probable conmoción intrapsíquica o del temor inconsciente a la pérdida de sí mismas.

En la ponderación de estas cuestiones, es decir que en algunas de estas pacientes actúan elementos

inconscientes produciendo sufrimiento físico, es lo que nos induce a proponer una mirada y una

«escucha» hacia un orden de causación diferenciado y complementario, en donde lo mental, lo psíquico, no es evidente.

En estas afecciones ginecológicas y/u obstétricas el «daño» en el cuerpo comporta un tipo de sufrimiento que interfiere en los procesos del pensamiento, desvaneciendo de las palabras el sedimento afectivo que permite la comunicación.

La aparición de estos fenómenos psicosomáticos nos develan un cuerpo en un estado de desorganización en el plano fisiológico del que la psiquis parece haberse escindido.

Durante la asistencia clínica se puede observar:

- 1) traumatismos en la primera infancia,**
- 2) vínculo precario o inexistente con la madre,**
- 3) pérdidas familiares significativas (enfermedades, muertes),**
- 4) experiencias sexuales precoces,**
- 5) exposición a situaciones de abandono,**
- 6) maltrato físico y/o psíquico.**

Es complejo pero imprescindible (trabajar psicoterapéuticamente) en la reconstrucción histórica de estos episodios, para mejorar la salud psicofísica de las pacientes con los consecuentes efectos beneficiosos sobre los vínculos de pareja.

Pautas para el tratamiento psicoterapéutico

- a) Favorecer un vínculo terapéutico positivo.
- b) Una primera aproximación a partir del esclarecimiento y orientación sobre la patología orgánica que se porta.
- c) Un encuadre que ligue su trastorno ginecológico dentro del campo de la Sexualidad Femenina (incluyendo sus fantasías, mitos, lo ético-cultural).
- d) Liberar los afectos disociados del cuerpo hacia lo psíquico.
- e) Trabajar el proceso de individuación-separación.
- f) Favorecer «construcciones» de las tempranas vivencias de desamparo y desvalimiento, para posteriormente otorgarles un sentido.
- g) Propiciar la elaboración de duelos.

III. Enfermedades De Transmision Sexual -Sida- Consideraciones generales

Dentro de las Enfermedades de Transmisión Sexual (E.T.S.) el SIDA aparece como uno de los fenómenos mundiales más complejos, que ha irrumpido en esta parte de la historia de la humanidad. Y esta complejidad reside en los efectos devastadores sobre el individuo que lo padece y la hasta ahora incontrolable propagación de la enfermedad, con características de epidemia; no existiendo en la actualidad una «cura» definitiva, sino tan solo (en algunas sociedades) la posibilidad de mejorar la calidad de sobrevivencia.

Este síndrome de tipo inmunológico nos coloca ante la definición básica del sistema inmunitario de que dispone el organismo para defenderse de la acción nociva de elementos que identifica como extraños. Su función específica es poder reconocer, distinguir lo propio de lo ajeno «(self and nonself)».

La dramaticidad que adquiere el fenómeno del SIDA, es que esta enfermedad infecciosa provocada por el VIH destruye la posibilidad de defensa somática.

Las causas de esta especie de «locura orgánica» son múltiples y variadas y ampliamente difundidas en los textos especializados. Sin embargo, sobre lo que considero que hay que continuar profundizando es en el tipo de abordaje que debería hacerse, es decir lo multi e interdisciplinario, como sostén a un tipo de patología, que radiografía a la sociedad en su conjunto. Trayendo a la superficie el desafío a la omnipotencia científica y descorriendo velos en lo cultural y político.

Puesto que el SIDA «nombr» el sexo, la discriminación, los prejuicios, la estigmatización, la negación, los ghettos y la muerte.

IV. Pautas para la prevención - la interdisciplinarietà

Pareciera que aún a fines de siglo y con una herramienta que no demanda gran tecnología ni costos, como la prevención, no se haya logrado redimensionar la misma para lograr un mayor alcance en cuanto a la reducción del margen de transmisión del virus. Por tanto sería necesario extender la propuesta de la

O.M.S. «La tendencia hacia un bienestar biopsicosocial» incluyendo: a) ampliación de espacios de salud, b) privilegiar permanecer en salud, c) concientizar acerca del «derecho a la salud».

El esquema para esta estrategia debe tener en cuenta las etapas de información, asesoramiento y orientación.

El paciente, su pareja y/o familia debe recibir:

- 1) la información necesaria sobre el estudio,
- 2) contención terapéutica entre el espacio de la indicación y la entrega del resultado,
- 3) la comunicación por medio del equipo interdisciplinario,
- 4) ulterior seguimiento por dicho equipo.

El equipo interdisciplinario debería ser el encuadre institucional de atención clínica, teniendo en cuenta que la enfermedad VIH/SIDA, implica **aspectos orgánicos, psicosociales, legales y antropológicos**. La estructura grupal permitirá al equipo de especialistas, generar una trama para el desarrollo eficaz de las tareas y preservarse de la toxicidad del quehacer profesional, haciendo eficientes las normativas de bioseguridad.

Un eje importante en el enfoque preventivo, lo constituye igualmente la posibilidad de participación y protagonismo de los integrantes de la comunidad, no sólo de las personas en «riesgo», sino de las mujeres, hombres, adolescentes y niños que se nuclean en diferentes ámbitos (escuelas, fábricas, clubes, lugares de culto, entidades culturales, etc.). La planificación de este protagonismo debería contemplar factores y variables que incluyan no sólo lo médico-psicológico, sino también lo antropológico, los códigos regionales, las diferencias étnicas, de credo, etc., pero que básicamente excluya en lo ideológico: el verticalismo, el biologicismo y la ahistoricidad.

V. Bibliografía Sugerida

- 1 - Freud, S.: Obras Completas, 3º edic. Edit. Biblioteca Nueva Madrid, 1972, «Introducción al Narcisismo» T.II, Pág. 2017-2033; «El malestar en la cultura» T.III, Pág. 3017-3067; «Sobre la Sexualidad Femenina» T.III, Pág. 3077-3089.
- 2 - Mac Dougall: «Teatros del Cuerpo», Ed. J. Yebenes, Madrid, 1989.
- 3 - Burin, M. y Col.: «Estudios sobre la Subjetividad Femenina», Ed. Grupo Editor Bs. As., 1987.
- 4 - Aulagnier, P.: Cap. «Nacimiento de un cuerpo, origen de una historia», en «Cuerpo, Historia, Interpretación», 1991, Ed. Paidós, Pág. 117-170.
- 5 - Winnicott, D.: Cap. «La contribución del Psicoanálisis a la Obstetricia» en «La Familia y el desarrollo del Individuo», Ed. Hormé, 1984, Pág. 137-146. Cap. «La Mente y su Relación con el Psique-soma», en «Escritos de Pediatría y Psicoanálisis, Barcelona, Laia, 1979, Pág. 331-355.
- 6 - Korembly, E. y col.: «Aplicaciones del Conocimiento del psicoanálisis a la Tocoginecología», 1974, en Rev. Asociación Psicoanalítica Argentina, Nº 31, Pág. 736-792.
- 7 - Revista de la Asociación Escuela de Psicoterapia para Graduados, Nº 7, «Cuerpo y Psicoanálisis», 1982.
- 8 - Cahn, P. y col.: PSIDA. Un enfoque integral, Ed. Paidós, 1992.
- 9 - Foucault, M.: Cap «Poder-Cuerpo» en Microfísica del Poder», Ediciones La Piqueta, 3º Ed, 1992, Pág. 103-110.
- 10 - Rilova Salazar, F.: «El paradigma Infeccioso» en Revista del Htal. Italiano, Nº 2, 1996.
- 11 - Maldavsky, D.: «Constelaciones anímicas y procesos pulsionales. Pág. 11-12
- 12 - Giberti, E.: «Mujeres en una Erótica del SIDA», Pág. 23-42, en Revista Argentina de Psicología, Nº 42 (A.P.B.A.), 1993



DA VINCI, Ginevra de Benci

CAPITULO 4

PAUTAS GENERALES EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LAS INFECCIONES EN TOCOGINECOLOGÍA

Juan Osvaldo Mormandi

I. Introducción

Las infecciones en el campo de obstetricia y ginecología suelen ser complejas, pero una metodología sistemática inicial, basada en elementos simples, correlacionada con los antecedentes y características clínicas de la paciente, factores epidemiológicos, etc., puede ser suficiente para establecer un diagnóstico que posibilite una terapia coherente y eficaz.

Las condiciones que deben tenerse en cuenta para un diagnóstico microbiológico **útil** (que detecte el/los agentes etiológicos o permita presuponerlos, que pueda modificar una conducta terapéutica en un lapso de tiempo prudencial, que permita reconocer o establecer la evolución de la enfermedad, relación costo-beneficio), son:

a) Características de la paciente: edad, condición basal, nivel socioeconómico, antecedente personales, etc

b) Tipo de infección: si es localizada o sistémica, posibilidades de abordaje, factores de riesgo, si es intra o extrahospitalaria, etc.

c) Posibilidades diagnósticas: como en toda metodología diagnóstica se deberá tener en cuenta, los alcances y limitaciones de todas las técnicas empleadas, particularmente la **sensibilidad** y **especificidad**. (ver apéndice)

Tipo de infecciones:

Las infecciones adquiridas en la comunidad o en el hospital se caracterizan perfectamente por responder a diferentes agentes etiológicos y que tienen comportamiento disímiles frente a los antimicrobianos. Los esquemas terapéuticos que se emplean en ambos grupos, deben adecuarse precisamente a ésta modalidad. (ej.: infección urinaria extrahospitalaria en una mujer en edad reproductiva, vs. una mujer hospitalizada con sonda vesical permanente).

1- INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD (*extrahospitalarias*)

a. manejo ambulatorio

b. manejo intrahospitalario

2- INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL HOSPITAL (*intrahospitalarias*)

1. Infecciones adquiridas en la comunidad:

a) manejo ambulatorio:

La medicina de nuestro siglo ha luchado con éxito contra las enfermedades infecciosas. Esto ha permitido en parte que aumentaran los habitantes del planeta de 1.600 millones en 1900 a más de 5.000 millones en 1990. Las vacunas, los antimicrobianos, los progresos de la higiene y toda la tecnología aplicada, han permitido reducir la mortalidad provocada por tuberculosis, difteria, tifoidea, tétanos, rabia, poliomielitis, rubeola, sarampión y gripe.

Sin embargo, ciertas patologías siguen azotando algunas de las zonas más pobres del mundo, sobre todo el paludismo y la desnutrición. Y en los últimos años, precisando más en la última década, se han intensificado las enfermedades de transmisión sexual. Concurren para ello una serie de circunstancias, como la mayor libertad sexual, incrementada sobre todo por las píldoras anticonceptivas y un concepto más liberal de las relaciones sexuales, precozmente iniciadas; además del descuido por la idea que existe mayor posibilidad de cura, como ocurre con la blenorragia y la sífilis con el advenimiento de los antimicrobianos.

Quizás la novedad más importante en estas enfermedades es el descubrimiento de una nueva patología de origen sexual, debido al virus identificado en 1983 por Luc Montagnier, ex-director del Instituto Pasteur de París, que es el SIDA.

Las infecciones más frecuentes en ginecología y obstetricia son:

- Infecciones urinarias
- Enfermedades de transmisión sexual
- Infecciones endógenas
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Infección puerperal
- Infecciones que causan esterilidad o abortos recurrentes

b) manejo intrahospitalario:

Eran la mayoría hasta la década del 70. Abortos sépticos, sepsis asociadas a DIU, pelviperitonitis, etc y en general sólo se trataban con AM parenterales.

La tendencia actual es el manejo de la paciente con antimicrobianos por la vía oral, que tienen la misma biodisponibilidad y eficacia que sus congéneres parenterales, o bien comenzar con tratamientos parenterales y externar a la paciente y continuar el tratamiento por la vía oral.

2. Infecciones adquiridas en el hospital:

Lamentablemente uno de los problemas universales y que genera un mayor costo en salud, constituyen las **infecciones intrahospitalarias**.

Los gérmenes intrahospitalarios poseen mayor resistencia. La infección puede sobrevenir a través de los mismos pacientes que eliminan gérmenes que han sido seleccionados con el uso de antimicrobianos (ej. colitis pseudomembranosa producida por el *Clostridium difficile* y otros anaerobios; enterococos y *Candida spp.* por la presión selectiva sobre la flora intestinal de ceftriaxona y otras cefalosporinas de 3^o generación).

Otro factor a tener en cuenta es la diseminación de los microorganismos a punto de partida de la colonización de los integrantes del equipo de salud (ej.: *Staphylococcus spp.* en narinas, piel, cabello, etc., y que pueden infectar a los pacientes por incumplimiento de las normas de bioseguridad.). Hoy en día uno de los factores que más preocupa en el tratamiento del paciente hospitalizado, es el aumento de las infecciones por *Staphylococcus spp.* **meticilino-resistente**, que son susceptibles a pocos agentes antimicrobianos y habitualmente muy costosos (vancomicina, teicoplanina, etc.).

Por último, otra fuente de infección, lo constituyen los microorganismos ambientales, que se reproducen con facilidad en zonas húmedas, con higiene deficiente, polvo, etc.; y que suelen afectar preferentemente a pacientes postquirúrgicos, sometidos a técnicas invasivas de diagnóstico y/o tratamiento e inmunodeprimidos.

Cuadro 1 - Gérmenes conflictivos

Bacilos gramnegativos multirresistentes

(*K. pneumoniae* productora de BLEE, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter sp.*, etc, productoras de BL cromosómica)

Acinetobacter spp.

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Cocos grampositivos

Staphylococcus aureus y coagulasa negativos meticilino-resistentes

Enterococcus sp.

Streptococcus agalactiae tolerante

Se sabe que existe una subestimación de las infecciones intrahospitalarias. Existen conductas médicas erróneas que favorecen la aparición de infecciones intrahospitalarias: la administración de antimicrobianos sistémicos sin examen previo, la prolongación de la “**profilaxis antibiótica**” en cirugía, etc.

Las conductas correctas se orientan a la revisión minuciosa de la enferma, estudios de laboratorio y microbiológicos reiterados, la utilización del diagnóstico por imagen y una política adecuada en el uso de los ATB.

No nos debe sorprender la tendencia a la subestimación de la frecuencia de infecciones por parte de los médicos.

Quienes practicamos métodos invasivos de diagnóstico o tratamiento tenemos la necesidad de un alto nivel de autoconfianza

autoestima, que frecuentemente roza con la omnipotencia.

Los frecuentes llamados o quejas de las pacientes que adquieren infecciones después de ser sometidas a métodos invasivos, pueden demoler la omnipotencia, y un mecanismo de defensa al que fácilmente acudimos es la negación que adquiere muchas formas. Una de ellas es no examinar personalmente, ni completamente a nuestras pacientes. Otra del mismo tenor y quizá más grave es no reexaminar periódicamente, hasta descubrir la causa o el foco infeccioso (fauces, ganglios, pulmones, abdomen, pelvis, venas, gluteos, piel, mucosas, catéteres, etc.). Otra es rotular como hematoma o seroma, a la colección que drenamos de una paciente febril, así como también atribuir taxativamente el rol etiológico a un microorganismo determinado sin los estudios correspondientes, cuando en realidad lo que uno puede hacer es sospecharlo por determinadas características clínicas.

La fiebre es un precoz signo de alarma. Estudiar los leucocitos, la eritrosedimentación y los cultivos es necesario, quizá imprescindible, pero frecuentemente no es suficiente para confirmar o descartar la presencia y menos el sitio de la infección.

Por ello la paciente febril debe ser **examinada y reexaminada** clínicamente. No hay sustituto de la evaluación personal de una paciente con un postoperatorio o postparto febril.

No deben prescribirse AM para cualquier postoperatorio o postparto febril sin un examen previo, que oriente sobre la posible causa y sitio de la infección.

“Recordar que los AM, no son antifebriles, son antibacterianos”

Si el paciente se mantiene febril luego de la evaluación inicial, debe ser reexaminada metódicamente sin olvidar nada, especialmente la herida operatoria y la pelvis mediante el tacto vaginal. Es frecuente observar en un reexamen la aparición del sitio de infección en la herida operatoria y sitios de punción, que no estaban o eran menos aparentes en el examen inicial. Cada clínico debe transformarse en un detective buscando el foco infeccioso.

En algunos casos, la radiología y la ecografía pueden localizar colecciones profundas que no eran accesibles al examen clínico o ginecológico. Pero hay que desterrar la confianza ciega en el examen complementario.

La combinación de un examen clínico reiterado y una política racional y restrictiva en el uso de los AM, mejorará la seguridad diagnóstica y la evolución de las pacientes.

Como pauta general siempre se tendrán en cuenta:

*Síntomas generales

*Síntomas locales

*Estudios imprescindibles y complementarios

II. Estudios que deberían realizarse para descartar y/o diagnosticar infecciones en tocoginecología

Para el estudio de las infecciones se emplean numerosas técnicas: desde las más simples que se emplean en la atención médica primaria, como son los estudios **en fresco y por coloraciones, determinación del pH, test de aminas, etc** hasta las más complejas como lo son las **técnicas inmunológicas y moleculares**. Es común observar que todo el diagnóstico de una enfermedad se basa en el estudio microbiológico realizado con una muestra clínica mal obtenida o conservada inadecuadamente (ej.: diagnóstico de infección urinaria en una mujer con síndrome disúrico, con una muestra de orina contaminada con flujo genital: esta paciente seguramente será tratada con un antimicrobiano que posiblemente no necesite o no sea el adecuado para su patología que podría corresponder a una vaginitis).

Los errores que se cometen habitualmente en el diagnóstico microbiológico son:

• **En la preparación de la paciente:** deben darse instrucciones precisas y fácilmente entendibles, para la recolección de la muestra, sea ésta efectuada por la propia paciente (ej.: orina) o por un especialista (ej.: herida, flujo genital, líquido amniótico, etc.). La mayoría de los estudios requiere la suspensión de medicación antimicrobiana y de cualquier otra que pueda interferir en el desarrollo de microorganismos (ej.: ácido ascórbico, ácido acetil salicílico, etc. para el estudio de infecciones urinarias; crema u óvulos para el estudio del flujo genital).

• **En la obtención y remisión de la muestra:** toda muestra clínica debe ser obtenida y remitida al sitio de su procesamiento en forma adecuada. De nada vale el esfuerzo o el tiempo que se invierta en la toma de la muestra, si esta es conservada en condiciones inadecuadas (ej.: hisopo sin las condiciones de humedad y anaerobiosis necesaria, sangre para hemocultivo coagulada, remisión de punta de sonda vesical para estudio de I.U.). La investigación de ciertos microorganismos requiere conocer su biología y localización

(ej.: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, anaerobios) para elegir el sitio y forma correcta de la toma de la muestra. En cuanto a la temperatura se debe tener en cuenta, que hay muestras que se deben conservar en frío (ej.: urocultivo) y otras a temperatura ambiente (ej.: hemocultivos).

• **En el procesamiento microbiológico:** es importante que el microbiólogo conozca el **origen, forma de recolección y transporte de la muestra** que va a procesar, además de los datos indispensables de la paciente. De no ser así, es probable que el estudio sea efectuado con muestras incorrectas, que conllevan a una pérdida de confiabilidad en los resultados. También puede ocurrir que el laboratorio en donde se procesan las muestras para microbiología no esté suficientemente equipado. No nos referimos a la gran complejidad, sino a aquellos elementos indispensables para estudios simples y confiables (ej.: examen en fresco, coloración de Gram, fondo oscuro, identificación bioquímica y serológica de los probables agentes etiológicos, prueba de sensibilidad antibiótica, etc.). Por último se requiere capacitación permanente de cada uno de los integrantes del equipo de diagnóstico, para resolver y reconocer problemas inherentes a la infectología como ser detectar desde el laboratorio la probable presencia de un brote o pseudobrote, nuevos microorganismos, microorganismos con características especiales de resistencia (ej.: *Staphylococcus* spp. meticilino-resistente, *Enterococcus* spp. u otros microorganismos gram positivos con resistencia a la vancomicina, enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), etc.

• **En el informe de los resultados:** Un resultado microbiológico debe ser **claro y objetivo**, indicando todo aquello que permita una interpretación correcta: tiene que figurar aquel o aquellos microorganismos recuperados, indicando en los casos que correspondan si forman parte o no de la flora habitual (ej.: no es lo mismo recuperar *Staphylococcus epidermidis* de fondo de saco vaginal, que de 3 muestras de un hemocultivo). Es necesario que indique aquellas determinaciones que no efectuó y que pueden ser determinantes en el diagnóstico (ej.: 1- el informe dice **”no se obtiene desarrollo bacteriano”**, pero el material era purulento y fétido y no se investigaron gérmenes anaerobios. Es probable que no haya podido realizar este estudio pero debe indicarlo con la observación: **”se sospecha la presencia de microorganismos anaerobios”**; 2- el informe dice: **”no se observa ni se obtiene desarrollo de microorganismos”** en material endocervical purulento, **sin indicar si efectuó algún tipo de investigación para *Chlamydia trachomatis***). Por último es muy importante que la nomenclatura se adecue a la taxonomía vigente (ej.: *Haemophilus vaginalis*, en lugar de *Gardnerella vaginalis*). En cuanto al antibiograma, debe incluir solamente aquellos antimicrobianos que son útiles para el microorganismo y la patología en estudio.

Por último un informe microbiológico debe ser el resultado de un estudio correcto proveniente de un microbiólogo capacitado y al margen de todo tipo de **presión**.

• **En la interpretación de los resultados:** la lectura del informe debe ser efectuada también por un médico que conozca los alcances y limitaciones del estudio solicitado, para poder correlacionar los hallazgos clínicos y microbiológicos. Ello implica su capacitación, relación con el microbiólogo y acercamiento al laboratorio. (ej.: no sospechar la presencia de *Chlamydia* o *Ureaplasma* en materiales con cultivos de rutina negativos, en pacientes sintomáticas y sin haber sido informado en el estudio microbiológico.). Dentro de los errores comunes también figura el **solicitar antibiograma de microorganismos integrantes de la flora habitual**; y mucho más grave aún es el iniciar un tratamiento antibiótico con dicho resultado (ej.: recuperación de *Corynebacterium* spp. de fondo de saco y antibiograma correspondiente; tratamiento con cefalosporinas de 2º generación y sin resolución del problema original; cambio de profesional, nuevo estudio microbiológico, etc.). **Diagnóstico definitivo:** infección por *Chlamydia trachomatis*, no investigada, no sospechada, no tratada).

Los estudios microbiológicos pueden adoptar diferentes modalidades y realizarse con distintas metodologías:

A- investigación del agente etiológico: los microorganismos presentes en cualquier muestra clínica se detectan mediante :

- 1- coloraciones de Gram, Giemsa , naranja de acridina, etc
- 2- cultivos
- 3- búsqueda de antígenos (anticuerpos policlonales y monoclonales)
 - somáticos
 - capsulares
 - flagelares
- 4- investigación de productos metabólicos (cromatografía)

B- investigación de la respuesta que provoca el microorganismo o elementos de su actividad (anticuerpos

contra la bacteria, alguno de los productos metabólicos, factores de virulencia o toxinas).

Las técnicas utilizadas varían desde las simples como aglutinación, hemaglutinación, coaglutinación, contraelectroforesis, enzoinmunoensayo, etc, hasta las más complejas que incluyen las técnicas moleculares: reacción de la polimerasa en cadena (PCR), hibridaciones, etc., tanto para la detección de AG como para la de AC.

Un estudio microbiológico convencional implica:

a- Microscopía: examen en fresco y por coloraciones

b-Cultivos: comunes y especiales que permiten la recuperación del o los microorganismos y eventualmente su comportamiento frente a los antimicrobianos.

Ya con otro nivel de complejidad se pueden efectuar otras determinaciones:

c-Detección de antígenos: se suele utilizar en casos de microorganismos que no desarrollan en los medios convencionales (*C. trachomatis*) o para la **pesquisa rápida** de algunas bacterias que tienen crecimiento convencional (*Streptococcus agalactiae* en la vagina de la mujer embarazada periparto). También se emplea para el diagnóstico virológico (Herpes). Son muy útiles en los casos de pacientes parcialmente tratadas con antimicrobianos que impiden el desarrollo de las bacterias que puedan estar implicadas y para el control pos terapéutico.

d- Detección de anticuerpos: generalmente destinado al estudio de complicaciones de las infecciones CV (Enfermedad inflamatoria pélvica, esterilidad, infertilidad, etc.)

e- Estudios biomoleculares: basados en la técnica de amplificación de ADN y posterior hibridación con sondas genéticas (Reacción de la polimerasa en cadena), o bien el uso directo de las sondas sin amplificación previa del ADN ,en las muestras clínicas. En general tienen una gran *sensibilidad y especificidad*, y se las utiliza para la detección de virus (*Papillomavirus*, *Herpes*, etc.), bacterias (*C. trachomatis*). Posiblemente sean estas las técnicas que se utilicen en el futuro, aunque tienen limitaciones en cuanto que detectan tanto microorganismos viables como no viables. Otras técnicas que suelen ser muy útiles en el estudio de infecciones hospitalarias se basan en el análisis genético de los aislamientos bacterianos como la determinación del ribotipo, análisis del perfil plasmídico, etc. (ver Apéndice)

Cuadro 2: Datos clínicos y de laboratorio mas relevantes presuntivos de infección

Datos clínicos	Datos de laboratorio
Fiebre	Aumento de la velocidad de sedimentación globular
Presencia de	Proteína C Reactiva positiva
Exantemas y/o enantemas	Leucocitosis
Adenopatías	Anemia
Eritema zonal	
Vesículas	
Ampollas	
Tumefacción dolorosa	
Secreción purulenta en cavidades, heridas etc.	
Otros: hepatomegalia,	
Esplenomegalia	

INFECCIONES QUE PUEDEN CAUSAR ESTERILIDAD	INFECCIONES RELACIONADAS A ABORTOS RECURRENTES
<ul style="list-style-type: none"> * Enfermedad inflamatoria pelviana * Tuberculosis genital * Endometritis * Infección puerperal * Infección posaborto * Infecciones del conducto cervical 	<ul style="list-style-type: none"> * Sífilis * Toxoplasmosis * Brucelosis * Paludismo * Enfermedad de Chagas * Listeriosis * Clamidiosis * Micoplasmosis

Definiciones:

- **Infección** significa la presencia y replicación de microorganismos en los tejidos del huésped. La respuesta de éste a la infección es muy variable, dependiendo de la interrelación de muchos factores propios y del agente y oscilan desde infecciones subclínicas o inaparentes hasta enfermedad.
- **Enfermedad** es la expresión clínica de la infección e indica que los microorganismos no sólo están presentes y se replican sino que también alteran al huésped de modo que se producen signos y síntomas. Las enfermedades pueden variar de leves a severas, pudiendo llevar a la muerte en los casos más graves.
- **Infección subclínica** indica una reacción entre el agente y el huésped limitada a una respuesta inmune que sólo puede ser diagnosticada por medios serológicos demostrando un título alto o bien un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos contra el agente infectante.
- **Colonización** se refiere a la presencia de un microorganismo sin que se produzca enfermedad clínica o subclínica. Sin embargo el microorganismo se replica en los tejidos del huésped y puede ser identificado por cultivo en el laboratorio.
- **Contaminación** es la presencia de microorganismos en la superficie del cuerpo sin invasión o reacción tisular o en la superficie de objetos inanimados.
- **Portador** es una persona que está colonizada por un microorganismo pero no muestra evidencias de enfermedad, si bien puede haberla sufrido anteriormente. Los microorganismos pueden ser recuperados por cultivo. El **estado de portador** puede ser transitorio, es decir el microorganismo está presente durante un período corto, intermitente (esporádico), o prolongado (crónico). Los factores que influyen sobre la duración del estado de portador aún no han sido bien identificados pero pueden representar una inmunidad parcial o ser el resultado de una terapia parcial contra el microorganismo.
- **La diseminación** de los microorganismos puede producirse a partir de una persona infectada o que padece la enfermedad

CAPITULO 5

FLORA DEL TRACTO CERVICOVAGINAL

Alicia E. Farinati y Miguel Tilli

I. Flora vaginal normal o habitual.

A.Historia:

Los primeros estudios de la flora cérvicovaginal (CV) se basaron casi exclusivamente en la observación microscópica y fué **Döderlein**, en los últimos años del siglo XVIII, quién observó en la vagina de mujeres sanas la presencia de bacilos gram positivos, que fueron denominados posteriormente **bacilos de Döderlein** en su honor. Los organismos designados microscópicamente como bacilos de Döderlein pertenecían probablemente al género *Lactobacillus*, aunque hoy día sabemos que también las corinebacterias son frecuentes en mujeres asintomáticas y pueden parecer similares a los lactobacilos en un frotis con tinción de Gram. Se ha demostrado por cultivos y puebas bioquímicas que los lactobacilos del tracto genital femenino pertenecen a diversas especies.

El conocimiento de su composición y mecanismos de regulación nos permitirá comprender la fisiopatología de la mayoría de las infecciones del tracto genital femenino (TGF).

Ya existe un consenso que, salvo las mal denominadas “enfermedades venéreas” debidas a microorganismos exógenos, **más de la mitad de las consultas se deben a infecciones del TGF producidas por la flora endógena.**

Los microorganismos que componen esta flora juegan diversos roles, tanto en la protección como en la posibilidad de desarrollar infecciones. Recordemos que pueden existir diversos mecanismos que evitan o facilitan estas actividades como son: **el antagonismo y la competición entre los integrantes.**

Uno de los problemas que suelen presentarse, es la interpretación de los resultados, cuando a partir de un cuadro infeccioso se aíslan microorganismos que integran la flora normal.

Todavía existen varios interrogantes como

- a) ¿Qué rol juega la combinación o sinergismos de ciertos microorganismos?
- b) ¿Qué valor tiene un estudio cualitativo sin la evaluación cuantitativa?
- c) ¿Cuál es el papel que desempeña los integrantes transitorios de la flora del TGF?
- d) ¿Cuándo se puede decir que un germen forma parte de la flora normal, en virtud de su simple presencia, más o menos constante, o su recuperación en ausencia de procesos patológicos reconocidos?

Es más correcto utilizar los conceptos de Rosebury (1962) y reemplazar la terminología de **Flora normal** por la de **Flora endógena, indígena o habitual**. Con esta terminología quedan incluidos aquellos microorganismos que suelen estar presentes sin producir patología, pero que bajo ciertas circunstancias pueden desencadenar, o estar asociados, a una infección.

En la década de los sesenta se produjeron avances espectaculares en la capacidad de aislar e identificar microorganismos anaerobios estrictos, aplicándose estas técnicas a la flora vaginal, cuyo contenido en especies anaerobias era conocido.

Establecimiento de la flora en una mucosa

La colonización bacteriana ha sido bien estudiada, particularmente en las mucosas oral e intestinal. Con respecto a la **vaginal**, los estudios más interesantes quizás sean los de Mårdh y Weström. Uno de los factores cruciales en el establecimiento de la flora endógena indígena **es la habilidad de las bacterias de pegarse o unirse selectivamente a las células epiteliales de la mucosa**. Este fenómeno se conoce como **adherencia bacteriana**. Se produce entre la superficie bacteriana y los receptores celulares. Las bacterias poseen estructuras, conocidas genéricamente con el nombre de **adhesinas**, que pueden participar en dichos procesos: **fimbrias, cápsulas y material extracelular**. Las fimbrias, “organelas” o adhesinas más importantes, son apéndices proteináceos con **capacidad antigénica**. Precisamente, esta última propiedad es utilizada en algunos casos, como veremos más adelante, para la preparación de vacunas destinadas a bloquear la adherencia que participa tanto del proceso de colonización para el establecimiento de las bacterias integrantes de la flora habitual, como en el de las que producen patología.

Es un fenómeno complejo que depende tanto de los microorganismos como de la célula huésped. En esta última existen **receptores** específicos, generalmente **glicoproteínas**. Hay numerosos mecanismos,

algunos no bien conocidos, que regulan este anclaje. Derjaguin y Landau, Verwey y Overbeek elaboraron una teoría (teoría DLVO), que describe la adherencia como un proceso de estabilidad termodinámica. La adherencia se puede estudiar con modelos “in vivo” e “in vitro” y se define como **el porcentaje de células que tienen más de 50 bacterias adheridas**. De esta manera se establecen puntajes para las diferentes especies que, en definitiva, son indicadores de la **eficiencia de transmisibilidad**.

B. Composición de la flora vaginal habitual

Los estudios más representativos, se refieren clásicamente a los de la flora de la mujer en edad reproductiva. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que existen variaciones significativas de acuerdo a la edad y condiciones fisiológicas de la mujer, que veremos más adelante.

Numerosos estudios sobre la flora vaginal, han demostrado que la flora vaginal **presenta una diversidad muy superior a los que indicaban los primeros estudios clásicos**. Lamentablemente no todos los autores investigaron exhaustivamente la flora limitándose mucho de ellos sólo al estudio de bacterias aerobias y facultativas.

El estado actual de los conocimientos sobre la flora se resume afirmando que **la mujer es huésped de diversas especies aerobias y anaerobias simultáneamente**. Los cultivos más cuidadosos pueden demostrar la presencia de **varias especies bacterianas** (algunos describen más de 15) en muestras tomadas del fondo de saco vaginal. En la tabla 1 se resume los resultados de los estudios más confiables.

Tabla 1 Microorganismos típicos que constituyen la flora normal en mujeres en edad reproductiva

Grupo	Microorganismo	Prevalencia
Aerobios y facultativos		
Bacilos grampositivos		
	<i>Lactobacillus</i> spp.	45-88%
	<i>Corynebacterium</i> spp.	14-72%
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	2-58%
Cocos grampositivos		
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	34-92%
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1-32%
	<i>Streptococcus</i> grupo B	6-22%
	<i>Enterococcus</i> spp.	32-36%
	<i>Streptococcus</i> no hemolítico	14-33%
	<i>Streptococcus</i> alfa hemolítico	17-36%
Bacilos gramnegativos		
	<i>Escherichia coli</i>	20-28%
	Otras: <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>	2-10%
Mollicutes		
	<i>Mycoplasma hominis</i>	0-22%
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0-58%
Levaduras		15-30%
Anaerobios		
Bacilos grampositivos		
	<i>Lactobacillus</i> spp.	10-43%
	<i>Eubacterium</i> spp.	0-7%
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	8-10%

(continuación Tabla 1)

	<i>Propionibacterium</i> spp.	2-5%
	<i>Clostridium</i> spp.	4-17%
Cocos grampositivos		
	<i>Peptococcus</i>	76%
	<i>Peptostreptococcus</i>	56%
Bacilos gramnegativos		
	<i>Prevotella bivia</i>	34%
	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	18%
	<i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i>	0-13%
	<i>Fusobacterium</i> spp.	7-19%
Cocos gramnegativos		2-27%

La prevalencia real en una población dada depende de la demografía de la población, de los métodos microbiológicos y de los criterios de nomenclatura de los microorganismos.

A continuación se resume el origen, aspecto y caracteres físicos, así como también la celularidad del contenido vaginal normal:

Tabla 2. Composición del contenido vaginal normal

Origen	Aspecto y caracteres físicos	Celularidad
Trasudado de la pared vaginal y moco cervical	Claro, blanquecino, viscoso, inodoro, homogéneo o con pequeños flóculos	P.M.N.: menos de 10 por cpo. 400x (leucocitos no agrupados)
	pH: < a 4.5	Células epiteliales con bordes enteros y sin halo perinuclear

Muchos microorganismos pertenecientes a la flora endógena, **tienen características que comparten con los denominados patógenos.**

Las características microbianas que poseen los **patógenos típicos** y que les permiten producir síntomas de forma constante en los huéspedes susceptibles son las siguientes:

1. son exclusivamente **exógenos** (ej. *C.trachomatis*).
2. capacidad de sobrevivir mientras se desplazan.
3. factores de virulencia definidos, estables y constantes.
4. proliferación en forma menos controlada.
5. capacidad de invasión (asociada a los factores de virulencia)

Los microorganismos de la flora endógena también pueden tener factores de virulencia, a veces no suficientemente expresados, pero bajo ciertas circunstancias los transforman en patógenos reales con características similares a los patógenos exógenos (proliferación descontrolada y capacidad de invasión o daño celular).

La importancia de los nutrientes localizados en los componentes celulares del epitelio vaginal a la hora de satisfacer las necesidades nutricionales para el crecimiento bacteriano plantea nuevas cuestiones pendientes. Los nutrientes absorbidos en las células microbianas penetran en forma soluble. Por ello, los hidratos de carbono complejos localizados intracelularmente en las células epiteliales de la vagina pueden sufrir una importante degradación antes de estar disponibles como nutrientes para el crecimiento bacteriano. En el microambiente vaginal pueden localizarse otras fuentes de nutrientes. El epitelio desprendido puede ser objeto de degradación enzimática, aún más que las células escamosas adheridas.

Además, los trasudados serosos, el fluido menstrual, las secreciones de las glándulas endocervicales y otras fuentes pueden proporcionar los nutrientes requeridos por las bacterias vaginales.

C- Microecología. 1 Influencia de los estrógenos: Los estudios realizados sobre ratas bajo estimulación estrogénica, indicaron que el número de microorganismos presentes en el epitelio vaginal, se incrementó 10.000 veces tras la estimulación.

Las observaciones de Cruickshank y Sharman en 1934 indicaban que la **colonización de la vagina por lactobacilos se deberían al efecto de los estrógenos sobre aquella.**

Se observaron lactobacilos vaginales abundantes en niñas en las que aún podían detectarse estrógenos por vía transplacentaria. La colonización por lactobacilos disminuye desde ese momento hasta la menarca. Durante los años reproductivos y especialmente durante el embarazo, los lactobacilos incrementan su número, para posteriormente **disminuir durante la menopausia.**

Basándose en observaciones histológicas, se ha sugerido que los **estrógenos favorecen el depósito de glucógeno**, que constituye el sustrato para el crecimiento de los lactobacilos en el epitelio vaginal. Los lactobacilos producen **ácido láctico** a partir de un producto de la fermentación del glucógeno, **la glucosa-6-fosfato**, lo que a su vez **mantiene bajo el pH vaginal (< 4.5)** restringiendo de ese modo la flora a especies fundamentalmente **ácido-tolerantes**, como son las especies de *Lactobacillus* (ver mecanismo de acidogénesis)

La acción estrogénica favorece el incremento de *Lactobacillus spp.* y el descenso de la flora anaerobia con excepción de especies anaerobias de *Lactobacillus*.

A pesar de la importancia de los estrógenos en los modelos animales de colonización, su papel en humanos parece menos claro, debiendo considerarse la influencia de la progesterona además de otros factores aún no identificados.

En nuestra experiencia, la terapia hormonal de reemplazo (THR) efectuada en mujeres posmenopáusias, produjo cambios significativos respecto a los integrantes de la flora, como al pH del contenido vaginal (tabla 3)

Tabla 3. Hallazgos microbiológicos comparativo de los Grupos PM y THR.

CULTIVOS	GRUPO 1 (PM) n=57	GRUPO 3 (THR) n=30
Flora habitual	16 (28.1%)	14 (46.7%) ns
Flora anaerobia	9 (15.7%)	1 (3.3%) ns
Vaginosis bacteriana	3 (5.2%)	5 (16.7%) ns
<i>Candida spp.</i>	2 (3.5%)	2 (6.7%) ns
Enterobacterias	9 (15.7%)	1 (3.3%) ns
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (3.5%)	1 (3.3%) ns
Otros	3 (5%)	1 (3.3%) ns
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 (1.8%)	13 (43.4%) p<0.001 ds
No desarrolla	13 (22.8%)	5 (16.7%) ns
pH: > 4.5	54 (95%)	13 (43.4%) p<0.001 ds
< 4.5	3 (5%)	17 (56.7%)
Respuesta Inflamatoria (+)	22 (38.5%)	2 (6.7%) p=0.003 ds

La composición de la flora vaginal no es exclusivamente un reflejo de las condiciones que proporciona el tejido vaginal, sino también el resultado de complejas interacciones entre las diversas especies de microorganismos que integran la flora normal.

2 Efecto de los microorganismos sobre el epitelio vaginal.

Se sabe que el tracto genital **posee un sistema inmunológico local** y que los microorganismos de la flora normal deben aportar antígenos que interaccionen con los efectores de la inmunidad local. Se desconoce si la función de la flora habitual estable produce **tolerancia inmunológica** o algún otro efecto sobre el sistema inmunológico. Recordemos que la endotoxina, o lipopolisacárido, producida por las bacterias gramnegativas resulta mitogénica para los linfocitos B.

Influencias externas: Los **antimicrobianos**, administrados tópicamente o en forma sistémica, seleccionan microorganismos resistentes y *Candida spp* de la flora vaginal, alterando el equilibrio cuali y cuantitativo.

También la exposición del epitelio vaginal al **líquido seminal**, que presenta un pH elevado, una alta concentración de zinc y una concentración elevada de fructosa, y a veces contiene microorganismos, puede tener al menos un efecto transitorio sobre la ecología de la vagina.

La introducción de **pesarios y tampones** puede, de forma similar tener efectos aún mal definidos, así la entrada de oxígeno a la cavidad vaginal se vería favorecida por el uso de tampones vaginales.

Finalmente, se sabe que el **traumatismo quirúrgico** altera la ecología de la flora vaginal. En diversos estudios se ha cultivado la flora vaginal antes y después de varias intervenciones quirúrgicas, encontrándose un incremento en la prevalencia de diversas especies bacterianas, aunque se ha observado que la colonización por lactobacilos suele estar disminuída.

3 Mecanismos de regulación:

a- Acidogénesis:

Muchas de las bacterias que integran la flora normal son homofermentativas y producen como metabolito final el **ácido láctico** sobre todo las especies de *Lactobacillus*. Estos actúan sobre la **glucosa-6-fosfato** proveniente del glucógeno liberado de la citólisis de las células intermedias. La presencia del ácido láctico determina que las cifras de pH en la mujer en edad reproductiva sea de 3.8 a 4.5.

Los estudios cromatográficos demuestran que es **el ácido láctico el que predomina**, a diferencia de lo que ocurre en la vagina infectada en la que predominan otros **ácidos (succínico, butírico o acético)**, provenientes del metabolismo de bacterias anaerobias y *Gardnerella vaginalis*.

b- Producción de H₂O₂:

Se comprobó que las especies de *Lactobacillus* provenientes de vaginas normales producen H₂O₂, mientras que una proporción importante provenientes de vaginas infectadas no lo hacen. **El H₂O₂ limitaría la proliferación de especies bacterianas que no poseen catalasa.**

Las bacterias que producen ácido láctico son *Lactobacillus*, *Streptococcus spp.* y otras bacterias, que además producen y liberan al medio H₂O₂ el cual puede ser utilizado para autoinhibición y destrucción de microorganismos adyacentes en cultivos mixtos.

En un estudio comparativo sobre flora vaginal normal y VB, se halló que el 96% de mujeres normales contenían especies de *Lactobacillus* productores de H₂O₂ y el 4% contenía *Lactobacillus* anaerobios no productores.

En contraste solo el 6% de las mujeres con VB contenían *Lactobacillus* productores de H₂O₂, mientras el 36% contenían *Lactobacillus* no productores. Esto sugiere que **un adecuado número de *Lactobacillus* presente en la vagina inhibiría la colonización de *G. vaginalis* o especies de anaerobios como *Prevotella bivia***

La ausencia de H₂O₂ fué considera un factor de riesgo para el desarrollo de VB, como se verá en el capítulo correspondiente. Sin embargo actualmente se ha demostrado qu esta patología puede presentarse tanto en presencia como en ausencia de *Lactobacillus spp.* productores de H₂O₂. Habría en algunas mujeres progresión y regresión del estado de colonización a la enfermedad, y viceversa en forma alternada que podría explicar algunos de los casos de recurrencia que se observa en patologías endógenas.

Los niveles de H₂O₂ son desconocidos y podría depender no sólo del número de *Lactobacillus*, sino también del sustrato, pH y presencia de catalasa. Es interesante destacar que la **vagina de la mujer adulta** existe lactoferrina no saturada y por lo tanto la **disponibilidad del hierro** (necesario para el funcionamiento de varias enzimas) **para el desarrollo de los lactobacilos es muy baja.** Antes de 1983, no estaba claro si los mismos tenían un sistema inusualmente eficiente para adquirirlo o bien evadían esta vía mediante sistemas alternativos. Se demostró que algunas especies (*Lactobacillus plantarum*) carecían de mecanismos para la adquisición del hierro y que usaba en su lugar el **cobalto** como cofactor de algunas enzimas. Otras especies también pueden usar **manganeso**. Esto último podría explicar la escasa capacidad de los lactobacilos para producir infecciones sistémicas si no existe alguna patología de base o inmunodepresión. El bajo contenido de manganeso disponible en varios tejidos, la gran demanda del mismo que tienen estas bacterias y la incapacidad de sintetizar **manganoforos** (que permiten adquirir el manganeso de complejos moleculares con manganeso, de igual manera que los sideróforos lo hacen con el hierro de complejos con hierro) **limitarían su desarrollo a la mucosa.**

En el siguiente gráfico se resume el mecanismo de la **acidogénesis y producción de H₂O₂**:

Grafico 1. Establecimiento y mantenimiento de la flora vaginal normal

CELULAS VAGINALES CON GLUCOGENO

↓ Actividad enzimática celular

Producción de glucosa -6-fosfato

↓

Reproducción de *Lactobacillus* spp.

- **Producción de ácido láctico**

pH: 3.5 a 4.5

↓

**Dificultad de reproducción de especies
que no se multiplican a pH ácido**

(ej.:Enterobacterias)

- **Liberación de H₂O₂ por *Lactobacillus* spp.**

↓

**Dificultad de reproducción de especies
que no poseen catalasa (anaerobios, *G.
vaginalis*, *Mobiluncus*, *Streptococcus* spp.)**

∴

> adhesión de *Lactobacillus* spp.

c- Interferencia bacteriana:

Hay bacterias que ya sea a través de sus metabolitos, bacteriocinas, por competición de sustratos o receptores celulares (adherencia), impiden el establecimiento de patógenos.

En general, este fenómeno se debería a tres tipos de mecanismos:

- 1.**Inhibición:** La bacteria inhibitoria produce un cambio en el medio (pH, potencial redox, etc.) que es restrictivo para el crecimiento del microorganismo.
- 2.**Producción de sustancias “antibiótico-símil o bacteriocinas”**
- 3.**Depleción de nutrientes esenciales** (vitaminas, sustrato, hierro), imprescindibles para el desarrollo de la bacteria inhibida.

d- Presencia de Inmunoglobulinas:

El sistema inmune secretorio es un importante componente en el mecanismo de defensa de la mucosa vaginal, en la prevención de infecciones.

La **inmunoglobulina A secretoria (IgAs)** existente a nivel de la mucosa cérvico- vaginal, generalmente aumentada en relación a la **IgM o IgG**, puede jugar un rol importante en la defensa de la misma al **bloquear los receptores celulares e impedir la adherencia.**

Sin embargo hay algunos microorganismos como *Neisseria gonorrhoeae* y *Ureaplasma urealyticum*, que tienen la capacidad de producir una **IgA proteasa**, que destruiría a la IgAs facilitando así el anclaje celular de los mismos.

Por medio de técnicas histológicas, Leutteh y col., demostraron que la secreción de IgA es producida localmente en los tejidos del tracto reproductivo, por los plasmocitos de la submucosa.

Los leucocitos (neutrófilos y monocitos), migran a los tejidos en respuesta a la migración microbiana. Esta respuesta puede resultar directamente de la liberación bacteriana de productos quimiotácticos. La bacteria puede jugar un rol activo en evitar la fagocitosis, ya sea fallando en proveer señales apropiada de

quimiotaxis o a través de interferencia activa con la fagocitosis. Algunas bacterias como *G. vaginalis* no producen quimiotaxis y es rara la respuesta inflamatoria en infección asociada a este germen, lo mismo parece ocurrir con *Lactobacillus spp.*, ya que no inducen leucocitosis local. Existe un mecanismo particular, restringido a algunos microorganismos que es el de la denominada “fagocitosis no profesional” y que consiste en una verdadera **endocitosis parásito dirigida**, por el cual el mismo es introducido dentro de las células de la mucosa (ej.: *C. trachomatis* en endocervix).

C.4 Variaciones fisiológicas

a. Según la edad de la mujer:

1 Perinatal: las niñas cuando nacen por vía vaginal adquieren rápidamente la flora materna, no solamente por colonización genital directa, sino también por vía gastrointestinal al deglutir secreciones y con el inicio de la lactancia.

La composición de la flora genital neonatal es similar a la que se observa en mujeres en edad reproductiva. Existen dos factores condicionantes principales: 1- los niveles estrogénicos elevados, por transferencia intraútero materna, y 2- factor bifidógeno que le proporciona la leche materna. Paulatinamente al descender los niveles estrogénicos al cabo de un mes de vida, el pH vaginal asciende hasta llegar al pH 6-7, habitual en la primera y segunda infancia.

2 Lactantes y niñas hasta la menarca: en este período se establecen en la vagina los microorganismos que integran, en forma transitoria y permanente, la flora vulvar y de la piel. La carencia estrogénica, el pH elevado, limitan la colonización con *Lactobacillus spp.*, y por el contrario facilitan la presencia de Enterobacterias, *Staphylococcus spp.*, anaerobios, etc. **Destaquemos que dentro de estos últimos, suele recuperarse *Veillonella spp.*, diplococo gram negativo, morfológicamente similar a *N. gonorrhoeae*.** Si sólo se toma en cuenta la observación microscópica para estudiar una secreción proveniente de una niña, podrían cometerse severos errores de interpretación, con implicancias médico legales.

3 Menarca: Ya en la perimenarca los cambios hormonales, a veces bruscos, facilitan una masiva colonización por *Lactobacillus spp.*, que suele llevar a una gran descamación celular, y muchas veces asociada a una abundante secreción. Esta circunstancia motiva la consulta y si no se consideran los factores mencionados y la etiología probable, se llega a una tratamiento AM empírico, totalmente innecesario.

Es común observar en este período, infecciones por *Candida spp.*, que no es más que la traducción de los cambios mencionados (los estrógenos facilitan la expresión de los factores de virulencia de *Candida*) y el establecimiento de la flora de la mujer adulta.

4 Edad reproductiva: ya fue analizada en el apartado sobre composición de la flora

5-Posmenopausia

En la mujer posmenopáusica, la microflora es muy variable debido a la funcionalidad del ovario durante esta etapa y a las alteraciones estructurales anatómicas frecuentes. En la mujer anciana, las vaginitis tienden a acentuar aún más la atrofia epitelial, condicionando recurrencias y reinfecciones generalmente con microorganismos endógenos de baja virulencia.

La diferencia más significativa entre la mujer pos y pre-menopáusica es el incremento de la incidencia de bacilos gram negativos aerobios diferentes de *Escherichia coli* en el primer grupo. (Tabla 4)

Tabla 4. Hallazgos microbiológicos comparativos del Grupo PM y ER

CULTIVOS	GRUPO 1 (PM) n=57	GRUPO 2 (ER) n=264	
Flora habitual	16 (28.1%)	110 (41.6%)	ns
Flora anaerobia	9 (15.7%)	22 (8.3%)	ns
Vaginosis bacteriana	3 (5.2%)	16 (6.1%)	ns
<i>Candida spp.</i>	2 (3.5%)	55 (20.8%)	p<0.01 ds
Enterobacterias	9 (15.7%)	11 (4.1%)	p<0.01 ds
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (3.5%)	11 (4.1%)	ns
Otros	3 (5 %)	10 (3%)	ns

(continuación Tabla 4)

<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 (1.8%)	43 (16.3%)	p<0.003 ds
No desarrolla	13 (22.8%)	29 (10.9%)	p=0.05 ns
pH : >4.5	54 (95 %)	105(39.6%)	p<0.0001 ds
<4.5	3 (5 %)	159(60.4%)	
Respuesta Inflamatoria (+)	22 (38.5%)	99 (37.5%)	ns

b.Ciclo menstrual

Los anaerobios no se modifican durante el ciclo menstrual. Las especies aeróbicas, especialmente las gram-positivas, declinan unas cien veces antes de la menstruación, pero aumentan durante la misma. Concomitantemente se produce un incremento del pH antes, y está significativamente elevado durante la menstruación.

Nuestras experiencias coinciden con la mayoría de los datos de incidencia acerca de la gran diversidad de especies que están presentes en este período.

c.Embarazo

Durante el embarazo aumenta la colonización con lactobacilos y levaduras, en el 97% y 24% de las mujeres, respectivamente. Esto también se produce en las pacientes diabéticas en las que se presenta un incremento del glucógeno celular.

Las especies de estreptococos aeróbicos, que son generalmente ácido-tolerantes, casi no varían durante la gestación, pero sí lo hacen las especies anaeróbicas, que declinan ostensiblemente en incidencia y concentración. Sin embargo, los cocos gram positivos anaeróbicos colonizan casi el 70% de las mujeres con embarazo a término.

El desarrollo anaeróbico es inhibido por el incremento de la acidez y del potencial redox, que ocurren por el cambio de pH y quizás por el incremento de la vascularización que permite un mayor tenor de oxígeno en el tejido vaginal.

Es importante destacar que ciertos microorganismos, inclusive los de la flora habitual vaginal, producen enzimas (ej.: Fosfolipasa), que pueden actuar sobre las membranas corioamnióticas liberando ácido araquidónico, precursor de la síntesis de prostaglandinas. Estas favorecen la dinámica uterina y modificaciones en el cérvix de la mujer embarazada, con el consiguiente **riesgo de parto pretérmino o rotura prematura de membranas.**

d. Puerperio

En el posparto, la flora vaginal sufre cambios drásticos debido a la presencia de sangre y loquios que favorece el desarrollo de las bacterias anaerobias y enterobacterias, en detrimento de las especies de lactobacilos, en contraste con lo que ocurre durante el embarazo.

Es por eso que este período suele ser crucial para el desencadenamiento y progreso de una infección del tracto genital superior.

5. Situaciones especiales

a. Uso de tampones y toallas higiénicas durante el ciclo menstrual

Durante un análisis retrospectivo efectuado por el CDC (Centro para el Control de Enfermedades Transmisibles, Estados Unidos) entre 1970 y 1982, comprobaron que sobre 1700 casos de síndrome de shock tóxico (SST), atribuido a *Staphylococcus aureus*, el 96% habían acusado la enfermedad durante la menstruación y que la mayoría estaba asociado al uso de cierta clase de tampones.

En un estudio que efectuamos sobre 100 mujeres asintomáticas pudimos comprobar que **la prevalencia de *Staphylococcus aureus* fue mayor en el grupo que usaba tampones** (46,4% sobre 12,5%). Esta diferencia se debió principalmente al aumento intramenstrual en dicho grupo.

En nuestros casos la atribuimos al aporte exógeno provocado por la colocación manual del tampón y no, como se asume, por efectos de productos catameniales. Sin embargo, no originó colonización persistente. También pudimos observar **el incremento de enterobacterias, principalmente *Escherichia coli*** durante la menstruación, pero en el grupo que no usaba tampones. Atribuimos esta diferencia al **empleo de apósitos** que permiten la colonización vulvo-vaginal con bacterias de la flora fecal. En cuanto al resto de la flora, no encontramos diferencias significativas.

b. Toallas higiénicas o protectores de uso diario: estos apósitos facilitan la colonización de la

vagina por enterobacterias. Además es posible que se modifique la composición de la flora por el agregado de sustancias desodorantes.

c. Relaciones Sexuales

Quizás las relaciones sexuales, además de la alcalinización transitoria de la vagina, tengan mayor peso en la modificación de la flora del introito, favoreciendo en ciertos casos **el aumento de la colonización uretral**, como primer evento de una infección urinaria, según veremos en el capítulo correspondiente.

El contacto genital es también importante, aunque no necesariamente exclusivo para la transmisión de numerosas especies, incluyendo patógenos conocidos como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* u otros microorganismos, pero no se conoce con claridad el rol que juega en la transmisibilidad de otros como *Gardnerella vaginalis* y micoplasma genitales (*Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*).

d. Métodos anticonceptivos

1. Dispositivo intra-uterino (DIU)

La presencia de DIU origina, a nuestro entender, modificaciones de tipo cuantitativo, debido principalmente al fenómeno inflamatorio que suele desencadenar a nivel cervical, la presencia del hilo.

Estudiamos cien mujeres con DIU y un grupo control similar sin DIU. Comprobamos que el 95% de las mujeres con DIU, independientemente de la patología específica, registraba una marcada reacción inflamatoria y aumento del pH contra el 50% de las mujeres no usuarias del mismo.

También observamos un aumento de la incidencia de cervicovaginitis en las mujeres. Esto representa un cierto riesgo para las portadoras de DIU si no se efectúan controles periódicos, ya que los microorganismos verían facilitado su ascenso al tracto genital superior con la posibilidad de desencadenar endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica, etc.

Uno de los microorganismos implicados en las infecciones de las mujeres DIU ha sido *Actinomyces israelii*, pero éste puede formar parte de la flora normal. La presencia de DIU favorecería la colonización en el endometrio y posterior infección si la permanencia del mismo se prolonga durante más de un año.

2. Diafragma y jaleas espermicidas

Se han observado modificaciones cuali y cuantitativas con el uso de las sustancias espermicidas, particularmente con nonoxynol. Posiblemente actúen modificando la ecología vaginal, mediante cambio de pH y su actividad "cida" sobre determinados grupos bacterianos.

El diafragma, al modificar la posición de la uretra, facilita la colonización de ésta por las bacterias presentes en la vagina, siendo de esta manera un probable condicionante de Infección Urinaria Recurrente (IUR).

d. Clasificación

Si tomamos en cuenta todas las consideraciones efectuadas, podemos clasificar la flora vaginal de la siguiente manera:

- 1) **Flora permanente:** es la integrada por aquellos microorganismos endógenos que se recuperan durante todo el ciclo, en más del 90% de las mujeres (*Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp.).
- 2) **Flora esporádica** o transitoria: es la integrada por aquellos microorganismos endógenos que solo aparecen en un momento del ciclo (*Ureaplasma urealyticum* se recupera en el 17% como flora permanente y en el 48% como flora esporádica).
- 3) **Flora intermitente:** es la integrada por aquellos microorganismos endógenos que se recuperan ciclicamente (*Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* grupo B).
- 4) **Flora patógena:** es la integrada por aquellos microorganismos exógenos que producen una patología determinada y que no forman parte de la flora habitual (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*) y por aquellos microorganismos endógenos que, por algún tipo de desequilibrio, pueden desencadenar solos o asociados, alguna patología (*Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, anaerobios, *Mycoplasma* spp.) (patógenos potenciales)

II. Flora uretral normal

Embriológicamente, la vejiga y la uretra se desarrollan de la **cloaca**. El punto de entrada del ductus mesonéfrico va a dividir la cloaca en una porción craneal de la que derivará la vejiga urinaria y la uretra

proximal, y una porción distal o seno urogenital definitivo que en la mujer llegará a ser la uretra distal y el vestíbulo vaginal.

Esto explica el hallazgo de **receptores estrogénicos en la mucosa de la uretra, trigono, vejiga, y en el tejido conectivo que rodea la uretra como también en el músculo liso de las arterias, pudiendo la presencia de dicha hormona alterar el potencial eléctrico de las mismas.**

La deprivación estrogénica en la mujer posmenopáusica puede condicionar el aumento de la concentración de microorganismos poco frecuentes en la uretra o facilitar la colonización por enterobacterias, dando lugar a la mayor frecuencia de IU en esta edad y de cuadros de infecciones urinarias recurrentes (IUR). Estas modificaciones son similares a las que ocurren en la vagina.

Sin embargo, la prevalencia de *E. coli* en la flora intestinal, **es la misma que en las mujeres que nunca presentaron IU.**; mientras que la flora vaginal del **vestíbulo y uretra** de mujeres con IUR es sustancialmente distinta de aquellas que nunca presentaron este cuadro infeccioso.

La colonización de la mucosa uretral es, por lo tanto, dependiente de la colonización del vestíbulo vaginal. Las bacterias que se encuentran adheridas a las células uretrales, son similares a las halladas en el vestíbulo vaginal, y ésta colonización ha sido señalada como el factor principal para el desarrollo posterior de bacteriuria.

Se ha demostrado que la uretra masculina y femenina **contienen cepas de estafilococos, enterococos y difteroides, y ocasionalmente microorganismos gram negativos.** A veces es poco conocida la presencia en uretra de *U. urealyticum* que puede ser también una de las causas del síndrome de Disuria-frecuencia de origen infeccioso, cuando cambian las condiciones del medio o los factores de virulencia del microorganismo.

Helmholz demostró que **el estado de no infección de la vejiga depende más de la resistencia natural del huésped que la disponibilidad de agentes patógenos.**

El autor concluye que **las mujeres con IUR tienen en su uretra, un alto porcentaje de bacterias potencialmente patógenas,** comparado con aquellas con historia negativa de IU, pero enfatiza que el principal detonante de la infección es la susceptibilidad del huésped y no la sola presencia de bacterias patógenas.

III. Estudio del contenido CV:

Para un correcto estudio del contenido CV, se deben tomar muestras clínicas tanto a partir del fondo de saco vaginal como del endocervix.

Los microorganismos que pueden producir patología se localizan en diferentes sitios, según las características. Hay alguno de ellos que lo hacen en el epitelio estratificado, mientras que otros sólo pueden establecerse en el epitelio columnar del endocervix o en la zona límite entre ambos.

Cuadro 1- **Localización de los microorganismos patógenos**

LOCALIZACION	PATOGENOS (Definidos o potenciales)
Vaginal (epitelio estratificado)	* <i>Candida</i> spp. * <i>Trichomonas vaginalis</i> , *Complejo Gamm (<i>Gardnerella vaginalis</i> , Anaerobios, Mobiluncus spp, Mycoplasma spp.: Vaginosis Bacteriana) * <i>Streptococcus agalactiae</i> , * <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>parainfluenzae</i> , otros

Endocervical (epitelio columnar)	<ul style="list-style-type: none"> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Mycoplasma spp.</i> * <i>Ureaplasma spp.</i> * <i>Listeria monocytogenes</i>
---	---

Obviamente, para el estudio las infecciones CV, se pueden sumar a estos estudios básicos el de otras localizaciones, uretra, glándulas parauretrales, etc. (ver Apéndice)

IV- Bibliografía Sugerida

1. Doderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung fur Puerperal fieber. Zentralbl Bakteriol 1872; 11: 699
2. Tannock GW. Normal microflora. An introduction to microbes inhabiting the human body. Great Britain, Chapman & Hall, 1995; 28-36
3. Rosebury T. Microorganisms indigenous to man. USA, Mc Graw-Hill Book Company. 1962; 48-56
4. Larsen B. Normal flora and endogens infections. En: Obstetrics and Perinatal Infections. Charles D et al. London, ed.. Mosby. 1994; 3-9
5. Larsen B, Markovetz AJ, Galask RP. Role of estrogen in controlling the genital microflora of female rats. Appl Environ Microbiol 1977; 34: 534-540
6. Cruickshank R, Sharman A. The biology of the vagina in the human sujet. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire 1934; 41: 190-208
7. Goplerud CD, Ohm MJ, Galask RP. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium. Am J Obstet Gynecol 1976; 126: 858-868
8. Cohen MS, Weber RD, Mardh PH. Genitourinary mucosal defenses. En: Holmes KK, Mardh PA, Sparling, PF et al. Sexually Transmitted Diseases .Usa, Mc Graw-Hill, 1990; 117-127
9. Nuestro trabajo
10. Perea EJ. Infecciones del aparato genital femenino: vaginitis, vaginosis y cervicitis. Enfermedades de Transmisión sexual. Barcelona, Ediciones Doyma, 1993, 81-89
11. Chen KCS, Amsel R, Eschenbach DA et al. Biochemical diagnosis of vaginitis: determination of diamines in vaginal fluid. J Infect Dis 1982; 145: 337-342
12. Klebanoff, SJ, Hillier SL, Eschenbach DA et al. Control of Microbial Flora of the Vagina by H₂O₂ - Generating Lactobacilli. J Infec Dis 1991; 164:94-100
13. Kutteh HW, Hatch KD, Blackwell RE et al. Secretory immune system of the female reproductive tract: Y. Immunoglobulin and secretory component- containing cells. Obst Gynecol 1988;71:56-60
14. Milson I, Nilsson LA, Brandberg A et al. Vaginal immunoglobulin A (IgA) levels in postmenopausal women: influence of oestriol therapy. Maturitas 1991; 13:129-135



BOTTICELLI, El nacimiento de venus

CAPITULO 6

FISIOPATOLOGIA GENERAL DE LAS INFECCIONES EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Alicia Farinati - Miguel Tilli

Muchos microorganismos pertenecientes a la flora endógena, **tienen características que comparten con los denominados patógenos.**

Las características microbianas que poseen los **patógenos típicos** y que les permiten producir síntomas de forma constante en los huéspedes susceptibles son las siguientes:

1. son exclusivamente **exógenos** (ej. *C.trachomatis*).
2. capacidad de sobrevivir mientras se desplazan.
3. factores de virulencia definidos, estables y constantes.
4. proliferación en forma menos controlada.
5. capacidad de invasión (asociada a los factores de virulencia)

Los microorganismos de la flora endógena también pueden tener factores de virulencia, a veces no suficientemente expresados, pero bajo ciertas circunstancias se transforman en patógenos reales con características similares a los patógenos exógenos (proliferación descontrolada y capacidad de invasión o daño celular).

Existen tres vías por las que los microorganismos de la flora habitual pueden producir síntomas de infección:

1- Alteración significativa del sistema inmunológico del huésped: permite el pasaje del estado de portación al de enfermedad. En los sujetos inmunodeprimidos, como pueden ser los pacientes con SIDA, *Candida albicans* (CA), por ejemplo, que es un componente secundario de la flora habitual de diversas mucosas, puede generar infección.

2- Interrupción de las interacciones ecológicas normales con otros miembros de la flora habitual. Esto es lo que sucedería en casos de VB en la que debido a la modificación cuali-cuantitativa se establecerían nuevas relaciones entre los microorganismos en detrimento de otras y que finalmente desembocan en esta patología. Los microorganismos presentes en el medio vaginal de la paciente con VB no son exclusivos del microambiente vaginal. Sin embargo, **la dominancia numérica de ciertas especies bacterianas y la disminución del número de lactobacilos clasifican este trastorno, como una alteración de la flora más que la adquisición de organismos con un especial potencial patógeno.**

3-Llegada de los microorganismos a tejidos diferentes de las superficies epiteliales que suelen colonizar. Esto podría considerarse como una heterotopia de la flora normal. Un ejemplo frecuente lo constituyen las **infecciones posquirúrgicas**, que suelen deberse a microorganismos de la flora normal que se han diseminado a los tejidos profundos mediante la intervención quirúrgica. De forma similar, la extensión ascendente de microorganismos del tracto genital inferior hacia regiones superiores en casos de **enfermedad pélvica inflamatoria** constituye un nuevo ejemplo de síntomas producidos por microorganismos normalmente benignos al alcanzar éstos una localización anatómica inadecuada. En resumen:

1. **Alteración significativa del sistema inmunológico del huésped**
(ej. Candidiasis vulvovaginal)
2. **Interrupción de las interacciones ecológicas normales con otros miembros de la flora habitual**
(ej. Vaginosis bacteriana)
3. **Cuando los integrantes de la flora habitual colonizan tejidos diferentes de la superficie epitelial que suelen colonizar**
(ej. Infecciones post quirúrgicas, Enfermedad inflamatoria pélvica)

Bacterias intracelulares *versus* células

La relación de los microorganismos con las células es un factor crítico tanto para entender el establecimiento de la flora normal, y la fisiopatología de la infección que puedan desencadenar como para la evaluación de la terapéutica antimicrobiana. El ejemplo mas importante es quizás el de las bacterias intracelulares con capacidad de persistir dentro de las células eucarióticas con o sin

multiplicación intracelular y que muchas veces son responsables de fracasos en la terapia.

Aquellos microorganismos que pueden multiplicarse únicamente dentro de las células son patógenos intracelulares obligados, mientras que los que pueden multiplicarse en sistemas libres de células son patógenos intracelulares facultativos. Los microorganismos intracelulares pueden evadir la vía lisosomal por varios mecanismos:

- * en células libres de lisosomas como los eritrocitos (*Bartonella bacilliformis*, *Anaplasma* spp)
- * asociados con la membrana celular
- * Dentro de las células fagocíticas clásicas y de las denominadas “fagocitos no profesionales” (*Rickettsia* spp., *Chlamydia* spp.,)

En este último caso hay varios mecanismos por los cuales las bacterias evaden el ataque lisosomal, ligados en parte a la habilidad microbiana:

- * por escape del fagosoma antes de la fusión con el lisosoma y multiplicación dentro del citoplasma o citosol
- * por inhibición de la fusión del fagosoma con el lisosoma y multiplicación posterior dentro del fagosoma. Esta es una característica del género *Chlamydia*
- * por escape del fagolisosoma hacia el citoplasma en el momento que se produce la fusión.
- * Por alcalinización del medio fagolisosomal.

Esta evasión del sistema lítico le permite a los microorganismos desencadenar una serie de eventos que finalmente conducen al establecimiento de la infección.

Así en el caso de *Chlamydia pneumoniae*, la que podríamos tomar como un modelo como probable partícipe en la aterogénesis, se produciría la endocitosis del cuerpo elemental dentro de las células endoteliales (además de otras células como las musculares lisas y macrófagos), su posterior transformación en cuerpo reticular dentro del fagosoma, su multiplicación como tal y el bloqueo de la fusión con el lisosoma debido posiblemente a un factor de tipo endotóxico. Estos hechos originan ciertas modificaciones en la célula invadida por *C.pneumoniae* que induciría la expresión de la E-selectina o molécula de adhesión endotelio-leucocitos y otras moléculas de adhesión intercelular, actuando a nivel de su regulación genética. Obviamente esto lleva a una alteración vascular inflamatoria incluyendo aterogénesis. Este proceso inflamatorio también afecta al proceso de relajación endotelio-dependiente inicialmente atribuido al factor denominado EDRF (“endothelium-derived relaxing factor”) y actualmente al óxido nítrico. La generación continua de óxido nítrico determina una influencia basal dilatadora inhibiendo la adhesión de plaquetas y leucocitos a las paredes vasculares, previene la agregación plaquetaria e inhibe el crecimiento de las células musculares lisas. Todos estos mecanismos son complejos pero en definitiva aquellos factores que desestabilicen el medio y la regulación del mecanismo de generación del óxido nítrico constituyen un riesgo de disfunción endotelial. Los estudios experimentales y epidemiológicos sugieren que esta disfunción endotelial después de una inflamación o infección aguda puede ser un factor transitorio de riesgo para una “enfermedad cardiovascular”. La endocitosis es un fenómeno también advertido en la patogénesis de la infección por *C. trachomatis*. Una investigación exhaustiva de las relaciones bacteria-célula y de la interacción con el medio podrán aportar datos de interés no sólo en el campo de la fisiopatología sino también en el de la terapéutica.

Hay otros microorganismos que no son intracelulares estrictos u obligados pero que tienen la habilidad de adherir y penetrar en células epiteliales. Se ha visto con ciertas especies de cocos grampositivos y bacilos gram negativos facultativos. Un ejemplo interesante lo constituye *Enterococcus faecalis* que puede adherir y posteriormente ser internalizado en las células epiteliales del tracto urinario humano y persistir dentro de las mismas, pero en las pruebas experimentales esta capacidad se manifestaba sólo si la cepa utilizada provenía de una infección urinaria. Luego fue demostrado que esa capacidad podía ser modificada si las cepas se incubaban en suero. La adhesina responsable sería poseedora de residuos de D-manosa y particularmente de D-glucosa que se expresan con dicha incubación. ¿Qué importancia puede tener esta característica durante el transcurso de una IU? Facilitar la persistencia de los microorganismos en la mucosa del árbol urinario y originar nuevos episodios de la infección.

Una vinculación bacteria-célula no bien conocida en su totalidad es la de *Ureaplasma urealyticum* y las células del tracto genital. En este caso se trataría de una adherencia-fusión de ambas membranas (bacteria y célula) y no de una verdadera internalización.

Se han mencionado dos ejemplos de intracelularidad: obligada con evasión del ciclo lítico y no obligada con posibilidad de evadir la actividad lisosomal en función del medio y aun utilizar dicha capacidad para abordar la submucosa y desencadenar un proceso inflamatorio. **En el primer caso es imprescindible el uso de antimicrobianos con capacidad de penetración intracelular. En el segundo es necesario tener en cuenta que los antimicrobianos que no tienen dicha capacidad no podrán actuar sobre las intracelulares y si sobre las que han escapado de los límites celulares.** Sin embargo ambos casos pueden dar lugar a fracasos terapéuticos Recordemos cuáles son los antimicrobianos con actividad intracelular y cuáles son los factores facilitadores de la misma:

Factores que se deben tener en cuenta para la actividad intracelular de un antimicrobiano

- *habilidad de la droga de alcanzar la membrana de la célula
- *localización subcelular de la droga comparada con la del patógeno
- *conocer si el medio intracelular inactiva o no la droga (aún incópletamente)
- *la sensibilidad del patógeno intracelular



RUBENS, La educación de María Médicis

CAPITULO 7

INFECCION E INMUNIDAD

Graciela Remondino

I. Introducción.

La enfermedad infecciosa es un evento que compromete a cada uno de nosotros, sin embargo tenemos una idea poco clara de lo que en realidad sucede en el curso de una infección. Generalmente, resulta necesario consultar más de un libro de texto a lo largo de diferentes disciplinas convencionales tales como microbiología, inmunología, patología, farmacología, epidemiología y medicina interna.

En este capítulo trataré de sintetizar conceptos esenciales de la infección y la inmunidad, de tal manera que sea accesible al abordaje de este tema aún cuando no exista un conocimiento previo de microbiología o inmunología.

- **Concepto de parásitos, infección e inmunidad.**

Un proceso de infección requiere de un organismo infeccioso, el cual a su vez mientras dure la infección será, por definición, un parásito.

La disciplina que estudia los organismos infecciosos se denomina microbiología, mientras que los mecanismos que pone en marcha el organismo que los aloja (huésped), se denominan inmunología.

La discriminación entre lo que es extraño (no propio) y lo que pertenece al huésped (propio) es el eje central de la inmunología especialmente en los mamíferos más evolucionados.

Existen múltiples interacciones entre microorganismos y huésped:

- 1- *mutualismo*, cuando la relación es conveniente para el huésped.
- 2- *comensalismo*, cuando la relación arroja un resultado neutral.
- 3- *parasitismo*, cuando es decididamente desfavorable para el huésped.

El parasitismo conlleva una ventaja implícita que presupone que el parásito esté protegido de las condiciones adversas del mundo exterior, aproveche los nutrientes del huésped y vaya cómodamente instalado hacia donde éste lo lleve, pensando solamente en cómo reproducirse. En contrapartida, el parásito pierde las oportunidades de elegir su propia comida o su propio lugar de destino, aún más en caso de muerte del huésped, el parásito corre con el mismo riesgo, situación por demás desventajosa. Partiendo de este presupuesto, podríamos argumentar que el parásito “ideal” es aquél que no expondrá a su huésped a la enfermedad y menos a morir (Ej. flora bacteriana normal del tracto intestinal). Sin embargo, la gran mayoría de los parásitos enferman al huésped (quizás por no poder adaptarse al estado de “idílica” convivencia con el huésped), convirtiéndose en motivo de preocupación para todos nosotros. Por conveniencia, cada interacción “parásito- huésped” debe ser analizada por separado, observando el "status“ del primero y la condición inmunológica del segundo. Por encima de todas las cosas, el parásito se encontrará con poderosos mecanismos **inmunológicos de defensa del huésped**, los cuales fueron diseñados para eliminarlo o al menos para mantenerlo bajo control.

Se verá más adelante que los citados mecanismos están diseñados de acuerdo a cada uno de los diferentes requerimientos: **existen aquéllos que actúan rápido pero más torpemente (inmunidad inespecífica)**, otros que **son más seguros pero que requieren más tiempo**, desarrollando una exquisita especificidad dirigida contra determinadas partículas microbianas (**inmunidad adaptativa**). También analizaremos cómo algunos parásitos, especialmente aquéllos “exitosos” desarrollan mecanismos de contraataque para evitar ser eliminados. Estos **mecanismos de evasión** son, por lo general, más inteligentes que los que en esa ocasión empleara el sistema inmune del huésped, otorgándole la “victoria” al parásito.

En otras oportunidades se podrá comprobar que los **síntomas vinculados a la infección o a la sepsis son causados por el propio sistema inmune**, más que por el parásito en sí mismo. Este es el caso de la persistencia de los síntomas vinculables a la infección o al shock séptico con hemocultivos negativizados, (parásito exitosamente erradicado), hablando a las claras del poder y la magnitud de los mecanismos de defensa, los cuales llegan a ser deletéreos para las estructuras inocentes del propio huésped. Esta paradoja pone sobre el tapete uno de los mayores interrogantes de la inmunología contemporánea. ¿Cómo se regula la actividad del sistema inmune? ¿Cómo discrimina el sistema inmune lo propio de lo que no lo es?

¿Qué sucede con aquellos individuos que sufren deficiencias puntuales en su sistema inmune? Estos pacientes no sólo son huéspedes inmunocomprometidos, sino que también constituyen un modelo “in vivo” para el aprendizaje del funcionamiento del sistema inmune.

Pongamos nuestra mirada sobre el huésped y cómo logra defenderse contra la enfermedad potencial inducida por un parásito. El huésped monta dos niveles de estrategias de defensas para mantener alejado al parásito:

a- la inmunidad innata o natural,

b- la inmunidad adaptativa, se pone en marcha en caso de que el parásito logre eludir la anterior, montando un aparato más sofisticado de células específicas para cada parásito con capacidad de memoria para almacenar detalles del mismo y listas para un futuro encuentro.

- **Inmunidad natural:**

Constituye una verdadera barrera natural, efectiva para detener la entrada de algunos parásitos. Está constituida por los sistemas respiratorio, urogenital e intestinal. Las lágrimas, la saliva y el plasma contienen poderosas enzimas bacteriolíticas y bacteriostáticas: la lisozima cliva al péptido glicano de las bacterias gram positivas y también a la quitina de los hongos. Las secreciones de las glándulas de la piel contienen sustancias anti-bacterianas muy poderosas. Si el equilibrio de este sistema se perdiera (quemaduras) el parásito se ingenia para entrar por esta puerta.

Aún así y a pesar de ello, en determinadas condiciones, algunos parásitos consiguen vencer estas barreras.

- **Enfermedad debida a la presencia de parásitos**

Si el parásito consigue enfermar al huésped comienzan a instalarse síntomas vinculados a la enfermedad infecciosa, que pueden hasta comprometer la vida del paciente.

La infección, puede depender estrictamente de la agresividad del parásito o del propio sistema inmune, ya que éste puede ser el causante de la sintomatología de la infección.

Los parásitos enferman a través de dos mecanismos principales:

a- Mecanismos citotóxicos (o de destrucción celular)

b- Liberación de toxinas

- **Infecciones citotóxicas**

Algunos virus invaden matando las células del huésped. Pueden hacerlo en el citoplasma, inhibiendo ácidos nucleicos o proteínas de síntesis, provocando lisis, o “rodeando” a la célula del huésped, aislándola de las demás células. El daño celular se reconoce por la presencia de edema, cuerpos de inclusión y células gigantes multicelulares y sincicios. Otros agentes (clamidias, rickettsia y micoplasmas) pueden inducir daño citotóxico. La célula involucrada es el macrófago (ver más adelante).

Algunos parásitos extracelulares son pequeños como para provocar daño, en cambio otros como los ascaris o los quistes hidatídicos, pueden causar problemas mecánicos, daño intestinal y pulmonar.

- **Toxinas**

Las exotoxinas bacterianas son las sustancias con mayor grado de toxicidad existente. Las vacunas contra las exotoxinas del tétanos y de la difteria son una de las más exitosas desarrolladas y han salvado a gran cantidad de personas de morir como consecuencia de su alto poder fatal.

Introducción al sistema inmune

El sistema inmune es una red compleja de órganos, células y moléculas distribuidas a través del cuerpo. Su función primordial es ocuparse de los organismos infecciosos a través de diferentes componentes: el sistema de reconocimiento, de eliminación y de comunicación.

- **Sistema de reconocimiento**

El reconocimiento está basado en discriminar lo que es propio de lo que no lo es. Un parásito se identifica necesariamente como algo no propio o extraño y deberá ser, en consecuencia eliminado.

Aquellas moléculas de reconocimiento que detectan de manera ambigua “lo no propio”, pertenecen al sistema inmune no específico. Mientras que las moléculas que identifican “lo no propio” dentro de miles de otros, forman parte del sistema inmune llamado específico. El sistema inmune **inespecífico**, es también llamado inmunidad natural siendo su célula principal el fagocito, las células natural killers (NK) y el

complemento. El sistema inmune **específico** también llamado adaptativo está representado por los linfocitos T y B. La discriminación exquisita entre “lo propio” y “lo no propio” es el ámbito del sistema inmune adaptativo. También lo es la memoria inmunológica y la especificidad.

En los vertebrados, ambos sistemas están integrados, interactuando uno con otro en diferentes niveles, empleando esencialmente un mismo set de citoquinas, para comunicarse.

- **Sistema de eliminación**

Las células fagocíticas son particularmente efectivas en la defensa contra bacterias y hongos, y en menor parte contra protozoarios y virus. Algunos fagocitos y otras células no fagocíticas son capaces de atrapar su "target" y matarlo desde afuera (**muerte extracelular**). Cuando el atrapamiento del "target" es mediado por un anticuerpo, la muerte celular se llama citotoxicidad celular anticuerpo dependiente (ADCC). En el caso de virus que infectan células, la muerte extracelular se lleva a cabo por dos tipos celulares: las "natural killers" (NK) y los linfocitos T citotóxicos (CTL). Cuando el "target" es una molécula (por ejemplo toxina bacteriana) resulta suficiente la neutralización, a través de los anticuerpos neutralizantes.

- **Sistema de comunicación**

El sistema inmune posee **moléculas solubles llamadas citoquinas**, las que de manera similar a las hormonas del sistema endócrino, pueden regular la actividad de otras células. Las citoquinas provenientes del sistema inmune controlan la división celular, la migración, la diferenciación, la síntesis de anticuerpos, etc.

- **Las citoquinas son proteínas o glicoproteínas** que pueden ser producidas por más de un tipo celular. Actúan de manera inespecífica sobre los parásitos. Se unen a receptores de superficie celular ubicados en la célula target, los cuales envían señales al núcleo. Cada citoquina posee efectos diferentes dependiendo del tipo del target celular. Otras veces dos citoquinas diferentes pueden poseer efectos idénticos. Frecuentemente poseen efectos sinérgicos, pero también pueden antagonizar unas con otras. Las citoquinas poseen inhibidores solubles que restringen sus efectos particulares y que están en el microambiente de la célula que la produce.

Las citoquinas poseen una nomenclatura compleja: los **interferones** se llaman así por interferir con la replicación viral; el **factor de necrosis tumoral (TNF)** puede producir tumores en roedores; el **factor estimulante de colonias** afecta el crecimiento de células de la médula ósea en cultivo. A esta lista se agregan nuevas citoquinas llamadas **interleuquinas (IL)**, seguidas por un número correlativo al momento de su descubrimiento (IL-1, 2, 3, etc.). Sus efectos son muy amplios (ver más adelante).

II- Inmunidad natural

Comprende todos aquellos mecanismos que tratan con la infección y que cambian muy poco con la edad y con la experiencia. Es patrimonio de muchas especies de invertebrados. En los vertebrados existen tres tipos de células (fagocitos, células NK y mastocitos) y tres tipos de moléculas (complemento interferones y proteínas de fase aguda). Todas ellas actúan en la respuesta inflamatoria y en la inmunidad contra bacterias, hongos o virus.

- **Células fagocíticas**

Existen muchos tipos de células con capacidad de fagocitar. **Los fagocitos “profesionales” son los macrófagos y los polimorfos nucleares.** Ambos comparten muchas funciones pero se ponen en marcha en diferentes situaciones. Los polimorfos nucleares poseen vida corta, y su función es la fagocitosis y la muerte de bacterias y hongos. El macrófago es el fagocito principal de los tejidos. Tiene vida larga (meses o años), siendo su función la fagocitosis de moléculas y células dañadas y la de células extrañas (microbios, etc.) El fagocito principal del hígado se denomina célula de Kupffer, el del glomérulo renal, célula mesangial y el fagocito del cerebro, microglia.

En ocasiones, los fagocitos actúan como células presentadoras de antígeno (CPA) a las células B y T. Las CPA adoptan diferentes nombres de acuerdo al tejido en el cual residan. Es así que, las células de Langerhans son la CPA de la piel, mientras que las células dendríticas son las CPA del tejido linfóide, etc.

Muerte intracelular

Una vez dentro del fagocito los parásitos son eliminados rápidamente. Para ello, poseen un amplio repertorio de moléculas tóxicas: algunas derivadas del oxígeno atmosférico (“muerte oxidativa”) y otras independientes del oxígeno, que cumplen su función en zonas donde no hay oxígeno (tejidos profundos).

En la tabla 1 se resumen algunos de las moléculas no-oxidativas, sus fuentes celulares y su actividad lítica

Tabla 1. -Células del sistema inmune que contienen moléculas tóxicas para los parásitos.

Fuente celular	Molécula	Actividad dirigida contra
PMN		
gránulos primarios	Lisozima Mieloperoxidasa	Bacterias Gram + bacterias, Hongos
gránulos secundarios	Defensinas, BPI*,	Bacterias, hongos
Lactoferrina		
Macrófago	Lisozima, oxido nítrico arginasa	Protozoarios intracelulares
Eosinófilo	Proteínas catiónicas proteína básica mayor peroxidasa	Gusanos
"Natural killer" (NK)	Perforinas	Células infectadas con virus

PBI*: Bacterial Permeability Increasing Factor

- **Células "Natural Killers"**

Son células capacitadas para destruir células infectadas por virus. Pertenecen al sistema inmune natural ya que actúan rápidamente y sin especificidad, ni restricción genética dependiente del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las células NK lisan su célula target de una manera muy similar a la de los linfocitos T citotóxicos. Las células NK junto con el interferón permiten la recuperación de las infecciones virales.

- **Mastocitos**

Son similares a los basófilos de la circulación, pero están localizados en la piel alrededor de los vasos y en el intestino. Intervienen en la respuesta aguda inflamatoria. Su función es liberar el contenido de sus gránulos (histamina leucotrienos, y otras moléculas vasodilatadoras). Su degranulación se puede realizar por daño celular directo o a través de un anticuerpo (IgE), involucrado en los mecanismos de alergia.

- **Complemento**

Es un sistema de proteínas que se activan unas a otras en cascada, de manera similar a lo que sucede con el sistema de coagulación. El complemento incluye inhibidores que impiden que el sistema se escape de control. Posee dos caminos: la vía clásica y la vía alternativa. La proteína sérica C3 es un componente central que puede ser activado por dos vías diferentes. Las deficiencias congénitas de dicho componente permitieron conocer su real función inmunológica involucrada con las infecciones bacterianas y micóticas.

- **Interferón**

Se trata de una citoquina que además posee una importancia vital como agente antiviral. Existen tres tipos de interferones: alfa y beta, muy similares entre sí y la gamma, capaz de mejorar la actividad fagocítica y de las células NK. Los tres interferones junto con las células NK son responsables de la resolución de muchas de las infecciones virales y también de muchos de los síntomas vinculables a ellas (fiebre, dolor muscular, decaimiento, etc.).

- **Proteínas de fase aguda**

Son un conjunto de proteínas sintetizadas en su mayor parte en el hígado, estimuladas por las citoquinas durante los traumatismos y las infecciones, útiles para remover material intracelular liberado durante el daño tisular. La proteína C reactiva se une a ciertas bacterias, promoviendo la fagocitosis y activando el complemento. Un aumento en los niveles de proteína C reactiva en la sangre puede estar asociado a enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea.

¿Cómo pueden los parásitos evadir la inmunidad natural? Un parásito que desea sobrevivir a los mecanismos de defensa de la inmunidad natural debe poner en marcha algunos de los siguientes canismos: **evasión da la fagocitosis, de la muerte celular y del complemento.**

- **Evasión de la fagocitosis**

Los parásitos tienen dos estrategias principales para evadir la fagocitosis:

- 1- secreción de toxinas capaces de matar al fagocito
- 2- adquisición de una cápsula, generalmente polisacárida, que cubra las estructuras de la pared celular

que el fagocito podría reconocer.

Los estafilococos y estreptococos causan necrosis celular a través de sus respectivas toxinas. Las bacterias capsuladas son mucho más virulentas que sus similares no capsuladas.

- **Evasión de la muerte celular**

Algunos parásitos permiten su fagocitosis pero resisten los procesos de muerte, sobreviviendo pacíficamente dentro de los macrófagos, durante meses o años. Se establecen así las infecciones crónicas. El bacilo de la tuberculosis (TBC) y otros parásitos intracelulares constituyen un ejemplo clásico de este mecanismo de evasión.

- **Evasión del sistema complemento**

Las cápsulas de los parásitos pueden producir no solo la evasión de la fagocitosis sino también impedir la activación de la vía alternativa del complemento. Existen otras estrategias de evasión del complemento a través del ataque directo a las propias moléculas por clivaje o unión competitiva.

- **Interferencias con citoquinas**

Los parásitos también han encontrado la manera de interferir con la importante función que las citoquinas desarrollan en la inmunidad natural y adaptativa.

Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr posee un gen que codifica para una molécula muy similar a la IL-10, fundamentalmente inhibidora de la producción de citoquinas proinflamatorias. Los receptores solubles de las citoquinas son también potentes inhibidores de las mismas. No sería sorprendente pensar que algunos parásitos sean capaces de sintetizarlos para lograr la evasión de los mecanismos de inflamación.

- **La inmunidad natural como causante de enfermedad.**

De manera clásica, pensamos que la enfermedad es producida por los parásitos, y que el sistema inmune nos defiende de enfermarnos. Sin embargo, **la enfermedad puede ser producida por el propio sistema inmune**. Este concepto que resultó desafiante durante un tiempo, en la actualidad es aceptado: los mecanismos involucrados en la inmunidad natural (inflamación) pueden conducir a la enfermedad.

Tanto las células fagocíticas como el sistema complemento poseen una enorme capacidad de dañar células. De manera usual, estos sistemas se activan en presencia de material antigénico "no propio". Pero en oportunidades, las endotoxinas, lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gram-negativas, pueden inducir la secreción de citoquinas por los macrófagos, afectar al sistema vascular, provocando caída de la presión arterial (shock endotóxico).

De la misma manera bacterias gramnegativas o positivas pueden, a través de la septicemia, llegar al shock séptico. La comprensión de que las endotoxinas pueden llevar a estos estados a través de la activación de la inmunidad natural alentó la posibilidad de utilizar terapéuticamente los anticuerpos monoclonales anti-endotoxina o anti-"Tumor Necrosis Factor" (TNF) especialmente en aquellos casos de infecciones en las cuales se documenta un peligroso exceso de producción de TNF. Durante la septicemia estafilocócica se produce una peligrosa molécula (TSST-1), inductora del Síndrome de Shock Tóxico (TSS). Existe consenso en la actualidad que se podría inhibir las complicaciones de un amplio rango de enfermedades, inhibiendo la cascada inflamatoria de las citoquinas.

Las endotoxinas también pueden activar la vía alternativa del complemento, con el consecuente desarrollo de un proceso inflamatorio, capaz de dañar vasos sanguíneos, atraer PMNs e inducir, con la excesiva síntesis de TNF, la acumulación de líquido en el alvéolo pulmonar, una severa condición conocida como síndrome de distress respiratorio (ARDS). La activación de la cascada de la coagulación como consecuencia de la endotoxina, puede conducir a la coagulación intravascular diseminada (CID) y a la activación excesiva de la vía fibrinolítica,

En el otro polo del espectro de la respuesta inmune, algunas personas son capaces de experimentar severos síntomas de quebrantamiento y fiebre, ante la entrada de pequeñas dosis de endotoxinas (provenientes de la inyección de salmonella typhi o de la vacunación con toxoide diftérico). Estos síntomas serían vinculables al INF y/o a la IL-1, capaz ésta última de inducir por sí misma síndrome febril.

III- Inmunidad adaptativa

Se la denomina así porque puede acomodar a medida su propio sistema de reconocimiento molecular,

“adaptándolo” de manera flexible a los parásitos que encuentre en el camino. Este sistema de defensas, altamente sofisticado, posee dos virtudes: especificidad y memoria. De manera similar a lo que sucede con el SNC, el sistema inmune adaptativo, posee una red de hormonas que le facilita la comunicación y el “diálogo celular”, el cual se realiza a través de moléculas solubles (las citoquinas) y a través de receptores ubicados estratégicamente en la superficie celular.

• **El linfocito**

El sistema inmune adaptativo agrega al natural, básicamente un solo elemento: **el linfocito, el cual se distingue por poseer memoria, especificidad y por su capacidad de recircular a través de todo el cuerpo, hasta encontrar las moléculas extrañas (antígeno).**

Los linfocitos son individualmente específicos para los antígenos que han reconocido previamente. El reconocimiento se realiza a través de receptores específicos para el antígeno. Cuando ellos reconocen “su” antígeno, responden con proliferación y switch hacia una función particular (ej. síntesis de anticuerpos, síntesis de citoquinas). Una vez que han reconocido al antígeno, algunas células permanecen por años como células memoria.

Existen dos tipos de linfocitos: los B (originados en la bursa de Fabricio en las aves y en la médula ósea, en los vertebrados) y la T (originados en el timo), también conocidos como células B y T, respectivamente.

Las células B se encargan de la vigilancia en los espacios extracelulares (sangre, líquidos tisulares, etc.), en tanto que las células T se ocupan de resguardar los espacios intracelulares. Ambas células interactúan unas con otras y con el sistema inmune natural. De tal manera que cuando los linfocitos están cumpliendo con los pasos vinculados con el reconocimiento del parásito (reconocimiento antigénico), las células fagocíticas, el complemento, etc. están ya siendo responsables de la eliminación del material extraño al organismo.

Las células B se diferencian en algo más que en su origen. La tabla 2 resume las diferencias entre los linfocitos T y B.

Tabla 2.- Diferencias entre células B y T

	Células B	Células T
origen	médula ósea (hígado fetal)	timo, células "stem" de la médula ósea
moléculas de reconocimiento	receptor B (BCR) inmunoglobulina	receptor T (TCR)
producto de secreción	anticuerpo	citoquina
mecanismos de eliminación del blanco	vía anticuerpo, fagocitosis, lisis	unas citotóxicas, otras activan fagocitos
acción efectiva contra	infección extracelular	intracelular

• **El sistema linfoide**

El sistema linfático no posee un órgano propio, sino que está constituido por una masa de linfocitos que pueden estar circulando en los vasos sanguíneos, ocupando órganos sólidos (ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, adenoides, placas de Peyer, etc.) Los órganos linfáticos se clasifican en primarios y secundarios. Los primarios son aquellos órganos donde los linfocitos se originan, mientras que los secundarios corresponden a los sitios donde los linfocitos desarrollan su función de reconocimiento y repuesta al material extraño. De allí que éstos estén situados en posiciones estratégicas donde los agentes infecciosos están obligados a pasar. Los órganos linfáticos primarios son vitales para el desarrollo de la correspondiente población linfocitaria que originarán. Tanto es así que en las alteraciones genéticas llamadas inmunodeficiencias primarias, que cursan con agenesia de uno de estos órganos, la correspondiente población de linfocitos estará faltante o poco desarrollada. (ej.: ausencia tímica congénita o enfermedad de Di George, sin linfocitos T).

Las células B ó T se concentran en diferentes lugares del organismo, dependiendo de la CPA residente en el órgano. Diferentes células presentan antígenos a los linfocitos. El flujo de ellos se ordena de tal manera que cada tipo de linfocitos encuentre la CPA correcta con la cual necesita interactuar.

- **Moléculas de reconocimiento**

Las moléculas de superficie de las células B y T son diferentes (BCR, TCR, respectivamente). Sin embargo ambas se originan por la combinación de genes especiales, de tal manera que cada linfocito porta una combinación diferente, y como resultado de ello reconoce un diferente y particular antígeno. En la jerga inmunológica, decimos que cada linfocito desarrolla, de esta manera una especificidad particular.

- **Selección clonal**

Cada linfocito reconocerá selectivamente un particular antígeno y gracias a la señal de algunas citoquinas, responderá proliferando hacia una población de linfocitos con especificidad idéntica. Esta población se denominará “clon”, mientras que la selección de un linfocito a responder, sumada a la expansión hacia un clon, se denomina “selección clonal”. Algunas células de ese clon se diferenciarán y realizarán una función determinada, mientras que otras se quedarán como células “memoria”. Cualquier respuesta subsiguiente (respuesta secundaria) hacia el mismo antígeno comenzará con un número grande de linfocitos con la especificidad correcta. Ello permitirá que la respuesta secundaria sea operativamente más rápida y enérgica.

- **Células B**

Constituyen la fuente de anticuerpos del organismo. Cuando un linfocito es estimulado por el antígeno correcto cambia su aspecto, agrandándose y transformándose en una célula plasmática, con un citoplasma lleno de retículo endoplásmico rugoso. El mismo BCR de la célula B será la inmunoglobulina que el plasmocito secretará, más tarde, cuando sea estimulado. La inmunoglobulina sintetizada se unirá al antígeno estimulante y facilitará su eliminación. Los anticuerpos poseerán diferente afinidad por “su” antígeno (alta o baja). La diversidad del repertorio de anticuerpos es tan grande que abarca todas las posibilidades del espectro antigénico conocido.

- **Anticuerpos**

Son inmunoglobulinas que corren predominantemente en la región gamma del proteinograma electroforético, aunque pueden hacerlo también en la región alfa₂ y beta.

Están compuestos por cuatro cadenas: dos largas o pesadas y dos cortas o livianas. Las dos cadenas pesadas y ambas livianas son idénticas entre sí. Cada cadena está codificada por genes que se rearreglaron. El resultado de ello es una molécula con la porción variable (V) y con la región constante (C). La región constante no es igual en todas las inmunoglobulinas. Cada individuo puede usar 9 diferentes genes C, siendo que una célula B puede usar cualquiera de ellos, en una determinada respuesta. Cada uno de ellos media un efecto biológico diferente: activación de la inmunidad natural (células fagocíticas o complemento). Las inmunoglobulinas se unen a “su” antígeno correspondiente a través de la porción variable, en un extremo, y lo eliminará por el otro extremo a través del sistema inmune natural.

- **Clases y subclases de inmunoglobulinas**

Todo los anticuerpos que usen una particular región constante, de la cadena pesada, pertenecerán a una misma clase de inmunoglobulinas.

Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, que difieren considerablemente en sus efectos biológicos. La IgG es la más útil y abundante. Constituye el 75% de las inmunoglobulinas séricas, siendo activa en suero y tejidos, puede activar al complemento y la fagocitosis, puede cruzar la placenta, transfiriéndole al feto y al recién nacido un nivel protector de anticuerpos maternos contra las infecciones más comunes. Su vida media es de 3 ó 4 semanas, de tal manera que a los 6 meses el bebé estará sin rastros de esa inmunidad transferida por la madre, y deberá fabricar su propia IgM, la cual se constituirá en el primer anticuerpo del bebé, capaz de activar el complemento y dado su gran tamaño (10.000 daltons) y sus diez sitios antigénicos es capaz de aglutinar e inmovilizar gran cantidad de microbios. No puede atravesar la placenta o salirse de la circulación. Su forma monomérica sirve como molécula receptor de la célula B, luego de hacer el switch a la producción de IgG, será reemplazada por la IgG. La IgA está adaptada a trabajar en las superficies mucosas y presente un componente adicional (pieza secretoria) que la protege de la proteólisis. La IgE está presente sólo en pequeñas cantidades, y aumenta en los pacientes alérgicos, pero es muy útil al montar respuestas inflamatorias. Se cree que su única función contra gusanos y helmintos. La IgD actúa como receptor de la célula B, estando en muy baja concentración en el suero.

Existen dos tipos de cadenas livianas: kappa y lambda. Un determinado anticuerpo poseerá una sola de ellas. Por lo tanto el sitio de unión para el antígeno, en el extremo de la Y (esquema de las

inmunoglobulinas) estará formado por porciones de cadenas pesadas y dos posibilidades de cadenas livianas (fig. 1), duplicando así las posibilidades de especificidades de anticuerpos posibles de unirse a un determinado antígeno.

• **Sitio de unión del antígeno y determinante antigénico**

Sólo una pequeña porción del dominio variable está comprometido en el sitio de unión del antígeno (son seis de 15 a 20 aminoácidos) que representan sólo seis de las regiones hipervariables: tres para las cadenas livianas y tres para las cadenas pesadas, codificadas, a su vez, por aquellas regiones del gen V que poseen la secuenciación de la hipervariabilidad. Estas seis regiones forman tridimensionalmente una cavidad o fosita de 700 Å de tamaño suficiente para que entren 15 a 20 aminoácidos de una proteína o seis residuos de un polisacárido. Por lo tanto el anticuerpo reconoce de una manera tridimensional sólo una pequeña porción de una bacteria o un virus: su molécula de superficie. De tal manera que un virus será reconocido por una gran cantidad de anticuerpos, pero éstos reconocerán sólo una pequeña porción del antígeno: **el determinante antigénico o epítipo.**

• **Acción de los anticuerpos**

Los efectos más importantes de los anticuerpos son favorecer la fagocitosis y activar al complemento. Anticuerpo + complemento + fagocitosis frecuentemente operan juntos, especialmente en la defensa contra bacterias. La deficiencia de uno de ellos, producirá el mismo efecto clínico: incidencia aumentada de infecciones bacterianas. La inmunidad natural es insuficiente para controlar muchas infecciones. Recién cuando se haya formado suficiente cantidad de anticuerpo (la IgG tarda una semana en sintetizarse), podrá hacerlo. Otras veces el anticuerpo opera solo, bloqueando la entrada de una toxina o un virus dentro de la célula.

• **Células T y CMH**

Las células T, cuando se activan en presencia del antígeno, se agrandan y sintetizan citoquinas o moléculas tóxicas que tendrán efecto sobre otras células. Las células T no actúan directamente sobre los antígenos. El efecto de las citoquinas es generalmente corto y será recibido por una célula (target). Existe una amplia gama de efectos vinculables a las citoquinas que varía desde la estimulación hasta la muerte del target celular. Esta muerte se produce por cambios intracelulares que la célula T genera, y lo hace través de unas pequeñas moléculas receptoras pertenecientes al CMH, que son generadas por los agentes extraños al organismo. La célula T en sí misma, no posee especificidad para el antígeno, aunque dicha especificidad aparece cuando la célula T reconoce al antígeno junto a la molécula del CMH.

• **Reconocimiento T**

La célula T reconoce a su antígeno a través de su TCR, pero sólo si éste se une a las moléculas CMH. Las moléculas CMH solamente se encuentran en las superficies de las células. A su vez las células T actúan sobre las superficies celulares, ya que los productos que ellas sintetizan no afectan a los microbios de manera directa. Una célula T puede reconocer una única combinación de péptido microbiano (proveniente del interior de la CPA) + CMH = complejo péptido-CMH. La célula T sólo reconoce al péptido unido al CMH correcto (“restricción” del CMH al reconocimiento T).

Existen dos tipos de células T: citotóxicas (TC) y helpers (TH), las cuales cumplen diferentes funciones. La tabla 3 esquematiza estas diferencias:

Tabla 3.- Células T

Célula T	Marcador	Producto	Célula afectada	Efecto principal
Citotóxicas (TC)	CD8	Perforinas Granzimas	cualquier célula nucleada	Muerte de virus
Helpers: TH1	CD4	Citoquinas (IFN gamma)	macrófagos	activación
TH2	CD4	Citoquinas (IL 4, 5, 6)	células B	proliferación, síntesis de anticuerpo

• **Moléculas del CMH**

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad es el nombre que se le dio a una región genética que condiciona el éxito o el rechazo de los transplantes. Si dos individuos poseen las mismas moléculas del CMH, como sucede con los gemelos idénticos, no rechazarán entre sí un transplante de órganos. Si difieren, como es el caso de las personas no vinculadas, tendrán cierto grado de rechazo. Este sistema tan

polimórfico aseguraría que cada individuo responda de una manera diferente, en cuanto a calidad de respuesta, a las infecciones. Los genetistas vinculados al estudio de la evolución de las especies especulan que el CMH y el TCR se desarrollan juntos, en los vertebrados, como un par de moléculas involucradas en la adhesión celular.

Las moléculas del CMH se denominan **HLA (Human Leucocyte Antigen)**. Existen dos tipos de HLA: **clase I y clase II**, con diferencias estructurales entre ellas y funcionales: Hay tres tipos de moléculas clase I (A, B y C) y tres de clase II (DP, DQ, y DR). Se heredan codominantemente (mitad de cada padre), por lo que poseeremos dos set seis moléculas de cada uno. Las clase I se encuentran en la superficie de todas las células nucleadas, mientras que las clase II en algunas de ellas.

Durante la infección se tratará de seleccionar la mejor célula T para responder a un complejo HLA-péptido.

- **TCR**

Se parece a una molécula de anticuerpo, ya que está ubicado en la superficie de la célula T, de manera similar a lo que lo hace la molécula de anticuerpo (BCR) en la célula B, sólo que ésta no se secreta en la circulación. Se vincula en parte con el CMH y por otra con el péptido asociado a él en el complejo.

- **Subpoblaciones T**

Se refiere a células T que poseen diferentes funciones. Las principales son las T citotóxicas (TC) y las T helpers (TH). Las CTC matan células que portan en su interior, mientras que las TH se encargan del switch de anticuerpos de las B o aumentan su función (colaboración B). Poseen diferentes receptores celulares que les garantiza que su función se aplique con el "target" correcto. Uno de ellos es el CD4 que se encuentra en la superficie de las TH que reconocen los al MHC clase II de células B y macrófagos. La otra es la CD8, ubicada en la superficie de CT, y que reconoce al CMH clase I de todas las células nucleadas.

- **Superantígenos**

Constituyen una excepción a lo planteado en la "restricción" del CMH a la respuesta T explicada antes. Algunos antígenos (especialmente las enterotoxinas del stafilococo) son capaces de estimular un número considerable de células T requiriendo moléculas de clase II, pero de cualquier tipo. Estos "superantígenos" se unen al CMH y al receptor T por fuera del sitio del usual sitio de unión del péptido. La estimulación de tantas células T al mismo tiempo contribuiría con la toxicidad asociada a estos superantígenos (SST).

- **Respuesta primaria y secundaria de anticuerpos**

La respuesta de anticuerpos ilustra perfectamente los principios básicos de la inmunidad adaptativa. Con un ejemplo consideraremos la historia de un individuo normal frente al streptococo pneumoniae, sin que medie el efecto de los antibióticos.

En la época del nacimiento de este individuo, su madre había contraído neumonía, por lo tanto el bebé adquirió por transferencia a través de la placenta los anticuerpos específicos para la neumonía, motivo por el cual está protegido contra esa infección. Después de los seis meses estos anticuerpos maternos se han ido, y el bebé es susceptible a la infección streptocócica. Si la infección se desarrollara en él, el paciente se comportaría como un enfermo severo durante una semana, tiempo en que los fagocitos y el complemento se pueden hacer cargo y controlar el desarrollo de este germen. Para ese momento la producción de anticuerpo ha comenzado y después de una semana habrá niveles adecuados de IgG en la sangre capaces de opsonizar toda la bacteria y en pocas horas el bebé se encontrará fuera de peligro.

Este ejemplo ilustra la secuencia de la respuesta primaria de anticuerpos. Una segunda infección por la misma cepa de streptococo involucrará una respuesta secundaria de anticuerpos, la cual es más rápida y efectiva, garantizando al huésped que se recuperará de esa infección. También ilustra la memoria de los anticuerpos (sistema adaptativo en general.) Si la infección hubiese sido por otra cepa de streptococos se requerirá la producción de otro set de anticuerpos, ya que a la condición de alta especificidad para el antígeno de los anticuerpos.

Hoy por existen las vacunas contra las enfermedades. La vacuna "ideal" es la que contempla suficientes antígenos bacterianos que contemplen todas las cepas. Los pacientes deficientes para la producción de anticuerpos (inmunodeficiencias humorales congénitas, neonatos) serán altamente susceptibles a la infección con estos gérmenes. En ese caso será recomendable la infusión intravenosa mensual de inmunoglobulinas de pool de gran cantidad de individuos normales, en la idea que en ellas estará contemplado el anticuerpo que lo proteja y a su vez que lo estará en niveles normales. Para corroborar

este concepto es aconsejable consultar en el folleto adjunto a estos preparados, el nivel de anticuerpos protectores de cada lote de inmunoglobulinas endovenosas.

En la producción de una respuesta típica de anticuerpos deben suceder tres eventos primordiales:

- 1- activación de las células B por el antígeno
- 2- presentación del antígeno a la célula T y su posterior activación.
- 3- colaboración de las TH hacia las células B para proliferar y sintetizar anticuerpos.

Activación de las células B

Las células B se activan de diferentes maneras: por mitógenos que al inducir mitosis en las células inducen la secreción de anticuerpos o por proteínas antigénicas que necesitan ser presentadas a las células B por células presentadoras de antígenos que se encuentran fundamentalmente en los órganos linfoides. Estas células B necesitan también la colaboración de las células T, motivo por el cual se las llama "T dependientes".

Independientemente de la ruta de activación las células B necesitan proliferar hacia una población capaz de sintetizar suficiente cantidad de anticuerpos para montar una respuesta satisfactoria. Si la proliferación B responde a un solo tipo de antígeno se denominará "clonal", mientras que si lo es policlonal, una gran parte del anticuerpo sintetizado no responderá con el antígeno sintetizado.

Presentación del antígeno a las células T

Los antígenos que las células T reconocen son pequeños péptidos unidos al CMH (complejo péptido-CMH). Algo similar sucede cuando las células T se activan: necesitan de una célula presentadora, la cual debe expresar la molécula del CMH adecuada asociada al péptido proveniente del interior de la CPA. Las CPA son de tres tipos: células B, macrófagos y células dendríticas (en las regiones B dependientes de los órganos linfoides). Las células dendríticas son relevantes en las respuestas primarias, cuando hay pocas células B de la especificidad adecuada disponibles. En las respuestas secundarias, las células B ejercen un rol fundamental como presentadoras de antígenos.

Luego de la activación el complejo "antígeno + Ig de superficie" es procesado (digerido por enzimas) y transformado en un péptido es llevado a la superficie celular junto con la recientemente sintetizada molécula de clase II. Cualquier célula T que porte el marcador CD4 (CT CD4+) reconocerá al complejo péptido-CMH y se activará y luego proliferará hacia un clon de TH capaces de colaborar con cualquier célula B que porte el mismo complejo péptido-CMH en su superficie. De hecho, reaccionan con otra parte del mismo antígeno, y como consecuencia de ello resulta un proceso integrado donde sólo aquella célula B de la especificidad adecuada recibe ayuda de la célula T. En la práctica, el TH tienden a especializarse en colaborar con los macrófagos (TH1) o las células B (TH2).

• Activación de células T

Requiere varias señales, de las cuales la más importante es el reconocimiento del complejo péptido-CMH por el TCR. Sin embargo existen interacciones con las moléculas de adhesión (moléculas accesorias). Cuando se activa la célula T comienza a sintetizar citoquinas, especialmente IL2 y receptor para IL2. Como resultado de ello, la célula se estimula a ella misma a crecer como un clon y producir otras citoquinas necesarias para activar células B o macrófagos. De esta manera, estas moléculas inespecíficas se sintetizan para actuar sólo con la célula adecuada, pero en contacto íntimo con sus receptores y moléculas de adhesión.

• Colaboración T

Las CT colaboran con las B en proliferar y diferenciarse a células plasmáticas secretantes de anticuerpos. Nuevamente, este paso está conducido por citoquinas T (IL-2, 4, 5 y 6). Algunas intervienen en la proliferación, otras en la diferenciación, otras en el switch de clase de anticuerpos y en la generación de células memoria.

• Respuestas mediadas por células

Se denomina así a las respuestas inmunes que no involucran a las células B, ni a los anticuerpos. Involucra la activación de los macrófagos por parte de las células T helpers (TH) y por otro lado, la respuesta citotóxica.

• Activación de los macrófagos por parte de las células T

El macrófago, de manera similar a lo que lo hace la célula B (CB), procesa el antígeno en el interior de la célula, y lo coloca en la superficie celular junto con las moléculas de clase II. Sin embargo, a diferencia de la CB, éste no puede estimularse para producir anticuerpos, sino que se activa para matar o para controlar

el microbio intracelular del cual derivan los péptidos. Necesita una colaboración T (TH1) que consiste en varias citoquinas, de entre ellas la más importante es IFN- gamma. Sin él los microbios sobrevivirían en el interior de los macrófagos. Un ejemplo de ello lo es la leishmania “in vitro”.

Los macrófagos no son capaces de detener el crecimiento de este parásito, pero unas gotas de INF-gamma serán suficientes para que el macrófago venza por sobre la leishmania. Los pacientes con deficiencias en la respuesta inmune celular sufrirán de leishmaniasis más severas que aquellos que no lo son. Algo igual sucede con la TBC, lepra, toxoplasmosis y otras infecciones intracelulares. Otro ejemplo lo constituye la explosión de TBC en los pacientes con infecciones por HIV. La vacuna BCG puede desarrollar una infección desarrollada tanto en los pacientes con SIDA como en otros deficientes de la inmunidad celular. El macrófago será estimulado a matar el microbio intracelular, siempre que este preparado con la maquinaria necesaria para matar. Los macrófagos están “armados” con los dos mecanismos de muerte celular (oxidativo y no-oxidativo). Sin embargo algunos parásitos pueden resistir, dependiendo de la situación epidemiológica del parásito y de huésped (personas cercanas a un paciente con cavernas de TBC, desnutrición, drogas inmunosupresoras, diabetes, etc.).

- **Granulomas/ inflamación crónica**

El macrófago puede controlar la infección a veces matando al parásito, y otras veces construyendo una masa sólida de macrófagos cargada de microbios y presencia de tejido fibroso conocidos como granulomas. Muchos granulomas están causados por agentes microbianos (TBC, sífilis, y ahora schistosomiasis), mientras que otros se forman por sustancias indigeribles por el macrófago (asbesto, metales, carbón, sílice). Los granulomas pueden ser a veces beneficios para el huésped pero otras veces peligroso.

- **Activación de otras células a través de las células T**

Al igual que los macrófagos, otras células pueden beneficiarse con las citoquinas T (eosinófilos, PMNs, células NK, células hematopoyéticas de la médula ósea). Ello demuestra la importancia que tienen las células TH al regular la función de otras células consideradas “ramas” del sistema inmune.

- **Citotoxicidad T**

Los virus difieren de las bacterias y de otros microorganismos en que infectan, replican dentro de cualquier tipo de células. Una célula hepática infectada por el virus de la hepatitis B, no podría matar el virus, aún cuando fuera ayudada, ya que las células hepáticas carecen de los mecanismos de muerte viral. Ello se modifica si las células lindantes a las hepáticas sintetizan interferón o si la célula hepática es liquidada junto con el virus, por medio de las células T citotóxicas (CTL) especializadas para este fin. Las CTL reconocen péptidos virales + CMH clase I, destruyendo todas aquellas células que porten en su superficie este tipo de señal. Esta citotoxicidad T es posible gracias a que todas las células nucleadas poseen moléculas CMH clase I, y además porque las CTL poseen moléculas CD8, las cuales reconocen alas moléculas CMH clase I.

La muerte a través de las CTL requiere un contacto íntimo entre las CTL y su "target". A través de ello las CTL insertan “perforinas“ dentro de la membrana las cuales actúan como el componente C5-9 del complemento (complejo de ataque a la membrana-CAM), haciendo un agujero en la membrana de la célula target. Se suma a ello la acción de enzimas tóxicas contenidas en los gránulos de las CTL. Recordemos que las células NK usan este mismo mecanismo, pero a través de un sistema de reconocimiento completamente diferente.

Se cree que la CTL actúa también contra el bacilo de la lepra que infecta las células de Schwann de los nervios periféricos. La citotoxicidad en este caso podría ser contraproducente ya que podría liberar bacterias de la lepra aún vivas.

Las CTL también están involucradas en el rechazo de los transplantes de órganos.

- **Cómo evaden los parásitos la inmunidad adaptativa**

Cada parásito posee su propio mecanismo para evadir el reconocimiento por las células T y B. Para ello apelan a tres mecanismos principales: 1-**Se ocultan de los linfocitos**; 2- **Cambian sus marcadores de superficie**; 3- **Suprimen a los linfocitos (inmunosupresión)**.

- 1- **¿Cómo se ocultan de los linfocitos?**

Cualquier interferencia entre el antígeno de superficie de un parásito y las células capaces de reconocerlo (células B ó T) será capaz de disminuir las chances de inducir una respuesta inmune o de estimular una respuesta de memoria. Los elementos que pueden realizar esta interferencia son de tres tipos:

a) habitat intracelular/ inhibición la función de las moléculas CMH. Los parásitos intracelulares están salvaguardados del reconocimiento de las células B, pero son “vistos” por las células T a través de las moléculas CMH. Algunos virus (adenovirus) evaden el reconocimiento T inhibiendo las moléculas CMH.

b) formación de quistes (por parte del huésped) en respuesta a la acción del parásito. Los quistes se producen inicialmente como consecuencia de algunas infecciones parasitarias. Posteriormente el huésped genera una respuesta inflamatoria local con fibrosis y, a veces, calcificación. El quiste hidatídico puede alcanzar un gran tamaño y alojar millones de formas infectantes. Mientras el parásito logra evadir, se induce una poderosa respuesta humoral de clase IgE, que no alcanza al parásito cuando éste está protegido por el quiste

C) captura (por parte del parásito) de moléculas antigénicas del huésped/ mimetismo molecular. Es otra estrategia de algunos parásitos (ej. Schistosoma): logran cubrirse de antígenos del huésped (glicolípidos de grupo sanguíneo, moléculas MCH, inmunoglobulinas, etc.) y como resultado de ello, se “disfrazan”, apareciendo como el huésped (“propios”). Otras veces, el huésped y el parásito comparten moléculas antigénicamente similares (miocardio/ antígeno de la pared del estreptococo). El germen puede así evadir los mecanismos inmunes, desarrollando respuestas de autoinmunidad (miocardiopatía post-estreptocócica). Asimismo, se cree que algunos virus han adquirido de “sus” huéspedes, la capacidad de sintetizar moléculas (símil citoquinas y receptores de citoquinas), como un intento de manipular el sistema inmune para sus propios propósitos.

2- ¿Cómo cambian sus marcadores de superficie?

Esta es la estrategia más utilizada: muchos parásitos pueden cambiar los antígenos de superficie, asegurándose que el huésped monte constantemente respuestas inmunes primarias, menos efectivas, en lugar de potentes respuestas secundarias mediadas por linfocitos B ó T (ej. virus de la influenza, VIH, malaria, brucela, etc.) lo que interfiere, a su vez con el desarrollo de vacunas. Este mecanismo de evasión también es llamado “diversidad antigénica” o “polimorfismo”.

3- ¿Cómo inmunosuprimen los parásitos?

Los parásitos suelen, mientras infectan al huésped, inducir severas inmunodepresiones: la progresiva destrucción de las células T CD4+ inhabilita al huésped a eliminar parásitos intracelulares (VIH). Este fenómeno es habitual durante las infecciones por herpes virus, paperas, malaria. Ciertos virus (Epstein-Barr) inducen inmunodepresión a través del mimetismo de moléculas, como la IL-10, la cual es altamente depresora de la inmunidad adaptativa. Otra forma de inducir una inmunodepresión, en este caso solapada, es a través de la activación de gran número de linfocitos (activación policlonal), muchos de los cuales no tendrán la especificidad apropiada para atacar al virus que los originó (ej. virus Epstein Barr).

• Mecanismos de enfermedad o daño tisular, debidas a la inmunidad adaptativa.

Los linfocitos responden amplificando unas pocas células específicas en grandes clones con un potencial enorme para destruir un "target" extraño (“no propio”). Esta definición implica que la respuesta esté dirigida al "target" correcto o en el lugar correcto. Pero no siempre sucede así, y como consecuencia de ello, los tejidos del huésped pueden ser dañados.

El daño tisular que se genera se denomina Inmunopatología o Hipersensibilidad. En 1958 Gell y Coombs clasificaron estos mecanismos de hipersensibilidad en cuatro tipos:

Tabla 4 - Mecanismos de hipersensibilidad (Gell y Coombs)

tipo I:	Alérgicas, mediadas por el anticuerpo IgE y mastocitos
tipo II	Citotóxicas, mediadas por anticuerpo IgG y complemento y fagocitos;
tipo III	Mediada por complejos inmunes;
tipo IV:	Mediada por células T.

Hipersensibilidad tipo I:

Es el más frecuente de los mecanismos: En la actualidad, una de cada seis personas sufre algún tipo de alergia (asma, rinitis, eccema, etc.) El anticuerpo IgE media este tipo de reacción. La IgE puede ser beneficiosa para el huésped, o dispara una respuesta inflamatoria exagerada en sitios que resultan lesivos para el huésped (mucosa nasal, bronquial, epidermis, etc.). La inhalación de partículas aparentemente inofensivas (pólenes de plantas, partículas de polvo, de pelos de animales, hongos aerógenos, etc.) son capaces de desencadenar la degranulación de mastocitos y la posterior respuesta inflamatoria, en un huésped con altos niveles de IgE específica para cada uno de esos antígenos (alergenos).La respuesta originará asma si ocurre en los bronquios, urticaria en la piel y fiebre de heno en la nariz. En el otro polo de la respuesta, si la reacción es generalizada, puede desarrollarse anafilaxia, siendo en este caso altamente peligrosa y rápida en su instalación. Para probar la alergia se debe inyectar una pequeña cantidad del alérgeno sospechado en la piel, y si la IgE específica para él está en el mastocito, provocará su degranulación, apareciendo en apenas 15 minutos, una zona de eritema en el lugar de la inyección. La ruptura de un quiste hidatídico puede precipitar una severa reacción anafiláctica (complicación quirúrgica de la remoción de quistes grandes). Los ascaris, por su parte, cuando se alojan en el pulmón, pueden precipitar violentos ataques de asma, a través de reacciones inmunes mediadas por IgE. Asimismo, muchos síntomas respiratorios vinculados a infecciones virales pueden deberse a mecanismos inmunes tipo I.

Hipersensibilidad tipo II, citotóxica

Mediada por la IgG, la cual se une a células motivando su lisis o fagocitosis a través del complemento. En condiciones, normales el huésped apela a este mecanismo para remover bacterias u otro elemento extraño. En este caso, después de haber recibido una transfusión de grupo o Rh no compatible, los glóbulos rojos serán removidos a través de este mecanismo. Este mecanismo también se pone en marcha contra antígenos propios. En algunas enfermedades autoinmunes la IgG puede desencadenar efecto citotóxico sobre su "target" (moléculas de adhesión de los queratinocitos, en el caso del pénfigo vulgar).

Hipersensibilidad tipo III

También interviene la IgG pero esta vez en forma de complejos inmunes antígeno-anticuerpo, junto con el complemento. El antígeno puede ser propio (DNA) o extraño (estreptococo) y el daño se debe a que grandes cantidades de complejos no pueden ser eliminados de la circulación, tendiendo a depositarse en los tejidos o en la pared de los vasos sanguíneos (vasculitis). En estas situaciones, los PMNs son atraídos al lugar, liberan su contenido tóxico e inducen el daño vascular. Intervienen también las plaquetas.

Hipersensibilidad tipo IV, mediada por células T

Las células T son responsables de la formación de granulomas. En ocasiones el granuloma es la mejor manera posible para controlar una infección intracelular, cuando los macrófagos activados no pueden ser eliminados. La combinación de granuloma con fibrosis y cavitación es la manera que posee el bacilo de Koch para expresarse durante la TBC pulmonar. Otra situación en la cual las reacciones tipo IV resultan lesivas para el huésped es la muerte viral a través de las CTL: donde se consigue eliminar el virus a costa de un serio daño para el huésped (algunas enfermedades virales respiratorias).

• Control de las enfermedades infecciosas

Como se enfatizó previamente, muchos organismos infecciosos son controlados rápidamente por el sistema inmune, mientras que otros pueden causar enfermedad y aún la muerte. Existen tres niveles de estrategias (no excluyentes) necesarias para mitigar los efectos de los agentes infecciosos: a) la inmunización (vacunación), b) la antibioticoterapia (para controlar los microorganismos), c) las medidas de Salud Pública para reducir el número de agentes infecciosos ambientales. Nos referiremos solamente a la inmunización.

IV. Inmunización

Es toda estrategia tendiente a aumentar la respuesta inmune.

Puede ser activa (induciendo al sistema inmune a montar una respuesta mayor), o pasiva, cuando los componentes inmunes preformados se introducen en el huésped. La inmunización activa contra un germen determinado se conoce como **vacunación**.

La vacunación se apoya en la habilidad del sistema inmune de retener memoria, tanto en sus células B y T. Por lo tanto la función de una vacuna será inducir memoria sin causar enfermedad, de tal manera que el primer contacto del parásito provoque en el huésped una respuesta inmunológica secundaria. La única excepción a esta regla son las vacunas para turistas, las cuales requieren otorgar una protección temporaria (inducen una respuesta primaria fuerte, sin memoria que otorga un efecto protector durante 3 a 6 meses. Algunas vacunas operan sobre las células B, otras sobre las T, mientras que otros operan sobre ambas.

Las vacunas deben satisfacer tres criterios: efectividad, seguridad y estabilidad. Las mejores vacunas son muy efectivas en la erradicación de parásitos (rubéola, polio, paperas). La seguridad es un punto cada vez más crítico. Debemos recordar que las vacunas son un tratamiento médico administrado a personas completamente sanas. Los “accidentes” post vacunación acarrear costosos problemas legales. Ej.: la vacunación con gérmenes vivos atenuados en pacientes inmunodeficientes puede acarrear serias enfermedades. La estabilidad es un punto importante especialmente cuando se trata de vacunas a gérmenes vivos.

Las vacunas son generalmente económicas: se trata de una forma barata y efectiva de prevenir enfermedades.

Para la inducción de memoria es necesario exponer el sistema inmune a un antígeno idéntico o similar al organismo infectante. Las vacunas vivas han sido eficaces en las infecciones virales, aunque son relativamente inestables si no se mantiene la cadena de frío. Por su parte, las vacunas a gérmenes muertos son más estables y seguras, menos inmunogénicas, necesitando refuerzos de dosis y a veces, adyuvante. El adyuvante es una sustancia que, al unirse al antígeno, potencia la memoria (sales de aluminio). Inducen inflamación local, reteniendo el antígeno por períodos más largos. Algunas citoquinas poseen efecto adyuvante (IL-1, IL-2), IFN-gamma).

Inmunización no-específica

El efecto buscado es estimular al sistema inmune, sin apelar a un antígeno específico: Algunas de ellas han comenzado a usarse en Clínica Médica: IFN-alfa es la principal (control de ciertas infecciones y tumores). IL-2 e IFN-gamma están cursando la etapa de ensayo clínico, especialmente para infecciones crónicas intracelulares (lepra, leishmaniasis).

V. Bibliografía Sugerida

- 1- Medical Microbiology. CA Mims, JHL Playfair, IM Roitt, D Wakelin and R Williams, Mosby Europe, London, 1993.
- 2- Essential Immunology, IM Roitt, Blackwell Scientific, Oxford, 8th edn, 1994.
- 3- Introducción a la inmunología Humana, L Fainboim, L Satz, Talleres Gráfica Patricia SRL, Buenos Aires, 3° edn, 1995.



GAUGUIN, Vahiné no te tiare

CAPITULO 8

ANTIMICROBIANOS EN GINECOOBSTETRICIA

Jose María Casellas

I- Introducción

Este capítulo pretende resumir los conocimientos sobre antibacterianos necesarios para encarar una terapéutica apropiada en los procesos infecciosos de gineco-obstetricia (GO)

Antibióticos vs Antimicrobianos

La designación “antibióticos” es inapropiada ya que significa “contra la vida”. El nombre correcto es antimicrobianos ya que están destinados a afectar la vida microbiana. Dentro de los antimicrobianos debemos considerar sustancias con actividad frente virus (antivirales), hongos (antifúngicos), parásitos (antiparasitarios) y bacterias (antibacterianos). Dado que el autor de este capítulo es un bacteriólogo especializado en antibacterianos, el grupo de antibacterianos será el único considerado en esta revisión.

Antibacterianos (ATB)

Los ATB son sustancias capaces de detener la replicación o producir la muerte bacteriana a concentraciones tales que no producen toxicidad al individuo en el que se utilizan.

Es frecuente, que muchos médicos clínicos, cirujanos o especialistas entre ellos, los GO tengan un conocimiento insuficiente sobre este tema. Existe una explicación lógica: **los fármacos tienen un objetivo sobre el que desempeñan su actividad y un mecanismo para realizarla, la disciplina que los estudia es la farmacodinamia.** El objetivo farmacodinámico de las drogas que se utilizan en GO son células o tejidos especializados de nuestro organismo (útero, riñón, ovarios, etc.) cuya estructura y función son bien conocidas por el especialista. En el caso de los antimicrobianos, el objetivo al cual se destina la droga a utilizar son otros seres vivos (bacterias, virus, etc.) y no siempre los médicos no especializados en microbiología o infectología conocen los principios más importantes de la estructura, fisiología, genética y reproducción microbianas.

Consiguientemente, es imprescindible iniciar este capítulo con un repaso somero de aquellas propiedades de las bacterias que permiten explicar el mecanismo de acción de los ATB y las razones por las cuales estos microorganismos pueden resistir a su actividad.

II. Características de las bacterias que guardan relación con ATB

Se ha postulado que la vida empezó en el mar. Las primeras bacterias fueron los micoplasmas (aparecieron hace aproximadamente 3500 millones de años) y luego le siguieron los bacilos gram negativos, aparecieron hace aproximadamente 2500 millones de años. Es conveniente comparar estas cifras con la de la aparición del *Homo sapiens* hace 10.000 años.

Las bacterias son **protistas**, vale decir individuos unicelulares, sus células se denominan **procarióticas**, para diferenciarlas de las células superiores de los individuos multicelulares denominadas **eucarióticas**.

Las células procarióticas presentan **un núcleo constituido por un único cromosoma circular superenrollado**, carecen de membranas nucleares (de manera que los ATB que actúan sobre el ADN no tienen dificultades para alcanzarlo una vez incorporados al citoplasma. **Las bacterias no presentan mitocondrias** ni sus ribosomas están contenidos en organelas sino que se cree que las primeras están incorporadas a zonas evaginadas de la parte interna de la membrana citoplasmática (**mesosomas**), mientras que las segundas se hallan dispersas en el citoplasma. Esto significa que también el ARN bacteriano puede ser alcanzado sin necesidad de atravesar membranas internas. Los ribosomas bacterianos tienen un coeficiente de sedimentación 70S (30S + 50S) diferente del de las células eucarióticas con la excepción notable del ARN mitocondrial eucarionte que es de origen ancestral bacteriano. **La diferencia de la estructura en la composición ribosomal hace que los ATB dirigidos a alterar los ribosomas bacterianos no hagan lo propio con los del huésped humano.**

- **Membrana citoplasmática:**

Las bacterias al igual que nuestras células presentan una membrana lipoproteica que contiene al citoplasma y regula activa o pasivamente el pasaje de pequeñas moléculas y iones. Esta identidad estructural entre la membrana citoplasmática bacteriana y la eucarionte determina que los ATB que afectan la membrana citoplasmática sean tóxicos para los mamíferos.

- **Pared celular:**

El contenido citoplasmático bacteriano está sumamente comprimido por la cantidad de macromoléculas que tienen que ser contenidas en el mismo (ADN, ARN ribosomal, ARN de transferencia, ARN soluble, proteínas, azúcares, lípidos y todos los precursores del metabolismo). Como consecuencia la presión osmótica aplicada sobre la membrana citoplasmática es elevadísima y si no media una protección externa, obviamente estallarían. Este problema lo resuelven las bacterias con la presencia de una pared celular conformada por una macromolécula, **el péptidoglicano. Esta estructura solamente está totalmente ausente en micoplasmas y en la fase reticular (intracelular) de clamidias y es exclusiva de las bacterias** (salvo sus parientes más cercanos, las algas unicelulares). El peptidoglicano recibe esta denominación ya que está conformado por dos azúcares: 2-N-acetil-glucosamina y 2-N-acetil-3-lactil-glucosamina, polimerizadas en uniones β -1-4 que forman largas cadenas lineales. El grupo 3-O-lactil por medio de su CO libre permite una unión amidica con un NH₂ terminal de un aminoácido (L-ala), este se une a su vez con otros tres aminoácidos, en la siguiente secuencia: un aminoácido ácido (COOH libre) generalmente D-glutámico; le sigue un aminoácido básico (NH₂ libre) generalmente L-lisina y por último D-ala. Este polímero se cierra como un enrejado por medio de uniones entre el COOH terminal de una D-ala y el NH₂ terminal de una lisina de una cadena paralela contigua. **Este entramado es muy rígido y resistente a la presión interna, las bacterias gram positivas presentan un peptidoglicano más grueso que las gram negativas.** Obsérvese que esta macromolécula contiene aminoácidos de la serie D. Nosotros no tenemos en nuestro organismo enzimas capaces de hidrolizar péptidos que contengan aminoácidos de esta serie, razón por la cual las bacterias son estables a la actividad de nuestros jugos y secreciones intestinales.

- **Biosíntesis de la pared celular:**

Dada la importante relación que tiene la pared celular con el uso de un variado número de ATB (**beta lactámicos, glucopéptidos, fosfomicina, etc.**) es importante tener una somera noción de la forma en que ocurre la síntesis de la pared celular en bacterias de modo de poder interpretar el mecanismo de acción de estos ATB.

La síntesis de la pared celular ocurre en tres etapas. **La primera etapa** es intracitoplasmática y en la misma se produce la síntesis de N-acetil-glucosamina (NAG) y de N-acetil-lactil-glucosamina (NAM, llamado también ácido murámico, de muros = pared) activados por UDP. También dentro del citoplasma se produce la síntesis del pentapéptido L-alanina-D-glutámico-L-lisina-D-alanina-D-alanina. Este dipéptido terminal D-alanina-D-alanina es de suma importancia en los mecanismos de acción de ATB. Este pentapéptido se une como mencionáramos al grupo carboxilo del NAM. Finalmente, UDP-NAG se une a UDP-NAM para formar el disacárido pentapéptido D5P.

En una segunda etapa es necesario transportar el D5P formado intracelularmente a través de la membrana citoplasmática a la superficie exterior de ésta donde se unirá covalentemente a la pared celular. Esta etapa se realiza mediante los oficios de un transportador lipídico, un isopreno de 55 átomos de carbono denominado bactoprenol.

En la tercera etapa el D5P es transferido al exterior de la membrana citoplasmática a la par que se desprende del bactoprenol. Ahí el D5P se incorpora al peptidoglicano ya formado de la pared celular existente por medio de tres enzimas esenciales:

1. Transglucosilasa. Permite la unión del D5P al peptidoglicano “viejo” para constituir el “nuevo”. Esto se realiza mediante la unión glucosídica (unión β 1-4) entre la NAM del D5P que se incorpora y la NAG de un D5P previamente integrado.

2. Transpeptidasa. Esta enzima esencial asegura la unión entre las cadenas de D5P. Ello ocurre en dos etapas: en la primera, se rompe el enlace del dipeptido terminal D-ala-D-ala y en la segunda etapa, se enlaza la D-ala en la posición 4 con el aminoácido L-lisina de la posición 3 de una cadena contigua

3. DD-carboxipeptidasa. Esta enzima produce cortes periódicos en las uniones D-ala-D-ala cuando es necesario detener el proceso de transpeptidación. Su papel es el de controlar el grado de entrecruzamiento y el grosor del peptidoglicano.

Estas enzimas transpeptidasa y carboxipeptidasa forman parte con otras proteínas de las

denominadas PBP (proteínas ligadoras de penicilina)

- **Membrana externa de bacilos gram negativos:**

Las bacterias gram positivas son generalmente **endógenas**, viven agrupadas y **producen enzimas que vuelcan al exterior** (exoenzimas) para beneficio de las comunidades que constituyen (*Staphylococcus*, *Streptococcus*). Las bacterias gram negativas en cambio, aún las patógenas para el hombre, **son en su mayoría ambientales** (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Citrobacter spp*, *Vibrio spp*, *Aeromonas spp...*) **o endógenas y ambientales** (*E.coli*, *P. mirabilis...*) y **con menos frecuencia endógenas** (*Haemophilus*, *Gardnerella*, anaerobios). **Las bacterias gram negativas**, primitivas en la evolución como mencionamos, han evolucionado de un ambiente acuático (agua dulce o salada) y luego terrestre (suelo) por lo que tienen que sobrevivir en medios pobres con pocos nutrientes a su alcance y por ello se han seleccionado para adaptarse a una vida individual de dos maneras, **por un lado presentan una membrana externa** (ME) que les permite seleccionar y almacenar selectivamente los nutrientes disponibles y por otra parte **entre esta membrana externa y el peptidoglicano, en un espacio virtual denominado espacio periplásmico** acumulan enzimas, que no son volcadas al exterior y que son utilizadas cada vez que se les ofrece un nutriente que puedan utilizar.

La ME está constituida por secuencias de lipopolisacáridos (LPS) cuya parte hidrófila está encarada hacia el exterior y su parte hidrófoba hacia el espacio periplásmico. Entre los azúcares del LPS se encuentran varios que son exclusivos de esta macromolécula (desoxiazúcares, azúcares de 7 carbonos o de 8 carbonos). Uno de estos compuestos es el ácido 2-ceto-desoxi-octulosónico (KDO) que solo se encuentra en la naturaleza en este LPS (nuevamente nuestras enzimas sacarolíticas no pueden hidrolizarlo). El LPS está unido covalentemente a un lípido de cadena larga, hidrofóbico, denominado **lípido A**. **Este compuesto es importantísimo en la patología del shock séptico producido por bacterias gram negativas cuando se libera por la lisis bacteriana**. Aunque forma parte de la zona más externa de las bacterias gram negativas, el lípido A ha sido absurdamente denominado endotoxina. (debido a que los primeros investigadores solo lo reconocieron luego de la lisis bacteriana y creyeron que se trataba de una "toxina" que estaba en el interior de la bacteria). Esta zona de la ME constituye la parte hidrofóbica de la misma.

La ME se encuentra surcada por canales proteicos muy finos, triméricos, cargados eléctricamente denominados porinas. Estas permiten el pasaje de sustancias de bajo peso molecular (menos de 700 D) que presentan la misma carga de la porina o que sean anfóteras. Los azúcares simples, aminoácidos, compuestos inorgánicos, etc. pasan por estas porinas. Aquellos ATB que reúnen las condiciones que hemos mencionado también se introducen por las mismas. Resumiendo, las sustancias pueden incorporarse a las bacterias gram negativas de dos formas: atravesando la zona hidrofóbica de la ME, como ocurre con los compuestos lipofílicos, o bien si se trata de sustancias hidrófilas, pasando a través de las porinas. Ello siempre y cuando en ambos casos se trate de sustancias de PM suficientemente bajo.

- **Ácidos teicoicos:**

Los ácidos teicoicos (del griego *teichos*: pared) son polímeros de ribitol que se sitúan por encima del peptidoglicano al que se unen covalentemente en los estafilococos. Los neumococos presentan un compuesto semejante denominado ácido lipoteicoico que protruye por encima del peptidoglicano. Finalmente los enterococos presentan ácidos teicoicos que son polímeros de glicerol que se encuentran adheridos a la membrana citoplasmática.

Estos compuestos tienen importancia como antígenos y algunos como "gatillos" de autolisinas (ácido lipoteicoico). No suelen oponerse a la introducción de ATB a la célula bacteriana, con la importante excepción de las polimixinas que son por ello inactivas sobre bacterias gram positivas.

- **Cápsula y material mucoide:**

Tanto las bacterias gram positivas como las gram negativas pueden producir un material mucoide que generalmente está compuesto por polisacáridos de diferente complejidad y estructura. Estos polisacáridos pueden organizarse en una capa de dimensiones definidas y firmemente adheridos por uniones covalentes al peptidoglicano (ej.: neumococos) que se denomina cápsula. También pueden disponerse como una envoltura de moco dispersa sobre la superficie del peptidoglicano. Esta capa dispersa se encuentra en cepas de estafilococos, especialmente los coagulasa negativos y ha recibido en este caso la denominación de limo ("slime") o bien en *P. aeruginosa* puede formar una capa de alginato fuertemente adherente, etc. **Ecológicamente la función de estos materiales es permitir que la bacteria se adhiera a superficies sólidas lo que le facilita la obtención de nutrientes**. Ello ocurre particularmente en zonas donde los nutrientes no abundan o sólo se encuentran próximos a las superficies. Con frecuencia muchas bacterias unifican su material mucoide para formar una magma donde varias de ellas conviven protegidas,

adheridas a una superficie y relativamente aisladas del ambiente externo. Esto ocurre en nuestro organismo cuando las cepas de *Streptococcus* del grupo viridans depositan polímeros de azúcares (dextranos o levanos) sobre una válvula cardíaca que presenta vegetaciones, como ocurre en **endocarditis**. También puede ocurrir cuando los restos necróticos (**aborto séptico**), fragmentos óseos (**osteomielitis**), ofrecen la posibilidad de que las bacterias se adhieran por medio de su superficie mucoide. Sin embargo el ejemplo más conspicuo de la importancia de este tipo de adherencia en clínica médica y quirúrgica es la que se produce sobre la superficie de elementos inanimados como son las **sondas uretrovesicales, los catéteres EV periféricos y los centrales**. El material mucoide se adhiere a estos implementos, en el caso de la sonda, a su pared interna, y en el de los cateteres a sus paredes internas o externa.

Como consecuencia, frecuentemente las bacterias escapan a la acción de los ATB que no pueden penetrar la capa mucosa. Además las bacterias que quedan envueltas en el magma mucoide pueden permanecer “en letargo” sin dividirse, ni metabolizar quedando inmunes a la acción de los ATB que requieren para actuar un mecanismo de división activo.

- **El ADN bacteriano:**

Como fue mencionado, **las bacterias poseen un único cromosoma circular constituido por un ADN bicatenario** y que contiene la información genética para la síntesis de proteínas en sus pares de bases de nucleótidos guanina-citosina y adenina-timina unidos al ADN. Esta enorme macromolécula mide 1 mm de largo y tiene que ser contenida en células bacterianas que como *E. coli* mide aproximadamente 2 micrones de diámetro (500 veces menos). Para solucionar este problema el ADN se enrolla sobre sí mismo y ello ocurre en tal magnitud que el mecanismo se ha denominado “superenrollamiento”. Este ocurre porque se introducen giros en el sentido negativo a la orientación de la doble hélice de ADN de lo que resulta una notable contracción del espacio. Este ADN tiene que enrollarse y desenrollarse con suma rapidez para permitir todas las actividades que tiene que ejercer y que solamente puede hacerlas en estado desenrollado, como son la transcripción ADN-ARN la replicación del cromosoma o de plásmidos y la reparación de la molécula de ADN cuando ésta sufre algún daño. En el proceso del superenrolle se requiere cortar y “resellar” el corte producido en la doble cadena del ADN. **La enzima que participan en esta asombrosa actividad se denomina ADN girasa.** Esta enzima es un tetrámero, compuesto de dos pares de sub-unidades denominadas a y b. Hoy día, se sabe que otra enzima conocida como topoisomerasa IV tiene un papel importante en la activación de este proceso. **Cualquier interferencia con la unión de la ADN girasa o la topoisomerasa IV con el ADN determinará la interrupción de la síntesis del mismo, como ocurre con las quinolonas.**

Por otra parte el ADN puede ser interferido en su síntesis por la falta de aporte de los nucleótidos necesarios (timidina por ejemplo) como ocurre con la acción de TMS o bien por la desestabilización de la estructura en la molécula (nitroimidazólicos o nitrofuranos).

- **ARN y la síntesis de proteínas**

El mecanismo por el que se sintetizan las proteínas en células procarióticas como las bacterias, no difiere del que ocurre en células eucarióticas, como los mamíferos y que es una de las maravillas del mundo subcelular. De hecho casi todo lo que se ha conocido al respecto de los ácidos nucleicos y de la síntesis de proteínas proviene de investigaciones efectuadas en *E. coli*.

La primera etapa de este proceso corresponde a la síntesis del ARN mensajero (ARNm). El ARNm es la copia de una de las cadenas del ADN, donde las moléculas de timina han sido sustituidas por otro nucleótido, uracilo, y el azúcar desoxiribosa por ribosa. **El mecanismo de copia de la información genética para la síntesis de proteínas desde el ADN hacia el ARNm se denomina transcripción y es efectuada con el auxilio de la enzima ARN polimerasa-ADN dependiente.** Cualquier causa que impida la acción de esta enzima no permitirá la continuación de la transcripción de la información genética (rifamicinas).

El sitio donde opera la síntesis de proteínas es el ribosoma bacteriano. Este está compuesto por ARNr (ARN ribosomal) y proteínas. Ambos difieren de los ribosomas de mamíferos. En un gradiente de sedimentación en una ultracentrífuga los ribosomas bacterianos exhiben un coeficiente de sedimentación de 70S (compuestos de sub-unidades 30S y 50S) en tanto que las células de mamíferos presentan un coeficiente 80S con sub-unidades 40S y 60S.

La síntesis proteica ocurre de acuerdo a los siguientes pasos: 1) El ARNm es **transcripto** a partir de la región del ADN que contiene la información genética correspondiente a la proteína que se va a sintetizar. 2) El ARNm transcripto se une a la fracción ribosomal de menor tamaño (30S) y una secuencia de tres nucleótidos del ARNm, llamada **codón** “atrae” al aminoacil-ARNt, denominado ARN de transferencia.

Este ARNt lleva a su vez la tres bases complementarias del codón denominadas **anticodón**. El primer codón o **codón iniciador** es siempre el triplete AUG, este atrae al ARNt-N-formilmietionina (ARNt-f-met) que es el iniciador de todas las síntesis proteicas, ello ocurre porque el ARNt-f-met contiene el anticodón complementario UAC. A continuación el ribosoma 50S comparte este complejo de iniciación. El sitio ocupado por el ARNt-f-met es dominando sitio P (**dador peptídico**). Adyacente al mismo se encuentra el sitio A (**receptor aminoacídico**). 3) El siguiente triplete de bases o codón, en la secuencia del ARNm que se está leyendo se alinea en el sitio A. El ARNt que lleva el anticodón complementario y el aminoácido específico entra en ese sitio A y la enzima peptidil-transferasa une a la N-formilmietionina con el nuevo aminoácido que se desprende el ARNt, ello ocurre en el sitio P con lo cual queda formado la primera unión peptídica de la proteína naciente. 4) El paso siguiente se denomina **translocación**, se traslada el ARNt recién descargado junto al dipeptido recién formado al sitio P. 5) Simultáneamente, se alinea el tercer codón que ha quedado libre, es “leído” por el anticodón del ARNt correspondiente y continua en proceso. La cadena peptídica se continua construyendo con fidelidad al modelo del ADN. 6) La orden de finalización de la síntesis proteica la provee la presentación en el ARNm de cualquiera entre una serie de “codones sin sentido”, que no son reconocidos por ningún ARNt. Cuando ello ocurre, el ARNm se desengancha del ribosoma y este se disocia nuevamente en las dos sub-unidades que lo constituían quedando disponible para formar un nuevo complejo de iniciación para otra proteína.

Dentro de una célula bacteriana muchos ribosomas están participando simultáneamente de la síntesis de diversas proteínas durante el período de crecimiento activo. Por otra parte una sola cadena de ARNm puede interactuar sucesivamente con varios ribosomas para formar un polisoma.

Muchas sustancias pueden interferir el proceso que acabamos de mencionar, algunas tienen especificidad para los ribosomas bacterianos y entre esta se encuentran varios ATB.

- **Fases de la vida y muerte bacteriana:**

Las bacterias en particular las patógenas para el hombre se reproducen en su mayoría por división binaria, sin perjuicio que algunas puedan utilizar mecanismos de división no binarios (micoplasmas).

Para dividirse binariamente las bacterias necesitan: 1º) **Desintegrar la pared celular** para permitir que se forme una zona libre de “pared vieja” en el espacio donde va a ocurrir la división que se denomina septo. Esta tarea la realizan las mismas enzimas que colaboran en la síntesis de la pared celular (carboxipeptidasas), otras llamadas **autolisinas** tales como amidasas que rompen la unión entre L-ala y el ácido murámico o endopeptidasas que rompen las uniones entre L-lisina y D-alanina de cadenas continuas y además la **lizozima** que rompe las uniones entre los azúcares componentes de la pared. El conjunto de estas actividades enzimáticas determina la ruptura total del peptidoglicano y su transformación en sub-unidades precursoras que vuelven a entrar en el metabolismo. 2º) Una vez producida la ruptura de la pared celular, **el ADN se desenrolla y se divide en dos cadenas destinadas a cada nueva célula**, en cada una de estas partes se sintetiza luego la cadena complementaria de forma tal que se conserva la información genética de la cadena madre. **El ADN un vez completada su doble cadena se enrolla por acción de la ADN girasa** hasta que tenga que cumplir una nueva función. 3º) **Se reactiva la síntesis de la pared celular**, aplicándose nuevo peptidoglicano en el septo y en las nuevas superficies de las células hijas.

Para tener una idea de la celeridad de este proceso basta decir que *E. coli* en un medio de cultivo apropiado realiza todas estas operaciones en aproximadamente **20 minutos** y en la orina vesical entre 30 y 40 minutos, en ese lapso las bacterias además se surten de las proteínas necesarias para su reproducción y metabolismo.

En un medio líquido apropiado, con nutrientes especialmente aptos para el desarrollo de las bacterias estas experimentan luego de ser inoculadas una fase denominada de preparación (“lag”) durante la que no se reproducen sino que sintetizan las proteínas que serán necesarias para su metabolismo y formación de estructuras. **Luego inician una veloz multiplicación en forma logarítmica**. Sembrando nada más que 100 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) de *S.aureus* a las 10-12 horas de obtiene una población de 10^8 - 10^9 . Una vez alcanzada esta concentración si no se renueva el medio de cultivo las bacterias mueren por falta de nutrientes y acumulación de catabolitos. Si se renueva el medio de cultivo reinician el crecimiento en fase logarítmica. En el organismo, estas condiciones ocurren en medios líquido como orina, LCR, líquido peritoneal, etc. en todos estos casos el organismo va renovando el medio líquido. **En la sangre, la abundancia de anticuerpos, leucocitos, complemento, fagocitosis de superficie sobre las paredes de los vasos, etc. determina que las bacterias no se reproduzcan en la misma o lo hagan con lentitud salvo en inmunodeprimidos graves o en condiciones pre-mortem.**

Cuando las bacterias crecen sobre superficies sólidas, como ocurren en osteomielitis o en endocarditis, se reproducen con mayor lentitud (*S.aureus*, cada 20 a 30 horas) y pueden producir sustancias mucoides que

les permiten quedar adheridas en estado “durmiente”. En estos casos las divisiones se pueden espaciar hasta por períodos de varios días. **Todos aquellos ATB que actúen solamente sobre bacterias en fase de división no serán efectivos.**

- **Distribución de la información genética en las bacterias**

Las bacterias no solamente presentan información genética en su único cromosoma. Pueden contener además moléculas de ADN con capacidad independiente de replicación: **plásmidos y transposones. Ambos elementos genéticos tienen fundamental importancia en los mecanismos de resistencia a los ATB.** Cada uno de los elementos de ADN autorreplicable, cromosoma, plásmidos y transposones son denominados **replicones**

- **Plásmidos**

Son **secuencias de ADN extracromosómico**, citoplasmáticos, autorreplicables, que contienen información genética para funciones atinentes a la relación de las bacterias con el ambiente: adherencia, factores de colonización protección de factores externos, luz ultravioleta, sustancias nocivas, entre ellas ATB. o, producción de toxinas, fermentación de azúcares y síntesis de los elementos de conjugación bacteriana. Varían en su tamaño, desde plásmidos grandes de hasta 180 kilobases, denominados **megaplásmidos**, que pueden albergar secuencias que codifican para la resistencia a varios grupos de ATB hasta otros de muy pequeño tamaño, (3 kilobases) que codifican para una sola función. Para algunos plásmidos la función no es conocida o no se relaciona a la resistencia a ATB o al metabolismo bacteriano, se denominan plásmidos **crípticos**. Los plásmidos no están necesariamente presentes en todas las células de la especie que suele albergarlos. Cada bacteria puede contener una sola copia o múltiples copias de cada plásmido. Los megaplásmidos suelen estar presentes en una sola copia en tanto que de los mas pequeños pueden coexistir hasta 20 copias por célula. Estos últimos son mas estables ya que la posibilidad de que se segreguen todas las copias de una célula es baja. (Ej. La beta lactamasa TEM-1 en *E.coli*, frecuentemente codificada por plásmidos discretos con varias copias). En tanto, los megaplásmidos tienden a perderse (ej megaplásmidos que contienen la información para la producción de beta lactamasas de espectro extendido en *Klebsiella spp*).

Estos, no obstante, suelen codificar genes que seccionan el megaplásmido con el propósito de que pueda ser transferida la información a otras células.

El plásmido que ha merecido más estudios en bacterias Gram negativas es el denominado **factor de fertilidad (F)** en *E.coli* el factor F codifica genes para la síntesis del **pilus F**.

Se trata de una proteína que es capaz de enlazar células de la misma especie o especies muy relacionadas genéticamente aproximándolas, de tal modo que pueden intercambiar su ADN en el proceso denominado **conjugación**. Antes se pensaba que el ADN entero pasaba a través del pilus de una célula a otra. Sin embargo, los trabajos recientes demuestran que no ocurre así, sino que el factor F es anudado en el sitio origen de la transferencia (*oriT*) y es transferido en una sola cadena y la cadena complementaria es sintetizada con enzimas de la célula receptora, conformándose así el nuevo plásmido. Los factores F están codificados en una región de 33 kilobases, por lo que los **plásmidos conjugativos**, deben medir algo más que ese tamaño. Los plásmidos pequeños no se automovilizan. Una conjugación con formación de un nuevo plásmido se completa en *E.coli* en cerca de 2 horas. **La conjugación es el mecanismo mas importante de transferencia de resistencia en cepas de origen clínico.**

Aunque las cepas clínicas pueden albergar varios plásmidos diferentes, algunos son incapaces de coexistir en presencia de otros. En una palabra, son **incompatibles**. Esta característica se ha utilizado para clasificarlos.

Casi siempre el factor F está inserto en plásmidos pero en ocasiones puede estar integrado al cromosoma y se denominan **Hfr** (alta frecuencia de recombinación) Esta característica ha servido para mapear el cromosoma de especies que pueden presentar esta característica como *E.coli*. Los determinantes genéticos son mapeados, de acuerdo al número de minutos de conjugación requeridos para ser co-transferidos junto con el factor F. Así el locus *mar* que **codifica resistencia múltiple en ciertas bacterias** a un grupo de ATB se describe en *E. coli* “mapeando” en 34 min.

- **Elementos de ADN movilizables**

Son elementos de ADN de tamaño variado que pueden translocarse de un replicón a otro (plásmido o cromosoma). Consideraremos, las **secuencias de inserción, los transposones y los transposones conjugativos.**

- **Secuencias de inserción**

Son segmentos de ADN que pueden translocarse de un replicón a otro con independencia de la

maquinaria de recombinación y que codifican solamente los genes responsables de su propia transposición. **Predominan en bacterias gram negativas.** Están implicadas en varios eventos genéticos tales como: inactivación de genes, aumentos en la expresión de genes mediante la inserción de secuencias en la región promotora, duplicación y delección de genes y lo más importante en lo que atañe a la resistencia a ATB, dar origen a los transposones.

• **Transposones**

Son elementos de ADN translocable que codifican otras funciones además de las necesarias para su inserción. Los más estudiados son los relacionados a la codificación de determinantes de resistencia a ATB, pero pueden codificar otras funciones. Su tamaño oscila entre 5 y 48 kb.

Muchos, pero no todos están rodeados de secuencias repetidas e invertidas de ADN que presumiblemente son necesarias para las transposasas que catalizan la translocación. Algunos transposones presentan secuencias de inserción en sus dos extremos y se denominan transposones compuestos: los transposones participan de un rol fundamental en la diseminación hospitalaria de resistencia. Los **transposones conjugativos** infrecuentes conllevan información para la traslocación y a la vez para la transferencia a células de la misma especie

Los más conocidos son los que transfieren resistencia a tetraciclina (*tet m*) y transposones conjugativos en enterococos y neumococos.

• **Integrones**

Se han descubierto recientemente determinantes de resistencia múltiple a ATB que están integrados en plásmidos o transposones en sitios específicos denominados integrones. Se ha dicho que los integrones son como “pozos” de acumulación de determinantes de resistencia

III. Clasificación de los antibacterianos

1. Por su estructura química

• AMINOGLUCOSIDOS:	Amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina, arbekacina, estreptomina
• ANFENICOLES	Cloranfenicol, Tiamfenicol
• BETA LACTAMICOS	
Penicilinas:	Penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina. Aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) Ureidopenicilinas (mezlocilina, piperacilina)
Cefalosporinas:	Carboxipenicilinas: (carbenicilina, ticarcilina) Cefalosporinas clásicas, (1ª y 2ª generación), Aminotiazol-oximino derivados (3ª y 4ª generación) Piperacil derivado (cefoperazona)
Cefamicinas:	Cefoxitina, cefotetan
Monobactames	Aztreonam
Carbapenemes	Imipenem, meropenem
Inhibidores de beta lactamasas:	Sulbactama, tazobactama, clavulanato (diferentes estructuras)
• DIAMINOPIRIMIDINAS	Trimetoprima, tetroxoprima
• FUSIDINAS	Acido fusídico
• FOSFONIDOS	Fosfomicina
• GLUCOPEPTIDOS	Vancomicina, teicoplanina.
• LINCOSAMIDAS	Lincomicina, Clindamicina
• MASK	
MACROLIDOS (M):	Eritromicina, Espiramicina, Claritromicina, Roxitromicina, Diritromicina
AZALIDAS (A)	Azitromicina
ESTREPTOGRAMINAS (S)	Sinergistinas
QUETOLIDOS (K)	
• NITROIMIDAZOLICOS	Metronidazol, ornidazol
• NITROFURANOS	Nitrofurantoina, Furazolidona
• OXALIDINONAS	
• POLIPEPTIDOS	Colistina, Polimixina B
• ACIDO PSEUDOMONICO	Mupirocina
• QUINOLONAS	No fluoradas (Nalidixico, Oxolínico, Pipemídico) Fluoradas clásicas (Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacina, Pefloxacina, Lomefloxacina, Fleroxacin) Fluoradas Nueva generación: (Levofloxacina, Trovafloxacina, Sparfloxacina, Gatifloxacina, Grepafloxacina, Moxifloxacina)
• RIFAMICINAS	Rifocina, Rifampicina, Rifapentina
• SULFONAMIDAS	Sulfadiazina, Sulfametoxazol
• TETRACICLINAS	Oxi, cloro y demetil tetraciclina, Minociclina, Doxiciclina

2. Por su mecanismo de acción

- a) **Afectan la biosíntesis de la pared celular**
Beta lactámicos, Glucopéptidos, Fosfónidos
- b) **Destruyen la membrana citoplasmática**
Polipéptidos, aminoglucósidos (mecanismo secundario)
- c) **Interfieren la actividad del ADN**
Desestabilizan el ADN: Nitroimidazoles, nitrofuranos
Impiden la actividad de la ADN girasa: Quinolonas y fluor quinolonas
- d) **Alteran la síntesis del ARN**
Rifamicinas
- e) **Afectan la síntesis de proteínas**
Anfenicoles, MASK, Lincosamidas, tetraciclinas
Aminoglucósidos (Mecanismo primario)
Ac fusídico. Ac.pseudomónico.
Oxazolidinonas
- f) **Interfieren la síntesis del folato**
Sulfonamidas, Diaminopirimidinas

3) Por el período en que comenzaron a comercializarse (se incluyen los más destacados)

1940 -1950:	Penicilina G, Estreptomina, Cloranfenicol, Polimixina, Clortetraciclina
1951-1960:	Eritromicina, Espiramicina, Meticilina. Vancomicina, Nitrofuranos
1961-1970:	Rifamicina SV, Rifampicina, Ac fusídico, Espectinomina, Lincomicina Gentamicina, Tobramicina, Ampicilina, Cefalotina, Cefalexina, Fosfomicina, Ac nalidíxico, Ac.oxolínico
1971-1980:	Carbenicilina, Cefoxitina, Cefuroxima, Amikacina, Netilmicina,, Ac.pipemídico. Clindamicina.
1981-1985:	Mezlocilina, Piperacilina, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftizoxima, Ceftazidima
1985-1990:	Aztreonam, Cefuroxima axetil, imipenem, mupirocina, ciprofloxacina, Pefloxacina, Amoxicilina-clavulánico Ticarcilina-clavulánico (en Europa) Amoxicilina y Ampicilina-+sulbactam Roxitromicina, Claritromicina
1991- 1997:	Azitromicina, Diritromicina, Fleroxacina, Lomefloxacina, Teicoplanina, Piperacilina tazobactam, cefoperazona-sulbactam, cefixima, ceftibuten, Cefpodoxima, cefodizima. cefpiroma, cefepima. Arbekacina Fosfomicina trometamol
1998 -¿? :	Levofloxacina, (comercializada) Trovafloxacina, Sparfloxacina, Synercid. Quetólidos, Oxazolidinonas, Gatifloxacina, grepafloxacina, Moxifloxacina, Clinafloxacina.

IV. Mecanismos de acción de los ATB

1) Inhibidores de la síntesis de la pared celular

Los ATB que actúan sobre la pared celular no la destruyen sino que son inhibidores de su síntesis. Se caracterizan por:

- 1) Sólo actúan sobre las bacterias que se encuentran en período de división activa
- 2) No actúan por ello sobre bacterias en reposo
- 3) Si las bacterias están sujetas a interferencias en la síntesis de proteínas, se dificulta la actividad de estos ATB.

Fosfomicina;

- a) **Incorporación a las bacterias** Como es una molécula muy pequeña y polar es muy difusible y atraviesa sin inconvenientes la membrana externa de gram negativos y las capas que recubren a las gram positivas. Cruza sin problemas la membrana citoplasmática, y se distribuye en el citoplasma.
- b) **Acción:** La fosfomicina inhibe la síntesis de la pared celular en la etapa citoplasmática temprana

Interfiere la transformación de UDP-2-N-acetilglucosamina (NAG) en UDP-2-N-3-O-lactil glucosamina o ácido murámico (NAM). Esta reacción se lleva a cabo mediante la acción del fosfoenolpiruvato, que incorpora el grupo lactil mediante la acción catalítica de una **fosfoenolpiruvato transferasa**. **Esta enzima es inactivada por la fosfomicina**.

La fosfomicina se incorpora a la célula bacteriana co-transportada con glucosa-6-fosfato que tiene que estar disponible en el medio para que ejerza su actividad.

Glucopéptidos:

a) Incorporación a las bacterias: Son moléculas voluminosas de PM > 1000 D. por lo que **no consiguen atravesar la membrana externa de bacterias gram negativas**. Son activas exclusivamente frente a bacterias gram positivas. Los glucopéptidos actúan en la parte externa de la membrana citoplasmática.

b) Acción: Vancomicina y teicoplanina tienen un común mecanismo de acción. En el citoplasma se ha formado el NAG-NAM-pentapéptido. Este es transportado a la parte externa de la membrana citoplasmática por un “carrier” fosfolipídico (bactoprenol). El fosfolípido abandona esta molécula a la par que el UDP-NAG-NAM-pentapéptido se incorpora al extremo en desarrollo de la molécula de péptidoglicano. Esta unión al peptidoglicano ya formado se establece uniendo el NAG del UDP-NAG-NAM-pentapéptido al NAM del peptidoglicano con la energía provista por el UDP, esta reacción se denomina **transglicosilación y es inactivada por vancomicina y teicoplanina**. La inactivación ocurre porque ambas moléculas permiten “secuestrar” el **dipéptido terminal D-ala-A-ala** del pentapéptido con lo que el proceso de transglicosilación se interrumpe. Como ocurre con los beta lactámicos no siempre la acción de los glucopéptidos produce letalidad bacteriana (ver tolerancia).

Beta lactámicos(BL)

a) Incorporación a las bacterias: Por su tamaño los BL no tienen inconvenientes en incorporarse a las bacterias gram negativas (excepto cloxacilina, nafcilina, meticilina). Su pasaje a través de la membrana externa depende de su hidrofilia y carga, (los anfóteros penetran mejor). **La penicilina es hidrofóbica y prácticamente no penetra en los gram negativos**. Los demás beta lactámicos son variables en su velocidad de penetración. **Las porinas de *P.aeruginosa* no permiten el pasaje de aminopenicilinas, cefalosporinas (excepto ceftazidima, cefoperazona y las de 4ª generación) ni de cefamicinas**. Los BL actúan en la parte externa de la membrana citoplasmática. **No requieren pues introducirse en el citoplasma**.

b) Acción: El mecanismo que describimos es **común a todos los ATB-BL**

- 1) Los BL que consiguen alcanzar la superficie externa de la membrana citoplasmática se fijan allí a las **PBP**, (transpeptidasas, carboxipeptidasas, que participan de la síntesis del péptidoglicano). Esta fijación es una reacción covalente entre el carbonilo del anillo beta lactámico y generalmente una serina de la PBP (ver adelante analogía con beta lactamasas)
- 2) La fijación implica la inactivación de las PBP y por ende la detención de la actividad esencial de éstas que es la reacción de **transpeptidación** que permite el entrecruzamiento entre las cadenas del péptidoglicano que brinda protección contra el estallido osmótico.
- 3) Como consecuencia de esta acción de los ATB-BL las bacterias pueden sufrir efectos concentración-dependientes, **filamentar**, o sea convertirse en filamentos largos causados por una prevalencia del impedimento de división celular (septación) mientras la célula sigue creciendo o bien formar elementos esféricos osmóticamente frágiles (**esferoplastos**) como consecuencia del efecto inverso: prevalencia de la interrupción del crecimiento sobre la septación. La unión a las PBP3 en gram negativos favorece la filamentación y sobre PBP2 la formación de formas esféricas. La unión a PBP1 parece favorecer la lisis.
- 3) **A mayor afinidad y estabilidad de la unión PBP-ATB-BL, menor es la cantidad de ATB-BL necesaria para ejercer su acción**. Se requerirá menos BL, o dicho de otra manera las **CIM serán menores, las bacterias serán mas sensibles**.
- 4) **La inhibición de la transpeptidación no implica acción bactericida hasta que se produzca el estallido osmótico**. Es posible que algunas bacterias requieran cantidades mayores de ATB-BL para matar una parte importante de la población bacteriana que la necesaria para inhibirlas (tolerancia).

2) ATB que actúan detergiendo la membrana citoplasmática

Los ATB de este grupo actúan sobre bacterias en cualquier fase, reposo o crecimiento y son siempre bactericidas.

Lamentablemente, la similitud entre las membranas citoplasmáticas bacterianas y la de los mamíferos (a pesar de notorias diferencias en los tipos de lípidos y proteínas) determina que sean muy pocos los ATB que operan con este mecanismo que hayan podido ser utilizados sistémicamente. La única excepción, aunque no están desprovistos de toxicidad, son los polipéptidos del grupo de las polimixinas (**polimixina B y colistina**).

Incorporación a las bacterias: Alcanzan la membrana citoplasmática de la mayoría de las bacterias gram negativas **pero no la de las gram positivas**. La facilidad de pasaje a través de la membrana externa de las gram negativas puede explicarse por el mismo mecanismo detergente que efectúan sobre la membrana citoplasmática, ello desmembraría la estrecha capa de peptidoglicano de los gram negativos unida covalentemente a la membrana externa y facilitaría la llegada a la membrana citoplasmática. **En las bacterias gram positivas al no existir membrana externa, este mecanismo no es operante y en cambio la gruesa capa de peptidoglicano y los ácidos teicoicos parecen oponerse a la entrada de las polimixinas.**

Acción: Las polimixinas atrapan los grupos fosfato de los fosfolípidos de la membrana. Su acción es la de un **detergente catiónico**. Se producen “agujeros” en la membrana externa y citoplasmática de las bacterias gram negativas por donde se “vacía” el contenido celular y la acción es rápidamente letal. **Los aminoglucósidos, además de su acción sobre la síntesis de proteínas provocan también lesiones de este tipo en la membrana externa de bacilos gram negativos y sobre la membrana citoplasmática. Este podría ser la razón de su rápida e intensa acción bactericida.** No en vano, los aminoglucósidos como los polipéptidos son fuertemente catiónicos

3) ATB que interfieren la actividad del ADN

Quinolonas

Actúan, a las concentraciones que se alcanzan en el organismo, sobre las bacterias en fase de reposo o división. Se han descrito tres tipos de actividad en quinolonas en relación a sus efectos;

mecanismo A: para lograr acción bactericida requieren síntesis activa de ARN y de proteínas y a menudo división activa.

mecanismo B: mantienen acción bactericida aún en ausencia de división celular o síntesis de ARN y proteínas

mecanismo C: no requiere división celular, pero sí, síntesis de ARN o proteínas

Las quinolonas no fluoradas (nalidíxico, pipemídico), utilizan el mecanismo A. La ciprofloxacina utiliza el mecanismo A y B frente a *E. coli*, pero sólo el mecanismo A frente a cocos gram positivos, lo que probablemente es condicionante de su baja actividad sobre los mismos. Las nuevas fluorquinolonas utilizan mecanismos B y C

Incorporación a las bacterias: En general las quinolonas, son hidrofílicas, tienen carga, muchas son anfotéricas, (presentan cargas positivas y negativas equiparadas) y por lo tanto pueden incorporarse con facilidad a través de las **porinas** de la membrana externa de bacterias gram negativas.

Acción: Las FQ inhiben el proceso de superenrolamiento del ADN. El mecanismo preciso no es bien conocido pero en esencia, las quinolonas se unen al complejo formado por **ADN-girasa y ADN**. El complejo formado por ADN + ADN girasa+ quinolona resulta ser muy estable e impide que la girasa pueda “resellar” los extremos cortados del ADN. Ha llamado, sin embargo la atención, que las CIM de las quinolonas para ciertas bacterias (*E. coli*.p.ej) tienen valores más bajos que los previstos por la acción inhibitoria de la girasa

Se asume que otros mecanismos deben participar. Recientemente se ha comprobado que por lo menos en bacterias gram positivas, otra topoisomerasa, la **topoisomerasa IV** es la diana de las quinolonas

Nitroimidazoles

El que mejor se ha estudiado es el **metronidazol**. Su acción es **bactericida en ambiente estrictamente anaerobio**. Requiere que el sistema anaerobio de transporte de electrones se encuentre en actividad.

Incorporación a las bacterias: Los 5-nitroimidazoles son moléculas pequeñas y difusibles que se incorporan con facilidad a las bacterias en anaerobiosis.

Acción: Los 5-nitroimidazoles funcionan como prodrogas cuya activación depende de **la reducción del grupo nitro en ausencia de oxígeno. Por ello, sólo actúan sobre bacterias anaerobias.**

El grupo nitro actúa como un aceptor de electrones preferencial. Los electrones son utilizados para reducir el grupo nitro (NO₂) a un amino grupo (NH₂). El mecanismo de reducción procede por una vía muy particular que lleva a la formación de nitro radicales, que se descomponen con rapidez liberando ion nitrito y un radical imidazol. Los anaerobios dependen de un sistema de piruvato oxidoreductasa ligado a

ferredoxina como ruta principal de generación de ATP. La ferredoxina reducida en condiciones normales transfiere electrones a una hidrogenasa, pero en presencia de nitroimidazoles se los transfiere a éstos y se lleva a cabo la cadena de nitroreducción mencionada. El **nitrito radical** que se forma finalmente es capaz de oxidar el ADN, causar rupturas en sus cadenas y consiguientemente provocar la muerte bacteriana.

Nitrofuranos

La mejor estudiada es la **nitrofurantoina**. También depende **de la reducción del grupo nitro pero en condiciones aeróbicas**. Su acción es **bactericida**.

Incorporación a las bacterias: Son moléculas de pequeño tamaño y muy difusibles. Sin embargo se ha demostrado la incapacidad de ciertas especies bacterianas (*Proteus spp*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) para incorporar esta molécula aunque las causas no son bien conocidas

Acción: La **nitrofurantoina** es metabolizada por reductasas bacterianas aerobias. Como producto final resultan radicales electrofílicos que son capaces de dañar el ADN en forma irreversible.

Adicionalmente los nitrofuranos tienen otro importante mecanismo de acción: incrementan los niveles de **Gp4** (guanosina tetrafosfato). Esta enzima está implicada en la denominada “respuesta rigurosa” (*stringent response*) a las condiciones de inanición (falta de nutrientes). Esta respuesta es una adaptación a la depleción de aminoácidos en el medio donde se encuentran las bacterias. El Gp4 induce la transcripción de operones inducibles y reprimibles que participan de esta respuesta. Un ejemplo de la misma es la aceleración brusca de divisiones celulares y la formación de “ultramicrobacterias” (de menos de 0.3 micrones de diámetro) a las que se denomina “*dwarf*” (enanas) esto determina la posibilidad de supervivencia de los genomas. Estas formas son resistentes a los beta lactámicos y otros ATB. Este mecanismo se había observado en bacterias marinas pero hoy día se cree que ocurre también en nuestro organismo (abscesos, secuestros óseos, implantes protésicos, sondas, vegetaciones...). Aparentemente, los nitrofuranos inducen la formación de Gp4 y al tiempo impiden la traslación de los RNAm estimulados por el Gp4 para la formación de las enzimas inducibles necesarias para la “respuesta rigurosa” con lo que se alteraría un mecanismo necesario para mantener la viabilidad.

4) Antibióticos que interfieren la síntesis del ARN

El único grupo de ATB que participa de este mecanismo son las **rifamicinas**.

Estas son bactericidas y no requieren división celular. La más estudiada es la **rifampicina**

Incorporación a las bacterias: La rifampicina es de alto PM pero ionizada y anfotérica.

Penetra bien a través de la membrana externa de gram negativos y se introduce a través de la membrana citoplasmática de todas las bacterias

Acción: **Se une a la subunidad beta de la ARN polimerasa-ADN dependiente. Como resultado se inhibe la síntesis de proteínas ya que no se puede producir su iniciación.** Es bactericida tanto in vitro como in vivo. Su uso está condicionado al empleo de un ATB “consorte” debido a la rápida resistencia (ver mecanismos de resistencia)

5) ATB que interfieren la síntesis de proteínas

Anfenícolos

El mejor estudiado es el **cloranfenicol**. Es bacteriostático, con excepción de estreptococos beta hemolíticos, *N.meningitidis*, *H.influenzae* y los neumococos sensibles a la penicilina frente a los que ejerce acción bactericida. Sobre las demás bacterias su actividad es generalmente bacteriostática.

Estructura: Contiene un nitrobenzenceno unida a propanol y un aminogruppo sustituido con ácido dicloroacético.

Introducción en las bacterias: Cloranfenicol tiene un bajo PM, no polar, lipofílico. Penetra con gran facilidad a través de las membranas bacterianas

Acción: **Se une reversiblemente a la subunidad 50S ribosomal.** Esta unión impide la unión del extremo aminoacídico del aminoacil-tARN al ribosoma con lo que **no se puede formar la unión peptídica**. Se ha demostrado en algunas bacterias inhibición de la traslocación.

El cloranfenicol es uno de los pocos ATB que retienen actividad sobre bacterias en fase de “respuesta rigurosa” (*stringent response*). Las mitocondrias de mamíferos contienen ribosomas 70 S, de tipo bacteriano y pueden ser afectadas por el cloranfenicol.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas originales, naturales, han sido substituidas por compuestos semisintéticos lipofílicos que son los actualmente utilizados en medicina humana: **doxiciclina y minociclina**. Son bacteriostáticos.

Estructura: Consisten de un núcleo de hidronaftaceno con cuatro anillos fusionados (de ahí el nombre tetraciclinas). Tienen elevado PM. La doxiciclina y la minociclina surgen como modificaciones en los carbonos 4, 5 y 6 que, al ser más lipófilos tienen mayor actividad y vida media.

Incorporación a las bacterias: A pH fisiológico, las tetraciclinas se presentan como una mezcla de dos formas: una no ionizada, lipófila y otra hidrofílica y anfotérica. Mientras la forma lipófila asegura el pasaje a través del magma lipídico de la membrana externa de gram negativos, la forma hidrofílica permite el pasaje a través de sus porinas. Es curiosa la forma en que se realiza el pasaje de las tetraciclinas a través de las porinas *OmpF*. La molécula de tetraciclina brinda muchas posibilidades de quelación (O y OH contiguos). Las tetraciclinas se quelan con magnesio. Esta forma quelada catiónica puede pasar entonces a través de *OmpF* que es una porina selectiva para cationes. Una vez introducida a través de la membrana externa de gram negativos o en acceso directo en gram positivos, las tetraciclinas deben sortear el problema de incorporarse a través de la membrana citoplasmática y lo resuelven nuevamente entrando como quelatos con magnesio que se disocian en el citoplasma.

Acción: Se unen a las subunidades ribosomales 30 S. Afectan primariamente el sitio A (ver síntesis de proteínas) que es el que está “esperando” la llegada del nuevo aminoacil-t-ARN. Esto afecta la elongación de la cadena peptídica de la proteína naciente y el efecto es bacteriostático. Las tetraciclinas también penetran las células de mamíferos (gracias a ello su excelente actividad sobre clamidias). No afectan, a las concentraciones usuales, a los ribosomas citoplasmáticos humanos, pero sí afectan a los mitocondriales

Macrólidos, azalidas, estreptograminas, quetólidos (MASK) y lincosamidas

Este conjunto de ATB se caracteriza por un común mecanismo de acción aunque difieren en su estructura. Su acción es bacteriostática

Estructuras- y consideraciones generales

Macrólidos y azalidas: Son macro-lactonas de 14, 15 o 16 miembros que tienen uno o más desoxiazúcares neutros o básicos, unidos. Los macrólidos comercializados en Argentina son eritromicina, (14) y espiramicina (16) entre los originales. Se observó que eritromicina tenía baja disponibilidad y provocaba trastornos gastrointestinales por activación de los receptores de la motilina debido a un producto de autocondensación (espiroquetal) de oxhidrilos libres que se produce al bajo pH gástrico. La industria elaboró una serie de productos que no presentan este inconveniente al bloquear con diferentes sustituyentes los oxhidrilos comprometidos. Así surgieron claritromicina, roxitromicina y diritromicina. **Otra estrategia fue la de introducir un nitrógeno** en la molécula de los macrólidos de 14 miembros, ello dio como consecuencia el ATB **azitromicina**, que por contener un N (aza) se denominó **azalida** y tiene pues 15 miembros.

Estreptograminas: Agrupa a diferentes compuestos con estructuras correspondientes a peptólidos cíclicos o hexadepsipéptidos. **Las pristinamicinas son las únicas comercializadas (no en Argentina).** Contiene la pristinamicina I A, una macrolactona peptídica y la pristinamicina II A, una macrolactona no saturada. Ambas macrolactonas son sinérgicas en su actividad y han sido denominadas **sinergistinas**. Los compuestos individuales son bacteriostáticos frente a bacterias gram positivas pero en conjunto **son bactericidas** aún frente a estafilococos meticilino resistentes.

Lincosamidas: Dos ATB están incluidos en esta familia: **lincomicina y clindamicina**.

Las lincosamidas consisten de un aminoácido unido a un aminoazúcar. La clindamicina es el 7-deoxi-7 cloro derivado de la lincomicina.

Incorporación en las bacterias: Los ATB del grupo MASK tienen una estructura demasiado voluminosa para poder penetrar la mayoría de las membranas externas de las bacterias gram negativas. De tal modo las enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores son resistentes por incapacidad de incorporación. **Sin embargo existen dos excepciones:**

1) Algunos macrólidos: eritromicina y claritromicina son activos a pH alcalino (como el colónico) sobre varias enterobacterias (*E. coli*, *Shigella* spp..) otros como roxitromicina no son activos a ningún pH.

2) Azitromicina presenta esta actividad inclusive a pH normal. Esto se debería a la diferente interacción que tienen los azúcares sustituyentes sobre la membrana externa de bacterias gram negativas al modificar su estructura de acuerdo al pH del medio. Algunas bacterias gram negativas con membranas externas que presentan poca oposición a la incorporación de ATB como *Haemophilus spp*, *Bordetella*

spp y *Moraxella spp*, son habitualmente sensibles a estos compuestos. **Las estreptograminas y lincosamidas no tienen penetración adecuada a través de la membrana externa de bacilos gram negativos por lo que carecen de acción sobre ellos.**

Acción: Todos los ATB de este grupo se unen a la subunidad ribosomal 50S. Los macrólidos, azalidas, quetólidos y lincosamidas se unen en forma reversible a la subunidad 50 S. Los macrólidos y azalidas inhiben la extensión de la cadena de péptidos de la proteína naciente, se supone que los quetólidos tienen la misma acción. Las lincosamidas, por lo contrario, inhiben la iniciación de la cadena peptídica. **Es importante considerar que todos los ATB del grupo MASK y las lincosamidas tiene receptores comunes o contiguos en la subunidad 50 S y son por lo tanto antagonicos, el uso de uno de ellos impide la actividad del otro.**

Las estreptograminas son bactericidas, probablemente debido a que su unión ribosomal es irreversible, contrariamente a los otros integrantes del grupo

Acido fusídico

Los fusidanos son una familia de derivados de productos del hongo *Fusideum coccideum* cuya acción sobre la síntesis de proteínas deriva en un actividad bactericida

Estructura: Tienen estructura triterpenoide, con similitudes con los esteroides.

Incorporación a las bacterias: Es una molécula voluminosa que solo se incorpora a las bacterias gram positivas, particularmente en estafilococos.

Acción: Forma un complejo estable con el factor de elongación (EF-G) de la cadena peptídica. Interfiere además la traslocación al afectar a guanosina trifosfato (GTP) que provee la energía para este proceso

Aminoglucósidos

La mayor parte de la información sobre la actividad de este grupo proviene de estreptomina y gentamicina. Son ATB bactericidas cuya actividad se ejerce tanto en células en división como en reposo. Su efecto no es influido por el tamaño del inóculo. Frente a bacterias gram negativas presentan un prolongado PAE.

Estructura: Los aminoglucósidos son compuestos policatiónicos, muy hidrosolubles y poco liposolubles, por ello no se absorben por vía oral. Contienen un aminociclitol y dos o más azúcares generalmente aminados. Los utilizados en Argentina son la estreptomina, que presenta un núcleo central de estreptamina y los que derivan de la deoxiestreptamina tales como gentamicina, amikacina y arbekacina.

Incorporación a las bacterias: Este es uno de los aspectos más apasionantes del mecanismo de acción de los aminoglucósidos: su baja liposolubilidad limita su entrada a través de la membrana externa de gram negativos y le dificulta atravesar la membrana citoplasmática. Su tamaño y su definida carga neta positiva tampoco facilitan su pasaje por porinas. La incorporación a través de la membrana externa de gram negativos se realiza por un mecanismo denominado de “autopromoción” (*self promotion*) que consiste en que sus cargas positivas (NH_2^+) desplazan al Ca^{++} y Mg^{++} que enlazan los lipopolisacáridos permitiéndole producir “discontinuidades” en la estructura de la membrana externa a través de la cual se introducen.

Su entrada a través de la membrana citoplasmática ocurre por un mecanismo de transporte activo dependiente de un gradiente electrónico de protones relacionado a compuestos quinónicos de la cadena de transporte de electrones. Para que ocurra incorporación debe existir respiración aeróbica y producción de ATP ligada a la misma. Por tal motivo, los **aminoglucósidos son inactivos sobre bacterias anaerobias y sobre bacterias facultativas que se encuentren en un medio anaerobio** (enterobacterias, estafilococos etc.)

Acción: La estreptomina se une en relación 1:1 en un único sitio de la subunidad ribosomal 30S. En tanto, la gentamicina y otros derivados de deoxiestreptamina se unen a las subunidades 30S y 50S, en diferentes sitios. Esta interacción ribosomal condiciona la interferencia con la formación de “complejos de iniciación” y además provoca “errores de lectura” codón-anticodón que determinan la introducción de aminoácidos erróneos en la proteína naciente. Esta acción provocaría la detención de la síntesis de proteínas, o sea bacteriostasis. Sin embargo la acción de estos ATB es **rápidamente bactericida**. La explicación radicaría en que el efecto más dramático de los aminoglucósidos son las

alteraciones (“rupturas”) que produce en la membrana externa de los gram negativos al incorporarse, el que puede extenderse a la membrana citoplasmática de todas las células con respiración aerobia

6) ATB que interfieren la síntesis del folato

Las sulfonamidas y las diaminopirimidinas tales como la trimetoprima, actúan a diferentes niveles del camino metabólico de la síntesis del folato. La combinación puede ser bacteriostática o bactericida en diferentes bacterias.

Incorporación a las bacterias: Ambos compuestos son lipófilos y de bajo PM, de modo que penetran con facilidad en bacterias gram negativas.

Acción: Las sulfonamidas como sulfametoxazol, son análogos del PABA e inhiben la condensación de este compuesto con el dihidropteroato en los primeros estadios de la síntesis del folato. La mayoría de las bacterias deben sintetizar folato ya que no son capaces de incorporar esta vitamina en forma exógena (una notable excepción son los enterococos). Las diaminopirimidinas, (trimetoprima, tetroxoprima, pirimetamina, metotrexate) actúan en la fase siguiente de la síntesis del folato inhibiendo la síntesis de la dihidrofoloreductasa (DHFR) que es la enzima que reduce dihidrofolato a la forma activa tetrahidrofolato. La formación de este último compuesto es imprescindible para el metabolismo ya que sirve como dador de unidades monocarbonadas (metil, formil), en la síntesis de purinas y de ácido timidílico, precursores del ADN

V. Mecanismo de resistencia a los antibióticos

1) Resistencia a los beta lactámicos en general

La resistencia a beta lactámicos puede obedecer a 4 mecanismos:

- **Modificaciones en las PBP.** Estas, a su vez, pueden deberse a a) una distribución anómala en cantidad o calidad respecto de las PBP de las cepas normales de la especie (neumococos, enterococos, estreptococos del grupo viridans) o b) al reemplazo de las PBP por otras ausentes en cepas normales (PBP 2a de estafilococos meticilino resistentes). Las alteraciones de PBP por los dos mecanismos conllevan menor afinidad **por todos los ATB beta lactámicos** y, por ende, aumenta la cantidad de ATB necesaria para saturar las PBP (las CIM aumentan, hay mayor resistencia),
- **Producción de beta lactamasas (BLA),** enzimas que hidrolizan el anillo beta lactámico derivando en productos inactivos: **las penicilasas** de estafilococos o bien, como es el caso de los gram negativos, **beta lactamasas de mayor espectro** que inactivan otros derivados de penicilinas, cefalosporinas y hasta carbapenemes. Puede tratarse de BLA **extracelulares**, como la penicilasa de los estafilococos, o bien de BLA situadas en el espacio **periplásmico** que se localiza entre el peptidoglicano y una estructura exclusiva de los gram negativos, la membrana externa. Pueden ser sintetizadas por **codificación de ADN cromosómico, plasmídico** y a veces **transposónico**. Las BLA pueden producirse en forma constitutiva (permanente) como sucede en *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Estas especies son capaces de producir **BLA de espectro ampliado (BLEA)** (TEM-1-TEM-2-SHV-1) plasmídicas, rápidamente transferibles entre especies y aún géneros relacionados y que afectan penicilinas y C1G. Desde hace 10 años se conocen las **BLA de espectro extendido (BLEE)** que son derivadas por mutación de las BLA de espectro ampliado (TEM-3 a 44 y SHV-2 a 9) y se presentan en las mismas especies. Estas nuevas BLA afectan a penicilinas, C1G, C2G, C3G y las noveles C4G ó monobactames. Las cefamicinas no se afectan. En nuestra experiencia en Argentina, son de tipo CTX-M-2 o PER-2 (autóctonas de Argentina) o SHV-2 o SHV-5. Afectan a todos los beta lactámicos nombrados y se codifican en plásmidos gigantes que co-transmiten resistencia a muchos ATB no relacionados (aminoglucósidos, TMS, tetraciclinas y a veces cloranfenicol). **Son de elevada incidencia en UCI** y en neonatología, en nuestro medio predominan en *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis* y *Salmonella spp.* Otro tipo de BLA son las cromosómicas inducibles (tipo 1 de Bush o clase C) y las producen: *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.* *C. freundii* y *P. rettgeri*. Tienen una regulación genética del sistema inductor, por lo que estas cepas pueden presentar tres tipos de espectro y valores de CIM: a) en ausencia de inductor producen niveles basales de BLA y resultan sensibles a ureido y carboxipenicilinas, C1, 2 y 3G y monobactames; b) en presencia de inductor producen niveles intermedios de BLA que afectan variablemente a los ATB mencionados. Los mejores inductores son C1G, cefoxitina, imipenem, meropenem y ácido clavulánico. No son inductores piperacilina, ticarcilina, monobactames, sulbactama y tazobactama; c) por mutación espontánea, bastante frecuente, la producción de BLA cromosómica puede **derreprimirse o desregularse**. En tales casos, la producción de BLA y la

resistencia ocurre a altísimo nivel. Ello sucede por la presión de selección del uso abusivo de C1G, C2G y C3G. Los carbapenemes no son afectados y las C4G son poco afectadas.

- **Disminución de la permeabilidad en BGN**, por disminución de la permeabilidad de su membrana externa para los ATB. La mayoría de los beta lactámicos son hidrofílicos y atraviesan la membrana externa por canales proteicos llamados porinas. Por fallas en la síntesis o alteración de las porinas puede impedirse o limitarse la penetración del ATB (ej: imipenem o meropenem en *P. aeruginosa*).
- **Tolerancia**: Existen cepas de cocos gram positivos que se denominan **tolerantes** (ocurren en estafilococos, neumococos, estreptococos, enterococos). La tolerancia sólo puede definirse por curvas de letalidad que consisten en exponer inóculos bacterianos conocidos a la acción de ATB y medir la velocidad con que ocurre la muerte bacteriana. Se considera tolerante a una cepa que, luego de 2 a 4 h de exposición al ATB de un inóculo de 10^5 a 10^6 UFC/ml, el número de bacterias sobreviviente no disminuye en $2 \log^{10}$ o más. El criterio CBM/CIM ≥ 32 es obsoleto, no define necesariamente tolerancia. Frente a las cepas tolerantes, el ATB beta lactámico resulta bacteriostático (conviene añadir aminoglucósido). El mecanismo se debe probablemente a una reducción o falla en la actividad de las autolisinas.

2. Resistencia a las combinaciones con inhibidores de beta lactamasas (IBL)

Mecanismos de resistencia: La resistencia a las combinaciones con IBL pueden obedecer a seis razones:

1) **Resistencia intrínseca**, por mecanismos no relacionados a BLA del ATB consorte. Para aminopenicilinas es el caso de *P. aeruginosa* por ej., ya que no son capaces de penetrar a través de la ME de esta especie y ello nada tiene que ver con los IBL. 2) **Bacterias que producen BLA que no son inactivadas por los IBL**. Para sulbactama y clavulánico es lo que sucede con las cefalosporinas cromosómicas tipo 1 de Bush (clase C), por tal motivo *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* etc. son resistentes a estas combinaciones. 3) **Hiperproducción de BLA** a punto tal que un descenso de 4 a 8 veces la CIM no lleve a la cepa involucrada a un nivel de sensibilidad al ATB consorte. Ocurre en *E. coli* y *Klebsiella* spp. Hemos comprobado tal sobreproducción de BLEA en ciertas cepas de *E. coli* que la CIM para ampicilina supera valores > 16.000 mg/L. Es obvio que un descenso de CIM de 4 diluciones no permite llegar a valores de sensibilidad. 4) **Actividad natural de la BLA** que determina para el ATB consorte CIM elevadísimas (> 10.000) por lo que nunca la actividad del IBL consigue llevar al ATB consorte a niveles útiles, sucede en este caso con las cepas productoras de BLEE, frecuentes en UCI, de *Klebsiella* spp. o *E. coli*. 5) Recientemente se han descrito cepas de *E. coli* que producen **nuevas beta lactamasas (ITR, por ej.) que son "inmunes" al bloqueo de la sulbactama o clavulánico**. Existen evidencias de que la selección de estas cepas ha sido provocada por el uso abusivo o indebido de aminopenicilinas +IBL en el medio hospitalario. 6) En aquellos casos, como ocurre con *Acinetobacter* spp., en los que el IBL tiene acción per se como ATB. Pueden ocurrir **mutaciones en las PBP** que determinen la pérdida de esta actividad.

3. Resistencia a carbapenemes

Mecanismos de resistencia: La resistencia en BGN puede ocurrir por:

- **Impermeabilidad**: este tipo de resistencia es más frecuente en *P. aeruginosa*. En esta especie una porina denominada D2 que normalmente es utilizada para la incorporación de aminoácidos básicos es también empleada por los carbapenemes para su incorporación a través de la ME de *P. aeruginosa*. De tal modo, aquellas mutantes que carecen de la porina D2 o en la que esta es insuficiente, son resistentes a imipenem. Meropenem también es afectado por la ausencia de D2, pero rara vez ocurre que las cepas en que ello sucede presenten CIM por encima del punto de corte. Este tipo de mutantes aparece con facilidad intratratamiento, razón por la que **la resistencia a imipenem se incrementa en la misma proporción en que aumenta el uso de este ATB en UCI**. Afortunadamente estas mutantes de permeabilidad están desfavorecidas ecológicamente ya que como mencionamos, estarán privadas de aminoácidos básicos y tienden a ser sustituidas por otras cepas que no carecen de la porina D2. De acuerdo a este mecanismo pueden existir cepas de *P. aeruginosa* imipenem resistentes y meropenem sensibles.
- **Eflujo**: Este mecanismo opera para meropenem en *P. aeruginosa*. Un operon (*mexA*, *mexB*, *OprM*) regula la expulsión de meropenem y afecta simultáneamente a otros ATB, particularmente a fluoroquinolonas. En este caso se explica la existencias de cepas imipenem sensibles, meropenem resistentes.
- **Beta lactamasas**: Mencionamos la extrema estabilidad de los carbapenemes a las beta lactamasas del grupo de las serino enzimas de la clase A y C. Ocasionalmente algunas cepas de *Enterobacter cloacae* hiperproductoras de cefalosporinasa pueden presentar a la vez defectos de permeabilidad por lo que

las CIM están en el rango de la resistencia. En nuestro país se ha descrito en *Acinetobacter baumannii* y *Acinetobacter junii* una beta lactamasa de clase A inhibida por ácido clavulánico. Los carbapenemes, sin embargo, son generalmente hidrolizados con facilidad por metalobetalactamasas de la clase B. En nuestro país, ello determina resistencia en *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium odoratum*, *Sphingomonas spp*, *Aeromonas spp*. y especies de *Bacillus*. En Japón, país donde se consumen grandes cantidades de carbapenemes está extendida una metaloenzima IMP-1 que se aísla en cepas hospitalarias de *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C.freundii*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp*. *E.coli*, etc. Ello no ha sido registrado hasta ahora en nuestro medio.

- **PBP:** Las cepas de *P. mirabilis* presentan CIMs más elevadas (4 a 8 mg/L) que otras enterobacterias. Ello ocurre en forma natural sin que hayan sido detectadas beta lactamasas ni alteraciones en la ME, por lo que se atribuye la resistencia a la poca afinidad por las PBP. La resistencia en cocos grampositivos se debe a las PBP. La alteración de las PBP de neumococos y estreptococos del grupo viridans que afectan a la penicilina también lo hacen con los carbapenemes, aunque las CIM rara vez superan los 2 mg/L. La PBP 2a de los estafilococos meticilino resistentes tienen poca afinidad por los carbapenemes de la misma manera que la PBP 5 de *E. faecium*, por lo que estas especies son resistentes.

4) Resistencia a gluco péptidos

Mecanismo de resistencia:

- **BGN:** Son inactivos sobre la mayoría de BGN porque no pueden atravesar su ME (a excepción de *Flavobacterium spp.*)
- **Estafilococos:** Hasta 1997 no se habían detectado cepas clínicas de *S. aureus* resistentes. Desde fines de 1997 se ha presentado un importante brote en Japón de cepas de *S. aureus* resistentes a gluco péptidos. El mecanismo de resistencia no está dilucidado, pero no guarda relación con los mecanismos que más abajo se detallan para enterococos. No está codificado por plásmidos ni parece ser transferible. Parece tener relación con cambios en la actividad de las PBP y con la síntesis de un peptidoglicano voluminoso que dificultaría la acción de los gluco péptidos. Las cepas resistentes presentan pentapéptidos de estructura convencional. Si bien las CIMs para vancomicina oscilan entre 8 y 16 mg/L, clínicamente este ATB no tiene actividad. Se aíslan en forma creciente cepas de SCNMR resistentes a teicoplanina, particularmente en *S. haemolyticus*. No está claro el mecanismo de resistencia.
- **Enterococos:** Se han identificado tres genes que corresponden a tres mecanismos de resistencia: **Van A** (*E. faecalis*, *E. faecium*). Es el más común y codifica la síntesis de proteína inducible por vancomicina o teicoplanina que puede ser plasmídica y transferible. Las cepas van A son resistentes a ambos gluco péptidos. La resistencia ocurre porque el dipéptido D-ala-D-ala es sustituido por precursores de la síntesis de la PC y el nuevo dipéptido (depsipéptido) que contiene D-ala-D-lactil es poco afín a la vancomicina o teicoplanina. **Van B** (*E. faecalis*, *E. faecium*). Codifica la síntesis de una proteína inducible por vancomicina pero no por teicoplanina. Las cepas van B son resistentes sólo a vancomicina. **Van C** (*E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. flavescens*). Las cepas de estas especies, poco frecuentes en clínica humana, siempre producen van C, por lo que se considera una resistencia natural; sintetizan una proteína en forma constitutiva y de codificación cromosómica que proporciona resistencia a bajo nivel (< 8 mg/L) solamente para vancomicina. Hasta 1996 no se habían aislado en Argentina cepas de *E. faecalis* o *E. faecium* resistentes a vancomicina. La primera cepa resistente se aisló, a fines de 1996 en el sanatorio San Lucas de San Isidro, Provincia de Buenos Aires. Se trató de un *E. faecalis* van B sensible a teicoplanina y resistente a vancomicina. Durante 1997 se aisló en Mendoza una cepa de *E. faecium* resistente a ambos gluco péptidos, presumiblemente van B. Recientemente se aislaron nuevas cepas en el Hosp. Fernández y en el Hospital Muñiz de Bs As, de modo que (el enterococo multirresistente) ya está en nuestro medio hospitalario.
- **BGP:** Las especies de *Lactobacillus*, *Pediococcus* y *Leuconostoc*, presentan resistencia natural a alto nivel, probablemente debido a que en su péptidoglicano existen péptidos terminales inusuales. Debe tenerse precaución porque son a menudo confundidos con bacterias del género *Streptococcus* por bacteriólogos poco experimentados.
- **Películas de limo (slime):** Estas películas producidas por estafilococos coagulasa negativos impiden la acción de los gluco péptidos. Ello puede ocurrir en superficies plásticas como catéteres, secuestros óseos, vegetaciones, etc.

5) Resistencia a fosfomicina

Mecanismo de resistencia: La resistencia es parecida a la de la rifampicina, por su rapidez y alta frecuencia. Así pues, NO debe ser usada sola y necesita un “consorte” para auxiliarla. El mecanismo de la

resistencia es la aparición de mutantes (1 por cada 10^5 bacterias) incapaces de incorporar la fosfomicina al interior de la célula. Recientemente se ha demostrado un mecanismo de resistencia mediado por plásmidos que determina la inactivación de la fosfomicina por su conjugación a pequeños péptidos y al glutatión.

6) Resistencia a aminoglucósidos

La resistencia, sea natural o adquirida, se debe a: **1) alteraciones del transporte al interior de la bacteria; 2) alteraciones del ribosoma o 3) presencia de enzimas inactivadoras.** Las alteraciones de la permeabilidad y/o transporte son de origen cromosómico. Este mecanismo es el que presentan naturalmente los anaerobios y los estreptococos, ocasionalmente puede ocurrir por mutaciones en *S. aureus*. Las alteraciones del ribosoma solamente tienen importancia en estreptomicina y sólo tienen trascendencia clínica en aislados de enterococos y gonococos. **Sin duda, el mecanismo más importante es la síntesis de enzimas inactivadoras que suele estar codificada por plásmidos o transposones,** ocasionalmente es de origen cromosómico. La síntesis de estas enzimas es constitutiva y, por lo tanto, no depende de la presencia de aminoglucósidos. **Las enzimas inactivantes pueden adenilar o fosforilar** los grupos hidroxilo libres (mediante ATP) o **bien acetilar** los grupos aminos libres (mediante acetil CoA) de diferentes aminoglucósidos. Una bacteria puede producir más de una de estas enzimas. Por ello son innumerables las posibilidades de resistencia y es factible la resistencia cruzada. Es importante el conocimiento del mecanismo de resistencia en enterococos: éstos son intrínsecamente resistentes a bajas concentraciones (4-64 mg/L) debido a su metabolismo anaerobio. Esta **resistencia intrínseca** puede incrementarse por tres mecanismos: **a) alteración ribosomal; b) interferencia con la permeabilidad; c) inactivación enzimática mediada por plásmidos.** Todo enterococo debe ser ensayado para la determinación de un alto nivel de resistencia a estreptomicina y gentamicina. La resistencia entre ambas no es cruzada, pero la resistencia a gentamicina implica resistencia a amikacina y netilmicina, pero no a arbekacina. Es conveniente efectuar el ensayo determinando la capacidad de crecimiento en placas conteniendo 256 mg/L de gentamicina y 500 mg/L de estreptomicina.

7) Resistencia a fluorquinolonas

La resistencia a las quinolonas ocurre siempre por mutaciones espontáneas cromosómicas. No existen aislados clínicos que hayan demostrado resistencia de origen plasmídica. Pueden ocurrir por 5 mecanismos: **1) mutaciones en la sub-unidad A de la ADN girasa,** debidas al gen *gyr A* que ocurren con una frecuencia media de 1×10^8 y que han sido descritas en *E. coli*, *S. aureus*, *C. jejuni*, las que ocasionan un nivel mediano de resistencia. Las alteraciones en la porción B de la girasa, codificadas por el gen *gyr B* son menos frecuentes y producen menos resistencia.

2) modificaciones en la topoisomerasa IV, codificadas por los genes *par C* o *par E* en *E. coli* y *S. pneumoniae*. **3) alteraciones en su incorporación a través de las porinas** de la ME de BGN como ocurre en *E. coli* y *P. aeruginosa* (genes *nalB*, *nixB*, *nix C*). **4) fallas de incorporación por un mecanismo dependiente de energía a través de la membrana citoplasmática,** comunes con otros ATB (gen *marA*). **5) incremento del eflujo,** mediado por una proteína transportadora que ha sido denominado en *S. aureus*, gen *nor A*. En *P. aeruginosa* existen mecanismos de eflujo “tripartitos” (*mexA*, *mexB*, *oprM*, *pej*.) en los que actúan coordinadamente reducción en la incorporación y aumento de eflujo. **Puede ocurrir por ello resistencia cruzada entre ATB no relacionados como meropenem y ciprofloxacina.**

En general, puede decirse que el factor más importante de resistencia en gram negativos es la **mutación de la girasa A.** Existe una región cromosómica denominada QRDR (quinolone resistance determining region) que abarca los residuos 67-106 donde ocurre más del 90% de las mutaciones. En gram positivos, el factor principal son las mutaciones de la topoisomerasa IV y en BGNNF aparentemente las combinaciones de impermeabilidad y eflujo.

El concepto más importante para un clínico es que la resistencia en FQ es tanto mayor cuanto más posibilidades ocurran de suma de mutaciones (girasa+topoisomerasa+eflujo). Las triples mutaciones condicionan resistencia aún a las nuevas FQ. **Para evitar este problema hay que evitar tratamientos prolongados y a dosis bajas.** Por otra parte, la resistencia a una FQ debe hacer desconfiar del empleo de otra en infecciones por enterobacterias.

8) Resistencia a macrólidos

Las enterobacterias y la mayoría de los BGN no fermentadores son resistentes en forma natural debido a que los macrólidos no pueden, por su tamaño y estructura molecular, atravesar su ME. Por presentar ME mas simples, las especies de los géneros *Haemophilus*, *Moraxella*, y *Neisseria*, permiten su entrada a la célula. **El mecanismo más frecuente de resistencia en macrólidos es la síntesis de una dimetilasa que dimetila una adenina del sitio receptor de los macrólidos en la subunidad**

50S impidiendo que el macrólido se una al ribosoma. La síntesis de la dimetilasa es mediada por transposones o plásmidos. La resistencia puede ser inducible o constitutiva. En el primer caso, el gen que codifica la dimetilasa sólo entra en actividad en presencia del ATB. Los macrólidos de 14 miembros (eritromicina, claritromicina y roxitromicina) y los de 15 miembros (azitromicina) inducen una derrepresión del gen que, una vez activada, hace a las bacterias resistentes a todos estos macrólidos y a la clindamicina (ocurre en estreptococos y estafilococos). La resistencia constitutiva es cruzada para macrólidos y clindamicina y ocurre en numerosas especies. **Como consecuencia, nunca debe administrarse un macrólido o clindamicina luego de haber observado inactividad de un macrólido de 14 o 15 miembros precedente.**

9) Resistencia a clindamicina

Los mecanismos son los mismos que han sido descritos para los macrólidos. Las lincosamidas tienen una mínima permeabilidad a través de la ME de BGN y ésta, a diferencia de los macrólidos, no se incrementa con el medio alcalino. Ha sido descrito un mecanismo de resistencia mediado por plásmidos en algunos aislados de estafilococos y ocurre por la síntesis de una adenilasa que inactiva la posición OH-4 de la clindamicina. Es infrecuente y no afecta a los macrólidos.

10) Resistencia a cloranfenicol

Existe resistencia natural por **impermeabilidad** en algunas bacterias gram negativas (*P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) pero es infrecuente. El cloranfenicol es uno de los ATB más difusibles a través de las envolturas bacterianas. La resistencia adquirida se debe a la acción de plásmidos que codifican la síntesis de una enzima inactivante del ATB: la cloranfenicol acetiltransferasa (CAT)

11) Resistencia a nitroimidazoles

Todas las bacterias aerobias son naturalmente resistentes a los nitroimidazoles por la incapacidad de proceder a la reducción del grupo nitro del ATB, al potencial redox en que opera su cadena de transporte de electrones. Muchas cepas de bacilos gram positivos anaerobios no esporulados son también naturalmente resistentes; no está claro si se trata de una dificultad de permeabilidad, deficiencias en las deshidrogenasas o una combinación de ambos. La resistencia en *Bacteroides* spp. es una rareza y parece ser debida a una disminución de la actividad de la piruvato deshidrogenasa.

12) Resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol

La resistencia a sulfametoxazol es debida a una sobreproducción de PABA que es codificada, sea cromosómicamente como por plásmidos o transposones. Puede ocurrir una disminución de la permeabilidad bacteriana al sulfametoxazol y con mucho menos frecuencia, la síntesis de una dehidropteorato anómala que muestra menor afinidad por la sulfonamida. En cambio la resistencia a trimetoprima es fundamentalmente causada por plásmidos o transposones que codifican la síntesis de una dihidrofolato-reductasa con poca afinidad por la trimetoprima. Este mecanismo de resistencia puede ocurrir a **niveles bajos** (hasta 5-10 mg/L), lo que daría lugar a resistencia en infecciones sistémicas o en neutropénicos, resistencia intermedia (10-100 mg/L) que provocaría resistencia de todo tipo de infecciones excepto urinarias y a **alta resistencia** (≥ 1000 mg/L) que provoca resistencia en todo tipo de infecciones. Ya en 1988 comprobamos que el 75% de las cepas de *E. coli* resistentes a TMP estudiadas de aislados argentinos lo era a concentraciones de más de 100 mg/L. En la actualidad esta resistencia ha disminuído sensiblemente. Con menor frecuencia, como ocurre con *P. aeruginosa*, la resistencia se debe a impermeabilidad. Se ha reportado resistencia por hiperproducción de dihidrofolato-reductasa.

13) Resistencia a rifampicina

Existe resistencia natural a la rifampicina consecuente con la dificultad de penetración a través de la ME de BGN en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y muchas enterobacterias. Para las especies que presentan sensibilidad natural, BGP, *Neisseriaceae*, *H. influenzae*, *Mycobacterium* spp., la resistencia se presenta con rapidez si no se asocia a otro ATB. Esto se debe a la selección durante el tratamiento de mutantes que presentan alteraciones en la subunidad beta de la ARN polimerasa. Las tasas de mutación son de 1×10^{11} en micobacterias, 1×10^8 en *E. coli* y $1 \times 10^{6-7}$ en estafilococos, estreptococos, meningococos y *Haemophilus*. Estas tasas de mutación están dentro del rango de las poblaciones bacterianas que están contenidas en los focos infecciosos y por ello ocurre resistencia con rapidez una vez iniciado el tratamiento si no se emplean asociaciones.

14) Resistencia a nitrofuranos

Existe una mínima resistencia a los nitrofuranos entre las cepas que muestran sensibilidad habitual (*E.coli*, estafilococos, enterococos). **Probablemente los nitrofuranos sean los ATB con mayor estabilidad de sensibilidad casi sin modificaciones luego de 50 años de uso clínico.** Las cepas de *E. coli*, supuestamente resistentes (> 6%) ocurrirían en cepas con nitroreductasa deficiente.

15) Resistencia en bacterias anaerobias

La gran importancia de las bacterias anaerobias en las infecciones graves en gineco-obstetricia, bien vale algunos comentarios aún a costa de ser reiterativo sobre las posibilidades de resistencia en este importantísimo grupo bacteriano. Los estudios de sensibilidad no sólo han señalado que la resistencia a los ATB habitualmente utilizados en infecciones por anaerobios es una realidad sino que han documentado diferencias geográficas en tal sentido. La resistencia ha sido comprobada en beta lactámicos, clindamicina y 5-nitroimidazoles (metronidazol). La resistencia en beta lactámicos es debida a beta lactamasas, fundamentalmente **cefalosporinasas de clase A, en el 97 y 100 % de *Bacteroides spp*, los anaerobios de mayor relevancia etiológica en gineco-obstetricia.** *Fusobacterium spp* y *Clostridium spp* pueden producir, aunque con mucho menor frecuencia, penicilasas.

Aunque aún anecdótica existe resistencia por carbapenemasas. La resistencia en clindamicina es debida a una modificación ribosomal. La resistencia en 5-nitroimidazólicos puede deberse tanto a disminución de la permeabilidad de las bacterias involucradas como a deficiencias en la actividad de nitroreductasas. La sensibilidad a cloranfenicol parece, sin embargo, mantenerse uniforme .

VI. Características más importantes de los ATB disponibles en Argentina utilizados para el tratamiento de infecciones en gineco-obstetricia.

Beta Lactámicos

Penicilinas

• Penicilina G (Bencilpenicilina) o forma retardada (penicilina benzatínica)

Actividad antibacteriana:

Cocos gram positivos (CGP): Carece actualmente de actividad sobre estafilococos; los estreptococos beta hemolíticos continúan en 1998 siendo uniformemente sensibles. No se han aislado cepas resistentes del grupo A (*S. pyogenes*) ni del grupo B (*S. agalactiae*). La CIM para *S. pyogenes* es 0.01 mg/L y para *S. agalactiae* 0.1 mg/L. **Existen cepas del grupo B que pueden presentar tolerancia, demostrada por curvas de letalidad y en cuyo caso es conveniente el uso de gentamicina.** Los neumococos, que pueden producir infecciones tales como salpingitis, peritonitis primaria y secundaria e infecciones vulvo-vaginales pueden ser de resistencia intermedia (CIM < 0.1-1 mg/L) o absoluta (CIM > 1mg/L). si se trata de cepas intermedias, las dosis altas de penicilina (10-20 MU/día) son suficientes; en cambio no es aconsejable su uso con cepas de resistencia absoluta.

Los enterococos no son sensibles clínicamente a la penicilina. La sinergia con aminoglucósidos: gentamicina o estreptomycin sólo es aplicable a endocarditis.

Bacilos gram positivos (BGP): Sin aplicaciones clínicas en gineco obstetricia (GO). Si bien *L. monocytogenes* es sensible, **es preferible el uso de ampicilina.**

Cocos gram negativos (CGN): **La alta incidencia de resistencia en gonococos ha determinado la suspensión de su empleo empírico.** No puede emplearse con la sola demostración de una prueba de beta lactamasa negativa ya que puede haber resistencia por PBP alteradas o impermeabilidad que sólo puede ser determinada conociendo la CIM que debe ser inferior a 0.01 mg/L. El uso de penicilina a dosis bajas y/o por tiempo demasiado corto brinda una importante de selección de resistencia.

Bacilos gram negativos (BGN): No tiene aplicación en ningún caso en GO.

Anaerobios: Los estreptococos anaerobios (*Peptostreptococcus spp.*) son muy sensibles así como los bacilos gram positivos no esporulados incluyendo a *Actinomyces israeli*. Más del 98% de las cepas de *Clostridium perfringens* y más del 90% de otras especies de este género son sensibles. **El ocasional relato de cepas resistentes no invalida el tratamiento empírico ante un síndrome de Mondor u otra infección GO en la que se sospecha su participación.** La mayor parte de las cepas de BGN son resistentes, debido a la producción de beta lactamasa, incluyendo a *Bacteroides spp.* y *Prevotella spp.* Si bien muchas cepas de *Fusobacterium spp.* son sensibles, **la presencia en un Gram de bacilos gram negativos con características propias de los anaerobios invalida su uso empírico.**

Espiroquetas: Tanto *Treponema pallidum* como las especies de *Borrellia* y *Leptospira* siguen siendo sensibles a la penicilina. Recientemente, y es un toque de atención, se han descrito en Africa fallas de

tratamiento en sífilis debidas a cepas resistentes a penicilina.

Clamidas y micoplasmas: No tiene actividad sobre ellas porque carecen de pared celular.

Dosificación: vía IM o IV. Dosis: 60 mg a 1.2 g diarios por día divididos en 4 a 6 dosis. Dosis máxima 30 MU/día. La relación es 1 mg = 1.6 U. Es conveniente no superar la dosis máxima: en *Streptococcus* spp. se ha comprobado que al incrementarlas se pierde la acción bactericida (efecto "Eagle")

Farmacocinética y situaciones especiales

Absorción: La penicilina G es inestable en medio ácido y se destruye en el estómago, Luego de una inyección IM, la absorción es rápida (<10 min) produciéndose un pico de 2mg/L luego de 300.000 U y de 12 mg/L luego de un millón (1MU). Con 3 MU se pueden alcanzar picos de 20mg/L, La forma benzatínica IM produce 0.1 mg/L a la semana; 0.02 mg/L a las 2 semanas y 0.002 a las 4 semanas.

Vida media: es solamente de 30 minutos aunque la variación individual es importante. mantenerse permanentemente en niveles de 4xCIM, es conveniente espaciar al mínimo las dosis.

Distribución: Se distribuye ampliamente por todos los tejidos.

Insuficiencia renal: FG >30, sin cambios; FG 10-30 1 a 3 MU q/8h; FG <10 1 a 2 MU q/12h

Hemodiálisis: Dosis después de HD 500.000 U. **Diálisis peritoneal:** No remueve.

Insuficiencia hepática: Sin cambios. **Lactancia:** Escaso pasaje. **Embarazo:** Puede usarse. Categoría de riesgo: B. **Pasaje trasplacentario:** 1° y 2° trimestre 26-70%; 3° trimestre: 15-100%

Toxicidad y efectos colaterales: Prácticamente no es tóxica para humanos, salvo sobre el SNC. Es uno de los convulsivantes más activos entre los beta lactámicos pero su bajo pKa (2.6) le impide la entrada al LCR normal. El efecto es debido a efecto directo sobre el "cortex" y suele aparecer luego de 12-72 h de iniciado el tratamiento. Las dosis masivas por vía IV pueden motivar disturbios electrolíticos severos; se debe considerar que influye en ello no solamente la pérdida de sodio sino también el efecto osmótico diurético de la penicilina.

El efecto más importante en cuanto a dramaticidad y peligro de vida es la hipersensibilidad inmediata (frecuencia 0.004 a 0.015%) y se presenta como anafilaxia o urticaria temprana. La hipersensibilidad retardada ocurre entre el 1 y 7% de pacientes. Puede ocurrir dermatitis explosiva o síndrome de Stevens-Johnson y además es frecuente la reacción de Jarvisch-Herxheimer en pacientes sifilíticos.

Uso en GO:

- **Infecciones por *Clostridium perfringens* u otros *Clostridium* spp. o en profilaxis de los mismos.**
- **Como complemento del antisuero y cirugía cuando se sospecha infección por *Clostridium tetani*.**
- **Sífilis temprana (benzatínica), tardía (benzatínica) o neurosífilis.**
- **Infecciones post parto asociadas a *Streptococcus* beta hemolíticos grupo A, relacionadas o no al síndrome de shock tóxico estreptocócico. Es conveniente la asociación con clindamicina.**
- **Erradicación de *Streptococcus agalactiae* intraparto en mujeres colonizadas. Hasta el parto, 5 a 6 MU q/6h. Ampicilina es preferible si es accesible.**

Puntos de corte

Estafilococos y estreptococos S < 0.25 mg/L

Gonococos S < 0.12

Penicilinas estables a la beta lactamasa de estafilococos.

Los miembros de este grupo, meticilina, nafcilina y las isoxazol penicilinas son intrínsecamente menos activas que la penicilina G pero **son estables a la penicilasa de los estafilococos** debido a que las sustituciones en la cadena lateral en C6 por grupos voluminosos, determina un impedimento estérico para

la acción de la penicilasa. El único ATB de este grupo que permaneció comercializado en Argentina es la **dicloxacilina** que se administra por vía oral. **En nuestro país se ha considerado, razonablemente, que las cefalosporinas de 1ª generación ofrecen la misma cobertura sobre estafilococos meticilino sensibles y con la ventaja de una mejor actividad sobre estreptococos.** En GO no tienen estas penicilinas "antiestafilocócicas" ventaja alguna.

Aminopenicilinas

La introducción de un grupo amino en la posición 6-a de la bencilpenicilina confirió a estas moléculas: 1) mayor estabilidad en medio ácido, o sea **absorción oral** y 2) mayor penetración a través de las membranas externas de bacilos gram negativos. Lamentablemente, ese grupo **no ofreció estabilidad alguna a las beta lactamasas BLEA, ni a la penicilasa estafilocócica.**

• Ampicilina

Actividad antibacteriana

CGP: es absolutamente equivalente a penicilina aunque su actividad es algo inferior con la notable excepción de los enterococos. Cerca del 98% de *E. faecalis* son sensibles a ampicilina. En cambio, *E. faecium*, infrecuente en infecciones en GO (<3%) es generalmente resistente. **El tratamiento empírico de infecciones por enterococos le corresponde a ampicilina o ureidopenicilinas.**

BGP: *L. monocytogenes* y *Actinomyces* spp. son sensibles y ampicilina es la droga de elección.

CGN: Es aún menos activa que penicilina frente a gonococos.

BGN: a) Enterobacterias: La literatura extranjera menciona la actividad de las aminopenicilinas sobre *E. coli*; ello podrá ser válido en otros países, pero no en la Argentina. **En nuestro país, del 60-80% de cepas hospitalarios y entre el 50-60% de las ambulatorias son resistentes debido a la hiperproducción de la BLEA TEM-1.** En *Klebsiella* spp., más del 90% de las cepas son resistentes por la producción de la beta lactamasa cromosómica K1 y de la BLEA SHV-1. En *P. mirabilis*, por diferentes razones la resistencia es del 30% o más. Por todo ello, las aminopenicilinas no pueden ser utilizadas en GO para este grupo y **han sido desterradas en nuestro medio del tratamiento empírico de infecciones urinarias**, ya que se ha comprobado que muchas cepas presentan CIM de 5000 o más mg/L, valores inalcanzables en la orina. Frente a otras enterobacterias carece de actividad y menos aún sobre bacilos gram negativos no fermentadores (BGNNF) tales como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, etc.

Anaerobios: Igual que penicilina

Espiroquetas: Igual que penicilina G pero con menor actividad.

Clamidas y micoplasmas: No actúa

Dosificación: Oral: 250 mg a 1 g q / 6h; IM-IV: 500 mg a 2 g q 4-6h.

Farmacocinética y situaciones especiales:

Absorción: Ampicilina es muy estable en medio ácido y la administración oral de 250 mg ó 500 mg proporciona concentraciones pico de 0.8 a 35 y de 0.6 a 6 mg/L respectivamente. La absorción disminuye cuando se administra junto con alimentos. No es afectada por antiácidos o cimetidina. Parenteralmente se emplea la sal sódica. La dosis de 500 mg IM proporciona un pico de 5-15 mg/L a la hora y una dosis similar IV entre 12 y 30 mg/L. Doblando la dosis, prácticamente se duplica el pico.

Distribución: Se distribuye bien a los tejidos. Se acumula y persiste en el líquido amniótico; luego de 3 dosis maternas de 500 mg alcanza 2.5 mg/L.

Excreción: El 30% de la dosis oral y del 60-80% de las dosis parenterales se recuperan de la orina, donde la concentración alcanza entre 250 y 1000 mg/L. Existe cierto grado de circulación enterohepática por lo que aparece en altas concentraciones en heces. **Insuficiencia renal:** FG >50 sin cambios; FG 10-50 administrar cada 8 h; FG <10 cada 12 h. **Hemodiálisis:** administrar 1g post diálisis. La diálisis peritoneal no tiene efecto significativo. **Insuficiencia hepática:** Son cambios. **Lactancia:** escaso pasaje. **Pasaje transplacentario:** Durante el 1° y 2° trimestre se encuentra en el suero fetal entre 50 y 200 % del nivel materno y durante el 3° trimestre entre 20 y 200%. **Embarazo:** puede usarse. Categoría de riesgo: B.

Toxicidad y efectos colaterales

Trastornos gastro intestinales (10-15%) con formas orales. La diarrea es más frecuente en ancianos y puede ser severa. Menor incidencia de alergia que penicilina. Erupción máculo-papulosa en cerca del 10% de pacientes, luego del 4to o 5to día de tratamiento. Ocurre en cerca del 95% de pacientes con mononucleosis infecciosa. Es frecuente en la insuficiencia renal y en pacientes con leucemia linfoidea. En el 3-5% de pacientes puede seleccionarse *Candida* spp. en heces y en vagina.

Usos en GO

- Infecciones en que participan enterococos (IU, abscesos, peritonitis)
- Infecciones por *Listeria monocytogenes* (amnionitis), unida gentamicina o cotrimoxazol
- Unida a gentamicina y metronidazol en endometritis, endometritis post parto y pelvi-peritonitis.
- Erradicación de estreptococos beta hemolíticos del grupo B
- IU, solamente en casos en que se conozca el resultado del antibiograma.

Puntos de corte:

ENTEB y enterococos S < 16 mg/L

Staphylococcus y Streptococcus spp. S < 0.5

Listeria monocytogenes S < 4 mg/L

• Amoxicilina

Es el hidroxiderivado de ampicilina. Su espectro es idéntico al de ampicilina; es 2 veces más activa que ampicilina sobre neumococos y *E. faecalis* y es ligeramente más afectada por las beta lactamasas de gram negativos. La resistencia es cruzada con ampicilina.

Farmacocinética:

La **absorción**, tras la administración oral, es cercana al 90%. Los niveles que se logran en suero y en tejidos son en promedio 2.5 veces superiores a los de ampicilina. Luego de una dosis de 1g se logran concentraciones de 8 a 9 mg/L y con 3 g de 16 mg/L a las 2 h. Indudablemente, cuando se prefiera la forma oral, el ATB indicado es la amoxicilina, salvo en IU y gastroenteritis. La absorción no se afecta por los alimentos.

Dosificación: 500 mg a 1 g q/8 h. **No es conveniente usar la presentación de 750 mg q12h ya que se corre el riesgo de niveles insuficientes.** Puede usarse en el embarazo y lactancia.

Toxicidad: Dada la buena absorción, los efectos gastrointestinales son menos frecuentes que con ampicilina. Las erupciones máculo-papulosas ocurren, como fue relatado, para ampicilina.

Uso en GO

- Pasaje a la vía oral en infecciones no urinarias tratadas previamente con ampicilina parenteral.

Punto de corte: referirse a ampicilina

Aminopenicilinas asociadas con inhibidores de beta lactamasas (IBL)

Los IBL que se comercializan asociados a aminopenicilinas en Argentina en abril de 1998 son: sulbactam y ácido clavulánico. Existen tres combinaciones orales 1) sultamicilina, es un éster de ampicilina y sulbactam, (*Unasyna* oral NR) 2) amoxicilina + pivoxil-sulbactam (*Trifamox IBL* NR), y 3) amoxicilina + ácido clavulánico. (*Clavulox* NR, *Optamox* NR). En forma parenteral se dispone de ampicilina + sulbactam sódico (*Unasyna IV* NR) y de amoxicilina + sulbactam sódico (*Trifamox IBL* NR) y amoxicilina-clavulánico (*Clavulox IV*).

Mecanismo de acción

Estos IBL bloquean las beta lactamasas de clase A de Ambler, o sea las beta lactamasas de tipo penicilasa, las BLEA y parcialmente las BLEE. Carecen de actividad sobre las de clase C, cefalosporinasas cromosómicas, ya que en este caso el IBL no puede “ubicarse” en la molécula de la beta lactamasa. Tampoco bloquean las metaloenzimas (carbapenemasas de clase B).

Tanto sulbactam como ácido clavulánico han sido denominados IBL “suicidas” ya que se unen **irreversiblemente** con las beta lactamasa de clase A, en forma tal que la beta lactamasa queda inutilizada, pero al IBL también le ocurre lo propio. El ATB protegido, en este caso una aminopenicilina recupera valores de CIM próximos a los que muestran las cepas de la especie que no producen beta lactamasa. El descenso producido en la CIM alcanza a 4 o 8 diluciones y entonces, de acuerdo al valor de la CIM original para la especie y el ATB protegido puede ocurrir que la CIM al incorporar el IBL descienda a valores de sensibilidad o permanezca resistente, a pesar del descenso de la CIM. Veamos dos ejemplos. Si una cepa de *E. coli* presenta una CIM para amoxicilina de 64 mg/L, es probable que al combinarla con sulbactam, la CIM descienda 4 diluciones dobles, o sea a 4 mg/L y puesto que el punto de corte para la sensibilidad es 8 mg/L, la cepa se considerará **sensible a amoxicilina-sulbactam**. Pero en otro caso, en que la cepa de *E. coli* hiperproduzca la beta lactamasa TEM-1, la CIM para amoxicilina puede llegar a 2048 mg/L y si se produce un descenso de 4 diluciones dobles por el agregado de sulbactam, el valor de CIM logrado sería de 128 mg/L con lo que la cepa resultará **resistente a amoxicilina-sulbactam**. Los mecanismos de resistencia a las combinaciones con IBL ya han sido consideradas previamente

Actividad antibacteriana

CGP: Los CGP que son sensibles a las aminopenicilinas lo son siempre a sus combinaciones con IBL. Las cepas de estafilococos meticilino sensibles son siempre sensibles. Existe un discreto porcentaje

de SAMR (hasta 10 %) que lo son por hiperproducción de beta lactamasa que también son sensibles a la combinación con IBL. Las cepas de enterococos son sensibles en la mayoría de los casos (*E.faecium*, poco frecuente es generalmente resistente). Las cepas resistentes a la ampicilina lo son también a las combinaciones con IBL, (salvo las rarísimas productoras de beta lactamasa) ya que la resistencia se debe a alteraciones de la PBP 5.

Por la misma razón los IBL no suelen aportar ventaja alguna en cepas de neumococos o estreptococos del grupo *viridans* resistentes a la penicilina.

BGP: No hay ningún aporte de los IBL

CGN: Los IBL bloquean las beta lactamasa TEM-1 producida por gonococos. En Argentina la mayoría de los gonococos son resistentes a penicilinas por alteraciones de las PBP y no por beta lactamasas por lo que **ya no son recomendables a tal efecto.**

BGN: En Argentina, a los niveles de aminopenicilinas combinadas con ambos IBL que se alcanzan en suero y tejidos hasta el 30 % de *E. coli* aislados de la comunidad y cerca del 40% de los hospitalarios son **resistentes a aminopenicilinas + IBL**. Estas cifras son aún mayores en otras enterobacterias y las combinaciones carecen de actividad sobre las especies productoras de cefalosporinasas cromosómicas (*Enterobacter spp. Serratia spp...*), por la misma razón son inactivas sobre *P.aeruginosa*. **El ácido clavulánico es un potente inductor de estas beta lactamasas por lo que a juicio de varios expertos no debería nunca emplearse en el medio hospitalario.** *Acinetobacter spp* es sensible con alguna frecuencia (60% en nuestro medio) al sulbactam, pero no al clavulanato.

Anaerobios: La gran virtud de aminopenicilinas asociados a IBL es su excelente actividad sobre anaerobios incluyendo las cepas de *Bacteroides spp, Prevotella spp, Fusobacterium spp etc* resistentes a otros antianaeróbicos. Las cepas de *Clostridium sp* rara vez producen beta lactamasa, pero en tal caso es activa la aminopenicilina, lo propio es válido para otros anaerobios gram positivos

Dosificación: Las combinaciones de amoxicilina-pivoxil sulbactam se presentan en la relación 1/1 para administración oral por 500 mg (250+250) y por 1000 mg (500+500), la forma parenteral amoxicilina – sulbactam, se presenta en relación 2/1 por 750 mg (500+250) y por 1500 mg (1000+500). La sultamicilina: ampicilina-sulbactam de administración oral contiene 375 mg del éster. La ampicilina-sulbactama para uso parenteral se presenta en relación 2/1 en envases de 1500 mg (1000+500) Amoxicilina-clavulanato potásico en su presentación oral está en relación: 4/1 en los envases por 625 mg (500+125) o de 7/1 en envases por 1000mg (875 + 125)

La presentación para uso IV está en relación 2/1 en frascos con 1.800 mg (1200+600)

En nuestra opinión en GO, en base a la biodisponibilidad, estas asociaciones deben emplearse siempre dosificadas cada 8 h, aunque se han obtenido buenos resultados con amoxicilina-sulbactam cada 12 h en vaginosis bacteriana.

Farmacocinética y situaciones especiales:

Cuando se emplean estas combinaciones para el tratamiento de infecciones debidas a bacterias que no producen beta lactamasa (estreptococos por ej.) debe prestarse especial cuidado en que la dosis total de la aminopenicilina sea la que corresponde (ver ampicilina y amoxicilina)

Sultamicilina: A las 3 h se obtienen 3-5 mg /L de ampicilina y 2 mg/L de sulbactama.

Ampicilina-sulbactama. IV A la hora se obtienen 9 mg/L de amoxicilina y 8.9 mg/L de sulbactam

Amoxicilina sulbactama: Luego de una dosis de 500 mg oral se obtienen 4 mg/L de amoxicilina y 2 mg /L de sulbactama.

Amoxicilina-clavulanato oral: Luego de una dosis de 375 mg se obtienen 4 a 6 mg/L de Amoxicilina y 2 mg/L de clavulanato.

La concentración urinaria de las formulaciones con sulbactam es mayor que las correspondientes a clavulánico debido a que éste último se metaboliza extensamente y solo el 25 a 40% se recupera en orina, el resto se elimina por heces y por bilis. El sulbactam en tanto no se metaboliza y se excreta por orina el 80% de la dosis

La mayor concentración fecal de clavulánico implica una mayor selección de cepas resistentes en heces y es otro motivo por el que se trata de evitar su empleo intrahospitalario.

Insuficiencia renal: Filtrado glomerular < 30. Administrar sulbactam cada 24 h y clavulánico cada 12 hs.

Insuficiencia hepática: Sin cambios. **Hemodiálisis:** una dosis post. **Embarazo:** Pueden usarse Categoría de riesgo B. **Lactancia:** pueden usarse

Toxicidad y efectos colaterales

Se observan formas moderadas de diarrea en un 10% de pacientes. Las formas leves pueden llegar al 20

% de casos en algunas series. Son raras las formas graves. Aparentemente el factor importante es la brusca disminución del contenido de bacterias anaerobias intestinales. Ocasionalmente se presentan náuseas y vómitos (2-3%). El *rash* que puede observarse parece debido a la aminopenicilina. Se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa y de candidiasis vaginal por ácido clavulánico. Con este compuesto han sido descritos cuadros de ictericia colestática con eosinofilia y fiebre que hacen sugerir un origen alérgico. **Las superinfecciones por cepas resistentes son menos frecuentes con las combinaciones que incluyen sulbactam.**

Usos en GO

- Peritonitis de origen pelviano
- Endometritis
- Abscesos del fondo de saco de Douglas
- Tratamiento inicial en EPI (+ tetraciclinas, macrólidos o azalidas)
- Ruptura prematura de membranas, hasta el parto (+ macrólidos)
- Vaginosis (combinación con sulbactam)
- IU bajas con sensibilidad documentada (combinación con sulbactam)
- Chancro blando

Puntos de corte:

Ampicilina o amoxicilina + sulbactama

ENTEB o estafilococos S: < 16/8 (USA) < 8/4 (Francia)

Haemophilus spp. S: < 4/2

No hay puntos de corte para *Acinetobacter*. En nuestra experiencia sólo debería usarse con CIM < 16/8 mg/L

Amoxicilina + clavulanato

ENTEB S < 16/8(USA) > 8/4 (Francia)

Estafilococos S 472 (USA) < 8/4 (Francia)

Haemophilus spp. S < 8/4

Piperacilina-tazobactama

El empleo de piperacilina como monodroga, prácticamente ya no tiene objeto en GO, por ello describimos directamente la combinación con tazobactama

- **Piperacilina.** Es una acilureido derivado de las aminopenicilinas de uso exclusivo parenteral. Se emplea como sal sódica, y alcanza altos niveles en sangre y tejidos.

Mantiene la misma actividad que ampicilina pero el grupo acilureido le permite efectividad sobre BGN para los que aquella es inefectiva tales como *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, otras enterobacterias y BGNF tales como *P. aeruginosa* y algunas especies de *Acinetobacter*. Su mayor efectividad es debida a su mayor afinidad por las PBP y una rápida velocidad de penetración a través de la membrana externa de bacterias gram negativas. Su actividad se extiende a numerosas especies anaerobias.

Lamentablemente piperacilina es lábil a muchísimas beta lactamasas, desde la penicilasa estafilocócica, a las BLEA y BLEE y las cefalosporinasas de BGN.y además a la cefalosporinasa de *Bacteroides spp*. Por ello a este compuesto se le asoció un inhibidor de beta lactamasas, el tazobactam.

El **tazobactam** es un triazo derivado del sulbactam. Su actividad como inhibidor es muy semejante aunque algo superior a sulbactam. A diferencia del clavulanato, **el tazobactam no es inductor de cefalosporinasas**. Como sulbactam tiene acción sobre un 50% de cepas de *Acinetobacter baumannii*.

Piperacilina-tazobactam. (*Tazonam* N.R.) es la combinación para uso parenteral de ambos ATB en la relación 8/1. Esta relación permite obtener en suero y tejidos concentraciones de tazobactam que alcancen como mínimo 4 mg/L con lo que se obtiene una marcada reducción de la CIM de la piperacilina para las cepas productoras de betalactamasas inhibibles. La acción inhibitoria abarca prácticamente todas las beta lactamasas excepto las carbapenemasas. La inhibición es moderada en cepas productoras de cefalosporinasas cromosómicas y de ciertas BLEE frecuentes en Argentina como CTX-M-2.

Actividad antibacteriana

CGP: Actúa sobre el 100% de las cepas de estafilococos meticilino sensibles. Tiene igual o superior actividad que la ampicilina, por su alto nivel sérico, frente a estreptococos. Es activa sobre cepas de neumococos resistentes a penicilina.Su actividad sobre enterococos es equivalente a aminopenicilinas,

BGP: Es activa sobre *Listeria monocytogenes*

CGN: Sin aplicaciones en GO. Es activa sobre gonococos productores de beta lactamasa

BGN: Cerca del 100% de las cepas de *E.coli* y *Klebsiella* spp de origen comunitario son sensibles. Mas del 95% de *E.coli* hospitalarios son sensibles. Cerca del 10-15 % de *Klebsiella pneumoniae* (debido a los productores de BLEE tipo CTX-M-2) son resistentes. Entre 20 y 35 % de cepas de *E.cloacae* productoras de cefalosporinasa derreprimida son resistentes a esta asociación: Las cepas de *Serratia* spp, *Citrobacter* spp, *Morganella* spp y *Providencia* spp son habitualmente sensibles. El 60 a 70% de *P.aeruginosa* y de *Acinetobacter* spp son sensibles. **Anaerobios:** Prácticamente el 100% de anaerobios son sensibles incluyendo Actinomyces

Dosificación:

Se presenta en relación 8:1. La dosis es de 450 mg IV q 8h. En infecciones debidas a *P.aeruginosa* debe emplearse cada 6 h. En infecciones urinarias a partir del 3er día puede emplearse cada 8-12 h.

Farmacocinética y situaciones especiales:

En el pico se obtienen 220/30 mg/L que se reducen a la hora a 40-60/5-6 mg/L de piperacilina y tazobactama respectivamente. La concentración en endometrio es de 30/5 mg /g. Alcanza concentraciones muy altas en orina (1000/60).

Insuficiencia renal: FG > 30: emplear 12/1 q/6h, FG 10-30 emplear 8/1 q/6h. FG <10 emplear 6/0.75q/8h. **Insuficiencia hepática:** Sin cambios **Hemodiálisis:** 450 mg post luego 225 q 8h **Embarazo:** Se puede emplear. Probable grupo B de riesgo. **Lactancia:** se puede emplear

Toxicidad y efectos colaterales

Es un compuesto muy seguro, apropiado para tratar infecciones graves en pacientes polimedcados. Ocasionalmente (3%) se presenta diarrea o "rash" (2%). Pueden elevarse hasta un 10% las enzimas hepáticas. No hay inconvenientes en su asociación con aminoglucósidos. La asociación con vancomicina incrementa ligeramente los niveles de piperacilina sin reacciones adversas

Usos en GO

- Peritonitis de origen pélvico
- Abscesos del Douglas
- Endometritis
- Aborto séptico
- Infecciones intraabdominales postquirúrgicas
- Bacteremias de posible origen GO (evaluar combinación con amikacina)
- Infecciones urinarias intrahospitalarias

Puntos de corte:

P.aeruginosa: S < 32/4 (valor sugerido por Francia y D. Livermore)
< 128/4 NCCLS

Otros BGN : S < 32/4 mg/L

Estafilococos : S < 16/4 mg/L

• Ticarcilina-clavulánico

Ticarcilina es una carboxipenicilina que fue introducida hace mas de 20 años por su actividad antipseudomonadal. Rápidamente apareció la resistencia en *P.aeruginosa* en muchas enterobacterias. Además es prácticamente inactiva sobre enterococos (no hay bactericidia) y poco activa en general sobre CGP. Se introdujo la combinación con **clavulánico**, pero aún así su actividad no superó la de piperacilina-tazobactam, amén del problema que entraña su pobre actividad sobre CGP, la acción inductora de cefalosporinas cromosómicas ya mencionada para el ácido clavulánico y además una alta capacidad de seleccionar cepas resistentes. Se comercializa en nuestro medio (*Timentin* NR). No será descrita ya que entendemos que no presta utilidad en GO.

Cefalosporinas

La clasificación de las cefalosporinas está tradicionalmente basada en las denominadas generaciones. Estas reúnen en un mismo grupo compuestos aparecidos en una misma época y con actividad semejante sobre enterobacterias. Sin embargo la división en generaciones no guarda relación con la actividad sobre otros grupos bacterianos, en particular cocos gram positivos.

Nosotros seguimos la clasificación en “grupos” que propusimos en 1995, pero indicaremos en cada caso la generación que se le atribuye

Para un GO es fundamental saber que ninguna cefalosporina tiene actividad sobre enterococos o *L. isteria spp.* y que con la exclusión de cefoxitina, que no es una cefalosporina sino una cefamicina, su actividad sobre anaerobios es muy pobre

Grupo 1. Cefalosporinas orales (1ª generación)

• Cefalexina y cefadroxilo

La actividad de estas cefalosporinas es equivalente. La diferencia estriba en la mayor vida media de cefadroxilo que permite dosificarla 2 veces por día

Actividad antibacteriana

CGP: Todas las cepas de estafilococos meticilino sensibles son sensibles a estas cefalosporinas. Las CIM son muy bajas (< 0.5 mg/L) y por lo tanto están indicados en las infecciones estafilocócicas de la comunidad. **Su acción sobre estreptococos beta hemolíticos A y B es excelente.** Las cepas de neumococos y estreptococos del grupo *viridans* resistentes a penicilinas son también resistentes a estas cefalosporinas

BGP: No tienen mayor utilidad sobre este grupo bacteriano

CGN: Tampoco tiene utilidad

BGN: Enterobacterias: Son activas sobre el 80% de cepas de *E.coli* aisladas en la comunidad a los niveles que se alcanzan en suero **pero son activas sobre el 100% de estas cepas a los niveles que se alcanzan en la orina vesical, por lo tanto están indicadas en el tratamiento de IU bajas.** Del mismo modo se comportan las cepas de *Proteus mirabilis* y de *Klebsiella spp* extrahospitalarias. No son activas sobre otras enterobacterias ni sobre BGNNF

Dosificación:

Cefalexina (*Beliam; Keforal; Septilisin*. NR) 500 mg, q/6 a 8 h Cefadroxilo (*Cefacar* NR)1000 mg, q/ 12 hs.

Farmacocinética y situaciones especiales:

Cefalexina alcanza concentraciones séricas de 8 mg/L que caen rápidamente. Cefadroxilo alcanza cerca de 20 mg/L y la concentración sérica cae lentamente. Ambas alcanzan en orina concentraciones de 1000 mg/L. **Embarazo:** Puede usarse:Grupo de riesgo B. **Lactancia:** Puede usarse

Toxicidad y efectos colaterales:No se deben administrar a pacientes con hipersensibilidad comprobada a la penicilina. Estos ATB son muy bien tolerados, entre el 2 y 5% de pacientes pueden presentar diarreas

Usos en GO:

- **Infecciones estafilocócicas.Abscesos. Piodermitis**
- **Infecciones urinarias bajas. Tratamiento por 3 a 5 días. No usar monodosis**

Punto de corte:

S: < 16 mg/L

Grupo 2: Cefalosporinas parenterales (1º generación)

• Cefalotina (Keflin NR) y Cefazolina (Cefalomicina NR)

La actividad de estas cefalosporinas es equivalente entre ellas y similar a la descrita para las cefalosporinas orales del grupo1. La diferencia estriba en los mayores niveles que obviamente se alcanzan al usar la vía IV.

Cefazolina tiene una biodisponibilidad y vida media superior a cefalotina.

La aplicación mas importante de estos ATB es su empleo en profilaxis quirúrgica ya que cubren simultáneamente a las dos especies bacterianas que pueden causar infecciones en el momento de la incisión quirúrgica como consecuencia de su frecuente presencia en dermis y subdermis y su capacidad invasiva: *S aureus* y *Streptococcus pyogenes*

La estrategia es que en el momento de la inducción anestésica se administren estos ATB. Cefazolina es preferible ya que por su mayor vida media, la dosis solo debe renovarse a las 4 horas. (Ver capítulo nº 36).

Dosificación:

Profilaxis quirúrgica: 1g IV en la inducción. Cefazolina, repetir a las 4h. Cefalotina, repetir a las 3 h.
Infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad o por cepas documentadas como meticilino sensibles: Cefazolina 1 –2 g q/8 h, Cefalotina 1 a 2g q/4-6 h

Farmacocinética y situaciones especiales:

Cefazolina alcanza una concentración de 70 mg/L a las 3 h de administración de 1g IV; cefalotina alcanza 12-25 mg/L con 1g IV y 25-50 mg/L con 2g IV. Ambos alcanzan concentraciones superiores a 1000 mg/L en orina. **Insuficiencia renal;** Cefalotina: FG 30-50: 1g q/6h; FG 10-30: 1g q/8h; FG <10 1g q/12 h. Cefazolina: FG 10-50: 1g q/12h ; FG < 10: 1g q/24 h. **Insuficiencia hepática:** Sin cambios.
Embarazo y lactancia: pueden usarse.

Efectos adversos: En pacientes con hipersensibilidad a penicilinas las reacciones como exantema maculopapular, urticaria, anafilaxia, etc. ocurren en un 5-10% de casos. Hasta un 5% de pacientes pueden presentar diarreas. Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa por *C.difficile*. La nefrotoxicidad con estas drogas es excepcional, aún con asociación a los aminoglucósidos. Hasta un 7% de pacientes pueden presentar eosinofilia pasajera.

Usos en GO:

- **Profilaxis quirúrgica de cirugía limpia**
- **Infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad o por cepas meticilino sensibles**

Punto de corte:

S < 16 mg/L

Grupo 3: Cefalosporinas orales (2ª generación)

- **Comprende a cefaclor (Cefral Distaclor NR), cefuroxima axetil (Cefurox oral NR) y cefprozilo (Procef NR)**

Estas cefalosporinas fueron introducidas con el fin de ampliar el espectro de las del Grupo 1 para cubrir *Haemophilus spp* en infecciones respiratorias son mas estables a la acción de las beta lactamasas plasmídicas de *E.coli*, *Klebsiella spp* y *Proteus mirabilis*. Su empleo en GO se justifica en el tratamiento de infecciones urinarias. Cefaclor ha sido utilizada con éxito en nuestro medio en IU bajas y altas adquiridas en la comunidad. También ha sido utilizado en IU en embarazadas

Dosificación:

Cefaclor: IU bajas 500 mg cada 12 h (3 a 5 días). IU altas o IU en embarazadas 500 mg cada 8 h (7 a 10 días) **Cefuroxima axetil** IU bajas 125 mg cada 12 h (3 a 5 días); IU altas 250 mg c/12 hs (3 a 5 días) IU altas 250 mg c 8 h (7 a 10 días) **Cefprozilo** IU bajas 500 mg c/24 hs, IU altas 500 mg c/12 hs

Farmacocinética y situaciones especiales:

Cefaclor a (500 mg), alcanza 15 mg/L en suero y 500 mg/L en orina; cefuroxima axetil (250 mg) alcanza 4-6 mg/L en suero y 500 mg/L en orina y cefprozilo (500 mg), 20 mg/L en suero y 500 mg/L.
Insuficiencia renal: Con FG menor de 30 usar el 50% de la dosis estándar; con los tres ATB.
Insuficiencia hepática: No requieren ajustes. **Embarazo y lactancia:** Pueden usarse, grupo de riesgo B

Efectos adversos :

Igual que las de los grupos 1 y 2

Usos en GO

- **Infecciones urinarias altas y bajas, inclusive en el embarazo**

Punto de corte:

S: < 16 mg/L

Grupo 4: Cefalosporinas inyectables con el mismo espectro que grupo 3 (2ª generación)

Incluye solamente a **cefuroxima inyectable (Cefurox NR)**. Carece de indicaciones en GO

Grupo 5: Aminotiazol-metoximino cefalosporinas. Inyectables (3ª generación)

Las cefalosporinas de este grupo contienen el sustituyente aminotiazol, que proporciona alta afinidad por las PBP y el grupo metil-oximino que brinda alta estabilidad a las beta lactamasas plasmídicas de clase A (BLEA) **pero no a las de espectro extendido (BLEE) ni a las cefalosporinas cromosómicas. Incluye cefotaxima, (Claforan NR); ceftriaxona (Acantex NR) y ceftizoxima (Ceftizon NR)**
Describiremos la actividad antibacteriana en forma común y las restantes propiedades en forma individual

Actividad antibacteriana:

CGP: Tienen excelente actividad frente a estreptococos beta hemolíticos. Menos de un 10% de neumococos y estreptococos del grupo viridans pueden ser resistentes. Tienen **pobre actividad sobre estafilococos meticilino sensibles** (las CIM son 40 veces más elevadas que las correspondientes a las cefalosporinas de 1ª generación). Carecen de actividad sobre estafilococos meticilino resistentes. **Como todas las cefalosporinas son inactivas sobre enterococos.**

BGP: No son eficaces ante este grupo bacteriano. Es importante en GO recordar que **NO son activas sobre *Listeria spp.***

CGN: son altamente eficaces frente a *Neisseria spp.* Una sola dosis es suficiente para dar cobertura a gonococos.

BGN: Son activas frente a *H. ducreyi*. Su actividad sobre *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis* depende de la beta lactamasa producida. **Si se trata de una BLEE (debe solicitarse al bacteriólogo que indique la probabilidad de que ello ocurra) no deben utilizarse aunque el antibiograma indique sensibilidad.** Ceftizoxima es la más estable a las BLEE halladas en Argentina. Las cepas inducidas y dereprimidas productoras de cefalosporinas clase C (*E. cloacae*, *Serratia spp.*, *Citrobacter freundii*...) son resistentes, pero aunque se informe sensibilidad en el antibiograma, **no deben usarse porque son excelentes inductoras de esta beta lactamasa.**

Carecen de actividad sobre BGNNF, particularmente sobre *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. Nuevamente, aunque el antibiograma indique sensibilidad, **NO** deben usarse, ya que no son bactericidas. En definitiva, el uso de estas cefalosporinas en el medio hospitalario no tienen indicaciones sobre BGN y mas aún, hemos demostrado que son altamente selectoras de cepas resistentes, particularmente BLEE tipo CTX-M-2. En ese sentido la más peligrosa es ceftriaxona por su alta excreción biliar.

Anaerobios: Su actividad sobre anaerobios no es destacada, sin embargo el desacetil metabolito de cefotaxima es muy activo sobre anaerobios y ceftizoxima ha demostrado, aunque es controvertido, buena actividad. No es frecuente que con el uso de estas cefalosporinas se seleccionen anaerobios resistentes.

Puntos de corte:

BGN capaces de producir BLEE (SADEBAC) S < 1 mg/L

Otros BGN (Soc. Francesa de Microbiol) S < 8 - (para NCCLS es > 16 mg/L)

Neumococos y otros estreptococos (no incluye ceftizoxima) S < 1 Int. 1 R > 2

***Haemophilus spp.* S < 4 mg/L**

• Cefotaxima

Dosificación

En infecciones severas 1 a 2 g q/ 6 -8 hs. IV. Solamente en casos excepcionales, (neumococos o estreptococos del grupo viridans resistentes a penicilina) es necesario elevar esta dosis a 200 mg/kg. En infecciones urinarias por bacterias sensibles puede usarse 1g q/12 hs.

Farmacocinética y situaciones especiales

Con una dosis de 2g iv, se consigue un pico de 75 mg/L y a las 2hs una concentración de 25 mg/L, los niveles se mantienen por encima de 1mg/L hasta las 12 h. Tiene alta excreción renal, las concentraciones en orina alcanzan 2000 mg/L, un 20 % de la droga tiene metabolización hepática transformándose en el desacetil-metabolito que conserva actividad antibacteriana. **Insuficiencia renal:** FG >50, sin cambios; FG 10-50:1 a 2g q/8h; FG < 10:1-2 g q/12 h **HD** 30 mg/kg post diálisis. **Insuficiencia hepática:** sin cambios. **Embarazo y lactancia:** puede emplearse. Grupo de riesgo B

Efectos adversos

Es un ATB muy seguro, con los efectos adversos citados para el grupo 1 y 2. Si bien no tiene el efecto seleccionador de cepas productoras de BLEE y/o cefalosporinas cromosómicas, es conveniente limitar su empleo hospitalario, usándola solamente para tratamientos cortos

- **Ceftizoxima**

Solamente difiere de los conceptos detallados para cefotaxima en que puede utilizarse tanto im como iv y en que su excreción urinaria es aún mayor, (95%) por lo que alcanza entre 4000 y 6000 mg/L en orina.

- **Ceftriaxona**

Dosificación

1 a 2 g q/ 24 hs., iv o im. En infecciones severas se recomienda comenzar con un intervalo de 12 h. Un intervalo de 24 hs no es suficiente para dar cobertura a estafilococos en abscesos. **No sobrepasar 100 mg/kg/d.**

Farmacocinética y situaciones especiales

Con una dosis de 2 g iv se logran 80 mg/L en el pico y 25 mg/L a las 2h. La concentración se mantiene por encima de 1 mg/L hasta las 24 hs. Tiene una elevada unión a proteínas (>90%). La excreción renal es del 50%, se alcanzan 1000 mg/L en orina. **El resto del ATB, no metabolizado, se excreta por vía biliar.** **Insuficiencia renal:** sin modificaciones. **Insuficiencia hepática:** Sin cambios. No utilizar si existe fallo renal concomitante. **Embarazo y lactancia:** Puede usarse. Grupo de riesgo B, pero debe tomarse cuidado con los efectos adversos en el embarazo y en el parto inmediato (ver abajo).

Efectos adversos

Se asocia a la formación de barro biliar (pseudolitiasis) identificable ecográficamente, por ello pueden observarse síntomas de colecistitis. **Son factores de riesgo para esta complicación: el embarazo,** las dosis mayores de 2g/día. y el estasis biliar. Se clarifica entre 10 y 60 días después de la terapia. Dada su excreción biliar **es un potente selector de cepas BLEE y de cefalosporinas cromosómicas. Hemos comprobado infecciones en neonatos producidas por *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE que se encontraban en las heces y vagina de la madre que recibía ceftriaxona.** Ceftriaxona se presta para la terapia domiciliaria, se recomienda no utilizarla por más de 3 días en el hospital para evitar estos inconvenientes.

Usos en GO

- **IU complicadas en pacientes que no pueden recibir medicación oral**
- **Tratamiento inicial en la EIP (asociadas)**
- **Tratamiento de infecciones gonocócicas y chancro blando**

Grupo 6. Aminotiazol metoximino o butenil derivados de utilización oral (cefalosporinas de 3ª generación orales)

Se encuentran en este grupo comercializadas en Argentina en 1998, **cefixima** (*Vixcef NR*) y **ceftibuteno** (*Cedax NR*). Se trata de cefalosporinas con estructura similar a cefotaxima, que han sido transformadas para su absorción oral, cefixima con un sustituyente metenil y ceftibuteno con un grupo butenil. Obviamente, las concentraciones séricas luego de la absorción oral son 10 a 30 veces menores que las obtenidas por cefotaxima o ceftriaxona, pero salvo cepas resistentes a cefotaxima son suficientes para tratar infecciones debidas a enterobacterias

sensibles. Su utilidad en GO es: 1) tratamiento domiciliario de infecciones graves por BGN que han sido tratadas previamente con cefotaxima o ceftriaxona y 2) tratamiento de IU complicadas debidas a BGN

Actividad antibacteriana

CGP: Estos ATB tienen pobre actividad sobre cocos gram positivos. Son inactivos sobre estafilococos (no emplear sin documentación bacteriológica).

BGP: sin aplicación en GO

CGN: Son muy activas sobre gonococos

BGN: tienen la misma actividad que las cefalosporinas del grupo 5 (por ello no son activas sobre BGNF). Ceftibuteno es la cefalosporina más estable a las BLEE.

Dosificación

Cefixima: 400 mg po q/24 hs; **Ceftibuteno:** 400 mg p.o q/24h

Farmacocinética y situaciones especiales

Cefixima alcanza de 2 a 3 mg/L en suero y alrededor de 100 mg/L en orina **Ceftibuteno** logra concentraciones de 9 mg/L en suero y también 100 mg/L en orina. Se sugiere reducir las dosis a la mitad

en insuficiencia renal severa (FG <10) Sin cambios en la insuficiencia hepática. Puede usarse en embarazo y lactancia. Grupo de riesgo B.

Efectos adversos:

No difieren de los observados con otras cefalosporinas. Cefixima presenta intolerancia gastrointestinal en tratamientos prolongados. **Debe evitarse su uso en el hospital por la frecuencia con que se seleccionan cepas productoras de BLEE, cefalosporinas cromosómica, BGNNF y levaduras.**

Usos en GO

- Seguimiento domiciliario de tratamientos iniciados con cefalosporinas del grupo 5
- Infecciones urinarias complicadas ambulatorias con documentación bacteriológica
- Gonococias. Chancro blando.

Puntos de corte:

Cefixima: S < 1 mg/L

Ceftibuteno: S < 4 mg/L

Grupo 7. Piperacil derivados. No relacionados al grupo 5, 6, 8 o 9. (3ª generación)

El único integrante de este grupo es cefoperazona (*Cefobid NR*). En realidad guarda más relación con piperacilina. No debería equipararse con las cefalosporinas de 3ª generación. A diferencia de cefotaxima y ceftriaxona es afectada por las beta lactamasas BLEA (TEM1; SHV1). Si bien tiene como piperacilina, actividad sobre *P. aeruginosa*, esta es inferior a la de ceftazidima (grupo 8). Por tal motivo esta cefalosporina no tiene especial aplicación en GO. Al igual que piperacilina se ha comercializado una combinación con un IBL (grupo 11).

Grupo 8. Aminotiazol, carboxil-imino derivados (3ª generación)

La única cefalosporina de este grupo es **ceftazidima** (*Fortum NR*). En su molécula se añadió al grupo oximino un carboxilo. Esta sustitución mantuvo la actividad sobre enterobacterias pero incrementó notablemente la acción sobre BGNNF, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, al aumentar la capacidad de penetración a través de la membrana externa de las cepas de esta especie, ello sin embargo implicó una importante restricción de actividad sobre bacterias gram positivas

Actividad antibacteriana

CGP No es activa sobre este grupo. Selecciona estafilococos y estreptococos durante el tratamiento.

En pacientes de riesgo no hay que utilizarla sin un ATB consorte que amplie la cobertura a los gram positivos.

BGP Carece de actividad sobre este grupo.

CGN: Es activa sobre gonococos, pero las CIM son más elevadas que las correspondientes a cefotaxima o ceftriaxona.

BGN: Tiene una actividad similar a ceftriaxona o cefotaxima sobre enterobacterias. La mayoría de las cepas productoras de BLEE en nuestro medio hidrolizan más activamente ceftriaxona y cefotaxima que ceftazidima. Por ello pueden hallarse antibiogramas en los que se informe en *Klebsiella pneumoniae p.ej* sensible a ceftazidima y resistentes a ceftriaxona. En tales casos es peligroso utilizar ceftazidima sola. Si la cepa es sensible a amikacina, conviene utilizar la asociación. De lo contrario por "efecto inóculo" pueden seleccionarse cepas también resistentes a ceftazidima. Este ATB es mucho más activo que las cefalosporinas del grupo 5 sobre las enterobacterias productoras de cefalosporinas inducibles y/o dereprimidas de clase C (*Enterobacter spp*, *C.freundii*, *Serratia spp.*) también en este caso la asociación con amikacina es recomendada. Por tal motivo ceftazidima es activa sobre cerca del 75% de cepas de *P.aeruginosa*

Dosificación:

1 a 2g iv o im q/8h. En infecciones urinarias, si se asocia con amikacina puede emplearse cada 12 h.

Farmacocinética y situaciones especiales

Con 1 mg/L se consiguen picos de 75-90 mg/L y niveles de 25-40 mg/L a las 3 hs. La excreción renal es del 90% por lo que se encuentran concentraciones urinarias de 1000 mg/L. No se metaboliza.

Insuficiencia renal: FG 30-50, 1g c/12 h.; FG10-30: 1g c/24 h; FG <10 0.5 g c/24 h. **Insuficiencia hepática:** sin cambios. **Embarazo y lactancia:** Puede utilizarse. Grupo de riesgo B.

Efectos adversos:

Es muy segura. Los efectos adversos son semejantes a los de cefalosporinas de los grupos 1 y 2.

Debe sin embargo evitarse su uso en pacientes de riesgo sin el auxilio de ATB activos sobre gram positivos y en caso de infecciones por BGN es conveniente el uso combinado con amikacina.

Usos en GO:

- Infecciones urinarias intrahospitalarias, combina con amikacina
- Infecciones debidas a *Pseudomonas aeruginosa*, preferiblemente combinada con amikacina

Puntos de corte:

S : < 16 mg/L

Grupo 9. Aminotiazol-oximino cefalosporinas anfotéricas (Cefalosporinas de 4ª generación)

Este grupo incluye a cefpiroma y cefepima (*Maxcef NR*). La primera fue discontinuada en Argentina en 1997. Tienen la estructura de las cefalosporinas del grupo 5, pero presentan un nitrógeno cuaternario como substituyente. Ello ofrece una estructura anfotérica (carga positiva y negativa equilibradas) que les permite una rapidísima penetración a través de porinas de cualquier polaridad. Si bien suelen ser efectivas frente a productores de BLEE aisladas en Europa y USA (TEM y SHV derivadas), ello no ocurre frente a CTX-M-2., la más frecuente en Argentina y hemos observado fallas terapéuticas aún en cepas documentadas como sensibles. Su ventaja es la actividad que presentan frente a cocos gram positivos, al punto que frente a estafilococos tienen una actividad semejante a las cefalosporinas de los grupos 1 y 2. Esta circunstancia las asemeja a una ceftazidima combinada con cefazolina o cefalotina. Por ello su campo de acción se centra en el **paciente neutropénico febril hospitalizado. No tienen particular aplicación en GO**, por ello no serán comentadas especialmente.

Grupo 10. Cefamicinas (cefalosporinas 1-alfa-metoxi derivadas)

No se trata de verdaderas cefalosporinas, no derivan de productos de *Cephalosporium sp* sino de *Achremonium spp.*, por lo que se deben considerar como **cefamicinas**. Se han comercializado cefamicinas de vida media corta, **cefoxitina** (*Mefoxin NR*). Las de vida media larga, cefotetan y cefmetazola no han aparecido en Argentina. Tienen a diferencia de las cefalosporinas verdaderas dos características salientes 1) buena actividad sobre anaerobios y 2) no son hidrolizadas por las beta lactamasas plasmídicas ni BLEA ni BLEE.

• Cefoxitina

Actividad antibacteriana

CGP: Son poco activas sobre cocos gram positivos.

BGP: No son activas sobre este grupo.

CGN: No ofrecen ventaja alguna sobre este grupo.

BGN: Son las "cefalosporinas" más activas sobre *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *P.mirabilis*, de ahí su eficacia al combinar la actividad anti *E. coli* y anaerobios en profilaxis quirúrgica y en infecciones abdomino-pelvianas **extrahospitalarias**. Son sin embargo **inactivas sobre cefalosporinasas cromosómicas de clase C, y además fuertemente inductoras de la producción de estas enzimas, particularmente en *Enterobacter spp.*** Por tal motivo debe evitarse su empleo en infecciones intrahospitalarias

Anaerobios: Si bien "in vitro" un porcentaje variable (10-40%) de cepas de bacilos gram negativos anaerobios suelen ser resistentes a cefoxitina, **en nuestra experiencia no hemos observado fracasos en el tratamiento de tales infecciones.** No es activa sobre *C.difficile*.

Dosificación:

1 a 2 g iv o im c /4 a 8 h, de acuerdo a la severidad de la infección. Para profilaxis de cirugía intrabdominal electiva, en paciente que proviene de la comunidad, es conveniente utilizar 2 g iv.

Farmacocinética y situaciones especiales

Con 1g iv, se alcanzan 20 a 25 mg/L en suero. El 50 % se metaboliza como compuesto inactivo No logra niveles urinarios útiles. **Insuficiencia renal:** FG 30-50: 1-2g c/8h; FG 10-30 1-2 g c/12-24 h; FG < 10 0.5 a 1g c/12-24 h- **Hemodiálisis:** 15 mg/kg post diálisis. **Insuficiencia hepática:** sin cambios **Embarazo y lactancia:** Pueden usarse. Grupo de riesgo B 1g c 12/24 h.

Efectos adversos: Los habituales en otras cefalosporinas. **NO deben usarse en infecciones**

intrahospitalarias por las razones antes apuntadas.

Usos en GO

- Profilaxis de cirugía sucia contaminada que comprometa colon o vagina
- Tratamiento inicial de la EIP

Punto de corte:

S: < 16 mg/L

Grupo 11, Cefalosporinas unidas a IBL

El único producto comercializado es **cefoperazona-sulbactam** (*Sulperazona*)

Este compuesto es similar en actividad a piperacilina-tazobactam pero no ofrece cobertura sobre enterococos. Puede ser interesante para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter pp* sensibles pero a tal efecto es menos activo que los carbapenemes. A diferencia de piperacilina-tazobactam presenta reacciones adversas debidas al grupo metiltiotetrazol de la cefoperazona tales como: hipoprotrombinemia debida a la competencia del sustituyente mencionado con la carboxilasa vitamina K dependiente. Pueden ocurrir además hemorragias. Da lugar a reacciones de tipo disulfiram con la ingesta de alcoholes. Su aplicación en GO es infrecuente.

Monobactámicos.

Se trata de beta lactámicos monocíclicos sin anillo lateral, de los cuales solo se ha comercializado la aztreonam (*Azactam NR*). Carecen de actividad sobre anaerobios y sobre cocos gram positivos lo que es un grave inconveniente en GO. Su actividad sobre bacilos gram negativos es equivalente a ceftazidima. Su única indicación es la hipersensibilidad a beta lactámicos ya que no tiene reacción cruzada. Puede ser utilizado en el embarazo. Carece de contraindicaciones. Se utiliza iv o im a 1 a 2 g c/8 h .

Carbapenemes

Se trata de beta lactámicos que en el anillo lateral presentan carbono en lugar de azufre y que presentan en el mismo un doble enlace tipo penem. De ahí la denominación carbapenemes. En la Argentina se comercializa el imipenem -cilastatina (*Zienam NR*) y meropenem (*Merozen, Zeropenem NR*).

Los carbapenemes presentan el máximo espectro de actividad entre los ATB beta lactámicos y probablemente entre todos los ATB disponibles al presente. Solamente son inactivos sobre bacterias carentes de péptidoglicano naturalmente (micoplasmas) o transitoriamente (clamídias).

Son también inactivos sobre estafilococos meticilino resistentes y *Enterococcus faecium*.

Dado que imipenem es inactivado por una dehidropeptidasa elaborada en el túbulo proximal renal, se acompaña de un inhibidor de esta enzima, **cilastatina**, en proporción 1/1. Este inhibidor no posee acción antibacteriana ni efectos adversos.

Actividad antibacteriana

CGP Poseen excelente actividad sobre estreptococos, estafilococos meticilino sensibles y *Enterococcus faecalis* (**es la especie de enterococos aislada en el 90% de los casos**). En cambio, las cepas de *Enterococcus faecium*, son generalmente resistentes. Son activos frente a *Rhodococcus equi*.

BGP: Son activos frente a *L.monocytogenes*. No son activos y seleccionan en pacientes inmunodeprimidos, *Corynebacterium jeikeium*

CGN: Son activos sobre gonococos.

BGN: Son activos sobre más del 98% de las cepas de enterobacterias aisladas en nuestro medio, ya que no son afectadas por beta lactamasas de tipo BLEA o BLEE ni cefalosporinasas cromosómicas. Sólo excepcionales cepas (ej *E.cloacae*) que reúnen producción de cefalosporinasa e impermeabilidad resultan resistentes (ver mecanismos de resistencia). Son los ATB más activos de los que se dispone tanto frente a *P.aeruginosa* como *Acinetobacter spp.*. Solamente *Stenotrophomonas maltophilia*, cepas de *Burkholderia spp* y *Flavobacterium spp.* son resistentes.

Anaerobios: Su actividad frente a bacterias anaerobias es cercana al 100%, sin embargo *C.difficile* es resistente.

En general, frente a enterobacterias las CIM son más bajas para meropenem y frente a gram positivas para imipenem. Ello no es trascendente en GO. Debe advertirse que pueden existir cepas de *P.aeruginosa* imipenem sensibles y meropenem resistentes y viceversa.

Dosificación

Es este un tema que ha merecido arduas controversias. Si nos basamos en la farmacocinética entendemos

que ambos ATB podrían ser dosificados de igual manera. Sin embargo, nos remitimos a las recomendaciones de los productores de ambos fármacos.

- **Imipenem-cilastatina**

Infecciones urinarias: 250 mg iv q/ 6h. Otras infecciones causadas por enterobacterias o cocos gram positivos sensibles: 500 mg iv q/6-8 h. Infecciones severas debidas a *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* 1000 mg iv q/6 h.

- **Meropenem**

De 1.5 a 6g por día en 3 dosis divididas. Dosis usual 500mg a 1g iv c/8 h. En pacientes neutropénicos 1g c/8h iv.

Farmacocinética y situaciones especiales

Imipenem-cilastatina

A la dosis de 500 mg iv alcanza a las 2h ,5-8 mg/L. La excreción urinaria es del 70%, alcanza en orina 50-100 mg/L. **Insuficiencia renal:** FG 50-80: 500 mg c/ 8h, FG 10-50:500 mg c/12h; FG < 10: 500 mg c/24 h. En infecciones por BGNNF usar en los mismos intervalos dosis de 1 g.. **Hemodiálisis:** 7.5 mg/kg post. **Insuficiencia hepática:** sin cambios. **Embarazo y lactancia:** Pueden usarse, grupo de riesgo B.

Meropenem

A la dosis de 500 mg iv alcanza a las 2 h 3-6 mg/L. La excreción renal es del 75%, alcanza en orina 50-75 mg/L **Insuficiencia renal:** FG 30-50 1g iv c/12 h; FG 10-30: 1g iv c/24 h; FG < 10:500mg c/24 h. **Hemodiálisis:** 7.5 mg/kg post. **Insuficiencia hepática;** no sobrepasar la dosis de 1g iv c/12h.

Efectos adversos

Imipenem-cilastatina

Flebitis, en casos de administración rápida. Hipersensibilidad cruzada con penicilina. El efecto más severo es la acción **proconvulsivante**, en especial si se administran dosis altas, si no se corrige cuidadosamente la dosis en la insuficiencia renal. O bien, si existe enfermedad del SNC concomitante.

Meropenem

Hipersensibilidad cruzada con penicilinas. Si bien se han relatado casos de convulsiones debidas a este fármaco, son rarísimas, igualmente se recomienda cautela en pacientes con enfermedades neurológicas, aunque en estos casos, sin duda, el meropenem debe ser preferido al imipenem.

Usos en GO

- **Pelviperitonitis en pacientes de alto riesgo**
- **Sobreinfecciones por *P.aeruginosa* o *Acinetobacter spp* multirresistentes**

Punto de corte:

S < 8 mg/L

Glucopéptidos

Los glucopéptidos comercializados en Argentina son **vancomicina** (*Vancocin NR*; *Vancoled NR*) y **teicoplanina**.(*Targocid NR*). Su empleo en GO es reducido a los casos de infecciones hospitalarias debidas a estafilococos metilino resistentes. **Es fundamental recordar que para las cepas de estafilococos metilino sensibles, estos compuestos son menos activos que las cefalosporinas de grupo 1 y 2.**

- **Vancomicina**

Dosificación:

30 a 50 mg/kg/día iv, con función renal normal 1gc/12 h o 500 mg c/6h

Propiedades farmacocinéticas y situaciones especiales

Con 1 g iv la Cmax 25-40 mg/L, la concentración en el valle es de 7-10 mg/L. Excreción urinaria: 90 % Concentración urinaria:300 mg/L. **Insuficiencia renal** FG > 80: sin cambios; FG 50-80: 1g/d; FG 10-50 1g c 3 a 5 días; FG < 10: 1 g c/7 días. **Hemodiálisis:** suplementar 1g semanal; **Insuficiencia hepática:** monitorear los niveles séricos y ajustar la dosis. **Embarazo:** Posible oto y nefrotoxicidad fetal. Usarla sólo si es imprescindible. **Lactancia:** puede utilizarse.

Efectos adversos:

Flebitis, escalofrios, fiebre. Son menos frecuentes si se infunde lentamente (al menos en 1 h) en un

volumen de 250 mL de suero glucosado o fisiológico. Con dosis de 1g e infusiones rápidas es posible la ocurrencia del “síndrome del hombre rojo” probablemente histamino dependiente. En el 5% de casos pueden ocurrir “rash” por hipersensibilidad, mucho más frecuentes en genéricos de dudosa pureza. Si se superan los niveles 50 mg/L puede ocurrir lesión del nervio auditivo y pérdida de la audición. La nefrotoxicidad es infrecuente pero se incrementa con la coadministración de aminoglucósidos, anfotericina B, ciclosporinas, furosemida, ácido etacrínico, polimixina B, colistina o cisplatino. No mezclar con heparina ya que puede inactivarse la vancomicina.

- **Teicoplanina**

Dosificación:

En infecciones de partes blandas o sepsis por catéter 6 a 10 mg/kg, im ó iv. En otro tipo de infecciones, consultar con el infectólogo.

Farmacocinética y situaciones especiales:

A la dosis de 6 mg/kg iv: C max: 50-100 mg/L. Los valles deben mantenerse próximos a 20 mg/L. en las infecciones graves. Excreción urinaria: 80% Concentración urinaria: 50-100 mg/L

Insuficiencia renal: 50-80: 200-400 mg/d; FG 30-50: 100-200 mg/d; FG < 30: 100 mg/d. **Hemodiálisis:** suplementar con 1g semanal. **Insuficiencia hepática:** sin cambios. **Embarazo y lactancia:** Evitarla si existen alternativas.

Usos en GO:

- **Vancomicina:** Infecciones por estafilococos meticilino resistentes intrahospitalarias en las que no existan otras alternativas (ej. nuevas fluorquinolonas, arbekacina)
- **Teicoplanina:** Administración domiciliaria ante el mismo tipo de cepas

Puntos de corte:

Vancomicina: estafilococos y enterococos : S < 8 mg/L
estreptococos S: < 2 mg/L

Teicoplanina: S < 8 mg/L (Soc. Francesa de Microbiología)

- **Fosfomicina**

Es necesario distinguir tres formas farmacéuticas, la sal sódica (*Veramina NR* inyectable); la sal cálcica (*Veramina NR*, oral) y la nueva forma **oral de uso exclusivo en IU bajas de la mujer** (*Monuroi NR*)

La sal cálcica no tiene aplicación en GO, por lo que no será descrita.

Fosfomicina sódica

Es importantísimo tomar en cuenta que esta molécula **no se puede emplear nunca como monodroga** dada la rapidísima selección de resistencia (ver mecanismos de resistencia).

Actividad antibacteriana

CGP: Es uno de los compuestos más activos sobre estafilococos incluyendo los meticilino resistentes. Las combinaciones con fluorquinolonas, glucopéptidos, cefotaxima, etc, han demostrado muy buena actividad clínica. Ello incluye cepas meticilino resistentes. Es activa sobre estreptococos, si bien las CIM son algo elevadas (16-64). Su acción sobre enterococos es variable y solo aplicable en IU bajas en pacientes no complicadas.

BGP: Carece de aplicaciones, las cepas de corinebacterias son intrínsecamente resistentes.

CGN: Las cepas de *Neisseria spp* son sensibles, pero carece de aplicaciones.

BGN: Es activa sobre *E.coli.* y *P.mirabilis.* El 50% de las cepas de *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *P.vulgaris* y *Providencia spp* son resistentes. Lo propio ocurre con los BGNNF incluyendo *P.aeruginosa*. Es por ello que su uso en medio hospitalario debe contar siempre con documentación bacteriológica, ya que las cepas tienen tantas oportunidades de ser sensibles como resistentes. Sin embargo, en cepas sensibles fosfomicina ha ayudado a resolver problemas y brotes de multiresistencia.

Anaerobios: No actúa sobre *Bacteroides spp.* Tiene buena actividad sobre anaerobios gram positivos incluyendo *Clostridium spp.*

clamidias y micoplasmas: NO actúa

Dosificación

100 a 400 mg/kg/d im o iv en 3 a 4 dosis. Lamentablemente la única presentación actual en Argentina es de sólo 1g por ampolla.

Farmacocinética y situaciones especiales

A la dosis de 2g iv, se obtienen 90 mg/L en suero. Por ello se consideran sensibles las cepas hasta 64 mg/L. La excreción renal es del 95% por lo que las concentraciones urinarias alcanzan 2000 mg/L. Tiene alta difusibilidad y se concentra en todos los tejidos. No tiene metabolismo hepático. **Insuficiencia renal** FG>40: sin cambios; FG 20-40: 75% de la dosis normal; FG 10-20: 50%; FG < 10: 25%. **Insuficiencia hepática:** sin cambios. **Hemodialisis:** dializa. **Embarazo y lactancia:** Puede usarse.

Efectos adversos

Prácticamente carece de efectos adversos, es uno de los ATB mas seguros.

Usos en GO:

- **Infecciones por estafilococos meticilinoresistentes, asociados a otro ATB**
- **Sepsis, pelviperitonitis, endometritis etc por cepas sensibles**

Punto de corte:

S: < 64mg/L

• Fosfomicina-Trometamol

La forma cálcica, de administración oral, ha sido utilizada con poco éxito debido a que se requieren altas dosis administradas cada 8 horas, se absorbe con dificultad, causa niveles urinarios bajos y los altos niveles fecales determinan transtornos gastrointestinales. La industria italiana sintetizó la sal, tris-hidroxi metil-amino metano (trometamina) que ha sido recientemente introducida en nuestro país para la administración de una única dosis diaria destinada al tratamiento exclusivo de **infecciones urinarias bajas en la mujer**.

Los argumentos utilizados para esta indicación son los siguientes: **a) la concentración urinaria alcanza valores superiores a la CIM de *E. coli* durante, por lo menos, 3 días. b) *E. coli* y estafilococos coagulasa negativos, que son las bacterias más frecuentes en las infecciones urinarias vesicales en la mujer, son habitualmente sensibles a fosfomicina. c) los niveles tisulares no son elevados, por lo que la selección de mutantes resistentes sería poco probable. d) la ausencia de efectos adversos y la posibilidad de usarse en el embarazo serían razones adicionales para recomendar su empleo.**

En nuestra opinión, se pueden argumentar los siguientes **aspectos controvertidos:**

Ya existen ATB que consiguen los propósitos ideales para el tratamiento de infecciones urinarias bajas en el sexo femenino, que son activos sobre *E. coli* y estafilococos y presentan niveles bajos o despreciables a nivel sérico y tisular. En tal sentido, norfloxacin alcanza en suero 1 o 2 mg/L y en orina, 400-500 mg/L, mientras que la CIM de las cepas sensibles, no suele superar el valor de 1 mg/l. Nitrofurantoína presenta en suero valores menores a 1 mg/L, en orina hasta 300 mg/L y la CIM de las cepas sensibles no suele superar los 32 mg/L. Fosfomicina-trometamol alcanza 22 mg/L en suero y en orina 500-700 mg/L al primer día pero la concentración se mantiene hasta 50 mg/L en el día 3. La CIM de las cepas sensibles oscila entre 8-32 mg/L.

Estos datos implican que, si bien es poco probable que se seleccionen mutantes resistentes en la orina vesical, ello podría ocurrir en otros tejidos.

El punto de discusión más relevante, a nuestro juicio, es que no existen disponibles datos sobre dos aspectos fundamentales.

1) ¿erradica fosfomicina a *E. coli* de vagina ?

2) ¿erradica fosfomicina *Lactobacillus* productores de H₂O₂ de vagina?

Es bien conocido por los GO que la IU vesical en la mujer, y sobre todo las reinfecciones, tienen su origen en la colonización vaginal por *E. coli*. Un buen ATB "urinario" para la mujer, debe respetar *Lactobacillus* y erradicar *E.coli*. Está demostrado que por este motivo los tratamientos con monodosis resultan en mayores recurrencias al usar una única dosis comparado con los tratamientos de 3 a 5 días.

Es probable que si fosfomicina es activa sobre bacilos gram positivos anaerobios (ver arriba) lo sea también sobre *Lactobacillus sp* anaerobios.

Es también nuestra experiencia, con A.E.Farinati, que el error en categorizar una infección urinaria baja cuando era muy probablemente alta, efectuada en un estudio con un grupo de 8 ginecólogos, fue del 26%, por lo que esa cifra representaría el riesgo de utilizar empíricamente, y más aún en monodosis, este ATB en una presunta infección baja sin documentación microbiológica y evaluación del sedimento de una orina tomada en forma aséptica

Dosificación

3g po en una única dosis. Recordar que conviene que se acompañe de abundante ingesta hídrica. NO administrar fosfomicina a pacientes que eliminan orinas alcalinas, este ATB se altera a pH > 7.5

Farmacocinética y situaciones especiales

Luego de una dosis de 50 mg/kg, se alcanzan 32 mg/L después de 2h. La comida deprime la absorción. Los niveles en suero y tejidos (renal) no superan los 10 mg/L a las 2hs. **Embarazo y lactancia:** Puede usarse.

Punto de corte:

S: < 64 mg/L

Usos en GO

- **IU con clínica evidente de IUB debidamente documentada por *E. coli* o estafilococos y con los recaudos mencionados**

- **Nitrofurantoina**

Se trata de uno de los ATB (antes llamado quimioterápico) más antiguo, fue descubierto en 1940. A pesar de haber sido usado intensamente y también sus congéneres como furazolidona, nifurtimox etc. En medicina humana o veterinaria, la sensibilidad se mantiene en los mismos valores de hace medio siglo!! Ha sido utilísimo en IU extrahospitalarias. Si no es más popular, es quizás, porque es demasiado barato (poco rentable). En la Argentina se comercializa como *Furadantin MC .NR.*

Actividad antibacteriana

CGP: Es 100 % activo sobre estafilococos, **incluyendo los meticilino resistentes y los resistentes a glucopéptidos.** Es más de 99% activo sobre enterococos, **incluyendo los resistentes a glucopéptidos y aminopenicilinas.**

BGP: Carece de utilidad sobre la única bacteria de este grupo productora de IU en la mujer que es *C. urealyticum*

CGN: Carece de actividad útil en IU

BGN: La actividad sobre cepas de *E.coli* aisladas de IU adquiridas en la comunidad a los niveles urinarios es cercana al 98% (BsAs 1998). **Los resultados de los antibiogramas suelen ser falaces cuando se los relaciona con las CIM, se ha sugerido que cuando se obtiene un halo (discos de 300 ug) de sensibilidad cualquiera fuere su diámetro predice éxito en IU, ello coincide con nuestra experiencia.** Es totalmente inactiva sobre *P.mirabilis* y sólo alcanza al 50% de actividad en otras enterobacterias. No es activa sobre BGNNF

Anaerobios: Carece de actividad

Clamídias y micoplasmas: No son activas clínicamente

Dosificación

Tratamiento 50 a 100 mg en 4 dosis, por 3 a 5 días en IU bajas y por 7 a 10 días en IU no bacteriémicas

Profilaxis Dosis nocturna de 50 a 100 mg por la noche. Puede administrarse hasta por 12 meses y se considera el “estándar de oro” para esta indicación.

Farmacocinética y situaciones especiales

Se absorbe mejor en forma de macrocristales. No alcanza niveles séricos útiles. Luego de una dosis de 100 mg mientras los niveles séricos no sobrepasan 1 mg/L, los urinarias alcanzan entre 50 y 100 mg/l. Obtiene buenos niveles en tejido renal que serían debidos al pasaje túbulo medular de la orina o a niveles alcanzados por vía linfática.. **Insuficiencia renal:** FG < 30. No usar. **Embarazo:** En el 3er trimestre pasa del 38 a 92% de la concentración sérica a la fetal. **Puede usarse salvo el último mes tanto como tratamiento como profilaxis.** **Lactancia:** puede usarse

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente son náuseas acompañadas o no de vómitos, ello ocurre en el 30% de casos con la forma microcristalina (suspensión) **pero es infrecuente con la forma de macrocristales que es la que se aconseja recetar.** Es todavía menos frecuente si se administra con alimentos, particularmente con leche. Se ha exagerado la incidencia de otros efectos. Las reacciones pulmonares ocurren en 1/100.000 casos. Puede ocurrir una reacción asmátiforme por hipersensibilidad o bien un cuadro de neumonitis. Ambas son reversibles. Las reacciones hepáticas, en forma de hepatitis lentamente reversible ocurren en 1/3.000.000, neurológicas 1/7.000.000, se trata de neuropatías periféricas que son más frecuentes en la insuficiencia renal y hematológicas 1/ 4.000.000, consistentes en hemólisis en

pacientes cuyos hematíes carecen de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, razón por la que no se puede usar en el último mes del embarazo.

Usos en GO:

- Tratamiento de IU bajas extrahospitalarias
- Tratamiento de IU hospitalarias no bacteriémicas por *E. coli*, enterococos o estafilococos incluidos los meticilino resistentes
- Tratamiento de IU no bacteriémicas en la embarazada (hasta el 8^{vo} mes)
- Profilaxis de la IU recurrente (post coital o por causas no obstructivas)
- Profilaxis de la IU recurrente en el embarazo (hasta 8^{vo} mes)

Nitroimidazoles

Los 5-nitroimidazoles (5 NIM) fueron introducidos para el tratamiento de infecciones por parásitos flagelados, particularmente *Trichomonas vaginalis*. Justamente al estudiar la etiopatogenia de la infección tricomoniasis se comprobó que para la multiplicación de este parásito era necesario un bajo potencial de óxido-reducción proporcionado por las bacterias anaerobias, las que eran eliminadas de los cultivos por los 5-NIM.

En Argentina se utilizan como antibacterianos antianaerobios: **metronidazol** (*Flagyl NR*) y **ornidazol** (*Tiberol NR*). Su actividad antibacteriana es similar pero hay poca información acerca de la resistencia en varias especies importantes en GO (*Mobiluncus spp*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter spp*, *Campylobacter spp.*) al ornidazol por lo que sólo describiremos metronidazol.

• Metronidazol

Actividad antibacteriana

Carecen absolutamente de actividad sobre bacterias aerobias o facultativas (ver mecanismo de acción), son activos sobre algunas especies capnófilas, o de metabolismo parcialmente anaerobio, en estos casos, el hidroximetabolito del metronidazol suele ser el compuesto activo.

CGP: anaerobios estrictos: Las especies de cocos anaerobios son 100% sensibles.

BGP: anaerobios estrictos: Las cepas de *Clostridium spp* son cerca del 100% sensibles si bien se han publicado excepcionales cepas resistentes, inclusive algunas productoras de beta lactamasas, ello no tiene repercusión clínica. **Más del 50% de cepas de *Propionibacterium spp* y *Actinomyces spp* son resistentes.** Hemos podido comprobar fallas terapéuticas en abscesos y en lesiones inguinales de pacientes tratadas con 5-NIM.

CGN anaerobios estrictos: Las cepas de *Veillonella spp* son sensibles.

BGN anaerobios estrictos: La mayoría de las cepas de especies de *Prevotella*, *Bacteroides* y *Fusobacterium* son sensibles. Se han aislado (menos de 5%) cepas de *Bacteroides fragilis* y también *B.distasonis* y *B.bivius* resistentes generalmente por reducción intracelular de piruvato –ferredoxin reductasa. Se ha encontrado que esta resistencia está codificada por pequeñas unidades conjugativas.

BGN capnófilas o con metabolismo anaerobio parcial: La mayoría de las cepas de *Mobiluncus curtisii* son resistentes a metronidazol y al hidroximetabolito. El 50% de las cepas de *Mobiluncus mulieris* son resistentes a metronidazol y un 20 % al hidroximetabolito. La mayoría de cepas de *Gardnerella vaginalis* son resistentes a metronidazol pero sensibles al hidroximetabolito. Cerca del 10 % de *Capnocytophaga spp* son resistentes. *Campylobacter fetus* y *Helicobacter spp* son sensibles in vitro pero pueden fracasar los 5 NIM al emplearlos clínicamente. Las especies de *Borrellia* y *Treponema* son sensibles.

Dosificación (como antibacteriano)

a 750 mg c/8 o 12 h, po o iv. Se absorbe rápidamente por administración rectal lo que ha sido usado para profilaxis quirúrgica de urgencia. Los niveles séricos se mantienen hasta 5 h después de la aplicación de los supositorios.

Farmacocinética y situaciones especiales

Con 500 mg po se alcanzan 12 mg/L en suero, la misma dosis iv proporciona 20 mg/L. Debe cuidarse con la forma oral, no administrarlo con las comidas ya que se retrasa la absorción. Luego de una aplicación vaginal el nivel sérico es de 1.2 mg/L, nivel que supera la CIM de más del 50% de las cepas de bacterias anaerobias. Eliminación renal: 70%, pero la mitad como metabolitos, ello determina una concentración media urinaria de 300 mg/L. **Metabolismo hepático:** Se forman 5 metabolitos de los cuales solo el hidroxido derivado tiene alguna actividad

Insuficiencia renal: sin cambios. En los casos de anuria los metabolitos pueden acumularse por lo que se recomienda en tales circunstancias evitar las dosis altas. **Insuficiencia hepática:** reducir la dosis a la

mitad. **Hemodiálisis:** 250 mg post **Embarazo:** Luego de una dosis de 500 mg en la placenta se alcanzan 5 mg/g y en el feto 9 mg/g. Durante el 3er trimestre el 100% de los niveles séricos maternos se encuentran en la circulación fetal. Es mutagénico en bacterias, carcinogénico en roedores, no es teratogénico en animales. Grupo de riesgo B. Se ha recomendado no usarlo durante el primer trimestre de embarazo (ver en cada patología su uso y limitaciones). **Lactancia:** Se ha recomendado evitar su empleo pero no se conocen efectos adversos.

Efectos adversos:

En cerca del 5% de casos se presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal y sabor metálico, estos efectos se incrementan notablemente con la ingestión o intoxicación con alcoholes (efecto disulfiram). No administrar conjuntamente con cefoperazona. Se ha descrito polineuritis sensitiva, (tratamientos prolongados), pancreatitis, leucopenia y oscurecimiento de la orina. Con dosis superiores a 1g se ha descrito ataxia, convulsiones y encefalopatías. Los barbitúricos aumentan su metabolismo reduciendo los niveles séricos. Debe evitarse la coadministración de cimetidina ya que aumenta los niveles séricos por disminución de la metabolización.

Usos en GO como antibacteriano

- **Endometritis post parto (unido a ampicilina y gentamicina)**
- **Aborto infectado o séptico (igual asociación)**
- **Vaginosis (evitarlo si predomina *Mobiluncus* spp)**

Punto de corte:

S: <32 mg/L

Quinolonas

Las quinolonas **no fluoradas** ácido nalidíxico y pipemídico ya no tienen aplicación en IU. Dada la rapidez con que aparece resistencia intratratamiento (ver mecanismos de resistencia).

Fluorquinolonas

La introducción de un o varios átomos de flúor aumentó la actividad de las quinolonas debido a una mayor inhibición de las topoisomerasas (ver mecanismos de acción y resistencia) y también su biodisponibilidad. **Es importante su alta concentración intracelular, en macrófagos y PMN que es francamente más elevada que la sérica.**

Consideraremos 4 grupos de fluorquinolonas:

1) Exclusivamente orales. Aparecidas en 1986. Con pobre actividad sobre estreptococos, clamidias, micoplasmas y anaerobios: Norfloxacin.

2) Orales e inyectables. Clásicas. Aparecidas entre 1988 y 1998. Con pobre actividad sobre estreptococos y anaerobios. Discreta actividad sobre micoplasmas y clamidias: Ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, fleroxacin.

3) Orales e inyectables. Nuevas. Aparecidas a partir de 1998 o en fase de investigación clínica. Buena actividad sobre estreptococos, clamidias y micoplasmas. Discreta actividad sobre anaerobios: Levofloxacina.

4) Iguales al grupo 3 pero activas sobre anaerobios: entre ellas: Trovafloxacina, Gatifloxacina, Grepafloxacina, Clinafloxacina, Sparfloxacina, Moxifloxacina están en investigación clínica final o ya introducidas en algunos mercados farmacéuticos.

Describiremos primero la actividad antibacteriana general de las fluorquinolonas y luego indicaremos para cada grupo las características propias.

Este procedimiento nos parece importante ya suele ocurrir que el GO entienda que todas las fluorquinolonas (FQ) tienen idéntica actividad.

CGP: Estafilococos: Las cepas de estafilococos metilino sensibles son en general sensibles a las FQ. La actividad en cepas metilino resistentes depende del clon que se introduce en cada centro hospitalario

Estreptococos: La actividad de las FQ es muy variable. Las clásicas son muy poco activas y además seleccionan cepas resistentes de neumococos, estreptococos beta hemolíticos y estreptococos del grupo *viridans*. El uso de las fluorquinolonas de los grupos 1 y 2 ha dado lugar a bacteremias por estreptococos en pacientes neutropénicos. **Enterococos** Aunque muestren sensibilidad in vitro, las FQ **no deben** usarse frente a este grupo. Se ha demostrado y hemos comprobado en cepas argentinas **la falta de bactericidia por lo que es conveniente para estas infecciones asociarla con rifampicina.**

BGP: La mayoría de las bacterias de este grupo con importancia en clínica son **resistentes**. Tal es el caso de *C. jeikeium*, *C. striatum*, *L. monocytogenes* o *Rhodococcus equi*. Se ha demostrado la **responsabilidad** de FQ de los grupos 1 y 2 en seleccionar cepas de estas especies con graves consecuencias en pacientes neutropénicos.

CGN: Las FQ son exquisitamente activas sobre bacterias de este grupo (*Neisseria spp*, *Moraxella spp.*)

BGN: Son activas sobre *Haemophilus spp*. Poseen actividad sobre todas las especies de las enterobacterias y los BGNNF de mayor importancia clínica pero el porcentaje de cepas resistentes se ha incrementado notablemente en Argentina en los últimos años al punto que el empleo de FQ requiere documentación de la sensibilidad in vitro aún para *E.coli*.

Anaerobios: Solamente las nuevas FQ del grupo 4 tienen actividad.

Clamídias y micoplasmas: Tienen actividad variable, las del grupo 4 son equiparables en actividad a macrólidos y azalidas

Uso de Fluor Quinolonas en el embarazo y lactancia

Las FQ deben ser usadas con precaución en el embarazo. Son mutágenos como el metronidazol y si bien la tasa de mutación en células eucarióticas no se incrementa y no afectan a la ADN polimerasa y las topoisomerasas humanas a las dosis terapéuticas, **se recomienda evitarlas si existe otra alternativa terapéutica. Atraviesan la placenta y pasan en alto porcentaje a la leche materna. Se desaconsejan en la lactancia.** Si bien en bajo porcentaje se ha demostrado afectación del cartílago de huesos largos no sólo en animales sino también en niños.

Grupo 1 Norfloxacin

- **Norfloxacin** (*Noroxin NR*) es una FQ de actividad exclusiva por la vía oral. Alcanza bajos niveles séricos pero larga y persistente concentración urinaria.

Dosificación: 400 mg, 2 veces por día. En IU bajas: 3 a 5 días de tratamiento. En IU altas no bacteriémicas: 7 a 10 días.

Propiedades farmacocinéticas y situaciones especiales: Luego de una dosis de 400 mg sólo se alcanza 1.5 mg/L en suero, concentración que decae rápidamente. Tiene metabolismo hepático produciéndose 6 metabolitos, la mayoría inactivos. El 30% de la droga se elimina por orina sin modificaciones en la que se alcanza una concentración de 100 a 400 mg/L. Dado que la CIM para las cepas de *E.coli* sensibles es 0.06 a 0.25 mg/L, ello significa una concentración en orina 1000 veces superior que la necesaria para inhibir esta especie. Si se trata de IU bajas puede decirse que no hay cepas de esta especie resistentes. Los laboratorios bacteriológicos informan resistencia cuando la cepa supera los 16 mg/L (20 veces menos que la concentración urinaria). La concentración en tejidos es baja, en próstata sólo alcanza 2 mg/L y poco duradera por lo que no tiende a seleccionar resistencia **si se utiliza en períodos cortos.**

Reacciones adversas

Es muy bien tolerada. Los trastornos gastrointestinales no superan el 2 a 4 % de incidencia. No emplear

asociada a sales de cationes bivalentes o trivalentes.

Usos en GO

- **Infecciones urinarias no bacteriémicas extrahospitalarias en pacientes NO embarazadas**

Punto de corte:

S: < 16 mg/L

Grupo 2. Fluoroquinolonas clásicas de administración oral y parenteral

Incluye a **ciprofloxacina** (*Cipro NR*), **ofloxacina** (*Floxil NR*), **pefloxacina** (*Peflacina NR*) **fleroxacin** (*Quinodis NR*), y **lomefloxacina**.

Solamente discutiremos las dos primeras ya que las restantes nada aportan en GO salvo una más larga

vida media.

- **Ciprofloxacina**

Es un ciclo propil derivado

Particularidades de su actividad antibacteriana

CGP: Son escasas las cepas de estafilococos meticilino sensibles resistentes a ciprofloxacina, en cambio más del 50% de las cepas de *S aureus* y estafilococos coagulasa negativos son resistentes en Argentina. Son poco activas sobre estreptococos y los seleccionan

BGN: Hay que considerar dos aspectos 1º) Ciprofloxacina es la FQ mas activa, (CIM más bajas) frente a enterobacterias y *P.aeruginosa*, ello incluye a las “nuevas” comercializadas en 1998, del grupo 4; 2º) A pesar de su amplio espectro sobre BGN, su sobreempleo y mal empleo, han determinado que **las cifras de resistencia actuales en Argentina sean las siguientes:** *E. coli* **14%**; *Klebsiella spp* **23%**; *Enterobacter spp* **28%**; *P.mirabilis* **33%**; *P.aeruginosa* **45%** y *Acinetobacter baumannii* **78%**

La razón de esta elevada resistencia ha sido el empleo de ciprofloxacina en dosis bajas y por tiempo prolongado, particularmente en urología.

Anaerobios: Carece de buena actividad por lo que no debe usarse como monodroga en GO, salvo en IU

Dosificación

La presentación oral es de 250 y 500 mg. Para administración parenteral de 200 y 400 mg. La infusión iv debe ser administrada en un período de 60 minutos. En IU bajas pueden usarse 250 mg, po, una vez por día, por 3 a 5 días NO recomendamos la dosis única (ver fosfomicina). En IU presuntamente altas no complicadas: 250 mg, po, 2 veces por día, durante 7 días. En IU complicadas o bacteriémicas 500 mg po, o 200 mg, 2 veces por día iv, durante 7-10 días. **Si la paciente puede recibir medicación oral, no tiene sentido el empleo iv.**

En gonorrea dosis única de 250 mg po. En infecciones graves, con sensibilidad documentada: 2 a 3 dosis de 400 mg iv diarias. En infecciones graves por BGNNF sensibles: 2 dosis de 750 mg po. o 3 dosis de 400 mg iv, **únicamente con sensibilidad documentada.**

Farmacocinética y situaciones especiales:

Concentración sérica: Por vía oral con 250 mg po se obtiene 0.5 a 1 mg/L, con 500 mg: 1 a 2 mg/L; con 750 mg: 3 a 4 mg/L. Por vía iv con 200 mg: 3-4 mg/L; con 400 mg: 4 a 6 mg/L. La excreción renal es del 60% (20% como metabolitos inactivos), con ello la concentración urinaria alcanza 100 a 200 mg/L por lo que difícilmente no se erradiquen IU bajas por *E. coli* cualquiera fuere el resultado del antibiograma..

Metabolismo hepático: 30%. **Insuficiencia renal:** FG : 30-60: dosis máxima diaria 1g po o 800 mg iv; FG < 30; La dosis diaria no debe superar 500 mg po ó 400 mg iv. **Hemodiálisis:** 250 a 500 mg po c/24 h post.

Reacciones adversas:

Los efectos GI son poco frecuentes. Del 1 a 7% de pacientes pueden sufrir alteraciones del SNC. Ello ocurre especialmente con dosis de 750 mg iv: predominan las cefaleas y vértigo, pero hemos observado cuadros importantes de alucinaciones, trastornos de conducta e insomnio. Reduce moderadamente el aclaramiento de teofilina. No usar asociada a cationes bivalentes o trivalentes.

Usos en GO:

- **Infecciones urinarias intra y extrahospitalarias, aún las complicadas o bacteriémicas, preferiblemente con sensibilidad documentada (no usar empíricamente si la resistencia local es superior al 10%).**

- **Gonorrea, tratamiento con monodosis.**

- **Granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, chancro blando.**

- **Ofloxacina**

En GO ofloxacina no ofrece ventajas sobre ciprofloxacina. Es algo más activa sobre CGP y no selecciona cepas de estreptococos resistentes como ocurre con ciprofloxacina. Con respecto a BGN presenta resistencia cruzada con ciprofloxacina y además las CIM son mas elevadas. No tiene actividad sobre anaerobios. Se emplean 200 mg c/12 po en IU bajas y 400 mg c/12 h en IU.

complicadas. En infecciones graves puede usarse 400 mg iv c/ 12 h. Las concentraciones séricas son dos

veces mas elevadas que las de ciprofloxacina y **no presenta reacciones adversas del SNC**. No antagoniza con el metabolismo de las xantinas. Tampoco pueden coadministrarse cationes bivalentes o trivalentes.

Usos en GO:

- **Infecciones urinarias intra o extrahospitalarias bajas, altas, complicadas, bacteriémicas**
- **Elección versus ciprofloxacina en función de costo y de antecedentes de patología del SNC. Es conveniente su elección en gerontes, si deben usarse dosis altas.**
- **Gonococcias en monodosis de 400 mg.**
- **Granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, chancro blando**

Punto de corte:

S: < 2 mg/L

Grupo 3. Levofloxacina

- **Levofloxacina** (*Levaquin NR; Tavanic NR*) es el L-isómero de ofloxacina. Presenta una excelente actividad sobre **CGP** y resistencia cruzada con ciprofloxacina y ofloxacina frente a BGN. No tiene actividad importante sobre anaerobios. Es muy activa sobre clamídias y micoplasmas. En definitivo su espectro ubica a esra FQ en el ámbito de las infecciones respiratorias y no en GO.

Grupo 4. Nuevas FQ con actividad anti CGP y anaerobios.

• Trovafloxacina

Como arriba se menciona, son numerosos los ATB ya desarrollados dentro de este grupo. El único producto que será comercializado en en 1998 es **trovafloxacina** (*Trovan NR , Starflox NR*). Esta nueva FQ ya está a la venta en USA y muchos de los datos de su actividad antibacteriana surgen de nuestra experiencia pre clínica en Argentina. La buena actividad sobre CGP y anaerobios sin menoscabo de la actividad sobre BGN fue lograda merced a un grupo ciclopropil pirrolidina, aminometil sustituida en C7 y un difluorofenil en C1.

Actividad antibacteriana

CGP Es francamente **más activa que ciprofloxacina**. Su actividad sobre cepas meticilino sensibles es del 100%. Frente a cepas meticilino resistentes tiene una actividad 20-25% superior a ciprofloxacina. Sin embargo ante sospecha de estas cepas es **indispensable** la documentación bacteriológica. Es 100% activa sobre estreptococos. (grupo A, grupoB, grupo *viridans*). Tiene acción bacteriostática sobre enterococos, vale decir que con su empleo **no se seleccionan** cepas de este grupo bacteriano, pero para infecciones graves confirmadas no debe ser utilizada sin combinación con ampicilina.

BGN: Frente a las enterobacterias la resistencia cruzada con ciprofloxacina es absoluta. Ciprofloxacina presenta CIM mas bajas pero ello no tiene trascendencia clínica. Frente a BGNNF, trovafloxacina presenta resistencia cruzada en cepas de *P.aeruginosa*. **Es sin embargo más activa frente a *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia***, problemas conflictivos en UCI en pacientes sometidas a tratamientos prolongados con beta lactámicos.

Anaerobios: Este grupo bacteriano marca la diferencia más importante entre trovafloxacina y las quinolonas del grupo 2 (ciprofloxacina, ofloxacina) y 3.(levofloxacina). Trovafloxacina es activa sobre las cepas comprometidas en infecciones en GO: *Bacteroides spp, Fusobacterium spp, Prevotella spp, Clostridium spp, Peptostreptococcus spp*.

Micoplasmas y clamídias: Presenta una actividad superior a ciprofloxacina y equivalente a la de los macrólidos.

Dosificación:

Dado que trovafloxacina es poco soluble en agua a pH fisiológico, para la administración parenteral se formuló un compuesto derivado por la adición de aminoácidos al grupo amino distal (procedimiento habitual para revertir la insolubilidad acuosa de muchos fármacos). El producto resultante es el metansulfonato de L-ala-L-ala-trovafloxacina, denominado **alatrofloxacina, el que administrado por via iv se transforma rápidamente en trovafloxacina.**

La dosis recomendada es de 100 a 200 mg po (trovafloxacina) o 200 a 300 mg iv (alatrofloxacina), en una única dosis diaria.

Farmacocinética y situaciones especiales

A la dosis de 200 mg po se alcanzan 2.7 mg/L en suero. Con dosis de 300 mg po, se logran 3.6 mg/L. En cervix y útero se detectan niveles de 0.6 mg/g. Tiene buena concentración, más elevada que en suero en

macrófagos y leucocitos PMN. **Insuficiencia renal y hemodiálisis:** La farmacocinética de este ATB no se altera por la insuficiencia renal incluyendo pacientes en hemodiálisis. **Insuficiencia hepática:** La vida media se prolonga de 1 h a 2 o 2.5 h. Se recomienda no administrarla en insuficiencia hepática grave particularmente a cirróticos severos. **Embarazo: NO utilizarla. Lactancia:** no se ha detectado en leche materna.

Efectos adversos

Como otras quinolonas no coadministrar con sales de cationes bivalentes o trivalentes. No usarla en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a otras FQ. Pueden ocurrir vértigos e hipersensibilidad a la luz, estos efectos son mas frecuentes en mujeres menores de 45 años. La incidencia de estos efectos disminuye administrando la dosis junto con alimentos antes de acostarse. No interacciona con teofilina, cimetidina, omeprazol o lansoprazol. La coadministración de morfina iv reduce significativamente la absorción de trovafloxacin

Usos en GO

- Sepsis y peritonitis de origen pelviano
- Aborto séptico
- Endometritis
- Indicaciones en ETS e IU señaladas para ciprofloxacina u ofloxacina

Punto de corte:

S: < 2mg/L

Actualmente ha sido retirada del mercado por los efectos colaterales observados.

Las otras nuevas FQ con actividad anti CGP y anaerobios: Gatifloxacina y Moxifloxacina no han sido posicionadas para su uso en ginecología. Sin embargo existen algunas experiencias hasta ahora que demuestran su utilidad para indicaciones similares a las mencionadas.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos de interés en GO son gentamicina, amikacina y arbekacina.

Cada uno tiene su posicionamiento: **gentamicina**, (*Gentamina NR*) en infecciones adquiridas en la comunidad y en hospitales donde la resistencia en BGN sea menor al 20% lo que es infrecuente en nuestro medio; **amicacina** (*Biklin NR*), para infecciones hospitalarias, particularmente en UCI y arbekacina (*Clexit NR*) para infecciones por estafilococos meticilino-resistentes.

Como mencionáramos, los aminoglucósidos no actúan en los contenidos purulentos debido al pH ácido, la anaerobiosis y el contenido en Mg⁺⁺. Salvo en infecciones urinarias por BGN, deben usarse siempre asociados, su función en las combinaciones es evitar las bacteremias.

Gentamicina y amikacina

Actividad antibacteriana

Describiremos en conjunto la actividad antibacteriana de gentamicina y amikacina, dado que son similares en el espectro de actividad. Su diferencia estriba en el porcentaje de resistencia dado que amikacina debido a la presencia de un grupo hidroxibutiril en su molécula es más estable a la acción de las enzimas inactivantes (ver mecanismos de resistencia).

CGP. Son generalmente activos sobre estafilococos meticilino sensibles, pero no lo son frente a estafilococos meticilino resistentes. Nunca deben utilizarse solos para estas infecciones. Frente a estreptococos y enterococos son inactivos salvo combinaciones con penicilinas. Un porcentaje variable de enterococos (alrededor de un 30% en Argentina) presentan resistencia de alto nivel debido a la producción de la enzima bifuncional inactivante (ver mecanismo de resistencia).

BGP: No son activos frente a este grupo.

CGN: A dosis altas son efectivos frente a gonococos, pero ya no se emplean para este propósito

BGN: Gentamicina es inactivada con mas frecuencia que amikacina. Las cepas productoras de enzimas inactivantes son mucho mas frecuentes en el medio hospitalario. La mayoría de las cepas(>90%) de *E.coli*, *P.mirabilis* y *Klebsiella spp* aisladas de infecciones extrahospitalarias son sensible a ambos aminoglucósidos. Todas las enterobacterias son naturalmente sensibles si no producen enzimas inactivantes. Lo propio ocurre con *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Esta última especie puede producir la enzima inactivante AAC-6'-I con lo que ocurre resistencia a amikacina pero

sensibilidad a gentamicina.

Dosificación:

Uso de gentamicina o amikacina en dosis únicas

Se fundamenta este procedimiento actualmente generalizado, en tres premisas: 1) la nefro u ototoxicidad experimentales son menos severas cuando se administra en una sola dosis, en relación a lo que ocurre con múltiples dosis. Los animales que reciben una sola dosis acumulan menos ATB en la corteza renal. Lo propio ocurrió en pacientes que iban a ser sometidos a nefrectomía electiva 2) Los aminoglucósidos demuestran efecto post antibiótico (PAE) frente a enterobacterias y *P.aeruginosa* in vitro e in vivo. El PAE es tanto mayor cuanto mayor es el pico sérico, ello permite que el nivel sérico caiga por debajo de la CIM del aminoglucósido para la cepa infectante sin pérdida de la eficacia del ATB. 3) La actividad antibacteriana de los aminoglucósidos se incrementa en la medida que aumenta el pico sérico. **En consecuencia, la administración de una sola dosis diaria, reduce la oto y nefrotoxicidad sin comprometer la eficacia antibacteriana.** Se han obtenido buenos resultados con esta dosificación en todas las patologías infecciosas de adultos. No hay experiencia y no se recomienda en endocarditis. **Tampoco se recomienda en pacientes neutropénicos.**

- **Gentamicina:** 3 a 5 mg/kg/d im ó iv en dosis única total o cada 8h.
- **Amikacina:** 15 mg/kg/d im ó iv en dosis única o cada 12 hs.

Farmacocinética y situaciones especiales:

Los aminoglucósidos deben administrarse siempre en base al peso corporal. Estos ATB no penetran adecuadamente en el tejido adiposo, por ello en pacientes obesos se corre el riesgo de obtener excesivas concentraciones séricas al dosificar en base al peso corporal. Se ha sugerido la adición de 40% de la masa adiposa a la masa corporal en obesos con menos de 80% de sobrepeso y del 60% con sobrepeso mayor del 80%. La vida media de los aminoglucósidos se reduce en pacientes persistentemente febriles, fibrosis quística y grandes quemados. En estos pacientes al igual que la insuficiencia renal grave, se deben monitorear los niveles séricos y la dosis se debe ajustar para que el "valle" sea inferior a 2 mg/L para gentamicina y menores a 5 mg/L para amikacina.

Gentamicina: A la dosis de 1.5 mg/kg Cmax iv: 10 mg/L, im: 6 mg/L. Excreción renal: 50-90%, Concentración urinaria: 100-500 mg/L (permanecen niveles urinarios útiles hasta 5 días post-dosis). No sufre metabolismo hepático. **Insuficiencia renal:** FG > 50: sin cambios; FG 30-50: 2.5 a 3 mg/kg/d ; FG 10-30: 1.5 mg/kg/d; FG < 10: 0.5 a 1 mg/kg/d Hemodiálisis: 1 a 1.7 mg/kg, post. **Insuficiencia hepática:** sin cambios. **Embarazo:** El pasaje trasplacentario durante el 2º y 3er trimestre representa niveles séricos fetales del 21-44% de los maternos. Puede producir potencial ototoxicidad, potenciación del MgSO₄, trastornos neuromusculares y potencial riesgo de convulsiones en el feto. Grupo de riesgo: C. **Evitar su empleo si no es imprescindible. Lactancia:** Puede usarse.

Amikacina: A la dosis de 7.5 mg/kg iv la Cmax es de 25-30 mg/L. Excreción urinaria: 90%. Alcanza 800 mg/L en orina. Se sigue excretando por 3-5 días post-dosis. No sufre metabolismo hepático. **Insuficiencia renal:** FG > 50: sin cambios; FG 30-50: 9-12 mg/kg/d; FG 10-30: 4-9 mg/kg/d; FG < 10: 2-4 mg/kg/d. **Hemodiálisis:** 2.5 a 3.7 mg/kg, (post). **Insuficiencia hepática:** sin cambios. **Embarazo:** La concentración en suero fetal al 1er y 2º trimestre es 8 a 16% de la materna y durante el 3er trimestre 30 a 50%, pudiendo producir ototoxicidad fetal. Grupo de riesgo: C. **Evitar su empleo si no es imprescindible. Lactancia:** puede usarse.

Efectos adversos para gentamicina y amikacina

Nefrotoxicidad: Ocurre en un 5-25% de pacientes, con gentamicina, y en menor porcentaje con amikacina. Es menos frecuente con el empleo de una sola dosis. Es debida a la acumulación de los ATB en las células del túbulo proximal con lo que la concentración en la corteza renal resulta 5 a 50 veces superior a la sérica.

Ocurre disminución del filtrado glomerular, casi siempre reversible y leve, más frecuente en las gerontes, en pacientes con enfermedad renal o hepática preexistente, shock séptico, hipotensión severa o cuando por alguna causa se alcanzan concentraciones elevadas del ATB en el valle. El pico sérico no incrementa la nefrotoxicidad. También influye la administración concomitante de cefalotina, anfotericina B, polimixina B, colistina, vancomicina, foscarnet, ciclosporina y cisplatino.

Ototoxicidad: Estos ATB pueden producir toxicidad coclear o vestibular. **Coclear:** Es más frecuente con amikacina. (incidencia 3 a 14%). Se sugiere que es idiopática, relacionada a un polimorfismo del ADN mitocondrial específico. El efecto es leve pero irreversible y acumulativo. Afecta los sonidos de frecuencias altas. Es más frecuente en gerontes, pacientes con deterioro de la función renal o hepática y

febriles **Vestibular:** Es mas frecuente con gentamicina y ocurre en menos del 2% de pacientes. Es debida a la unión del aminoglucósido a las células pilosas de la *ampullae cristae*. Los síntomas se exacerbaban en la oscuridad y con los ojos cerrados. Se manifiesta en forma de náuseas, vómitos, vértigos y *nistagmus*. Suele ser irreversible y compensarse con la función de otros órganos que intervienen en el equilibrio. La administración concomitante de bumetamida, ácido etacrínico, furosemida o vancomicina incrementan la ototoxicidad.

Otros efectos: Son excepcionales, la hipersensibilidad, depresión medular o antagonismo con el factor V. El bloqueo neuromuscular, si bien rarísimo, es el efecto mas serio y letal. Puede ser pre o post sináptico o combinado. Se potencia con la *miastenia gravis*, hipocalcemia, botulismo o empleo de curarizantes. Por ello deben evitarse dosis masivas, tópicas o nebulizaciones en casos de insuficiencia renal severa

Debe tomarse en cuenta que la heparina inhibe a los aminoglucósidos. Este fenómeno no tiene importancia in vivo. No debe colocarse sangre para dosar aminoglucósidos en tubos heparinizados. Este efecto puede sin embargo aprovecharse para inhibir aminoglucósidos en los hemocultivos

Usos en GO

- **Acompañamiento de beta lactámicos en infecciones por BGN que puedan cursar con bacteremia**
- **Infecciones urinarias intrahospitalarias o en pacientes que no pueden recibir medicación oral**
- **Aborto séptico (asociadas a clindamicina, aminopenicilina + IBL, piperacilina-tazobactam o metronidazol)**
- **Endometritis post-cesárea (unida a clindamicina o metronidazol y si es tardía agregar un macrólido o una azalida)**

Puntos de corte

Gentamicina S: <8

Amicacina S:<32

• Arbekacina

Este aminoglucósido no es inactivado por la enzima bifuncional (APH-2 “- AAC-6’) producida por estafilococos que es el motivo por el cual otros aminoglucósidos son inactivos frente a estafilococos meticilino resistentes. Su actividad para BGN es superior a gentamicina aunque algo inferior a amikacina. Su uso está destinado al tratamiento de infecciones debidas a estafilococos meticilino-resistentes. Debe considerarse que como aminoglucosido no escapa a las propiedades generales de los aminoglucósidos y por lo tanto es dudoso que esterilice abscesos, pero si evita las bacteremias. Los autores japoneses, país donde este ATB se emplea para el tratamiento de infecciones por estafilococos, especialmente los vancomicino resistentes han demostrado mayor eficacia al combinarla con asociaciones de aminopenicilinas con sulbactam.

Dosificación

200 mg q/12 hs (no usar monodosis), por via im profunda o iv.en infusión lenta (30 min a 2 h).

Farmacocinética y situaciones especiales

Luego de 200 mg iv alcanza un pico de 8-10 mg/L. **Insuficiencia renal:** FG < 50: sin cambios, FG 20-50: 75-100 mg c/12-24 h, FG <20: 75-100 mg c/24 h. **No hay experiencia suficiente en embarazo y lactancia**

Efectos adversos

Similares a amikacina. No usar en avitaminosis K, ni combinar con cefoperazona por peligro de hemorragias. NO combinar preparados con sulbactam o tazobactam en la misma solución.

Usos en GO

- **Infecciones por estafilococos meticilino resistentes. Solas en bacteremias, sepsis por catéter iv, infecciones de piel o partes blandas (no abscesos como monodroga) o IU hospitalarias debidas a estafilococos meticilino resistentes.**

Macrólidos y Azalidas

Los compuestos de utilidad en clínica humana son macrolactonas de 14, 15 o 16 miembros unidos a uno o dos azúcares. De **14 miembros: Eritromicina A (Pantomicina NR)**. Fue por cerca de 30 años el único integrante de este grupo, al incrementarse el uso de macrólidos por el descubrimiento de la acción patógena de clamídias, micosplasmas y legionelas, las reacciones adversas gastrointestinales que

provocaba llevaron a la industria farmacéutica a la búsqueda de nuevas moléculas que no tuvieran este inconveniente. (ver mecanismos de acción) Surgieron numerosos compuestos derivados de la eritromicina: **roxitromicina** (*Rulid NR*), **claritromicina** (*Klaricid NR*), **diritromicina** (*Dynabac NR*). Por las mismas causas se sintetizó un compuesto con un nitrógeno intercalado en la lactona que resultó así de 15 miembros **azitromicina** (*Zitromax NR*). Numerosos compuestos de 16 miembros han sido sintetizados, de ellos solo **espiramicina** (*Rovamycine NR*) se utiliza en Argentina en medicina humana.

Actividad antibacteriana

Dado que el espectro de actividad de los macrólidos y azalidas es similar aunque con mayor actividad de estas últimas sobre algunas bacterias gram negativas, los describiremos en conjunto.

CGP: Son activos sobre estafilococos meticilino sensibles aunque puede existir cepas con resistencia inducible o constitutiva (ver en mecanismos de resistencia, resistencia MLS) por lo que un 5% de cepas pueden ser resistentes. En cambio los estafilococos meticilino resistentes son en más del 90% de los aislados resistentes a este grupo de ATB. La mayoría de los estreptococos beta hemolíticos son en más del 98% sensibles en Argentina, aunque puede existir el mismo mecanismo de resistencia que en estafilococos, en países como Japón e Italia, la resistencia alcanza a más del 30% de cepas de estreptococos del grupo A. Los neumococos resistentes a penicilinas son frecuentemente co-resistentes a macrólidos y azalidas. Son **inactivos sobre enterococos**.

BGP Tienen buena actividad sobre *L. monocytogenes*

CGN Si bien todos son activos sobre gonococos, solo puede usarse en **dosis única, la azitromicina**, debe evitarse su empleo en el caso excepcional en que se sospeche una infección sistémica por esta especie bacteriana.

BGN Los macrólidos carecen de actividad sobre enterobacterias y BGNNF porque no pueden atravesar su membrana externa. Azitromicina tiene actividad en nuestra experiencia, a nivel urinario, sobre cerca del 90 % de cepas de *E. coli*. **Esto no significa recomendarla para esta indicación pero sí advertir que su empleo para otras infecciones puede encubrir IU.**

Son activas sobre *H. ducreyi* pero solamente azitromicina está indicada, lo propio ocurre en vaginitis por *H. influenzae* cada vez más frecuentes.

Más del 90% de cepas de *Campylobacter spp* y *Helicobacter spp*

Anaerobios: Tienen moderada actividad, azitromicina es la más activa y roxitromicina la de menor efecto. Esto es importante en tratamientos prolongados ya que roxitromicina no altera la flora anaerobia intestinal ni vaginal.

Espiroquetales: Tienen buena actividad sobre *Borrelia spp* y *Treponema spp*. Por ello existe buena experiencia con eritromicina en el tratamiento de sífilis en pacientes que no pueden recibir penicilina, se supone que lo propio ocurre con otros integrantes del grupo pero no hay experiencia al respecto.

Micoplasmas y clamídias: Luego de tetraciclinas son las drogas más efectivas sobre este grupo aunque las FQ de los grupos 3 y 4 tienen acción similar y cubren *M. hominis*

Los macrólidos son los más activos en términos de CIM, pero azitromicina es eficaz con el empleo de apenas dos dosis. **Debe recordarse que no son activas sobre *Mycoplasma hominis*.**

Dosificación:

Son todos de uso oral, la única presentación inyectable de limitada aplicación en GO es claritromicina

Azitromicina: 500 mg /una vez por día po, por 3 días. **Eritromicina:** 250-500 mg c/6 h. po.

Roxitromicina: 300 mg /una vez por día po. **Diritromicina:** 500 mg/una vez por día po

Espiramicina: 2 a 4 g /día /cada 12 h. po **Claritromicina:** 250-500 mg po cada 12 hs po.

(En el momento de escribir este capítulo no hay suficiente experiencia internacional con la formulación de liberación retardada de una vez por día); Por vía iv 500 mg iv cada 12 hs. Sólo se justifica en infecciones en pacientes inmunodeprimidos con infecciones por micobacterias atípicas. No administrar en bolo sino en infusión lenta (60 minutos) y no sobrepasar los 3 a 5 días de tratamiento. Es preferible elegir una FQ grupo 3 o 4.

Farmacocinética y situaciones especiales

Los macrólidos y azalidas difieren sensiblemente en sus concentraciones y vida media séricas. A las dosis arriba indicadas la mayor vida media y concentración sérica se logra con roxitromicina aunque los restantes macrólidos logran concentraciones aceptables. La menor vida media sérica corresponde a azitromicina. Por otra parte la mayor vida media tisular, consecuente con su alta unión a proteínas corresponde a azitromicina. **En definitiva, azitromicina NO debe emplearse cuando existe posibilidad**

de que los microorganismos implicados en la infección produzcan bacteremia y por lo contrario puede usarse en pocas dosis logrando alta eficacia en la erradicación bacteriana tisular.

A las dosis indicadas las Cmax son las siguientes: **Azitromicina** 0.4 mg/L **Claritromicina:** 1 a 2.5 mg/L **Diritromicina:** se hidroliza rápidamente a eritromicilamina que es el compuesto activo cuya Cmax es de 0.3-0.5 mg/L **Eritromicina estearato:**(500 mg): 2.0 a 2.4 mg/L en ayunas (solo 0.1 a 0.4 ingerido con alimentos). **Espiramicina** (1000 mg): 2.5 a 2.8 mg/L **Roxitromicina:** 10 a 11 mg/L. Todos los compuestos de este grupo sufren metabolismo hepático. Salvo el 14 hidroximetabolito de claritromicina, la mayoría carece de actividad antibacteriana. La excreción urinaria de los macrólidos es pobre, sin embargo se logran los siguientes niveles urinarios a las dosis recomendadas: Azitromicina 10 – 20 mg/L; claritromicina: 30-60 mg/L; roxitromicina: 10-30 mg/L. Estas concentraciones **sólo** son suficientes para ejercer acción bacteriostática (no bactericida) frente a *E.coli* con azitromicina.

Insuficiencia renal. En general FG < 50 sin cambios FG 10-50: mitad de la dosis FG < 10 mitad de la dosis en el doble del lapso de tiempo. **Hemodiálisis:** régimen habitual. **Insuficiencia hepática:** evitar el empleo de dosis altas. **Embarazo:** Eritromicina ha sido utilizada sin riesgos (salvo el estolato) al igual que espiramicina. Claritromicina ha demostrado toxicidad en primates, se recomienda no usarla. No hay suficiente experiencia con los restantes. Aunque no se han relatado inconvenientes con azitromicina o roxitromicina. **Lactancia:** pueden utilizarse

Efectos adversos:

Los macrólidos y azálidos son en general ATB muy seguros y con escasos efectos severos.

Una notable excepción es el estolato de eritromicina (*Ilosone NR*) que presenta hepatotoxicidad probablemente como consecuencia de la mezcla del lauril sulfato con el éster propionil. Los efectos gastrointestinales son máximos con eritromicina y mínimos con roxitromicina. La modificación de la flora untestinal es máxima con azitromicina y mínima con roxitromicina. Ello sin embargo no tiene trascendencia en tratamientos cortos.

Usos en GO

- **Azitromicina, en cervicitis**
- **Claritromicina o roxitromicina junto con aminopenicilinas + IBL en ruptura prematura de membranas**

Tetraciclinas

Este grupo tiene estructuras derivadas del hidronaftaceno. Fueron introducidas hace ya cincuenta años, de ellas solo tienen interés actual el grupo lipófilo de larga vida media representado por **doxiciclina** (*Vibramicina NR*) y **minociclina** (*Minocin NR*)

Las tetraciclinas tienen un amplísimo espectro de actividad de especies pero muy reducido de cepas. Casi no existen especies que no presenten un alto número de aislados clínicos resistentes principalmente por el mecanismo de eflujo (ver mecanismos de resistencia). Dado lo puntual de sus aplicaciones en GO nos referiremos solamente a ellas.

• **Doxiciclina**

Su principal aplicación son las infecciones por clamídias y micoplasmas. Respecto a clamídias son el “estándar de oro” en cuanto a actividad. En relación a *U.urealyticum*, o *M.hominis*, si bien existen cepas “resistentes in vitro” continúan presentando excelente actividad clínica. En la opinión del autor los “antibiogramas” para micoplasmas no se correlacionan necesariamente con la efectividad clínica y pueden representar un costo innecesario.

El empleo de este ATB en gonococias no puede seguir siendo sostenido 1º) por el constante incremento de cepas resistentes 2º) porque para el éxito del tratamiento es necesario mantenerlo por 5 a 10 días y existen alternativas de monodosis, además suele abandonarse el tratamiento por intolerancia con el riesgo de recurrencias y selección de resistencia.

Si bien puede ser una alternativa en sífilis, hoy día se manejan otras opciones. Se ha incrementado también la resistencia en *H.ducreyi*. Tiene una moderada actividad sobre anaerobios.

Continúa siendo ATB de elección en brucelosis

Dosificación:

200 mg, cada 12h, el primer día, luego 100 mg diarios

Farmacocinética y situaciones especiales

A la dosis de 100-200 mg se alcanzan concentraciones séricas de 1.7 a 6 mg/L. Alcanza concentraciones más altas en tejidos que en sangre y se mantienen largo tiempo. Debe ser evitada en la insuficiencia renal y hepática. **No usar en embarazo y lactancia**

Efectos adversos

Son numerosos, trastornos gastrointestinales, diarrea, náuseas, vómitos que motivan abandonos de tratamientos, Deposición en huesos y dientes del feto. Consecuencias graves en insuficiencia hepática o renal: degeneración grasa hepática difusa, pancreatitis aguda que puede comprometer al riñón, al páncreas y al cerebro. Se ha observado: glositis, vulvitis y vaginitis por sobrecolonización por *Candida spp.*. Pueden ocurrir alteraciones importantes del ecosistema bacteriano intestinal que pueden derivar en enterocolitis por estafilococos

Usos en GO

Se ha utilizado en gonococcias y clamidiosis, como tal se ha empleado como parte de esquemas de EIP y en cervicitis. Ante la aparición de nuevos fármacos con semejante actividad, exentos de riesgos y de incumplimiento del tratamiento por el paciente, y con menor riesgo de selección de resistencia su empleo deberá ser valorado cuidadosamente por el gineco-obstetra, a pesar de su costo evidentemente inferior.

Minociclina

La actividad, farmacocinética, situaciones especiales y efectos adversos no difieren sensiblemente de los de doxiciclina.

Destacamos dos aspectos particulares 1) muy buena actividad sobre estafilococos meticilino resistentes y 2) sobre *Acinetobacter spp.* Lamentablemente no existe en Argentina una forma inyectable y además debe tenerse en cuenta que como todas las tetraciclinas son bacteriostáticos, por lo que no pueden emplearse como monodrogas, pero en el caso de infecciones por las especies precitadas pueden emplearse asociados en pacientes que puedan recibir medicación oral.

Dosificación:

100 mg c/12 h. po.

Lincosamidas

- **Clindamicina** (*Dalacin NR*) es la única lincosamida para uso en GO. Es el 7-deoxiderivado de la lincomicina. Se utiliza en forma parenteral, oral y como crema vaginal.

Actividad antibacteriana:

CGP Es muy activa sobre estafilococos meticilino sensibles. Sin embargo, en cepas resistentes a macrólidos es conveniente no utilizarla (ver mecanismos de resistencia). La mayoría de las cepas meticilino resistentes son resistentes a clindamicina. Tiene buena actividad sobre estreptococos pero no es indicación de tratamiento. **Es absolutamente inactiva sobre enterococos. Los tratamientos que combinan clindamicina y aminoglucósidos, pueden seleccionarlos, hecho infrecuente pero que hemos observado en abscesos pelviperitoneales.**

BGP Sin aplicación clínica

CGN: Son inactivos

BGN: Son inactivos sobre enterobacterias y BGNNF. Es muy activa sobre *Gardnerella vaginalis* y *Mobiluncus spp.*

Anaerobios: Es muy activa sobre anaerobios gram negativos (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*). **Si bien se describen cepas resistentes in vitro, en nuestra experiencia no hemos**

observado fallas terapéuticas con el uso de este fármaco en GO ante estas especies. Sin embargo tienen pobre actividad sobre *Peptococcus spp.* y varias especies de *Clostridium spp.*, particularmente *C.difficile*.

Clamídias y micoplasmas: Es poco activa sobre *C.trachomatis* (CIM 90: 16 mg/L). Tampoco es activa sobre *U.urealyticum*, en cambio es activa frente a *M.hominis*, que es resistente a macrólidos.

Dosificación:

Forma oral (clorhidrato o palmitato) 150-300 mg c /6h. **Parenteral** (fosfato) 600 mg a 8,000 mg /día im o iv dividida en 2 a 4 dosis de acuerdo a la gravedad de la infección. La forma iv debe administrarse por perfusión en 45 minutos como mínimo. **Crema vaginal** 2%: una aplicación nocturna durante 4 noches sucesivas.

Farmacocinética y situaciones especiales:

Luego de 300 mg po se alcanzan 4 mg/L. Luego de 600 mg im: 6 a 9 mg/L. Luego de 600 mg iv: 10 mg/L y luego de 1200 mg/L: cerca de 20 / mg/L (**Ello hace incomprensibles los puntos de corte usados en nuestro país que sólo consideran sensibles a cepas con CIM =< 1 mg/L**) **Excreción urinaria:** se produce casi exclusivamente como metabolitos inactivos. NO debe ser empleada en IU. Luego de una dosis de crema vaginal (100 mg) sólo el 5% se encuentra en suero. Clindamicina alcanza excelente concentración intracelular. En la forma inyectable pero no en la forma de clorhidrato oral. **Insuficiencia renal:** sin cambios. **Insuficiencia hepática:** disminuir la dosis a la mitad si existe insuficiencia renal concomitante. **Hemodiálisis:** sin cambios. **Embarazo:** pasa a la circulación fetal, pero no se han encontrado riesgos. Grupo de riesgo: B. **Lactancia:** probablemente segura.

Efectos adversos:

El porcentaje de efectos adversos gastrointestinales, particularmente diarrea (10-20%) es importante debida a la selectiva eliminación de las bacterias anaerobias del ecosistema colónico. La colitis pseudomembranosa ocurre entre el 0.1 y 10% de pacientes según diferentes series. Probablemente clindamicina goce de “mala fama” pero este efecto no es significativamente mas importante que con varios beta lactámicos. Puede existir hepatotoxicidad, revelada en alteración de enzimas hepáticas pero es reversible. Puede potenciar la acción de fármacos neurobloqueantes. **Nunca se debe coadministrar con fármacos que se unen al mismo sitio ribosomal** (ver mecanismo de acción y resistencia).

Usos en GO

- **Infecciones pélvico abdominales (con aminoglucósidos y penicilina)**
- **EIP grado 3 y 4 asociada a aminoglucósidos (luego azitromicina)**
- **Endometritis post-cesárea (más aminoglucósido o cefotaxima o ceftriaxona)**
- **Aborto séptico (asociada a amikacina o cefotaxima o ceftriaxona)**
- **Vaginosis bacteriana (crema vaginal)**

Punto de corte

NCCLS : S< 1 . (cuestionado)

• Trimetoprima- Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)

Trimetoprima es una diaminopirimidina y sulfametoxazol una sulfamida de vida media intermedia que no suele cristalizar en orina. Ambas sinergizan en ciertas circunstancias (ver mecanismo de acción) y pueden presentar resistencia intrínseca independiente (ver mecanismos de resistencia). El uso de la combinación ha sido muy cuestionado ya que en la vía urinaria, aplicación mas importante de la asociación, trimetoprima se excreta por orina en forma tal que durante varios días se sigue encontrando en concentraciones inhibitorias para *E.coli* y otras bacterias cuando ya no se encuentra concentración de sulfametoxazol en orina. En el suero sin embargo, la situación es diferente y se mantiene una relación constante. Esta asociación (*Bactrin NR*) es reconocida como el “estándar de oro” en IU del sexo femenino en cualquier grupo etario dadas sus altas concentraciones urinarias, vaginales y fecales que erradican a las bacterias responsables de IU extrahospitalarias con un mínimo de recurrencias.

Lamentablemente en nuestro país el empleo de esta asociación en infecciones respiratorias para las que no está indicada en países desarrollados y lo que es peor, a dosis bajas y por lapsos prolongados, ocasionó un desarrollo de resistencia de alto nivel (ver mecanismos de resistencia) y con una incidencia cercana al 50% que no tuvo parangón en países del primer mundo. El descrédito debido a la resistencia en *E. coli*, la selección demostrada de neumococos resistentes en las vías respiratorias y la reserva de la asociación (trimetoprima sola no es efectiva) para las infecciones en pacientes inmunocomprometidos debidas a *P.carinii.*, marcó una notable disminución en nuestro medio de la utilización de este fármaco. Ello trajo aparejado, una paralela reducción en la resistencia. En nuestra institución, la resistencia en cepas aisladas de IU en mujeres se redujo de 48% en 1992 a 19% en 1998. Mas aún si consideramos la resistencia en función de las CIM y las concentraciones urinarias, puede considerarse alrededor del 10% o sea es equivalente a quinolonas fluoradas, fosfomicina y apenas algo superior a nitrofurantoina.

En definitiva, **la lección aprendida para GO es: cotrimoxazol debe usarse en IU a altas dosis y por corto lapso.**

Actividad antibacteriana

CGP: Es muy activa sobre estafilococos meticilino sensibles. Particularmente tiene cerca del 100% de actividad sobre las cepas de estafilococos coagulasa negativos (*S.saprophyticus etc.*) que ocasionan hasta el 15 % de IU en mujeres durante su periodo sexualmente activo. Su actividad sobre estafilococos maeticilino resistentes depende de cada clon pero puede estimarse que en nuestro medio mas del 70% de las cepas son sensibles. La actividad se incrementa en la combinación de trimetoprima con rifampicina (*Rifaprim NR*). La actividad sobre enterococos no puede deducirse de los datos obtenidos “in vitro” en medios intencionalmente desprovistos de timina o timidina dada la inusual capacidad de *Enterococcus sp* de utilizar ácido fólico, timina y timidina exógenas con lo que cotrimoxazol no puede ejercer antagonismo “in vivo”. El autor sugiere no utilizar cotrimoxazol en infecciones por enterococos aunque se demuestre actividad en los antibiogramas.

BGP Cotrimoxazol ha demostrado excelente actividad in vitro e in vivo sobre *L. monocytogenes*, incluso en meningitis. Es muy importante para la erradicación de portadoras de esta bacteria, causa de aborto habitual.

CGN No tiene aplicaciones en GO.

BGN; Como mencionamos en “mecanismos de resistencia” y en la introducción a este tema, la producción de dihidrofolato reductasas plasmídicas en enterobacterias, causa mas importante de la expansión de la resistencia a cotrimoxazol ha disminuido notablemente en nuestro medio. No solo gran número de cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp* y *P.mirabilis* son sensibles sino que además cotrimoxazol suele ser activo en cepas de *Enterobacter spp* o *K. pneumoniae* multirresistentes en el medio hospitalario, al igual que sobre cepas de *S.maltophilia* resistentes a imipenem. Debe recordarse que sobre estas bacterias cotrimoxazol no se comporta siempre como bactericida, por ello en infecciones intrahospitalarias se sugiere no utilizarla como monodroga.

Anaerobios; Si bien algunos han sostenido que la resistencia in vitro está en relación al medio de cultivo empleado, no se ha demostrado aplicación clínica sobre este grupo bacteriano.

Clamidias y micoplasmas: Es activa sobre clamidias pero no sobre micoplasmas.

Dosificación:

La combinación se presenta en la relación trimetoprima/sulfametoxazol 1/5. En la forma oral 80/400 o 160/ 800. Para no seleccionar resistencia la segunda debería ser empleada. La presentación iv contiene 16/80. Se utiliza una dosis cada 12 hs. Para profilaxis de IU se emplea 80/400, una dosis nocturna, dosis inferiores son seleccionadoras de cepas resistentes.

Farmacocinética y situaciones especiales: A las dosis máximas orales y parenterales indicadas se obtienen concentraciones máximas séricas de 2 mg/L y de 3 a 4 mg/L respectivamente. Con dosis acumuladas estas concentraciones pueden elevarse en un 50-100%. Excreción renal: el 60% se excreta como ATB activo, el resto como metabolitos inactivos.

La concentración urinaria alcanza a 150 mg/L o sea aproximadamente 25/125, pero la concentración de trimetoprima, activa sobre patógenos urinarios se mantiene hasta 3 días luego de una sola dosis

Insuficiencia renal: FG < 30: sin cambios; FG 10-30: 80 mg c/12 h; FG < 10 no utilizar. **Hemodiálisis:** 4 a 5 mg/kg post **Embarazo:** No usar durante el 1er trimestre. **Lactancia:** no se recomienda.

Efectos adversos:

El tratamiento prolongado puede causar anemia megaloblástica por déficit de folato. La administración de folato revierte la anemia. En general presenta excelente tolerancia. Debe emplearse con cuidado en etilistas, desnutridos, medicados con fenantoína o pacientes en hemodiálisis.

Usos en GO

- **IU bajas o altas , por bacterias sensibles**
- **Profilaxis de IU recurrente**
- **En combinación, en cepas sensibles en infecciones intrahospitalarias por cepas multirresistentes**
- **Listeriosis.Tratamiento y profilaxis**

Punto de corte

S < 2 (TMP)

• Cloranfenicol

Los anfenicoles son fenil derivados de cloruros de ácido. **Cloranfenicol** (*Chloromycetin NR*) es un p-nitroderivado y el único comercializado en Argentina. El derivado sulfónico, **tianfenicol**, fue lamentablemente discontinuado en Argentina: El cloranfenicol es un ATB de muy bajo PM, muy soluble y biodisponible. Logra una excelente concentración intracelular. Sus efectos adversos han reducido notablemente su empleo al disponerse de otras alternativas de menor riesgo.

Actividad antibacteriana

Posee un alto espectro de actividad del que participan todos los grupos bacterianos. Lamentablemente son también muchas las cepas que producen la enzima inactivante cloranfenicol acetil transferasa (CAT) (ver mecanismos de resistencia).

CGP: Es activa sobre la mayoría de **estafilococos** meticilino sensibles, más del 90% de los meticilino resistentes producen CAT y son resistentes. Cerca del 99% de beta hemolíticos y alfa hemolíticos son sensibles aunque hasta un 10% de neumococos penicilino resistentes son resistentes, el cloranfenicol no es bactericida sobre neumococos penicilino resistentes. Los enterococos suelen presentar sensibilidad in vitro, pero tampoco es bactericida, sin embargo no produce selección de cepas de esta especie.

BGP: *L.monocytogenes* es sensible pero el cloranfenicol no produce muerte sino bacteriostasis

CGN: Es efectiva in vitro sobre *Neisseria spp.* No tiene utilidad clínica frente a gonococos.

BGN: Enterobacterias: En todas las especies de esta familia, se encuentran cepas sensibles pero muchas producen CAT plasmídica y transferible. La resistencia se expande rápidamente en el medio hospitalario. No es infrecuente que cepas de *Klebsiella spp* productoras de BLEE o bien cepas productoras de cefalosporinasa cromosómica se informen como sensibles al cloranfenicol. Debe evitarse su empleo en tales casos ya que su acción es bacteriostática. Algunas cepas de BGNNF pueden ser sensibles (*Pseudomonas spp, Acinetobacter spp*), tampoco es bactericida sobre las mismas. Cerca del 95% de las cepas de *Haemophilus spp* son sensibles. Tiene una excelente actividad sobre *Brucella spp.*

Micoplasmas y clamídias: Tiene muy buena acción sobre ambos grupos, no se han efectuado estudios clínicos comparativos por el riesgo de las reacciones adversas

Gardnerella vaginalis y Mobiluncus spp: Es activo

Anaerobios: Puede ser considerado el “estándar dorado” para este grupo, presenta cerca del 100% de actividad. Esta circunstancia unida a su alta concentración en tejidos y contenidos purulentos hace que se deba considerar una alternativa en infecciones severas anaeróbicas.

Treponema spp, Borrelia spp: Es activo.

Dosificación

50 a 100 mg/kg/d divididos en 4 dosis po ó iv. No superar los 4 a 8 g diarios. No utilizar la vía intramuscular por su errática disponibilidad.

Farmacocinética y situaciones especiales

Concentración máxima: A 1g po se logran 10-20 mg/L; con 1g, iv, se alcanzan 6 a 12 mg/L. pero hay mucha variación individual. **Excreción urinaria:** Un 10% se excreta como forma biológicamente activa, el resto como glucurónido. **Concentración urinaria:** La forma activa en pacientes con función renal normal puede alcanzar entre 50 y 150 mg/L., con función renal deprimida esta concentración decae linealmente. Se suele decir que el cloranfenicol no alcanza concentraciones urinarias útiles. Esto no es cierto, no está indicado en IU (no es bactericida) pero puede “esterilizar” la orina. **Metabolismo hepático:** se glucuroniza y el metabolito es inactivo. **Insuficiencia renal:** sin cambios. **Hemodiálisis:** dosis normal post. **Insuficiencia hepática:** no sobrepasar 2g /día. No prolongar tratamientos por más de 10 días. **Embarazo y lactancia:** No se recomienda.

Efectos adversos

Depresión medular, dosis dependiente, reversible: Ocurre con mayor frecuencia con dosis de más de 4g/día. o cuando los niveles séricos superan los 30 mg/L o bien en pacientes en insuficiencia hepática. Es consecuencia de la acción del cloranfenicol sobre las partículas ribosomales 70S mitocondriales (ver mecanismo de acción). Ocurre anemia, leucopenia, reticulocitopenia, trombocitopenia o cualquier combinación de éstas. Aumenta la ferremia.

Anemia aplásica, idiosincrática, dosis independiente e irreversible: Es la complicación más temida. El mecanismo no está esclarecido, la participación del grupo nitro es muy sospechosa ya que es sumamente

rara con el tianfenicol. La frecuencia de esta reacción es de 1:20.000 a 1:40.000, esta cifra es más baja si se excluyen los individuos de raza negra que están mas propensos. La cifra es todavía más baja (1: 60000-80.000) si se considera exclusivamente la forma parenteral. Se desconoce si el monitoreo precoz de los patrones hematológicos ayuda a prevenir este efecto, pero se recomienda controlarlos cada tres días y suspender el ATB si la cuenta de leucocitos es menor a 2500/mm³. La anemia aplásica puede aparecer hasta meses después de finalizado el tratamiento.

En los tratamientos que exceden la semana las sobreinfecciones por levaduras (glositis, vulvo-vaginitis) tienen relativa frecuencia.

Usos en GO

Solamente se justifica en infecciones graves de las que participan anaerobios, si no se dispone de otros ATB efectivos.

Punto de corte

S: < 16

Otros Antibacterianos

- **Rifampicina:** Su empleo en GO excluidas las infecciones por micobacterias es reducido. En infecciones por estafilococos metilino sensibles que no responden a la terapia convencional o en infecciones por estafilococos metilino resistentes en los que se demuestre sensibilidad puede utilizarse la asociación **rifampicina-trimetoprima** (*Rifaprim NR*), de administración oral. Se presenta en relación 300/80, la dosis usual es 1^a 2 grajeas cada 12 hs. **Rifampicina** es muy activa sobre *Brucella spp.* Siempre debe usarse en asociación.

- **Acido fusídico:** Es un esteroide triterpenoico tetracíclico cuyo uso en GO está limitado a las infecciones por estafilococos metilino resistentes. Lamentablemente la forma comercial que se expende en nuestro país (*Fucidin NR*) sólo incluye formas tópicas u orales. Se obtienen excelentes resultados para la descolonización de portadores de estafilococos metilino resistentes al aplicar unguento en las narinas tres veces por día y administrar rifampicina-trimetoprima po c/12 hs, durante 5 días. La forma oral de ácido fusídico se puede administrar en dosis de 500 mg a 1g cada 8 hs, acompañando a tratamientos con teicoplanina o vancomicina.

- **Mupirocina:** Es el ácido 9-hidroxi-nonanoico unido a ácido nónico conocido como ácido pseudomónico. Se emplea para descolonizar pacientes portadores de estafilococos metilino resistentes en forma tópica, una aplicación cada 8-12 h.

VI. Bibliografía Sugerida

- 1- Harold P. Lambert, Francis W. O'Grady; Antibiotic and Chemotherapy. (Ed) Churchill-Livingstone (6ta. edición), 1992
- 2- Mandell, Bennet, Dolin; Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill-Livingstone (4ta. edición), 1995
- 3- Giltrasp, Faro; Infections in Pregnancy. Wiley-Liss (2da. edición), 1997
- 4- Conte John; Manual of Antibiotics and Infectious Diseases. Williams and Wilkins (8va. edición), 1995
- 5- Mensa, Gatell, Jimenez de Ante, Prats; Guía terapéutica antimicrobiana. Messon (7ma. edición); 1997
- 6- John Bartlett; Infectious Diseases Therapy. Williams and Wilkins; 1998



SEGANTINI, La cosecha de heno

CAPITULO 9

TERAPIA ANTIINFECCIOSA NO ANTIBIOTICA. APLICACION DE LA SACAROSA

León Herszage

I. Introducción

Entre todos los tratamientos de **heridas complicadas**, los **antisépticos** han mostrado de alguna manera, su **ineficacia**, en diluciones adecuadas, frente a ciertos agentes etiológicos.

Los **antimicrobianos**, aplicados localmente, han sido desechados por **su capacidad de seleccionar cepas resistentes**.

Cuando hallamos el procedimiento que basa su **poder antiinfeccioso en la sacarosa** y comprobamos su eficacia, sencillez en su aplicación y su escasa toxicidad, nos abocamos a una tarea de investigación que aún hoy continua.

II. Historia

El tratamiento de las heridas con azúcar es de origen europeo, y las primeras publicaciones datan de 1640. Sólo se aplicaba en heridas superficiales.

En nuestro siglo se reconocen publicaciones en 1958, 1971 y 1976, como hecho folclórico, sin fundamentos de fisiopatogenia ni aplicación más que en heridas superficiales, traumáticas, escaras y úlceras. De ahí su abandono periódico, pues su empleo se basó sólo en el empirismo de quienes lo utilizaron, condicionado por los éxitos y fracasos circunstancialmente logrados.

Se utilizó en la medicina popular y campestre como hemostático en la Argentina, con aplicación de azúcar granulado comercial. En Bolivia y Perú, como "CHANCACA" (un granulado condensado de jugo de caña de azúcar, popular como postre). En Colombia y Venezuela como "PANELA" aplicando el mismo jugo de caña. Es probable que en países como Nueva Zelandia y Australia también se conozca, ya que se supone que la caña de azúcar es originaria de Oceanía. No hay antecedentes de su uso en la medicina indígena americana.

III. Comentarios metodológicos

Comenzamos la tarea en 1976 cuando luego de curar 2 casos críticos con éxito, comprobamos la inexistencia de una labor de investigación suficientemente protocolizada.

Dado que lo mas importante en una herida infectada (más de 10^5 bacterias por gramo de tejido) es investigar la actividad antibacterina, estudiamos con la Dra. Arabella Joseph y un grupo de colaboradores en el Instituto Nacional de Microbiología C. Malbrán, que una la sólo aplicación de azúcar granulado comercial, provocaba la desaparición de todas las bacterias existentes en las muestras de heridas infectadas. Luego con la participación de la Dra. E. Lagarde (Microbiología de Alimentos) y del Dr. J. Chirige (Tecnología de Alimentos, Facultad de Ciencias Exactas, UBA), pudimos determinar que la muerte bacteriana era debida al descenso de la actividad del agua (a/w) en las soluciones de sacarosa. Este hecho físico actuaba como antibacteriano universal, inclusive para el estafilococo, considerado como la bacteria mas resistente de las halladas en nuestro muestreo, dado que las gramnegativas y anaerobias eran sumamente sensibles al procedimiento.

Una serie de hechos condicionaron que continuáramos tratando las heridas con azúcar:

- *la plasmólisis bacteriana, evidenciada en las muestras comparativas de microscopía electrónica,
- *la conservación del tejido sano en contacto con la sacarosa en comparación con otras sustancias cuya morbilidad las contraindicaban
- *la facilidad de la aplicación.

Todos los trabajos bacteriológicos publicados mostraron la capacidad antibacteriana de la sacarosa probada con cepas diferentes de *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. y *E. coli*, dando fundamento la denominación de **bacteriostático universal** sin especificidad y por un fenómeno de tipo físico. Esta conclusión será mantenida hasta finalizar la investigación de biología molecular que se halla en desarrollo.

En todas las heridas tratadas con este procedimiento se observa una secuencia de eventos que a grandes rasgos es la siguiente:

*1° al 3° día: desaparición de las características de una infección (olor, secreción purulenta, edema).

*3° al 7° día: **remoción espontánea** no quirúrgica, de tejido necrótico y congestión angiogénica del lecho de la herida con aparición progresiva de una capa brillante y resistente (que comprobamos posteriormente era de colágeno), incrementando la acumulación de macrófagos elicitados por este procedimiento al lecho de la lesión.

*12° día en adelante: crecimiento de tejido de granulación y epitelización progresiva con cierre concéntrico desde los extremos y desde el fondo hacia la superficie, para finalizar con un **cierre filiforme** en 25 a 60 días de acuerdo al tamaño de la lesión.

Es de destacar el crecimiento del epitelio sobre el colágeno formado, sin cesar hasta cerrar la brecha, e independientemente del tamaño de la dehiscencia. Esto permite hablar, **más de una verdadera restauración que de una reparación**, sin implementar injertos, salvo que por razones circunstanciales de tiempo se necesitara un cierre apresurado. En estos casos tanto la resutura de los bordes como la aplicación de trozos de piel en heridas tratadas previamente, durante más de 15 días, resultaron siempre exitosos hasta la fecha, desde hace 20 años.

No cabe duda que la respuesta inmune del paciente es factor primordial en la curación de las lesiones. En tratamientos en humanos, animales de sangre caliente y fría y plantas, la “falla inmunitaria” que permitió la aparición de la lesión es regularizada con el tratamiento. Dicha inmunoregulación en el proceso de curación, es probable que sea el hecho fundamental de este procedimiento.

Los trabajos sobre fagocitosis inespecífica sobre macrófagos que publicamos 1989 dan fundamento a toda esta respuesta confirmando, lo anteriormente dicho en 1980, en cuanto a que el macrófago es la célula llave de todo proceso de reparación y que se activa por el uso de la sacarosa.

Durante estos años fueron tratadas con éxito heridas en humanos en cualquier parte de su anatomía (cráneo, cuello, tórax, abdomen, extremidades) superficiales y profundas provocadas por distintas causas: traumáticas sépticas, quirúrgicas, quemaduras. Las formas de la sacarosa utilizadas fueron diferentes y sin embargo se obtuvo el mismo resultado.

Desde 1982 se pudo repetir lo mismo en animales de diversa especies en el zoológico de Buenos Aires, y en plantas desarrollado por la licenciada M. Chaluat en la Cátedra de Fitopatología de la Facultad de Agronomía (UB), tareas que fueron presentadas en diversos centros y eventos científicos.

Desde hace 15 años comenzamos a utilizar soluciones sobresaturadas de sacarosa y agua para el llenado de cavidades, recubrimientos y taponamientos con gasas, tampones o apósitos embebidos, así como pastas hechas con albúmina, ácido acético y azúcar a saturación con el mismo éxito que el obtenido con sacarosa en cristales.

Tratando de acelerar la muerte bacteriana, realizamos y publicamos una investigación en la cual quedó demostrado que mezclando la solución de sacarosa con eugenol y polietilenglicol 400, las bacterias cesaban su desarrollo en 2 minutos y los hongos en 7. El uso cotidiano confirmó estas investigaciones.

Obviamente en toda contaminación micótica, como quedó evidenciado en la publicación de trabajos experimentales (Reca, R y cols. Posadas, Misiones), la sola topicación o cobertura con esta solución, produjo la curación de las lesiones.

La propiedad deshidratante de estas soluciones, sus tiempos y límites naturales, en contacto con tejidos animales, permitió presentar y publicar un trabajo en el que quedó demostrado el **fenómeno de anabiosis** (conservación latente de la vida en tejidos animales) que sumado a la inmunoregulación, hemos aplicado experimentalmente al tratamiento de tumores, labor que se halla en desarrollo en el zoológico de Buenos Aires, con el Dr. E. Francisco.

Dichas acotaciones tienen por objeto demostrar que esta forma de tratamiento no se basa sólo en el facilismo de la aplicación de una sustancia de uso cotidiano en la alimentación sino que un extracto de un vegetal (caña de azúcar) en diferentes formas físicas, producen una **respuesta inmune** en el sujeto a tratar. Si esto se suma a la **propiedad antibacteriana**, se transforma en un método sencillo y eficiente para curar lesiones complicadas.

Se destaca que si la concentración de sacarosa en la herida es escasa o luego de varias horas su dilución en plasma y linfa del enfermo disminuye su presión osmótica, es posible que filtre al torrente sanguíneo, como **sacarosemia**. (hecho comprobado por nosotros) sin variar la tasa de glucemia en pacientes normales o diabéticos pues este disacárido sólo puede ser hidrolizado en el tubo digestivo por acción de una sacarasa. Se produce una sacarosuria cosecuente que en riñones sensibilizados por tratamientos previos puede llevar a una insuficiencia renal, afortunadamente reversible. **Por esta razón se recomienda en aquellos pacientes con afecciones graves y medicación complementaria, en los que se**

utiliza grandes cantidades de sacarosa (2 a 3 kg. por curación), controlar estrictamente la función renal. Si se observa algún fallo, se deben suspender o espaciar las curaciones, observándose el retorno inmediato a la normalización de la función renal.

IV. Formas físicas e indicaciones de uso

Se utilizan tratamientos de sacarosa con:

1. Azúcar común comercial: para llenado de heridas o tratamiento complementario de laparostomías.

A partir del comienzo del tratamiento las heridas sólo deben secarse. No deben ser mojadas con ningún compuesto líquido, ni lavadas con suero y ningún antiséptico. Se deben llenar con tanta cantidad de azúcar como la herida admita. Al comenzar se debe tener cuidado de llenar minuciosamente todos los fondos de saco a presión y cubrir con un apósito absorbente. **No se debe olvidar que la acción bacteriostática es por contacto y no a distancia. La concentración de escasa cantidad en el sitio a tratar puede transformar a este en un medio de cultivo apto para el desarrollo bacteriano.**

En caso de infecciones graves el intervalo debe ser de 8 hs. y no tiene sentido el abreviarlo. Habitualmente se efectúa una vez cada 24 hs..

A partir de comenzado el tratamiento no debe lavarse ni mojarse la herida con ningún líquido.

2. Soluciones sobresaturadas de sacarosa: se preparan con 1.000 grs. de azúcar y 400 cc de agua para obtener un litro de solución. Se mezclan en un recipiente con tapa y se somete a calentamiento en Baño María durante 2 Hs. al cabo de las cuales se habrá obtenido una solución translúcida. Se debe realizar un lento enfriamiento (apagar el fuego y no sacar del agua) por 4 a 5 hs. para luego envasarla en un recipiente con un interior extremadamente liso microscópicamente. El enfriamiento brusco o la rugosidad del envase provocarán el precipitado prematuro del soluto, variando la concentración e inhabilitando su uso. El ideal es preparar la solución para su uso inmediato, respetando las reglas indicadas. Se puede conservar aproximadamente durante 2 semanas.

Esta indicada para:

a. Llenar cavidades fistulosas con obliteración del orificio de salida, en tiempos fraccionados (vejiga infectada) o prolongados (cavidades en tórax, abdomen y miembros). **Recordemos que el procedimiento no se usa para lavar sino para llenar.**

b. Embeber gasas o tampones para usar como apósitos o empaçar en escaras, úlceras, vagina, heridas planas o anfractuosas.

c. Cubrir por pintado en capas sucesivas superficies cutáneas (estafilococias, Herpes simple y Zoster, dishidrosis) sin protección de apósitos o gasas.

d. Para sumergir manos o pies en recipientes durante tiempos cortos (1 o 2 hs.) varias veces en 24 hs. en casos de lesiones cutáneas de extremidades.

e. Cubrir superficies lesionadas por quemaduras.

f. Las infecciones bacterianas o virales en mucosas (nariz, boca, ojos, vagina) curan habitualmente usando gotas de esta solución.

3. Pasta de azúcar y agua: deben ser consistentes no diluídas para cubrir lesiones con vesículas o ampollas de etiología física (quemaduras) o infecciosa (bacteriana, virales).

4. Soluciones compuestas: a las soluciones preparadas como se indica en 2, se le agregan 4cc de eugenol y 4cc de polietilenglicol 400 por litro de solución y luego de agitar vigorosamente se utiliza de la misma forma que la solución madre, principalmente en casos de infecciones micóticas o mixtas, incluyendo lesiones subungueales, pilosas, en pliegues y cavidades.

5. Pastas compuestas: se hallan en etapa experimental en casos de graves edemas que acompañan a lesiones cruentas infectadas (post traumatismos). Esta constituida por una mezcla de albúmina, ácido acético y azúcar a saturación con resultados francamente alentadores.

V. Conclusiones

Desde 1976 en que comenzamos esta tarea hemos evolucionado de la fase bacteriana a la inmunitaria como preponderantes en la respuesta obtenida en el ser vivo. Los resultados obtenidos en cicatrización (colágeno epitelial) y tratamiento de tumores con cultivos celulares, microscopía óptica y electrónica serán conocidos en breve. Mientras tanto las aplicaciones comentadas se fundan en los trabajos ya

presentados y en la experiencia clínica desarrollada en los últimos 20 años.

VI. Bibliografía Sugerida

1. Herszage L., Montenegro J., Joseph A. Tratamiento de las heridas supuradas con azúcar granulada comercial. Bol. y Trab. De la Soc. Arg. de Cirug. 1980 ; 21-22 : 315-328.
2. Root-Bernstein R. Physic forgotten and true. The Sciences, New York Academic of Sciences, 1991, 10-12.
3. Chirije J. , Herszage L., Joseph A., y Kohn E. In vitro study of bacterial growth inhibition in cancer treated sugar solution :microbiological bases for the use of sugar in treating infected wounds. Antimicrob. Agents Chemother. 1983; 23: 766-773
4. Chirije J., Herszage L. Joseph A., Bozzini J., Leardini N., Kohn E. In vitro antibacterial activity of concentrated polyetilenglicol 400 solutions. Antimicrob.Agents Chemother. 1983;24: 409-412
5. Bozzini J., Kohn E., Joseph A., Herszage L., y Chirije J. Submicroscopical changes in *Klebsiella pneumoniae* cells treated with concentrated sucrose and polyetilenglicol 400 solutions . J.Appl . Bacteriol. 1986;60:175-179.
6. Briozzo J., Nuñez L., Chirije J., Herszage L. , D Aquino M.J. Antimicrobial activity of clove oil dispersed in a concentrated sugar solution. J.Appl. Bacteriol 1988; 66: 69-77
7. Chirije J., Nuñez L., Ballesteros S., Bozzini J.P., Herszage L. Estudio sobre la acción bactericida del aceite de clavo de olor dispersado en una solución concentrada de azúcar. Rev.Arg de Microbiol. 1992; 24:32-39
8. Joseph A., D Elia I.S., Herszage L.: Activación de macrófagos inducidos por soluciones de azúcar. Medicina 1989; 49: 407
9. Stillitani I., Joseph A., Herszage L. Azúcar y macrófagos: activación de la fagocitosis inespecífica en macrófagos peritoneales de ratón inducidos por infección intraperitoneal de una solución concentrada de sacarosa. Rev. Arg.de Cirug. 1996;70:179-193
10. Trouillet JL, Fafon JY y col.Use of granulate sugar in treatment of open mediastinitis after cardiac surgery. The Lancet. 1985; 27: 180-184
11. Cacherosky L, Herszage L, Nearum R, Bartman B. Tratamiento de conjuntivitis a *pseudomona* con solución de sacarosa. Archivos de Oftalmología de Bs. As. 1985; 60:67-72
12. Herszage L y Montenegro J. Traitment des plaís supurés par application de saccharose. Gazette médicale. 1984;91:59-62
13. Chaluat M y Herszage L. Tratamiento de lesiones bacterianas en plantas con solución saturada de azúcar. 1983; V Jornadas Fitosanitarias Argentinas , Rosario
14. Chaluat M y Herszage L. Tratamiento de lesiones bacterianas en plantas con solución saturada de azúcar. Fitopatología 1985; 20 :28-30
15. Madia M., Herszage L., Thompson R. Tratamiento de lesiones foliares provocadas por *Xanthomonas citri* con sacarosa. Estudio anatomopatológico. ; XXV Annual Meeting American Phytopatological Soc.1985 México.
16. Herszage L., Gutierrez L., Francisco E. The cure of animal lesions with common sugar and sugar oversaturated solutions.; XXIV World Veterinary Congress .1991
17. Aguado G., Herszage L., y Goven G. Healing of two septic abscesses in indian elephants with saccharose oversaturated solutions.; XXV World Veterinary Congress 1994
18. Vautier H., Herszage L., Rovere R. El tratamiento de las mastitis bovina con soluciones saturadas de azúcar. Veterinaria Argentina, 1985; 11:63-65
19. Herszage L., Montenegro J., y Joseph A. Behandlung von giternden operations. Wunden mit handel sublichem kristalizucker. Das Wissenschaftsmagazin fur Medezina und Pharmazie. 1982; 3: 25-30

CAPITULO 10

INFECCIONES ENDOGENAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR: CANDIDIASIS VULVOVAGINAL

Alicia Farinati

I. Introducción

Las infecciones por *Candida spp.* han adquirido en los últimos años una importancia relevante, particularmente por el advenimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y el aumento de pacientes con estados de inmunodepresión (ej.:pacientes oncológicos, tratamiento prolongado con corticoides, uso de antimicrobianos, etc.).

La **Candidiasis vulvovaginal (CVV)** ha sido reconocida desde siempre como una patología común del tracto genital inferior, particularmente en la mujer en edad reproductiva. Sin embargo, algunos autores han observado un incremento de hasta un 70%, en la última década.

A pesar de que es una patología frecuente en la consulta tocoginecológica, aún quedan todavía varios interrogantes:

Cuadro 1. CVV Interrogantes

- a. Distinguir entre colonización e infección (CVV)
- b. ¿La presencia de hifas y pseudohifas son siempre indicadores de enfermedad?
- c. Por el contrario, ¿la presencia de blastosporos unicamente, nunca indica CVV y por ende no debe tratarse ?
- d. Un cultivo positivo para *Candida spp.* en pacientes asintomáticas, ¿es indicador de tratamiento?
- e. ¿Existen factores específicos que condicionan la recurrencia?
- f. ¿Qué actitud debe tomarse con la pareja de una mujer infectada o colonizada?

La CVV determina la existencia de **3 subpoblaciones de mujeres**:

1. Aquellas que nunca desarrollarán síntomas de vulvovaginitis en toda su vida (*a pesar de estar colonizadas durante meses o años*)
2. Aquellas que tienen episodios aislados
3. Aquellas con CVV recurrente (>3-4 episodios en el año)

II. Epidemiología

Se estima que un **75% de todas las mujeres tendrán en algún momento de su vida un episodio de CVV**, y un 40-50% un segundo episodio.

En EEUU, los casos anuales de CVV superan los 13 millones de mujeres y ocasiona 10 millones de consulta, en el mismo lapso.

La prevalencia de la **colonización vaginal asintomática** se estima entre un 10 a 55% en mujeres adultas sanas, pero la mayoría de los investigadores estiman la misma en el orden del **15-20%**.

Existen períodos en la vida de la mujer, generalmente relacionados a cambios hormonales, en los cuales la CVV aumenta notoriamente: perimenarca y embarazo. Por el contrario su ocurrencia es rara en la premenarca y en la posmenopausia.

Los estudios biomoleculares han establecidos que los individuos sintomáticos y asintomáticos, están colonizados por un número limitado de cepas *Candida albicans*. Según estos estudios pareciera existir, algún tipo de cepas con mayor habilidad que otras para producir CVV, debido a ciertas características de virulencia.

Cuadro 2. Epidemiología

- Se estima que el 75% de las mujeres tendrán por lo menos un episodio de CVV en toda su vida, y un 40 a 50% de las mismas un segundo.
- Su aislamiento es raro en la premenarca y en la postmenopausia (Dependencia hormonal).
- El 5% de las mujeres que presentaron un episodio de CVV, desarrollarán CVV recurrente.
- Se estima que la prevalencia de CVV recurrente es menor al 5% de las mujeres en edad reproductiva.

III. Microbiología

Candida albicans es un organismo comensal dimórfico del tracto intestinal y genital.

Puede aislarse *Candida spp.* en hasta un 20-25% de mujeres asintomáticas.

El 85 a 90 % de las CVV se deben a *C. albicans*, el resto es debido a:

***C. glabrata*, *C. cruzei*, *C. tropicalis* y *C. subtropicalis*.**

Es importante que en algunas situaciones, identificar las especies de *Candida spp.*, sobre todo en aquellos casos que se registren fracasos terapéuticos tanto en candidiasis o candidosis esporádica como en la recurrente. Así por ejemplo *C. cruzei* es resistente frente a algunos de los azoles utilizados, mientras que son aislados los registros de resistencia en *C. albicans* y menos aún, la aparición de la misma, intratratamiento.

***Candida spp.* se encuentra en los humanos en dos fases fenotípicas:**

1. Blastosporo o levadura: es el responsable de la transmisión y colonización asintomática

2. Forma germinativa (hifas y pseudohifas): constituye la forma invasiva y usualmente se identifica en la enfermedad sistémica.

Parece haber un delicado equilibrio entre *Candida spp.*, y los microorganismos que habitualmente forman parte de la flora cérvicovaginal y otros mecanismos de defensa del ecosistema vaginal.

Los **factores de virulencia** identificados en *Candida spp.* son: **la adherencia** (las cepas virulentas se adhieren mejor al epitelio vaginal a través de fimbrias), **la producción de enzimas (proteasas y fosfolipasas)** y la **capacidad de germinación** (estimulada por las hormonas sexuales).

IV. Patogénesis

Se ha observado que las mujeres con clínica evidente de CVV puede asociarse con un exudado vaginal característico de infección micótica y un gran número de organismos presentes en los estudios microbiológicos. Otras en cambio pueden tener mínimos síntomas y gran desarrollo de *Candida spp.*; por último están aquellas que presentan un cuadro clínico con gran sintomatología, sin flujo y escasa recuperación del agente.

Esta variedad de espectros microbiológicos y clínicos sugieren que podrían existir más de un mecanismo en la patogénesis de la infección esporádica y recurrente.

De acuerdo al origen del episodio de CVV, se puede clasificar en:

Cuadro. Clasificación

Tipo	Clasificación	Causa
CVV esporádica	Primaria	Idiopática
	Secundaria	Antibióticos, embarazo
CVV recurrente	Primaria	Idiopática
	Secundaria	DBT, THR, VIH, terapia inmunosupresiva, etc.

1. Fuentes de infección

Candida spp. coloniza primariamente la vagina a través de la zona perineal, a partir del reservorio intestinal, no parece ocurrir lo mismo en los casos de recurrencias.

Existen actualmente 2 teorías que explican la fuente de *Candida* spp. en la CVVR

Reinfección: la CVVR se debe a una reinfección del reservorio intestinal o por transmisión sexual

A.1 Reservorio intestinal:

Aunque el intestino es la fuente inicial de infección, existen controversias a si el mismo es la fuente, en mujeres con CVV recurrente.

Varios autores encontraron altos porcentajes de colonización rectal de *Candida* spp. en mujeres con CVV recurrente; además de la misma especie.

Sin embargo en ensayos controlados utilizando Nistatina (oral), si bien los autores demostraron que el fármaco redujo la portación intestinal, pero fallaron en prevenir los episodios de CVV recurrente.

A.2 Transmisión sexual:

La colonización peneana es de un 20% de los varones parejas de mujeres con CVV recurrente.

La mayoría son asintomáticos, más frecuente en los sujetos sin circuncisión y la colonización es generalmente en el surco balanoprepucial.

Ningún ensayo controlado ya demostrado que el tratamiento del varón, pueda prevenir la recurrencia en la mujer. Hay informes que demuestran la transmisión de *Candida* spp. a través de relaciones anogenital y orogenital.

A.3 Recaída Vaginal

Luego de un clearance incompleto del microorganismo al finalizar el episodio de CVV, un pequeño número de *Candida* spp. persiste indefinidamente.

Luego del tratamiento (sistémico o local), un 20-25% de las mujeres con CVV, tienen positivo el cultivo dentro de los 30 días.

En más de 2/3 de los casos las cepas son idénticas antes y después del tratamiento.

Esta última teoría es la más aceptada y sería responsable de la CVV recurrente.

La recaída vaginal puede deberse a alteraciones en el microorganismo o por alteraciones en el huésped; así por ejemplo *Candida* spp. puede convertirse en más virulenta (ej.: puede cambiar su fenotipo y adquirir mayor adherencia) o en forma alternativa el huésped hacerse más susceptible por cambios en el ecosistema vaginal (ej.: THR).

2. Factores predisponentes

En la mayoría de los casos puede identificarse un factor precipitante que determine el pasaje de portadora asintomática a CVV. Son **factores predisponentes:**

a. embarazo

b. anticonceptivos hormonales

c. diabetes

d. uso de antimicrobianos

e. inmunosupresión: corticoterapia, VIH, etc.

f. otros factores: vestimenta (jeans, ropa interior nylon, etc.)

a. Embarazo

Aumenta el porcentaje de colonización vaginal (30-40%) y episodios de CVV.

Su aparición es mayor en el tercer trimestre.

Hoy no se acepta que el mecanismo de asociación sea por los niveles hormonales y la mayor producción de glucógeno del epitelio vaginal.

Se acepta actualmente **que los estrógenos incrementan la adherencia de *Candida* spp.** al epitelio vaginal, como así también su virulencia.

Debido a lo anterior es que **los índices de curación en el embarazo son más bajos.**

b. Anticonceptivos hormonales

El mecanismo de asociación es el mismo que en el embarazo, es decir un **incremento en la adherencia y virulencia.**

No se observó un incremento de CVV con la utilización de anticonceptivos con bajo contenido de estrógenos.

c. Diabetes

La colonización con *Candida* es más frecuente en mujeres diabéticas.

Aunque **sólo las pacientes con DBT descompensadas, suelen tener CVV.**

En mujeres en edad reproductiva con CVV no se justificaría realizar la prueba de tolerancia a la glucosa, ni aún en los casos de recurrencia.

La restricción de hidratos de carbono de la dieta, no tiene lugar en el manejo de la CVV.

d. Antimicrobianos

La utilización de antimicrobianos de amplio espectro (tetraciclinas, aminopenicilinas, cefalosporinas, etc), incrementan la colonización vaginal de *Candida* spp. y de CVV.

Su mecanismo sería el de **eliminar la flora protectora**, que normalmente previene la germinación de *Candida* spp. y su invasión superficial.

Los *Lactobacillus* spp. inhiben el desarrollo de *Candida* spp. a través de la interferencia bacteriana (competición por nutrientes, interferencia en el receptor de la célula epitelial, producción de bacteriocinas)

Los AM también tienen un efecto directo en inducir el crecimiento de *Candida* spp.

3. Inmunidad

a. Inmunidad humoral:

Las pacientes con deficiencias importantes de inmunoglobulinas, no son susceptibles a CVV.

Tanto la IgA como la IgG son las inmunoglobulinas predominantes en los lavados vaginales. Se postula que las mismas alcanzan la luz vaginal por difusión o por un mecanismo de transporte Fc dependiente.

Sin embargo, el papel protector de los Ac locales (IgA), es desconocido en esta infección. Las mujeres con CVV recurrente, tienen títulos normales de Anticuerpos.

Actualmente se le da importancia a las IgAs (cumpliendo un rol protector frente a *Candida* spp) y a la IgE (facilitando la liberación de histamina por los Mastocitos).

b. Inmunidad celular:

Candida spp. es un típico patógeno oportunista; esto se evidencia en los pacientes inmunosuprimidos

Prácticamente todas las mujeres adultas con CVV recurrente tienen dermo- reacciones de hipersensibilidad retardada normales, a múltiples agentes, incluyendo *Candida*.

Se ha postulado la posibilidad que una subpoblación de linfocitos o factores séricos induzcan la supresión de los linfocitos del tracto genital o células efectoras.

Queda aún por dilucidar si la CVVR puede ser una indicadora de SIDA, tal como lo son otras infecciones debidas a *Candida* spp. (ej.: esofagitis).

c. Sistema fagocitario:

Aunque los PMN y Monocitos juegan un rol importante en limitar la infección candidiásica sistémica, éstas células fagocitarias están característicamente ausentes en el fluido durante la CVV, parecen no tener influencia en la colonización superficial de la mucosa

4. Inmunopatogénesis de la CVVR.

Como ya mencionó anteriormente, existen factores del agente que contribuyen a la recurrencia y factores del huésped:

a. Contribución del microorganismo:

Esta ampliamente reconocido que la formación de hifas, incrementa la adherencia e invasión tisular con elaboración de enzimas proteolíticas (con capacidad para hidrolizar Igs.). También se demostró que la producción de estas enzimas es mayor en las mujeres con CVV, que en las portadoras asintomáticas.

De Bernardis y col., recientemente han observado que se producían cambios en los Ags. de superficie del blastosporo en su pasaje a hifa, evadiendo la respuesta inmune.

b. Contribución del Huésped:

b.1 Mecanismo no inmunológico:

A través de la flora vaginal, que limita el crecimiento de *Candida* a través de: competición por nutrientes, adherencia a receptores, producción de bacteriocinas que inhiben su desarrollo. Sin embargo la mayoría de las mujeres experimentan un nuevo episodio en ausencia de ingesta de antimicrobianos, por lo que en estos casos la flora bacteriana no parece jugar un rol importante.

Otro mecanismo no inmunológico es el que ejercen las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos, que aumentarían la afinidad de la célula epitelial por *Candida* spp.. También se ha postulado que los blastosporos poseen receptores citoplasmáticos para dichos esteroides sexuales.

b.2 Mecanismo inmunológico:

Este mecanismo fue recientemente descrito por J. Sobel y P.Fidel (**Inmunopatogénesis de la CVVR**). Resumimos brevemente la misma:

La **colonización asintomática por *Candida spp.***, esta mantenida por una respuesta del huésped tipo **Th1**, en la que intervienen citoquinas (IL-2,IL-12), interferón (IFN-g) liberados por linfocitos T circulantes, macrófagos y PMN de la mucosa vaginal. También participan IgA anti-*Candida*. Mediante esta respuesta, los blastosporos son inhibidos y se imposibilita el pasaje a la forma germinativa.

Cuando se produce un incremento en el número de *C. albicans* por factores endógenos o exógenos (ej.:AM, hormonas), surge una respuesta inmune tipo Th2. La misma se caracteriza por liberación de citoquinas (IL-4, IL-5, IL-10), junto con la liberación de IgE anti-*Candida* que se unen a los mastocitos de la mucosa vaginal, liberación de Histamina y PgE2. La primera induce cambios inflamatorios en la mucosa vulvovaginal y es responsable en gran parte del cuadro clínico de la CVV, mientras que la PgE2 junto a las interleuquinas, facilita el pasaje de blastosporo a la forma germinativa.

Cuadro. Inmunopatogénesis

Tipode respuesta inmune	Intervienen	Favorece
Tipo Th1	<ul style="list-style-type: none">◦ Linfocitos Th1 circulantes◦ Macrófagos y PMN de la mucosa vaginal (IL-2,IL12) interferón -γ)◦ IgAs anti-<i>Candida</i> en la mucosa	La colonización asintomática, Los blastosporos son inhibidos por esta respuesta.
Tipo Th2	<ul style="list-style-type: none">◦ Linfocitos Th2 circulantes (IL4,IL5,IL10)◦ Mastocitos (Histamina, PGE2)◦ IgE	Al incrementar el número de <i>Candida</i> , por factores endógenos o exógenos, aparece esta respuesta que favorece la aparición del cuadro clínico de CVV.

V. Clínica

Tiene un espectro muy variado. Desde los casos asinto y pausi sintomáticos a los casos agudos y severos de CVV esporádica o recurrente.

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none">-Prurito-Ardor vulvar-Vulvodinia-Sensación de quemadura-Dispareunia -Síntomas urinarios: disuria, poliaquiuria, tenesmo (recordar síndrome uretral femenino)	<ul style="list-style-type: none">-Flujo variable: con aspecto de leche cortada o ricota o bien mucoso blanco-grisáceo con o sin flóculos. Rara vez sanguinolento, sin fetidez.-Eritema-Edema-Lesiones descamativas-Exulceraciones y úlcera (a menudo por rascado)-Rara vez lesiones costrosas

Muchas veces se observa el incremento de los síntomas y signos en el premenstruo, por lo que es conveniente reiterar los cultivos en este período, cuando el inicial resulte negativo.

VI. Diagnóstico

Metodología:(ver apéndice)

Las características macroscópicas típicas no siempre están presentes, por el contrario muchos casos diagnosticados como candidosis, únicamente por las características de la secreción, corresponde a la existencia de flora habitual u otra patología.

En general se suele sobrediagnosticar más que subdiagnosticar infección por *Candida spp.* cuando se emplean sólo criterios clínicos.

Generalmente el **pH es inferior a 4.5** y el **test de aminas es negativo**. La **microscopía** suele aportar los

datos mas valiosos para el diagnóstico en mas de la mitad de los casos.

Recordemos que **la respuesta inflamatoria es impredecible en esta patología.**

Cultivos: aunque pueden ser innecesarios si se visualiza blastosporos, pseudomicelio o hifas en el fresco, es imprescindible en los casos de microscopía negativa y sospecha clínica de CVV o bien cuando hay que recurrir a la determinación de la especie.

La citología cervical es poco confiable para el diagnóstico, siendo positivo sólo en un 25% de los casos.

Para el diagnóstico es importante la correlación entre los hallazgos clínicos, microscópicos y culturales. (un cultivo positivo no necesariamente indica que Candida es responsable del cuadro clínico).

VII. Tratamiento

La CVV no complicadas (formas clínicas leves a moderadas, no recurrentes, en huésped no inmunocomprometido y especies de *Candida* sensibles), responden habitualmente a todos los azoles aún aquellos que se aplican durante corto tiempo e inclusive en esquemas monodosis. Por el contrario las CVV complicadas (ej. formas clínicas severas, recurrencia, inmunosupresión y especies resistentes como *Candida glabrata*), requiere terapias de larga duración ya sea tópicos u orales.

Elección del tratamiento, tener en cuenta:

Severidad de los síntomas y signos
Número de episodios
Preferencia de la paciente (sistémico o local)
Compliance de la paciente (esquema monodosis o esquema convencional)
Embarazo actual
Efectos adversos

Tratamientos disponibles:

Droga	Formula	Posologia
Nistatina	Tableta vaginal: 100.000U	100.000U/día 14 días
Isoconazol	crema al 1% óvulo 600 mg	1 vez x noche 7 días única dosis
Clotrimazol	tableta vaginal 100mg 200mg 500mg crema al 1%	1 vez x noche 6 días 1 vez x noche 3 días única dosis 1 vez x noche 6 días
Tioconazol	tableta vaginal 300 mg	monodosis
Econazol	tableta vaginal 150 mg	1 vez x noche 3 días
Ketoconazol	tableta oral 200 mg	400 mg x día 5 días
Itraconazol	tableta oral 100 mg	200 mg x día 3 días
Fluconazol	tableta oral 150 mg	monodosis

Tratamiento local

a. Ventajas:

- Se disponen de formulaciones con concentraciones elevadas para tratamientos cortos.
- Alivio precoz de los síntomas en candidosis severa
- Se pueden administrar durante el embarazo (excluido el primer trimestre) y la lactancia
- Se puede utilizar en pacientes con DBT
- Menor riesgo de aparición de efectos adversos

b. Desventajas:

- El excipiente de algunos preparados puede exacerbar la sintomatología
- Dificultad para su correcta aplicación

Tratamiento sistémico

a. Ventajas:

- La biodisponibilidad por la vía oral, permite una adecuada llegada del fármaco a la mucosa vaginal

(niveles séricos mas o menos constante)

-Facilidad posológica (esquemas monodosis) que asegura el cumplimiento terapéutico

-Preferencia de las mujeres por esta vía

b. Desventajas:

-Posible aparición de efectos adversos

-Interacciones medicamentosas

Los tratamientos sistémicos como los locales disponibles, tienen una eficacia clínica y micológica similar.

Los derivados poliénicos suelen ser menos efectivos que los azólicos.

Los tratamientos alternativos, como el **violeta de genciana** al 2% que por ser viejos no dejan de ser eficaces para el pronto alivio de los síntomas, son de bajo costo y están siempre disponibles.

El empleo de corticoides puede ser útil en las formas severas. Los antihistamínicos quedan todavía en consideración y su uso podría considerarse en CVVR, al igual que los antiinflamatorios no esteroides.

Durante el embarazo es recomendable utilizar derivados azólicos para uso tópico local por un tiempo no menor a 7 días.

VIII. Candidiasis Vulvovaginal Recurrente

-Tratamiento de la CVV recurrente:

-Identificar causas predisponentes: solicitar serología HIV

-Medidas higiénico-dietéticas

-No realizar tratamiento de pareja (sólo en individuos sintomáticos)

-Tratamiento supresivo profiláctico:

Hasta la fecha **no hay un consenso universal para el tratamiento de la CVVR.**

Se recomienda tratar el episodio agudo durante el tiempo adecuado, según el esquema seleccionado, si bien es preferible tiempos más prolongados. Esto debe ser seguido inmediatamente por **un régimen de mantenimiento no menor a 6 meses.**

Ketoconazol	100 mg x día	6 meses
Fluconazol	150 mg x semana	6 meses
	150 mg x mes (a la mitad del ciclo)	6 meses

IX. Bibliografía Sugerida

1-Sobel J D. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet.Gynecol. 1985; 152: 924-934

2-Sobel J D; Brooker D ; Stein G E y cols. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis. Fluconazole vaginitis study group. Am J Obstet Gynecol. 1995; 172 (4Pt 1): 1263-1268.

3-Fong I W . The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis. Clin Invest Med. 1994; 17 : 426-431.

4-Sobel J D ; Schmitt C.; Stein G E y cols. Initial management of recurrent vulvovaginal candidiasis with oral ketoconazole and topical clotrimazole. J Reprod Med.1994 ; 39: 517-520

5-Spinillo A; Michelone G ; Cavanna C y cols. Clinical and microbiological characteristics of symptomatic vulvovagina candidiasis in HIV-seropositive women.Genitourin Med. 1994; 70:268-272.

6-Sobel J D . Controversial aspects in the management of vulvovaginal candidiasis.

J Am Acad. Dermatol. 1994; 31(3Pt2) S10-13.

7-Nyirjesy P; Seeney S M; Grody M H. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. Am J Obstet Gynecol 1995; 173 (3Pt1): 820-823

8- Working group of the British Society for Medical Micology. Management of genital candidiasis. Br Med J 1995 ; 311: 629

9-Fidel P L ; Sobel J D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis . Clin.Microb Rev. 1996; 9: 335-348.

10-Zdolsek B; Hellberg D; Froman G y cols. Vaginal microbiological flora and sexually transmitted diseases in women with recurrent o current vulvovaginal candidiasis. Infection; 1995; 23:81-84

11-Reef S E; Levine W C; McNeil M M y cols. Treatment options for vulvovaginal candidiasis. Clin Inf Dis. 1995; 20 (Suppl 1): 80-90

12-Spinillo A; Nicola S; Colonna L y cols. Frequency and significance of drug resistance in vulvovaginal candidiasis. Gynecol Obstet Invest. 1994; 38:130-133

13-Azzena A; Vasoin F. Systemic treatment of recurrent candidal vulvovaginitis by Itraconazole. Clin Exp Obstet Gynecol 1994; 21: 59-62

14-CDC . Vulvovaginal candidiasis. Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. 1998. MMWR; 47 (No.RR-1): 75-79



RENOIR, Bañista sentada

CAPITULO 11

INFECCIONES ENDOGENAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR: VAGINOSIS BACTERIANA

Miguel Tilli

I. Introducción

La **Vaginosis Bacteriana** (VB) constituye la infección cérvicovaginal (CV) más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, y se estima que representa el 20-30% de las infecciones CV.

La **etiología** de esta entidad es polimicrobiana: *Gardnerella vaginalis*, **Anaerobios**, *Móbiluncus* y *Mycoplasma spp.* (**Complejo Gamm**); comprobándose un desplazamiento de los *Lactobacillus spp.*, constituyentes habituales de la flora vaginal.

Hasta hace poco tiempo su estudio era de poco interés para los especialistas, hasta que aparecieron múltiples evidencias que relacionaron la aparición de esta infección con numerosos cuadros clínicos tanto obstétricos como ginecológicos. Por otra parte el estudio de la VB reviste gran importancia debido a los **altos índices de recurrencia**, la **elevada prevalencia de mujeres asintomáticas** y la **necesidad o no del tratamiento de pareja**.

Hoy se conocen los cambios microbiológicos que caracterizan a esta patología, pero no está bien establecida la patogénesis de la misma, es decir cuál es la causa que motiva la modificación del equilibrio cuali y cuantitativo del contenido bacteriano vaginal. Está demostrado que los estrógenos jugarían un rol importante, ya que esta patología es más prevalente en la edad reproductiva. Por este desequilibrio en el ecosistema vaginal es que la **VB es considerada en la actualidad una infección endógena, y no una enfermedad de transmisión sexual**.

A continuación se resume brevemente en el siguiente cuadro la historia de esta entidad.

Cuadro 1. Historia de la vaginosis bacteriana

*HASTA 1955: "VAGINITIS INESPECIFICA"

*1954 GARDNER Y DUKES: describen un bacilo gram negativo relacionado al género *Haemophilus* (*H. vaginalis*)

*1963 ZINNEMAN Y TURNER: proponen que el *H. vaginalis* pertenece al género *Corynebacterium*, a partir de esa fecha (*C. Vaginalis*)

*1980 GREWOOD Y PICKETT: demostraron que no podría pertenecer al género *Corynebacterium*, y en honor a Gardner paso a llamarse *Gardnerella vaginalis*

*1982 TOTTEN Y COL.: demuestra que un 90% de pacientes con vaginitis inespecífica tenían en su flujo *G. vaginalis*, pero también encontró ésta bacteria en mujeres sanas; por lo que fué el primero en establecer que no era el único causante del cuadro.

*1984 SPIEGEL Y COL.: comprobaron que en las pacientes con vaginitis inespecífica una cantidad de bacterias anaerobias reemplazaban a los lactobacilos en esta infección. Además descubre dos especies de bacilos curvos anaerobios, solo presentes en esta entidad, no en vagina normales y pertenecían al género *Mobiluncus spp.*

*1984 WESTRON, L: en Estocolmo durante el 1° Simposio Internacional de Vaginitis, propuso, al no existir respuesta inflamatoria en esta infección, llamarla Vaginosis y ya que su etiología era bacteriana: **VAGINOSIS BACTERIANA**

*1985 FARINATI, A. propone en la Argentina el nombre de "**Complejo Gamm**" (*Gardnerella*, **Anaerobios**, *Mobiluncus* y *Mycoplasma*) a su etiología.

II. Epidemiología y factores de riesgo

Los estudios de prevalencia muestran rangos muy variables de esta patología (4 al 61%), por falta de precisión en la definición de la misma según los criterios empleados. La interpretación de los datos de prevalencia en los registros epidemiológicos disponibles, muestran una amplia gama de poblaciones estudiadas, no siempre homogéneas ni representativas de la población general, lo cuál impide la globalización de los resultados. En el cuadro 2 se resume las distintas prevalencias según las poblaciones analizadas.

Cuadro 2. Prevalencia en los distintos grupos de mujeres

Población	Prevalencia %
• Estudiantes	4-25
• Clínicas de planificación familiar	10-23
• Clínicas ginecológicas	13-23
• Clínicas genitourinarias	12-61
• Mujeres embarazadas	10-20
• Lesbianas	6-13
• Adolescentes vírgenes	12
• Clínicas de ETS	20-60

Factores de riesgo:

El estudio de los determinantes o factores de riesgo de esta enfermedad, sufren de los mismos defectos que la prevalencia.

A pesar de que es más frecuente su aparición en mujeres con actividad sexual, **pero no hay evidencias firmes de la transmisión por esta vía** ya que se suele encontrar en mujeres vírgenes, lesbianas o postmenopáusicas sin actividad sexual.

Es menos frecuente en la mujer prepúber y en la postmenopausia (**dependencia hormonal**); su frecuencia se incrementa con el uso de la terapia hormonal de reemplazo.

En la literatura se registran como tales: la raza distinta a la blanca, actividad sexual (edad de inicio de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales y tipo de relaciones), uso y tipo de métodos anticonceptivos. En la actualidad **no existen evidencias concluyentes sobre ninguno de ellos**.

El empleo de **lavados vaginales internos** (ej. ducha vaginal), podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de VB, aunque aún no se dispone de bibliografía que avale esta hipótesis.

III- Fisiopatología

Recordemos como ya se dijo en el capítulo sobre **fisiopatología general** que existen tres vías por las que los microorganismos de la flora habitual pueden producir síntomas de infección:

- 1- **Alteración significativa del sistema inmunológico del huésped**
- 2 **Interrupción de las interacciones ecológicas** normales con otros miembros de la flora habitual. Esto es lo que sucedería en casos de VB
- 3 **Llegada de los microorganismos a tejidos diferentes de las superficies epiteliales que suelen colonizar.** Esto podría considerarse como una heterotopia de la flora normal.

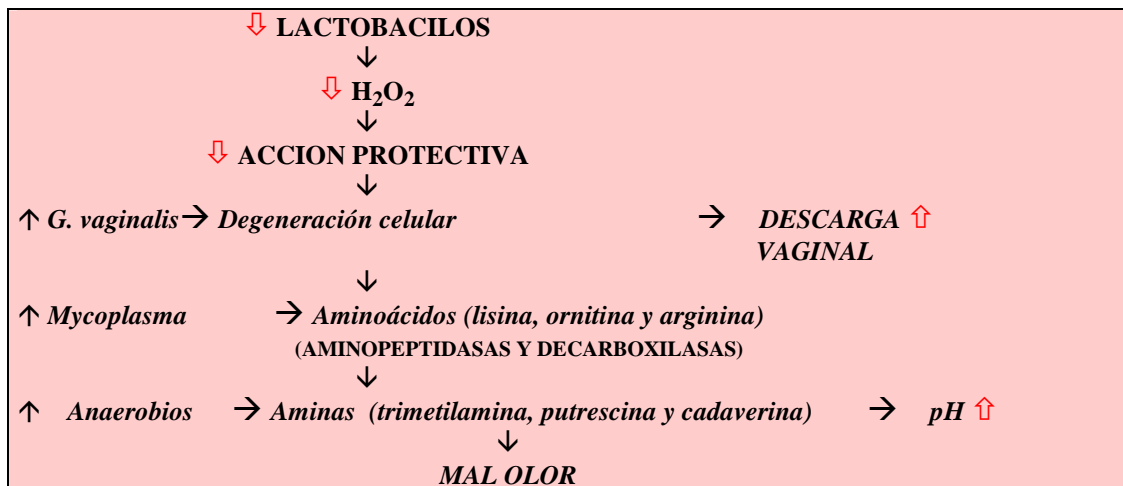
La patogénesis precisa de la VB es desconocida.. Se sospecha que ello puede deberse a:

a. factores hormonales: Sólo suele afectar a mujeres en edad reproductiva y con terapia hormonal de reemplazo durante el climaterio.

b. Modificaciones en el pH vaginal: A pesar de que en la literatura aparece la asociación entre EPI y el uso de ducha vaginal, aún **no hay estudios publicados entre VB y ducha vaginal**. Basados en estos estudios y en la observación de la práctica clínica sumado a los conceptos fisiopatológicos de la entidad que nos ocupa, presuponemos que **la ducha vaginal o los lavados vaginales internos, podrían constituir un factor de riesgo para el desarrollo de VB como ya lo mencionamos**. El empleo de este método de higiene personal podría favorecer dos situaciones: 1) traslado de gérmenes de la flora perianal hacia la cavidad vaginal y 2) barrido mecánico sobre los constituyentes de la flora habitual, modificando el ecosistema vaginal, y permitiendo el desarrollo de gérmenes que normalmente están inhibidos por el pH, la concentración de H₂O₂ producida por lactobacilos y otros microorganismos.

En un estudio reciente comparativo diseñado mediante entrevista estructurada psicológica, hemos observado que las mujeres con VB presentaban en forma estadísticamente significativa **una personalidad con caracteres obsesivos, con compulsividad hacia la higiene vaginal**, cuando se las comparaba con aquellas mujeres con flora habitual. Del mismo modo hemos observado que un porcentaje significativo de estas pacientes manifestaron haber sufrido: **intentos de abuso sexual, violaciones, maltrato psíquico, abortos provocados o haber sido expuestas a una iniciación sexual precoz**.

Cuadro 3. Fisiopatología de la VB



IV- Implicancias clínicas

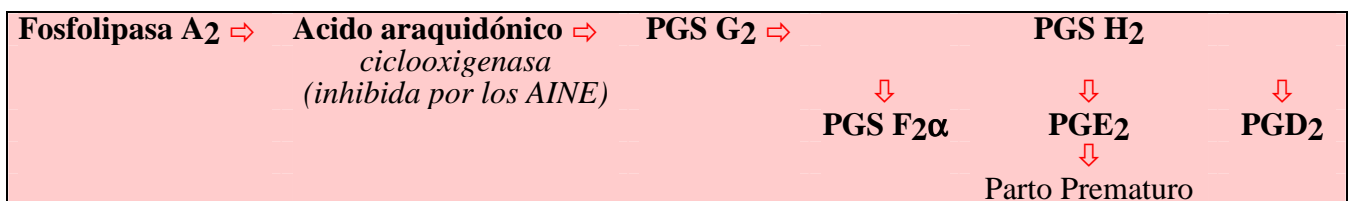
Cuadro 4. Implicancias clínicas de la vaginosis bacteriana

1. **Trastornos obstétricos:** Asociación con abortos del 2º trimestre del embarazo, amenaza de parto pretérmino, parto pretérmino, RPM, corioamnionitis y endometritis puerperal
2. **Asociación con Enfermedad inflamatoria pélvica**
3. **Asociación con infecciones posoperatorias**
4. **Asociación a lesiones intraepiteliales cervicales**
5. **Asociación con I.U. recurrentes**
6. **VB como ETS**

1-Trastornos obstétricos:

En el cuadro N° 5 se resume las principales publicaciones que evidencian fuerte asociación entre abortos del segundo trimestre del embarazo, amenaza de parto pretérmino, parto pretérmino, RPM, corioamnionitis.

Las grandes concentraciones de **fosfolipasa A2** producidas por las **bacterias anaeróbicas en pacientes con VB**, interfieren con la cascada de las prostaglandinas a nivel de la actividad del ácido araquidónico, afectando el aporte de prostaglandinas y por ende el parto prematuro.



Cuadro 5. Embarazo: asociación con parto pretérmino

1. Kurki, T. y col. *Obstet Gynecol* 1992 Aug; 80(2): 173-7
Prevalencia de VB del 21%, sobre 790 embarazadas evaluadas
Asociación con APP: RR 2.6 (1.3-4.9), parto pretérmino: RR: 6.9 (2.5-18.8) y RPM: RR: 7.3 (1.8-29.4)
2. Riduan, JM y col. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jul; 169(1): 175-8
La asociación entre VB y parto pretérmino fué mayor cuando el diagnóstico se realizaba entre 16-20sem.
RR: 2 (1-3.9), que a las 28-32 sem. RR: 1.5 (0.7-3) Sobre 490 embarazadas
3. Host, E y col. *J Clin Microbiol* 1994 Jan; 32 (1): p176-86
Asociación de parto pretérmino y VB; RR: 2.1 (1.2-3.7). Sobre 87 embarazadas
4. Hay, PE y col. *BMJ* 1994 Mar; 308 (6931): 787
Asociación de parto pretérmino y VB; RR: 2.8 (1.1-7.4) Estudio de cohorte sobre 783 embarazadas.
Asociación de abortos tardíos y VB; RR: 5.5 (2.3-13.3)
5. Hay, PE y col. *Br J Obstet Gynecol* 1994 Dec; 101 (12): p1048-53
Durante el embarazo puede haber una remisión de hasta el 50% de VB (12% en el primer trimestre a 2.4% a término)
6. Meis, PJ y col. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Oct; 173 (4): p1231-5
Asociación de parto pretérmino con VB; RR: 1.8 (1.1-2.95), sobre 2929 embarazadas estudio multicéntrico.
7. Hillier, SL y col. *N Engl J Med* 1995 Dec; 333 (26): p1737-42
Asociación de parto pretérmino y VB; RR: 1.4 (1.1-1.8), si se asociaba a *Mycoplasma spp.*
RR: 2.1.
Estudio de cohorte multicéntrico sobre 10.397 embarazadas
Otros factores asociados: antecedente de bajo peso, tabaquismo, primiparidad y raza negra.
8. Goldenberg, RL y col. *Obstet Gynecol* 1996 May; 87 (5Pt): p656-60
Se detectó fibronectina fetal en el 4% de las muestras C-V de 2899 embarazadas (multicéntrico)
La detección de fibronectina fetal es dos veces más frecuente en VB
La detección de fibronectina fetal se asocia a corioamnionitis (RR: 16.4 IC: 7.1-37.8) y sepsis neonatal

2- Enfermedad inflamatoria pélvica: Kurtz y Eisenbach han comprobado que la VB se asocia con frecuencia a la salpingitis e inversamente, Wëstrom ha postulado que las mujeres que mantienen un contenido bacteriano con prevalencia de lactobacilos sufren una menor incidencia de salpingitis. Paavonen y cols. sugirieron en tal sentido que la VB se asocia en algún grado a EPI de carácter endógeno. Scholes y col., demostraron un incremento en el riesgo de Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP) en las usuarias de duchas vaginales, en relación al grupo control de pacientes que no utilizaban este método de higiene. Los mecanismos que explicarían dicho incremento serían por la alteración en el ecosistema vaginal y el ascenso por arrastre mecánico de los gérmenes al tracto genital superior.

3- Asociación con infecciones posoperatorias: se ha asociado a la VB con endometritis post parto, infecciones posoperatorias en cesáreas o histerectomías, como así también luego de maniobras instrumentales (inserción de DIU).

4- Asociación con lesiones intraepiteliales cervicales: Hay estudios que sugieren que la VB puede actuar como un cofactor potencial del HPV en el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales. En una serie de 6150 mujeres a las que se le efectuó un tamizaje con citología cervical (PAP) encontraron asociación significativa entre CIN y VB. En otro, sobre 617 mujeres con VB, el CIN estuvo presente en el 5%, mientras que en las mujeres sin VB sólo el 1.4%.

Se ha discutido el papel de las **nitrosaminas** producidas por los anaerobios como carcinogénicas. Se ha especulado que **podrían potenciar la actividad del HPV.**

5- Infecciones urinarias recurrentes: Se ha encontrado una relación entre la infección urinaria recurrente y el pH vaginal superior a 4.5. Hay quienes sostienen que este hecho se deba a una colonización vaginal por *Escherichia coli*, no a una VB.

6- VB como ETS: ya es considerada como una infección de origen endógeno, sin respuesta inflamatoria

y que está lejos de compartir las características de una ETS, como fue comentado.

V-Clínica

La paciente se presenta con una descarga vaginal blanco-grisácea parduzca o amarillenta homogénea con mal olor, distribuida sobre toda la pared vaginal (**signo de la pincelada**) asociado o no prurito, disuria, eritema o ardor vulvar. En algunas ocasiones puede presentar dispareunia o sinusorragia, menstruaciones ligeramente fétidas o mal olor postcoital.

La paciente con **VB asintomática** es aquella que considera como “normales” los signos o no lo discute con su médico. A veces no presenta los síntomas descritos pero la infección se encuentra durante el exámen pélvico o procedimientos diagnósticos CV.

Recurrencia: aún no están establecidos los motivos que llevan a esta patología a la recurrencia. Esta demostrado sin embargo que no obedecería a fallas en la terapéutica ni tampoco a la reinfección a punto de partida de su pareja. Se ha establecido mediante técnicas moleculares que los microorganismos que aparecen en los cuadros sucesivos son diferentes, por lo que se estaría en **presencia de verdaderas reinfecciones**. Quedan por dilucidar el rol que juegan los factores higiénicos, inmunológicos y psicológicos en la reaparición del cuadro.

VI-Diagnóstico

Los criterios diagnósticos más aceptados actualmente son:

- 1- **pH vaginal >4.5**
- 2- **Test de aminas positivos** (con hidróxido de potasio al 10%)
- 3- **Células guías (Clue cells)**
- 4- **Respuesta inflamatoria negativa** (menos de 10 PMN por campo de 400 X)
- 5- **Microscopía**
- 6- **Flujo homogéneo grisáceo**

1- pH vaginal:

Es recomendable el empleo de papeles indicadores que tengan un intervalo de 3.5 a 6.

Tener en cuenta que puede haber falsos positivos: semen, moco cervical, sangre menstrual, ducha vaginal.

2- Test de aminas:

La prueba tiene como objeto comprobar que la elevación del pH no es debida a otra causa. Las aminas putrescina, cadaverina y trimetilamina procedente del metabolismo anaeróbico pueden detectarse colocando una parte del exudado vaginal sobre un portaobjeto y dejando caer sobre ella una gota de una solución de HOK al 10%. El olor a "pescado" se siente de inmediato y es consecuente a la **volatilización de las aminas** aromáticas a pH francamente alcalino.

Es muy importante tener en cuenta que ambas pruebas son **muy sensibles** para el diagnóstico de VB (más del 95 % de sensibilidad) pero **poco específicas** ya que una buena parte de las tricomoniasis vaginales el flujo tiene pH > 4.5 y el test de aminas es positivo.

3- Células guías (Clue cells):

La observación de células epiteliales completamente cubiertas con cocobacilos gram positivos, con márgenes celulares desdibujados y halos perinucleares definen a las células guías. Estas células pueden observarse perfectamente por microscopía de contraste de fases y por coloración de azul de metileno o Giemsa.

La característica crucial de las células guías es la presencia de **bordes celulares alterados**.

Debemos señalar que existen VB en las que no se observan o no son típicas las células guías, además la presencia de halos perinucleares y de bacterias recubriendo las células es también frecuente en las tricomoniasis. Es común también observar células epiteliales completamente recubiertas de bacterias, mezclas de bacilos gram positivos y negativos en flujos de pacientes normales, ello se debe a lactobacilos firmemente adheridos a las células vaginales.

4- Respuesta Inflamatoria

La VB cursa con ausencia o un número reducido de PMN (menos de 10 por cpo.); es obvio que un discreto aumento de PMN en el exudado vaginal puede darse por causas no infecciosas, pero ello ocurre sin elevación del pH. Por otra parte **en tricomoniasis siempre hay aumento de la cantidad de PMN**.

5-Microscopía

Existen dos imágenes bacterioscópicas inconfundibles relacionadas con VB:

- a) Bacilos gram negativos o gram negativos cortos, mezclados con gram positivos (pero del mismo aspecto morfológico) superpuestos y/o yuxtapuestos a las células epiteliales. Jamás se observan bacterias intraleucocitarias en el mismo preparado y los PMN están prácticamente ausentes.
- b) Bacilos gram negativos curvos, vibrionacios, gram negativos o gram positivos solos o en mezcla con la imagen bacterioscópica recién descrita. Estos bacilos curvos corresponden a *Mobiluncus sp.*

6- Flujo homogéneo grisáceo:

La observación de un exudado con las siguientes características: homogéneo, sin grumos ni flóculos, blanco grisáceo, a menudo copioso que puede **extenderse al vestíbulo vulvar** y al periné (signo de la pincelada).

Debemos tener en cuenta que más del 25% de los casos las pacientes son asintomáticas, y la sospecha de VB aparece al colocar el espéculo.

Valor de los cultivos en el diagnóstico de VB:

El cultivo vaginal tiene una alta sensibilidad pero un valor predictivo positivo menor al 50%: se aísla *Gardnerella vaginalis* en más del 95% de las mujeres con VB, pero también en un 35-55% de las mujeres sanas. **Actualmente no es necesario incluir los estudios culturales para el diagnóstico de esta patología.**

VII-Tratamiento

No existen dudas acerca del tratamiento en las mujeres con VB sintomáticas, sin embargo hay autores que cuestionan la terapéutica en los casos asintomáticos, ya que en algunas mujeres el equilibrio de la flora puede restablecerse espontáneamente. El consenso actual es el de iniciar igualmente el tratamiento en estas últimas, por el riesgo de infección en el tracto genital superior (EIP) o en mujeres embarazadas por los riesgos mencionados.

El tratamiento de la pareja no disminuye el índice de recurrencia en la mujer, motivo por el cual desaconsejamos su indicación.

Los derivados imidazólicos son los más utilizados hasta la fecha para el tratamiento de esta patología, y entre ellos el Metronidazol el más estudiado. Así mismo debemos tener en cuenta para la elección del tratamiento:

- Efectos adversos
- Preferencia de la paciente (sistémico o local)
- "Compliance" de la paciente (esquema monodosis, corto o esquema convencional)
- Embarazo actual

Cuadro 7. Tratamientos disponibles

DROGAS	FORMULA	POSOLOGIA
Metronidazol	Tableta oral 500 mg	1c/12 hs. 7 días 2 grs. monodosis
Tinidazol	Tableta oral 500 mg Tableta oral 1gr.	2 grs. monodosis 1c/12hs 2 días
Clindamicina	Tableta oral 300 mg crema vaginal 2%	1c/12hs 7 días 1x noche 7 días
Amoxicilina + sulbactama	Tableta oral 1gr	1c/12 hs. 5 días
Amoxicilina + clavulánico	Tableta oral 1gr	1c/12 hs. 5 días
Ampicilina + sulbactama (sultamicilina)	Tableta oral 750 mg	1c/12 hs. 5 días

Tratamiento de la VB en el Embarazo:

Los derivados imidazólicos no deben ser utilizados en el primer trimestre del embarazo. En este período se puede utilizar clindamicina local o sistémica o una aminopenicilina (ampicilina o amoxicilina + un inhibidor de beta lactamasa (clavulánico o sulbactama). Sin embargo puede optarse por tratamiento locales en mujeres sintomáticas o difererirlo en las asintomáticas hasta después del primer trimestre.

Aún no se disponen de datos concluyentes sobre los efectos del tratamiento de VB en el embarazo y reducción en el riesgo de parto pretérmino. El tratamiento local con clindamicina no ha demostrado ser útil en reducirlo, debiendo considerarse el tratamiento sistémico con el fin de disminuirlo, sobre todo en mujeres con antecedente obstétricos de prematuridad.

VIII. Bibliografía Sugerida

1. McGregor JA, French JI, Parker R y col. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 157-167
2. McDonald HM, O'Loughlin J, Vigneswaran R y col. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 343-348
3. Goldenberg RL, Thom E, Moawad A y col. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 656-660
4. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G y col. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1527-1531.
5. Hay P, Morgan DJ, Ison CA y col. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:1048-1053
6. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B y col. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1231-1235
7. Sweet RL. Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. *Clin. Inf. Dis* 1995; 20 (suppl 2) : 271-275
8. Priestley CJF, Kinghorn GR. Bacterial vaginosis. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 331-334
9. Joesoef MR, Schmid GP. Bacterial vaginosis : review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Inf Dis* 1995; 20(suppl 1)72-79
10. Eschembach DA. History and review of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 441-445
11. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 446-449
12. Vutyavanich T, Pongsuthirac P, Vannareumol P y col. A randomized double-blind trial of tinidazole treatment of the sexual partners of female with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 550-554
13. Colli E, Bertolesi C, Landoni M y col. Bacterial vaginosis in pregnancy and preterm birth : evidence of literature. *J Int Med Res.* 1996; 24: 317-324
14. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW y col. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 1995; 333:1772-1774
15. McCoy MC, Katz VL, Kuller JA y col. Bacterial vaginosis in pregnancy: an approach for the 1990s. *Obstet Gynecol Surv.* 1995; 50: 482-488
16. Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD y col. Validity of the vaginal Gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 573-576
17. Llahi Camp JM, Rai R, Ison C y col. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1996; 11: 1575-1578
18. Peters N, Van Leeuwen AM, Pieters WJ y col. Bacterial vaginosis is not important in etiology of bacterial vaginosis: a survey on women with dyskaryotic smears. *Sex Transm Dis* 1995; 22:296-302.
19. Platz-Christensen JJ, Sundstrom E, Larson PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 586-588
20. Tilli M y Farinati A.; Infecciones en tocoginecología. Flujo genital. En: Actualidad Ginecobstétrica - Ediciones Clínicas Argentinas 1998; 1:1-7
21. CDC Bacterial Vaginosis, Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases 1998, MMWR; 47 (Nº RR-1): 1-118



**COROT, La sobrina de Corot,
María Luisa Sennegon**

CAPITULO 12

ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL EN LA MUJER

Alicia Farinati y Miguel Tilli

I. Introducción:

Hasta hace poco tiempo, el término enfermedades venéreas comprendía cinco infecciones clásicas: Sífilis, Gonococia, Chancro Blando, Granuloma inguinal y Linfogranuloma venéreo. A partir de 1980, este término fue sustituido por el más amplio de **Enfermedades de transmisión sexual (ETS)**, que comprende todas las enfermedades infecciosas en las que la transmisión sexual tiene importancia epidemiológica.

Actualmente las ETS se definen como: un grupo de enfermedades endémicas, de múltiples etiologías, que cursan como entidades clínicas o síndromes, que tienen en común su transmisión durante la actividad sexual

Se reconocen hasta la fecha numerosos microorganismos y síndromes asociados a la transmisión sexual. En los últimos años se ha ido reconociendo su amplio espectro clínico, así como sus complicaciones, no sólo para el paciente y sus parejas sexuales, sino también para su descendencia.

Teóricamente cualquier microorganismo localizado en la mucosa genital, puede ser transmitido en forma bidireccional o sea hombre-mujer, mujer-hombre. Por lo tanto debe haber una capacidad de transmisión por parte del microorganismo (adhesinas, factores de virulencia, capacidad de sobrevivir mientras se desplazan, etc.) y otra de recepción por parte del huésped (receptores específicos, factores inmunológicos, etc.). Esto es lo que denominamos: **eficiencia de transmisión** (ej.: las infecciones denominadas endógenas: Vaginosis bacteriana y Candidiasis se transmiten con baja eficiencia).

En la década del 1970 se reconocieron como nuevos patógenos genitales: **Herpes virus, Chlamydia trachomatis y Ureaplasma urealyticum**, cuyas infecciones se denominaron **ETS de Segunda Generación**.

En la actualidad se considera que las infecciones víricas como las producidas por el virus de la **Hepatitis B, el de la inmunodeficiencia Humana (VIH), citomegalovirus y papilomavirus** están reemplazando a las ETS clásicas en importancia y frecuencia. A estos nuevos agentes se les considera hoy productores de las **ETS de Tercera Generación**. Estas infecciones son **más difíciles de identificar, tratar y controlar**, y causan graves complicaciones que pueden conducir a infecciones crónicas e inclusive a la muerte.

Las ETS constituyen en la actualidad el grupo de infecciones más frecuente en muchos países. Su distribución no es uniforme en todas las áreas geográficas. La reciente aparición del SIDA, la ETS más severa, ha supuesto cambios en el comportamiento y los hábitos sexuales de algunos grupos poblacionales.

A pesar de la tendencia mundial del diagnóstico y tratamiento por síndromes con el fin de mejorar la ecuación costo-beneficio, no somos partidarios absolutos de esta metodología por motivos que luego analizaremos.

Patógenos involucrados en las ETS

Primera generación: ETS clásicas bacterianas (Sífilis, gonococia y chancro blando)

Segunda generación: Herpes, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*

Tercera generación: Hepatitis B, VIH, CMV y HPV

II. Problemas en el diagnóstico y el tratamiento de las ETS en la mujer

Varios factores dificultan el diagnóstico y el tratamiento de las ETS en la mujer (algunos son comunes a los varones), y en consecuencia su control:

- a. **La clínica es poco demostrativa y específica.** Un síndrome puede ser causado por varios microorganismos, a su vez un agente determinado, puede producir varios de estos síndromes.

- b. Con elevada frecuencia, las pacientes presentan infecciones de **etiología mixta**, que requieren un diagnóstico preciso y un tratamiento simultáneo o sucesivo (ej.: infección por *N. gonorrhoeae* y *T. vaginalis*)
- c. Las **infecciones asintomáticas** o con escasa sintomatología son muy frecuentes, en particular en la mujer. Esto determina un retraso en la búsqueda de la atención médica (ej.: en el caso de lúes el chancro puede tener localización en cuello uterino o vagina, por lo que el diagnóstico en este período casi nunca se realiza y la mujer se presenta en la consulta con la roseola sifilítica o lo que es más común, con una serología positiva. Todo esto es preocupante principalmente durante el embarazo .
- d. El **diagnóstico exacto es más difícil en la mujer** que en el varón, la sintomatología es menos específica y **las pruebas de diagnóstico microbiológico simples son menos sensibles**.
- e. En general, las ETS tienen **consecuencias más graves para la mujer** y sus hijos, que para los varones.
- f. La selección y la difusión de **especies bacterianas resistentes** hace totalmente necesario hoy comprobar su sensibilidad en el laboratorio (ej.: aumento de resistencia a la penicilinas, tetraciclinas y menos importante también a las quinolonas fluoradas de *N. gonorrhoeae*)
- g. Existe la necesidad absoluta de **diagnosticar y tratar a las parejas sexuales** a fin de evitar las reinfecciones.
- h. Las pacientes con ETS suelen minimizar la importancia de su enfermedad, por lo que es difícil que cumplan tratamientos prolongados; se tiende en la actualidad a esquemas monodosis, que lamentablemente no se puede aplicar a todas las ETS.

III. Objetivos de la Microbiología en las ETS

Al ser enfermedades infecciosas, la comprensión de las ETS se ha visto limitada por los avances en la microbiología que permitió descubrir y estudiar a los agentes causales, aún en pacientes asintomáticos.

Tres son los objetivos de la microbiología respecto de las ETS:

a. **Investigación etiológica:** A pesar de los adelantos y sofisticación metodológica, aún se desconoce la etiología de muchos casos de uretritis, cervicitis, úlceras, etc.

b. **Diagnóstico y tratamiento:**

Dado que es muy laborioso, costoso y en consecuencia impracticable el estudio de todos los agentes posiblemente implicados en cada paciente, se deben establecer prioridades diagnósticas que se fundamentan en los siguiente parámetros:

b.1. **signos y síntomas clínicos**

b.2. **hábitos sexuales:** ayudarán a detectar localizaciones oligosintomáticas de algunas infecciones, como la gonococia rectal o faríngea. La orientación sexual tiene enorme influencia en el riesgo de adquisición de ETS, debido a que suele guardar relación con el número de parejas sexuales y con las prácticas sexuales.

b.3. **Infecciones de mayor prevalencia en el área geográfica donde se actúa:**

El estudio de infecciones poco frecuentes, como el chancro blando no se justifica en nuestro país , mientras que **la elevada prevalencia de sífilis justifica el diagnóstico serológico a todos los pacientes con sospecha de ETS, independientemente de la sintomatología.**

b.4. **Estudio prioritario de las infecciones que pueden tener consecuencias graves para el paciente y su descendencia, como sífilis, gonococia y las producidas por *Chlamydia trachomatis*.**

c. **Investigación epidemiológica:**

Es imprescindible tanto a nivel general, ya que **permite identificar la frecuencia de los agentes productores de ETS, como individualmente para el seguimiento de los contactos.**

IV. Cuadro Vías de transmisión no clásicas de las ETS

TIPO DE PRACTICA	FAVORECE
Pene - anal (Sodomia)	Localización anal de: condilomas, chancro, gonococia, uretroprostatitis de origen entérico, HIV
Buco- anal (Anolingüismo)	Ciclo feco- oral de transmisión de amebiasis, Salmonelosis, shigelosis, hepatitis, etc.
Buco- vaginal (Cunilingus)	Candidiasis, herpes, HPV, sífilis, gonococia, hepatitis, HIV, etc
Buco-peneano (Felatio)	Sífilis, gonococia, herpes, hepatitis, HIV, HPV uretritis por <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>para influenzae</i>
Contacto entre mucosas vulvares (Tribadismo)	Candidiasis, trichomoniasis, vaginosis, herpes, etc.

V. Complicaciones y secuelas de las ETS en la mujer:

a. En el estado grávido puerperal :

a.1.MATERNAS: infección puerperal

a.2.FETALES: muerte fetal, prematuridad, bajo peso al nacer, infecciones en el recién nacido y lactantes, retraso psicomotor, etc.

b. **Enfermedad inflamatoria pélvica:** embarazos ectópicos, esterilidad y algias pelvianas.

c. **Uretritis:** estrechez uretral

d. **Carcinogénesis:** asociado a carcinoma de cérvix uterino, vagina, vulva, ano, periné y pene (infección por HPV 16-18, HSV tipo 2); hepatocarcinoma (virus hepatitis B)

VI. Epidemiología de las ETS

Deben diferenciarse los **factores de riesgo**, que tienen influencia causal en la adquisición y transmisión de las ETS, de los **marcadores de riesgo**, que son indicadores indirectos del comportamiento sexual. Algunos predictores de ETS son difíciles de clasificar como factores o marcadores de riesgo y pueden actuar de ambas formas.

A. Factores de riesgo para las ETS

Comportamiento sexual

1.Promiscuidad:

El comportamiento sexual comprende numerosos elementos. Los factores que normalmente se consideran para medir la actividad sexual son: **el número de parejas sexuales durante un período de tiempo o durante toda la vida, la frecuencia con que se cambia de pareja, el mantenimiento simultáneo de distintas parejas.**

El crecimiento explosivo de las ETS se debió en gran medida al cambio en estos factores de comportamiento (revolución sexual), resultante de los cambios demográficos, descubrimientos tecnológicos, y cambios sociales.

Se han descrito 3 patrones básicos de sexualidad que influyen en el riesgo de adquirir una ETS (Cuadro 2):

Cuadro 2 . Patrones de comportamiento sexual

Patrón A: el sexo extramarital es infrecuente tanto en varones como en mujeres y las ETS son raras.

Patrón B: los varones a menudo tienen múltiples parejas sexuales, mientras que las mujeres son en general monogámicas (América Latina, sur de Europa y la mayoría de los países subdesarrollados), favorece la prostitución y unos **cocientes elevados varón/mujer para las ETS.**

Patrón C: los varones y las mujeres tienen con frecuencia varias parejas a lo largo de su vida (EEUU y al norte de Europa). Las ETS en las prostitutas representan una pequeña proporción y los casos varones y mujeres son iguales en número. Con esta modalidad, **gran número de mujeres no prostitutas se transformaron en reservorio de ETS.**

2. Factores sociológicos y psicológicos

***prostitución**: tienen importancia porque además de la frecuencia de parejas, pueden mantener actividad sexual a pesar de la sintomatología de infección, por necesidades económicas, influencia de alcohol, drogas u otros factores sociales.

***orientación y prácticas sexuales**: en los homosexuales el sexo anal facilita la exposición a patógenos entéricos. Las mujeres homosexuales tienen un bajo riesgo de adquisición de ETS, debido indudablemente a los factores anatómicos que reducen la eficacia de transmisión y quizá también debido a su diferente comportamiento sexual.

3. Contracepción y métodos higiénicos

***métodos de barrera**: reducen significativamente el riesgo de transmisión de las ETS, que lo hacen a través de las superficies mucosas como gonococo, *C. trachomatis* y VIH. Ofrecen menor protección para las infecciones que se transmiten por superficies cutáneas, como HPV y herpes genital. La protección que estos ofrecen aumenta por el uso simultáneo de espermicidas químicos como el nonoxinol-9, que inhibe o inactiva a la mayoría de los patógenos de transmisión sexual.

***hormonas**: algunos autores sugieren un aumento en la incidencia de gonococo y *C. trachomatis* con el uso de anticonceptivos orales (ACO). Podría deberse a un efecto indirecto al facilitar cambios de comportamiento que aumenta el riesgo de exposición. Sin embargo los ACO parece disminuir el riesgo de EPI.

***ausencia de circuncisión**: se ha sugerido que el fondo de saco prepucial puede servir de reservorio y prolongar el contacto del meato o de la superficie de la piel con las secreciones infectadas procedentes de la pareja sexual.

4.Otras ETS: la presencia de una ETS no debe descartar la presencia de otra adquirida o no en el mismo momento y de distinto período de incubación como también deberá ser tenido en cuenta desde el punto de vista terapéutico.

Por lo tanto siempre ante una ETS, se debe siempre investigar otras prevalentes.

B. Marcadores de riesgo para las ETS

1. Demográficos

***edad**: adolescentes y adultos jóvenes son los de mayor incidencia. En las mujeres el pico de incidencia es 5 años menor que los varones. La ectopia es mayor antes de los 18 años y favorece ciertas ETS: (*C. trachomatis*)

***sexo**: siempre fue mayor la incidencia en los varones. El cambio en el patrón de comportamiento sexual, y el descenso de la importancia de la prostitución, hizo disminuir el cociente varones/mujeres. A excepción de los países con patrón B.

***raza y etnia**: mayor incidencia la raza negra, vinculados con otros factores: económicos, prostitución, atención médica, etc.

2.Sociales

***nivel socioeconómico y cultural**: clásicamente siempre se asoció el mayor riesgo de ETS a los niveles socioeconómico y culturales bajos. Sin embargo en la actualidad la prevalencia tiende a ser similar en todos los estratos sociales, aunque pueden diferir los tipos de ETS que se observan en uno y otro grupo.

***residencia urbana**: obviamente los centros poblados ofrecen mayor posibilidad de promiscuidad.

***estado marital**: los estudios epidemiológicos revelan una mayor prevalencia de ETS en mujeres separadas, luego las solteras y finalmente las casadas.

***drogadicción**: además de ser fuente de transmisión para los adictos intravenosos (HIV, hepatitis), está íntimamente ligada a la prostitución.

C. Epidemiología actual de las ETS

A pesar de los programas formulados para el control de las ETS, la reducción efectiva de estas patologías no se ha evidenciado aún en países en vía de desarrollo, posiblemente debido al incumplimiento o la defectiva aplicación de dichas pautas por diversos motivos (económicos, políticos, organizativos, etc.). Esto unido a cierta falta de disposición para la comunicación de los datos, impide la disponibilidad de cifras fidedignas en nuestro medio.

En el cuadro 3, se resume algunos aspectos más destacados en lo referente a la epidemiología.

Cuadro 3 Datos sobresalientes en la epidemiología de las ETS

<i>Treponema pallidum</i> *	<ul style="list-style-type: none"> Sífilis congénita: 1.5/100.000 en niños menores a 1 año. 14% de incidencia en homosexuales, 6% en varones heterosexuales y 4.2% en mujeres. La incidencia disminuyó en varones homosexuales y bisexuales, pero aumentó en heterosexuales.
<i>N. gonorrhoeae</i> **	<ul style="list-style-type: none"> La incidencia es mayor en países en vías de desarrollo. Es endémica Relación varón/mujer: 2/1 Grupo de mayor riesgo: 20 a 24 años Disminuyó en países desarrollados
<i>C. trachomatis</i> ***	<ul style="list-style-type: none"> 1/3 de la población juvenil padecerá uno o más episodios Es la infección bacteriana más prevalente. La incidencia en EEUU es de 3 a 5 millones de casos/año Más frecuente en jóvenes y nivel socioeconómico alto. Formas asintomáticas: mujer 10-50%, hombres 3-5%
<i>Herpes virus</i>	<ul style="list-style-type: none"> La principal fuente de infección son las infecciones asintomáticas La seroprevalencia disminuyó en países industrializados La tasa de Acs. frente al VHS-2 se correlaciona con la actividad sexual
H.P.V.	<ul style="list-style-type: none"> La prevalencia se ha duplicado en los últimos años de 2.7% a 6.3% Es la ETS de mayor contagiosidad El grupo de mayor incidencia es de 16-25 años.
<i>Hepatitis B</i>	<ul style="list-style-type: none"> Es de distribución universal, pero más frecuente en países subdesarrollados 5-10% son portadores crónicos en su mayoría, asintomáticos
V.I.H.	<ul style="list-style-type: none"> La OMS estima que existen en el mundo 8-10 millones de adultos y 1 millón de niños infectados Para el año 2000 se estima una cifra de infectados cercana a los 40 millones, y el 90% corresponderán a los países subdesarrollados El SIDA en EEUU es una de las primeras causas de muerte en adultos de menos de 45 años y en niños de 1-5 años. La transmisión heterosexual registra un aumento constante

* 12.2 millones de casos nuevos en el mundo en 1995 en adultos de 15 a 49 años (OMS)

** 62.2 millones de casos nuevos en el mundo en 1995 en adultos de 15 a 49 años (OMS)

*** 89.1 millones de casos nuevos en el mundo en 1995 en adultos de 15 a 49 años (OMS)

V. Clínica de las ETS en la mujer

Una mujer con una ETS puede consultar por los siguientes signos y/o síntomas

a. Genitales: secreción o flujo genital, dolor pelviano, úlceras, pápulas, verrugas, vesículas, costras, máculas, síntomas vulvares (ardor, prurito, sensación de quemazón, dispareunia), síntomas de IU, fístulas anogenitales, tumor vulvar (quiste o absceso de glándula de bartolino, etc.)

b. Extragenitales: adenopatías localizadas o generalizadas, exantemas, ictericia, coluria, dolores articulares, síndrome febril, lesiones en cavidad oral, lesiones oculares, lesiones palmo plantares, etc.

Debemos recordar también que muchas ETS pueden ser **asintomáticas** o bien presentarse en **forma subclínica**, diagnosticadas únicamente a través de estudios complementarios (ej.: infección por HPV a través del diagnóstico cito-colposcópico).

En algunas oportunidades el diagnóstico de ETS se realiza en forma retrospectiva luego de un parto, por la pesquisa en el recién nacido.

Presentaciones más comunes:

1- Flujo genital o secreción: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, **otras infecciones endógenas** (eventualmente transmisibles): *Candida spp.*, complejo GMM (vaginosis bacteriana), *Streptococcus* b- hemolítico grupo B, otros: *Streptococcus* b- hemolítico grupo A, *Haemophilus influenzae* y *para influenzae*, etc.

Las infecciones cervicovaginales pueden tener **localización exclusiva en el epitelio escamocolumnar o cilíndrico endocervical, en cuyo caso se trata de una cervicitis.**

Los microorganismos que habitualmente producen este cuadro son: *C. trachomatis* y con menor frecuencia actualmente *N. gonorrhoeae*.

Cuando está afectado el cuello uterino en su **epitelio exocervical o pavimentoso** se trata de una **colpitis**. Si bien es rara la afectación exclusiva del epitelio vaginal, cuando existe se denomina vaginitis.

En el siguiente cuadro se describen las características diferenciales de las verdaderas ETS del tracto genital inferior que cursan con flujo, de las infecciones endógenas.

2.Ulceras: *Treponema pallidum* (sífilis), *Haemophilus ducreyi* (chancro blando), *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal), *Chlamydia trachomatis* (linfogramuloma venéreo) herpes virus (exulceración post estadio vesicular).

Vale la pena destacar que existen otras etiologías no infecciosas de úlceras genitales: alergia, químicas, traumáticas, dermatosis (pénfigo, penfigoide, Enfermedad de Behcet, etc.) y carcinoma.

3. Pápulas, granulomas, verrugas: *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal), *Chlamydia trachomatis* (linfogramuloma venéreo), Papilloma virus humano, Molusco contagioso

4. Vesículas: Herpes virus

Cuadro 4 . Características diferenciales de las infecciones cérvicovaginales endógenas y ETS

	Vaginosis Bacteriana	Candidiasis vulvovaginal	Trichomoniasis	Infección por <i>Streptococcus agalactiae</i>	Clamidiasis	Gonococia
Etiología	Complejo GAMM (<i>Gardnerella vaginalis</i> , anaerobios, <i>Móbiluncus spp.</i> y <i>Mycoplasma spp.</i>)	<i>Candida albicans</i> 85-90% de los casos, restante otras especies	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Streptococcus</i> b-hemolítico grupo B o <i>agalactiae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
¿Puede integrar la flora habitual?	Sí Su crecimiento esta normalmente inhibido por pH y H ₂ O ₂ Infección endógena	Sí Su pasaje de blastosporo a la forma germinativa esta normalmente inhibido por la respuesta inmune Infección endógena	No La mayoría de los casos se debe a la transmisión sexual Infección exógena	Sí Es importante la colonización en el embarazo Infección endógena	No La mayoría de los casos se debe a la transmisión sexual Infección exógena	No La mayoría de los casos se debe a la transmisión sexual Infección exógena
Epitelios afectados	vaginal	vaginal vulvar	vaginal cervical vulvar	Vaginal	cervical uretral glándulas accesorias anal	Cervical uretral glándulas accesorias anal
Sintomatología	*Flujo genital * síntomas vulvares poco frecuentes (prurito, ardor, quemazón, dispareunia, etc.),	*Síntomas vulvares muy frecuentes (prurito, quemazón, ardor, dispareunia, etc) *Flujo genital *Síntomas urinarios	*Flujo genital *Síntomas vulvares frecuentes (prurito, quemazón, ardor, dispareunia, etc) *Síntomas urinarios	A menudo puede asociarse a síntomas vulvares, pero por lo general es asintomático	Comienzo insidioso Flujo genital *Uretritis (Síndrome de Disuria - frecuencia) con cultivos convencionales y no convencionales de orina negativos y sedimento infeccioso * Infección de glándula de Bartolino	Comienzo brusco Flujo genital *Uretritis (Síndrome de Disuria - frecuencia) con cultivos convencionales negativos y sedimento infeccioso * Infección de glándula de Bartolino
Puede se asintomática	35%	15-20%	Rara vez	Por lo general	Es común	Es común
Semiología del flujo	Abundante, homogéneo, blanquecino grisáceo o amarillento, ligeramente fétido, con o sin burbujas	escaso o abundante, con flóculos o grumos gruesos, generalmente blanquecino y sin fetidez	escaso o abundante, amarillento, casi siempre con burbujas, muy fétido	no difiere del flujo habitual	secreción amarillenta desde endocervix (transparente)	secreción amarillenta purulenta desde endocervix (opaca)
Repercusión clínica	Recurrencias, vinculada a trastornos obstétricos, EPI, SIL, infecciones posoperatorias	Recurrencias	Asociación con otras ETS y EPI	Asociación con infecciones neonatales severas	Asociación con otras ETS y EPI. Secuelas (esterilidad, ectópico, dolor pelviano) *asociada a Sind. Reiter y Fitz Hugh Curtis	Asociación con otras ETS y EPI. Secuelas *asociada a Sind. Reiter y Fitz Hugh Curtis
Diagnóstico pH	>4.5	<4.5	>4.5	a menudo >4.5		
Test de aminas	(+)	(-)	a menudo (+)	(-)		
RI	(-)	(+) o (-)	(+)	a menudo (+)	(+) en sintomáticas	(+) en sintomáticas
Microscopía	Células guías, escasos PMN	blastosporo, pseudomicilio o hifas	es imprescindible para visualizar el parásito	puede en ocasiones verse cadenas de cocos grampositivos	Rara vez se ven cuerpos de inclusión	Diplococos grannegativos intra y extracelulares
Cultivo	no es necesario	Puede ser de utilidad con microscopía negativa	no es necesario	imprescindible	Sólo en líneas celulares	Imprescindible
Otras técnicas	No son necesarias	Poco útiles	Poco útiles	Detección de Ag. útiles en el periparto	Son las que se utilizan en la práctica (IFD, ELISA, etc.)	Poco útiles
Tratamiento a la pareja	no	Solo en los casos de balanopostitis	Siempre	No	Siempre	Siempre

En el cuadro 5, resumimos las características diferenciales de las ETS que producen úlceras genitales.

Cuadro 5- Úlceras genitales - Características diferenciales

	Sífilis	Herpes genital	Chancro blando	Linfogranuloma venéreo	Granuloma inguinal
Agente etiológico	<i>Treponema pallidum</i>	Herpes virus simple tipo2 80% tipo1 20%	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i> Serotipos LGV	<i>Calymmatobacterium Granulomatis</i>
Período de incubación	promedio 21 días	3-6 días	3-6 días	3-21 días	3 días a 6 meses
Lesión inicial	pápula	vesículas	papulopústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	única a veces múltiples	múltiples	múltiples a veces única	Única	única o múltiple
Característica de la úlcera	redondeada u ovalada, indurada e indolora	pequeñas, agrupadas, dolorosas y superficiales	irregular, blanda y dolorosa	Úlcera superficial	bordes elevados, serpiginosa
Adenomegalias	uni o bilateral, indolora e indurada, no supurativas	bilaterales blandas, dolorosas en casos de sobreinfección	uni o bilateral, blandas, dolorosas y supurativas	Uni o bilateral, duras, pueden supurar	indoloras e induradas
Diagnóstico	*Campo oscuro *Serología	*Cultivo en líneas celulares *detección de antígenos *Serología en	Cultivo	Cultivo en líneas celulares Serología (Fijación de complemento o IFI)	Microscopía con Giemsa Histopatología (Cuerpos de Donovan)
Tratamiento	Penicilina	Aciclovir valaciclovir	Azitromicina C3G Eritromicina	Doxiciclina Eritromicina	Tetraciclinas

VII. ETS y SIDA

a. Efectos de las ETS en la transmisión sexual del VIH:

ETS que facilitan la transmisión del VIH: **Chancro blando, Sífilis y Herpes genital (en general todas aquellas que ocasionan úlceras genitales genuinas o secundarias o cualquier solución de continuidad cutáneo mucosa).**
 ETS que posiblemente facilitan la transmisión del VIH: *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*

b. Historia natural y respuesta al tratamiento de algunas ETS en los paciente infectados por el VIH

Sífilis: Se puede producir afectación neurológica a pesar de instaurar un tratamiento estándar adecuado de sífilis primaria
Herpes simple: Las úlceras se caracterizan por su cronicidad, recurrencias frecuentes y de mayor gravedad
Papillomavirus: Las verrugas genitales son más prevalentes, graves y recurrentes. Son más frecuentes las neoplasias intraepiteliales cervicales y anales
Chancroide: Las úlceras responden mal a la terapéutica antimicrobiana habitual

Para mayores detalles consultar el capítulo sobre manejo de las infecciones ginecológicas en pacientes infectadas con VIH.

VIII. Enfermedades de transmisión sexual en homosexuales
Cuadro 6 - Correlación clínico-etiológico del síndrome entérico
(Gay bowel syndrome)

Síndrome	Agente etiológico
Proctitis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Virus herpes simple <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Treponema pallidum</i> Citomegalovirus*
Enteritis	<i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> * <i>Isospora</i> * <i>Microsporidium</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> * Citomegalovirus*
Proctocolitis	<i>Campilobacter spp.</i> <i>Entamoeba histolítica</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> Citomegalovirus*

* En pacientes con SIDA

IX. Control de las ETS

- a. Educación y promoción de la salud:** Hay que destacar dos grandes estrategias: la educación general, dirigida a la totalidad de la población o a determinados segmentos de ella, y el consejo personal a los individuos de riesgo
- b. Educación médica y servicios asistenciales:** programa de formación continuada para los profesionales sanitarios, incluyendo médicos, personal de laboratorio, educadores sanitarios.
- c. Estudios de detección:** en población de riesgo
- d. Diagnóstico y tratamiento:** a cargo de especialistas debidamente entrenados. Estudio de los contactos, no tratamiento sin ser examinados. Tratar otras parejas en la cadena de transmisión. Normas de tratamientos nacionales y regionales según sensibilidad de los antimicrobianos
- e. Notificación a las parejas:** es importante en cualquier programa de control de las ETS. Además tiene la finalidad de frenar la cadena de transmisión.
- f. Supervisión y declaración:** permite conocer la incidencia de las ETS, a fin de desarrollar programas para su control, según los recursos disponibles.
- g. Otras medidas de control:** la investigación es una importante medida indirecta de control, y dentro de la misma la sociológica y de comportamiento son prioridades. La cuarentena y otras medidas restrictivas tampoco tienen utilidad alguna en el control de las ETS.

A continuación detallaremos pautas de prevención comunes a la mayoría de las ETS, y luego algunas específicas para cada una de ellas.

Cuadro 7- Profilaxis general de las ETS

- *Desarrollo de programas de educación dirigidos a la población de riesgo
- *Relaciones sexuales monogámicas o reducción en el número de parejas
- *Investigación en población de riesgo de las ETS más prevalentes
- *Diagnóstico precoz y tratamiento adecuado
- *Investigación de los contactos
- *Vigilancia epidemiológica
- *Utilización de preservativos

Cuadro 8 - Profilaxis en las distintas ETS

GONOCOCCIA	*Vacuna en estudio actual
SIFILIS	*Pesquisa en la consulta preconcepcional, embarazo, prenupcial, preocupacional *Correcto seguimiento luego del tratamiento *Estudios serológicos de rutina en bancos de sangre o de semen
<i>Chlamydia Trachomatis</i>	*Tratamiento empírico de las parejas sexuales de pacientes con UNG *Diagnóstico etiológico en todas las cervicitis *Tratamiento para <i>C. Trachomatis</i> en las mujeres con cervicitis y que no se aísla <i>N. Gonorrhoeae</i> *Utilización de regímenes antimicrobianos que sean efectivos para <i>N. gonorrhoeae</i> y <i>C. trachomatis</i>
Herpes virus	*Vacunas recombinantes en estudio: que puedan impedir la latencia y/o reactivación del virus
Hepatitis B	*Estudios serológicos de rutina en bancos de sangre o de semen *Inmunización activa (vacuna): trabajadores sanitarios, adictos, varones homosexuales promiscuos, receptores de productos sanguíneos, contactos domésticos o sexuales con portadores y recién nacidos de mujeres HbsAg *Inmunización pasiva: sólo es útil la específica, después de un contacto con un individuo infectado. *Pesquisa en toda mujer embarazada
V.I.H.	*Estudios serológicos de rutina en bancos de sangre o de semen *Desintoxicación de los adictos *Incrementar el número de pruebas diagnósticas de infección por VIH en población de riesgo *Pesquisa en toda mujer embarazada

X. Bibliografía Sugerida

- 1-CDC. Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. 1998.MMWR; 47(No.RR-1): 1-111
- 2-Adimora A, Hamilton H, Holmes K y Sparling PF. Sexually Transmitted Diseases. 2nd 1994. International Edition.Mc Graw-Hill Inc. Ed.
- 3-Perea Evelio. Enfermedades de Transmisión Sexual. 1993. Ed. Doyma Barcelona
- 4-Romero Leal Pasos R. Doencas Sexualmente Transmissíveis. 1985. Ed. Cultura Médica Ltda. Río de Janeiro.
- 5-Csonka GW y Oates JK. Sexually Transmitted Diseases. A Textbook Of Genitourinary Medicine.1990.Ed.Csonka GW y Oates JK Balliere Tindall..Ed.London
- 6-Charles David. Infecciones Obstétricas y Peinatales. En Kass Manual de Efermedades Infecciosas. 1994.Mosby/Doyma.Barcelona
- 7-Sweet R y Gibbs R. Infectious Diseases of the Female Genital Tract, 3rd.1995. Ed.Willians & Wilkins
- 8-Galask RP y Larsen B. Infectious Diseases in the Female Patient. 1986. Ed. Springer-Verlag New York
- 9-Monif Gilles RG. Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología. 1985. Ed. Salvat. Barcelona
- 10- Pastorek JG. Sexually Transmitted Diseases Section IV. En Obstetric and Gynecologic Infectious Disease. 1994. Raven Press Ltda. Ed. New York: 455- 638
- 11- Naud Pablo y Col. Doencas Sexualmente Transmissíveis. 1993.Ed. Artes Médica Sud Ltda. Porto Alegre
- 12- Gerbase, AC Nowley JT, Mertens TE, Global epidemiology of sexyally transmitted diseases- Lancet 1998; (Suppl III): 1-36



VERMEER, La lechera

CAPITULO 13

INFECCION POR *Trichomonas vaginalis*

Miguel Tilli

I. Introducción

La trichomoniasis es una infección producida por un **protozoo flagelado** llamado *Trichomonas vaginalis* que afecta el tracto genitourinario, tanto del varón como de la mujer. En la mayoría de los casos la transmisión sigue la vía sexual y constituye en la actualidad una de las ETS más frecuentes.

Habitualmente esta infección **se asocia a otras ETS** del tracto genital inferior (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*), como **así también a infecciones de origen endógeno** (Vaginosis bacteriana).

Mientras que en el varón el cuadro clínico es el de una uretritis (UNG: uretritis no gonocócica), en la mujer la infección afecta principalmente el ectocervix (colpitis) y la mucosa vaginal (vaginitis).

La eficacia de transmisión de *T. vaginalis* es alta en ambos sentidos (cerca del 70% luego de una exposición en el varón, y se cree que es aún mayor de varón a mujer).

Al igual que otras ETS esta patología puede cursar en forma asintomática, más aún en el varón, constituyendo el reservorio para la transmisión.

II. Microbiología

Se aislaron en el ser humano 3 especies dentro del género *Trichomonas*: *T. tenax* (en la cavidad oral), *T. hominis* (en el tubo digestivo) y *T. vaginalis* (en el tracto genitourinario).

Características del parásito:

T. vaginalis es un protozoario cosmopolita, anaerobio, provisto de gran movilidad debido a sus cuatro flagelos y una membrana ondulante. Es de forma ovalada y mide en promedio 15 μ ; siendo un poco mayor en tamaño que un leucocito. Presenta un núcleo también de forma oval y otra característica del parásito es que no posee mitocondrias, motivo por el cual debe nutrirse por medio de fagocitosis y ósmosis. Su multiplicación es por división binaria y crece bajo moderada anaerobiosis y a pH ácido.

Es un protozoario muy lábil y muere fácilmente ante la desecación o exposición prolongada a la luz solar, a pesar de ello en muestras tomadas de fondo de saco vaginal y puestas en solución fisiológica pueden sobrevivir por un tiempo superior a 5 hs.

III. Epidemiología

Se estima que entre un 3 a 15% de mujeres asintomáticas atendidas en clínicas ginecológicas, pueden estar infectadas por *T. vaginalis*.

La prevalencia de esta infección en las mujeres que consultan a clínicas de ETS es de aproximadamente 15%. Estas cifras son menores en las usuarias de métodos contraceptivos de barrera.

Los factores de riesgo para *T. vaginalis*, no difieren de los comunes a otras ETS (ver capítulo ETS generalidades), y **su detección implica siempre la pesquisa de otras: serología Lúes y VIH.**

La transmisión del parásito sigue la vía sexual en la mayoría de los casos, pero es posible aunque estadísticamente despreciable, la transmisión indirecta a través de fomites, baños, saunas, etc.

También puede observarse con frecuencia la presencia de *T. vaginalis* en mujeres peri o postmenopáusicas, que algunos autores adjudican este hecho a la persistencia de la infección asintomática durante mucho tiempo y otros explican por un aumento de la susceptibilidad de las mucosas al contagio indirecto.

No es común observar una cura espontánea en la mujer infectada por *T. vaginalis*. En el hombre puede ocurrir una descolonización espontánea del tracto urinario bajo en 3 semanas (posiblemente debido a la presencia de factores prostáticos presentes en la orina), salvo que ocurra una reinfección o infección crónica.

La trichomoniasis es la ETS que más se asocia a otras ETS. Se ha demostrado por microscopía electrónica la capacidad del parásito para fagocitar otros microorganismos (endobiocitosis) como ser *N. gonorrhoeae* manteniendo esta última su capacidad funcional. Este hecho es importante desde el punto de vista terapéutico, **ya que siempre que este asociado al gonococo, primero debe tratarse *T. vaginalis*.**

IV. Implicancias clínicas

La morbilidad asociada a *T. vaginalis* esta principalmente en relación a su asociación con Vaginosis bacteriana. A continuación se detalla las posibles implicancias clínicas de esta infección:

a) Infecciones posoperatorias

b) Amenaza de parto pretérmino, parto pretérmino, rotura prematura de membranas y corioamnionitis

- c) Lesiones intraepiteliales escamosas (SIL)
- d) Enfermedad inflamatoria pélvica
- e) Aumento de la susceptibilidad a la adquisición heterosexual del VIH

V. Manifestaciones clínicas

Se calcula que entre un 50 a 90% de las mujeres portadoras de infección por *T. vaginalis* presentan síntomas relacionados al parásito. Debido a la asociación con otras infecciones del tracto genital inferior, a veces resulta dificultoso atribuir el cuadro clínico al mismo.

La aparición de los síntomas y signos está influenciado por factores locales humorales y el tamaño del inóculo parasitario. **En mujeres con pequeño inóculo a menudo los síntomas son leves y es común la forma asintomática.**

El período de incubación se estima variable entre 3 y 28 días.

En el siguiente cuadro se resume las manifestaciones clínicas:

Cuadro. Manifestaciones clínicas de la infección por *T. vaginalis*

Síntomas	Signos
* Flujo genital	*Secreción genital amarillenta, verdosa o grisácea, con burbujas, fétida y abundante
* Síntomas vulvares: prurito, ardor, quemazón	*Eritema vulvar con o sin excoriaciones
* Síntomas urinarios	*Presencia de colpitis maculosa o a puntos rojos
* Dispareunia	
* Dolor pelviano	

VI. Diagnóstico

Aunque el cuadro clínico puede ser de orientación para el diagnóstico de *T. vaginalis*, el mismo deberá complementarse con el estudio microbiológico (ver apéndice).

Los hallazgos son los siguientes:

a) pH: generalmente **está aumentado**, pero a diferencia de *V. bacteriana*, puede cursar la infección con pH <4.5.

b) Test de aminas: en la mayoría de los casos es **positivo**, aunque raramente puede ser negativo.

c)Microscopía: es el método de diagnóstico más importante en la práctica diaria. La visualización del parásito es posible mediante el examen en fresco con solución fisiológica o luego de la tinción (Giemsa). **La microscopía sólo detecta un 40-80% de los casos de infección.** El visualizar un sólo parásito establece el diagnóstico.

d) Respuesta inflamatoria: suele ser positiva

e) Cultivo: a diferencia de lo que ocurre con otras infecciones cervicovaginales, **el cultivo es menos sensible que la microscopía, especialmente en pacientes asintomáticos.** Los cultivos deben incubarse en anaerobiosis y en la mayoría el aislamiento ocurre dentro de las 48 hs., pero un cultivo negativo debe mantenerse en observación por 7 días y ser reexaminado periódicamente.

f) Citología cervical (PAP): la sensibilidad es del 60 a 70%, similar al examen en fresco, aunque **los falsos positivos son comunes y deben confirmarse por visualización directa o cultivo.**

VII. Tratamiento

El tratamiento recomendado por el CDC para trichomoniasis es con **metronidazol**

2 grs. monodosis, que tiene iguales índices de curación (95%), que el empleo de la misma droga a 500 mg./dos veces por día durante 7 días (ensayos clínicos randomizados).

Esquema alternativo: Tinidazol 2 grs. monodosis.

Los preparados para uso local vaginal con metronidazol (gel u óvulos), tienen una eficacia menor.

A veces puede ocurrir que la infección es debida a una cepa de *T. vaginalis* con susceptibilidad disminuida a los derivados imidazólicos. Sin embargo la mayoría de esos protozoos, **responden a altas dosis de metronidazol.** Cuando aparece no se produce la cura luego del empleo del esquema monodosis, se deberá indicar el esquema largo de 500 mg./dos veces por día durante 7 días. Si fracasa nuevamente, un esquema de 2grs/día durante 3 a 5 días. Ante una nueva falla, deberá investigarse la susceptibilidad del

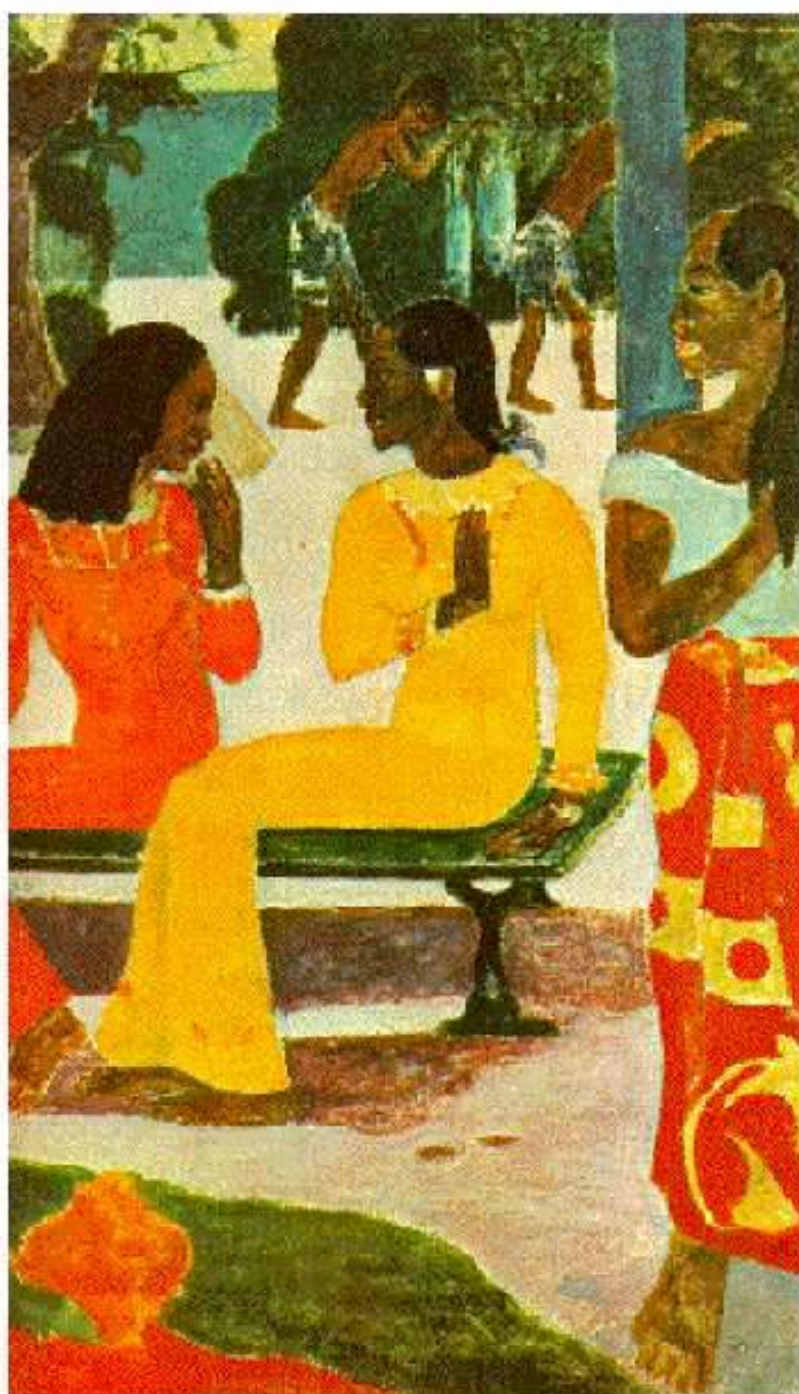
parásito a los derivados imidazólicos en un centro microbiológico especializado

Siempre debe indicarse el tratamiento a la pareja, con igual esquema.

Embarazo: El uso del metronidazol esta contraindicado en el primer trimestre del embarazo. Luego del mismo, las pacientes pueden ser tratadas con metronidazol 2 grs. monodosis.

VIII. Bibliografía Sugerida

- 1-CDC . Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. 1998.MMWR; 47(No.RR-1):74-75
- 2-Adimora A, Hamilton H, Holmes K y Sparling PF. *Trichomonas Vaginalis* and Trichomoniasis. En Sexually Transmitted Diseases. 2nd 1994. International Edition.Mc Graw-Hill Inc. Ed. 212-222
- 3-Perea Evelio. Infecciones del aparato genital femenino: vaginitis, vaginosis y cervicitis. En Enfermedades de Transmisión Sexual. 1993. Ed. Doyma Barcelona.81-89
- 4-Romero Leal Pasos R. Y Col. Trichomoníase. En Doenças Sexualmente Transmissíveis. 1985. Ed. Cultura Médica Ltda. Río de Janeiro.108-112
- 5-Csonka GW. *Trichomonas vaginalis* infestation.En Sexually Transmitted Diseases. A Textbook Of Genitourinary Medicine.1990.Ed.Csonka GW y Oates JK Balliere Tindall..Ed.London
- 6-Eschenbach DA.Vaginitis durante la gestación: consecuencias y tratamiento Infecciones Obstétricas y Perinatales. En Kass Manual de Enfermedades Infecciosas. 1994.Mosby/Doyma.Barcelona. 52-59
- 7-Sweet R y Gibbs R. Infectious vulvovaginitis. En Infectious Diseases of the Female Genital Tract, 3rd.1995. Ed.Willians & Wilkins. 341-362
- 8- Eschenbach DA. Lower Genital Tract Infections. En Galask RP y Larsen B. Infectious Diseases in the Female Patient. 1986. Ed. Springer-Verlag New York 163-185
- 9- Gardner HL. Vulvovaginitis infecciosa. En Monif Gilles RG. Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología. 1985. Ed. Salvat. Barcelona. 497-522
- 10-Hager D W. *Trichomonas vaginalis* Infection. En Pastorek JG. Sexually Transmitted Diseases Section IV. En Obstetric and Gynecologic Infectious Disease. 1994. Raven Press Ltda. Ed. New York: 537-543
- 11-Siboulet A. Urethritis. En Doenças Sexualmente Transmissíveis & Aids. Paulo Naud y col. 1993. Ed.Artes Medicas. Porto Alegre.133-141
- 12- Tilli M. y Farinati A.E. Infecciones en tocoginecología. Flujo genital. En Actualidad Ginecobstetricia - Ediciones Clínicas Argentinas 1998; 1:1-7.



GAUGUIN, Ta Matete

CAPITULO 14

INFECCIONES POR *Neisseria gonorrhoeae*

Alicia Farinati

I. Introducción

La gonorrea continúa siendo una de las patologías importantes en el mundo, aunque su distribución y prevalencia varía de acuerdo con las diferentes regiones y sobre todo en países industrializados y no industrializados. Se estima en 60 millones de casos por año. Su importancia no radica sólo en el número sino a las complicaciones que produce tanto en la mujer, como en sus contactos y en su descendencia.

Clásicamente la gonococia femenina es multifocal y pauci o asintomática en el 40-80% de los casos. La mayor parte consulta por sospecha de uretritis gonocócica en su pareja sexual y sólo un 16%, aproximadamente, lo hace en el estado de enfermedad inflamatoria pélvica. Pueden presentarse además con una disuria discreta.

II. Fisiopatología

Neisseria gonorrhoeae invade la mucosa endocervical y adhiere en las microvellosidades de las células secretoras de la mucosa endometrial que aumentan significativamente antes y durante la menstruación. De allí la tendencia de este microorganismo de ascender a las trompas en dicho período.

La integración de *Neisseria gonorrhoeae* con las células humanas es compleja. La habilidad del gonococo de adherir a las superficies mucosas a niveles anatómicos diferentes es una determinante crítica de la virulencia. La localización en el **aparato genitourinario** femenino es predominante en el **epitelio columnar** (cervix, uretra, glándulas parauretrales). También puede adherir a las células de las **criptas anales y faríngeas**.

Se ha demostrado que las cepas fimbriadas adhieren en forma más eficiente que las no fimbriadas, hecho que les permitirá ejercer posteriormente su acción tóxica a través del componente endotóxico del lipopolisacárido.

Las membranas de las células con gonococos adheridos se invaginan y los engloban en una vacuola fagocítica de manera análoga a lo que ocurre durante la fagocitosis en macrófagos o leucocitos. Dichas vacuolas son rápidamente transportadas hacia la base y permanecen allí durante 24 a 48 hs., tiempo durante el cual se multiplican. Suele observarse la **fusión de varias vacuolas fagocíticas**, pero no la fusión con lisosomas (fagolisosomas).

Posteriormente los microorganismos invaden el **tejido subepitelial** donde se produce la **reacción inflamatoria**.

Hay otros componentes estructurales de *Neisseria gonorrhoeae* que están asociados con la adhesión como las **proteínas II** de la membrana externa.

Las cepas poseedoras de estas proteínas son más adherentes que las que sólo poseen **proteína I**, y desde el punto de vista cultural, dan lugar a colonias opacas. La **proteína III** está menos caracterizada que la I y II. Es una proteína específica de especie, común a todas las cepas de gonococos. Otro antígeno de membrana potencialmente importante y cuyo rol en la patogénesis de las gonococias no es del todo conocido, son los denominados **H-8** y una proteína de 37000 dalton regulada por la presencia de Fe^{++} , **sideróforo**, y que es producida en mayor cantidad cuando el medio está privado del mismo.

Estas proteínas parecen tener cierta importancia en los pacientes con gonococia diseminada.

Neisseria gonorrhoeae como otras bacterias gram negativas posee lipopolisacáridos (**LPS**) en la membrana externa de su pared celular, pero éste carece de las cadenas repetidas de polisacáridos O, que se observa en la mayoría de las otras especies y se los denomina LOS (lipooligosacáridos).

El **LPS posee marcada actividad endotóxica** y contribuye a la **acción citotóxica local** en la trompa de Falopio. También explicaría las manifestaciones sistémicas, como fiebre y toxicidad que se observan en la infecciones severas.

Estas estructuras no sólo tienen importancia en el mecanismo de la infección gonocócica, sino también en la **respuesta inmunológica** y precisamente se utilizan en la preparación de vacunas destinadas a la profilaxis antigonocócica.

Cuadro 1. Enzimas de *N.gonorrhoeae* con importancia médica

N-ACETILMURAMIL-L-ALANINA AMIDASA	Responsable de la actividad autolítica
GONOCOCINA	Responsable de la hidrólisis del colágeno; desencadena tenosinovitis en la infección gonocócica diseminada
IgA PROTEASA	Cliva la IgA secretora
AMINOPEPTIDASA-P	Completa la hidrólisis proteica
ASPARAGINASA	Responsable de la deprivación de asparagina. Tiene actividad antitumor y produce pobre respuesta inmunológica

III. Localización de la infección genital baja en la mujer

1. Presentación clínica

Es importante destacar que los síntomas de la infección gonocócica en la mujer son menos específicos que en el hombre.

**Localización uretral*: Disuria, poliaquiuria.

Localización cervical*: Incremento de la descarga vaginal, generalmente es purulenta pero **puede presentarse con un cervix normal. Recordemos que junto con *C.trachomatis*, es la bacteria clásicamente productora de **cervicitis**.

**Localización rectal*: Se encuentra aproximadamente en el 10% de las mujeres con gonococia documentadas y es asintomática en la mayoría de las pacientes, pero ocasionalmente desencadena linfadenitis cervical y puede constituirse en un factor importante para una gonococia diseminada

**Enfermedad inflamatoria pelviana*: ya sea sintomática o asintomática, *N.gonorrhoeae* puede ascender por diferentes mecanismos al tracto genital superior y producir EPI (ver el capítulo correspondiente). Es interesante destacar que debido a sus características de relación con las células con microvellosidades, no ciliadas, tiene mayor oportunidad de ascender al tracto genital superior durante el período secretorio en el que estas células están aumentadas.

La respuesta inflamatoria que produce es debido a la penetración a la submucosa ya sea a través de las células (endocitosis) o a través del espacio intercelular. En el inicio del proceso sólo unos pocos leucocitos demuestran la presencia de *N.gonorrhoeae* en su interior, pero luego se generaliza debido posiblemente a un proceso de estimulación

2. Diagnóstico

A diferencia de lo que ocurre en el sexo masculino, **el examen directo y por coloraciones** en materiales ginecológicos, sobre todo cervical, **no posee una sensibilidad adecuada**. Esta no supera, en la mayor parte de los estudios, el 45%, hecho que no permite utilizar estas técnicas como métodos de tamizaje y es por eso imprescindible efectuar el cultivo para un correcto diagnóstico.

Cuadro 2. Diagnóstico

Localización preferencial: cervical, glándulas parauretrales, uretra, ano
Toma de muestras: endocervical, uretral, anal, faringea

Examen bacterioscópico	Examen por cultivo
<p>En fresco: Generalmente reacción inflamatoria</p> <p>Coloraciones: Diplococos, gram negativos (a veces positivos) intra y/o extracelulares (La observación como en ciertas ocasiones diplococos gram positivos es posible debido a la presencia en la pared celular de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> de ciertas proteínas hidrófilas)</p>	<p>Medios selectivos (con factores de crecimiento e inhibidores de la flora habitual) tipo Thayer y Martin. Identificación convencional y/o serológica.</p> <p>Otros medios selectivos</p> <p>Detección de beta lactamasas</p> <p>Detección de sensibilidad a penicilina y ampicilina.</p> <p>Otros antimicrobianos: tetraciclinas, espectinomicina, fluorquinolonas como sistema de vigilancia epidemiológica.</p> <p>Pruebas de sensibilidad: deben efectuarse por el método de concentración inhibitoria mínima (CIM)</p>

Principales dificultades para la recuperación de *N.gonorrhoeae*

- Conservación y transporte
- Medios inadecuados (ausencia o deficiencia de factores de crecimiento) de pH
- Temperatura (óptima 36° C)
- No respetar el grado de humidificación o tensión de CO₂

Cuadro 3. Valoración de la coloración de Gram en la gonococia de la mujer

SENSIBILIDAD	%
Cervix	50,3
Uretra	51,9

Cuadro 4. Relación entre la coloración de Gram y el cultivo

DETERMINACION	URETRA (%)	CERVIX (%)
Gram+/Cultivo+	85,5	43,9
Gram+/Cultivo-	9,0	6,4
Gram-/Cultivo-	5,5	49,7

Actualmente se puede investigar *Neisseria gonorrhoeae* en forma directa a partir de muestras clínicas mediante el test de enzimoimmunoensayo (ELISA), que en el sexo femenino demuestra ser ampliamente superior a la coloración de Gram, pues la sensibilidad de esta técnica es aproximadamente del 90%, con una ventaja adicional sobre el cultivo, ya que permite detectar antígenos gonocócicos, sin el requerimiento de la viabilidad bacteriana .

3. Diagnóstico diferencial

Hay varias especies de microorganismos que pueden confundirse bacterioscópicamente con *Neisseria gonorrhoeae*. Las más comunes son

- * *Neisseria meningitidis*
- * Otras *Neisserias* spp.
- * *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*
- * *Acinetobacter baumannii*
- * *Veillonella* spp.

Tipificación

La tipificación de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* no es imprescindible desde el punto de vista clínico pero es importante desde el **punto de vista epidemiológico**. Suele realizarse en base a:

- 1) Los antígenos previamente mencionados (**serotipos**); 2) Los requerimientos nutricionales (**auxotipos**)

1.Serotipos:

La variabilidad antigénica limitada de la proteína I es la base de varios sistemas de clasificación serológica. Con la microinmunofluorescencia se definen tres grupos serológicos A, B y C. estos grupos corresponden a los grupos de WI, WII y WIII definidos por pruebas de coaglutinación que utilizan sueros absorbidos a proteína I

Alguno de ellos prevalece en determinados aspectos de la patogenia, como el WI, asociado a la infección gonocócica diseminada.

2.Auxotipos

Las cepas de *N. gonorrhoeae* pueden ser subdivididos en base a los requerimientos nutricionales estables para el desarrollo (auxotrofismo). Por ejemplo, las cepas que requieren arginina, hipoxantina y uracilo son denominadas **AHU-**, las que sólo requieren prolina, **PRO-** y las que no requieren ningún factor suplementario se denominan **prototróficas** o “salvajes”. **Algunos auxotipos han sido asociados a manifestaciones determinadas de la gonococia.**

El **auxotipo AHU**- se ve con frecuencia entre los hombres con uretritis gonocócica asintomática y en las infecciones diseminadas, pero rara vez en las **mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica** .

IV. Tratamiento

El tratamiento empírico dependerá de las características de resistencia de *N.gonorrhoeae*, básicamente en lo referente a la producción de beta lactamasas. Es por eso que dentro de las técnicas de laboratorio esenciales se debe efectuar esta determinación mediante la técnica del nitrocefín o cefalosporina cromogénica que es el sustrato mas adecuado .Se pueden utilizar otras técnicas como la yodométrica o colorimétrica denominada yodométrica o colorimétrica. Recordemos además que existen dos tipos de resistencia frente a las penicilinas: la mencionada que depende de la producción de beta lactamasa y la otra , dependiente de mecanismos cromosómicos y que sólo se puede detectar mediante el uso de un disco de Penicilina o bien mediante la CIM y, obviamente este mecanismo no es enzimático y la resistencia no desaparece con el agregado de inhibidores de las beta lactamasas, como la sulbactama o el clavulánico. No se han detectado hasta el presente aislamientos resistentes a las C3G. sin embargo se ha podido comprobar un aumento paulatino de la CIM frente a las mismas que podría anunciar una resistencia futura. Frente a las quinolonas fluoradas ya han sido descritas algunos aislamientos resistentes aunque su proporción no es elevada. Lo mismo ocurre con la espectinomicina. En cuanto a los antimicrobianos que se usan en dosis múltiples como las tetraciclinas en general existe resistencia en casi todas partes del mundo, posiblemente debido a la diseminación de un transposón, *TetM*, a partir de *Streptococcus* spp integrantes de la flora habitual bucofaringea. Los macrólidos si bien pueden ser útiles no son antimicrobianos de primera línea. Actualmente la azitromicina ha despertado expectativas en cuanto su posible uso empírico frente a patologías en las que también pueda estar implicada *C.trachomatis*.

Crterios de sensibilidad para *N. gonorrhoeae* (National Committee for Clinical Laboratory Standards –NCCLS)

Antimicrobiano	Concentración inhibitoria mínima (mcg/mL)			
	Moderadamente			
	Sensible	Sensible*	Intermedia***	Resistente
Penicilina	<=0.06	0.12-1.0	NA	>=2.0
Tetraciclina	<=0.25	0.50-1.0	NA	>=2.0
Espectinomicina	<=32.0	NA	64.0	>=128.0
Ceftriaxona****	<=0.25	NA	NA	NA
Ciprofloxacina	<=0.06	0.125**	NA	NA

NA = no aplicable.

*Los aislamientos moderadamente sensibles tienen bajo índice de curación (85%-95% comparados con >=95% para las cepas sensibles).

**Los criterios son para mutantes seleccionadas in vitro solamente. No se conocen implicancias clínicas

***No hay suficientes experiencias clínicas.

****Para estos antimicrobianos, la ausencia de resistencia excluye cualquier otra categoría de resultados que no sea el de sensible.

Recomendaciones

Las recomendaciones propuestas por el CDC para las gonococias del cervix, uretra y ano son las siguientes:

Pueden ser de **primera elección** uno de los siguientes esquemas:

Cefixima 400 mg oral, una sola dosis
o
Ceftriaxona 125 mg IM una sola dosis
o
Ciprofloxacina 500 mg oral, una sola dosis
o
Ofloxacina 400 mg oral, una sola dosis
Con el agregado de (para el tratamiento conjunto de <i>C.trachomatis</i>)
Azitromicina 1 g oral, una sola dosis
o
Doxiciclina 100 mg oral, cada 12 hs, 7 días

Regímenes alternativos

Espectinomomicina 2 g IM, una sola dosis
Otras C3G: a- Ceftrizoxima 500 mg IM, b-Cefotaxima 500 mg IM, una sola dosis, c- Cefoxitina 2 g IM, con probenecid 1 g oral
Otras fluorquinolonas: norfloxacina 800 mg oral

Habría que estudiar si la administración de 2 g (1 g inicial y luego 500 mg el 2do y 3er día) no es suficiente para la erradicación de *N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis* simultáneamente o se requieren mas dosis . Hay trabajos que avalan el uso de 1 g para este tratamiento.

La gonococia faríngea suele ser mas difícil de erradicar pero los regímenes a emplear son similares.

V. Otras infecciones gonocócicas:

Infección diseminada: se recomienda un regimen inicial de 1 g de ceftriaxona IM o IV cada 24 hs o alternativamente, cefotaxima 1 g IV cada 8 hs o ceftizoxima, 1 g IV cada 8 hs. En los pacientes alérgicos a los beta lactámicos se puede utilizar ciprofloxacina 500 mg IV cada 12 hs u ofloxacina 400 mg IV, cada 12 hs. Luego de 48 – 72 hs con alguno de estos regimenes se debe continuar por la vía oral con una C3G oral (si se comenzó con una por vía parenteral o bien con cipro u ofloxacina, en las dosis habituales)

Oftalmía neonatorum: El regimen recomendado es ceftriaxona 25-50 mg/Kg en una dosis, sin exceder nunca los 125 mg. Sin embargo en nuestra opinión y dado los posibles efectos adversos en esta etapa de la vida como lo es la competencia con la bilirrubina en la unión con la albúmi o la aparición de barro biliar, preferimos el uso de otra C3G que no tenga excreción biliar.

Recordemos que cualquier infección gonocócica durante el embarazo no debe tratarse con tetraciclinas ni con fluorquinolonas. Son recomendables los regimenes con antibióticos betalactámicos.

Enfermedad inflamatoria pelviana: ver el capítulo correspondiente.

Consideraciones del uso de combinaciones de aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasas

Constituyen un grupo de antimicrobianos útiles para el tratamiento de la gonococia producida por cepas productoras de beta lactamasas. En nuestro medio existen varias experiencias con buenos resultados. Se administran en razón de 6 o 6.5 g del antibiótico asociado a la concentración correspondiente del inhibidor, por vía oral y en una monodosis. Se suele asociar con un antimicrobiano anticlamidia para el tratamiento de las pacientes con enfermedad inflamatoria pelviana ya sea ambulatorias o internadas.

VI. Bibliografía Sugerida

- 1-McNeeley SG: Gonococcal infections in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1989, 16:467-478
- 2- Khilstrom E, Danielsson D. Advances in biology, management and prevention of infections caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 1994; 7:25-33.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42(RR-14):4-5.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 ;47 (RR-1); 59-69

5. Turner A, Gough RR, Jephcott AE, McClean AN. Importation into the UK of a strain of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to penicillin, ciprofloxacin, and tetracycline. *Genitourin Med* 1995;71:245-65.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 5th ed., approved standard. Villanova (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards 1993; NCCLS document no. M2-A5;13(24):1-32.
7. Jaffe HW, Schroeter AL, Reynolds GH, Zaidi AA, Martin JE Jr, Thayer JD. Pharmacokinetic determinants of penicillin cure of gonococcal urethritis. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15:587-91.
8. Brunham, RC, Holmes K K y Embree J.E 1990 Sexually transmitted diseases in pregnancy, p 771-801 En K K Holmes, P A Mardh, P F Sparling, PJ Wiesner, W Cates, Jr, S M lemon a W E Stamm (ed) Sexually Transmitted Diseases , 2nd ed, McGraw-Hill Book Co., New York.
9. Sparling P F y Aral S : 1991 Introduction to the biology and natural history of sexually transmitted diseases , p 11-37 , en: Wasserheit J, Aral S , Holmes K K , Hitchcock P (ed) Researchs issues in human behavior and sexually transmitted diseases in the AIDS era 1rst ed, ASM , Washington , DC
- 10- Knapp J S , Fox K., Trees D L; William L. Whittington W Fluoroquinolone Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* 1997 *Emerging Infectious Diseases* 3 : 33-39. Centers for Disease Control
- 11- Waugh MA. Treatment of concomitant gonorrhea and chlamydial infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (supp E):193-198

CAPITULO 15

INFECCIONES POR *Chlamydia trachomatis*

Alicia Farinati

I. Introducción

Las bacterias pertenecientes al género *Chlamydia* constituyen uno de los grupos de microorganismos más difundidos y prevalentes como causa de infecciones diversas, particularmente del tracto genital, respiratorio y ocular.

Las características de estos microorganismos, incapaces de sintetizar compuestos de alta energía, como trifosfato (GTP), esenciales para el metabolismo y la respiración, que los **obliga a ser parásitos intracelulares** y requerir células vivas para su desarrollo, dificultaron su estudio durante muchos años. El interés por las infecciones que provocan quedó limitado a veterinarios y oftalmólogos, hasta las últimas décadas, cuando *Chlamydia trachomatis* se reconoce como **uno de los agentes principales de las infecciones sexualmente transmisibles**.

Actualmente se reconocen infecciones sintomáticas y asintomáticas producidas por esta bacteria en el campo de la ginecología y obstetricia: **uretritis, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria, e infecciones perinatales**. La portación asintomática y las infecciones latentes constituyen un verdadero desafío para su pesquisa y prevención.

La aparición de métodos de diagnóstico, sensibles y al alcance de laboratorios de mediana complejidad, permitió no sólo reconocer los procesos patológicos, sino también evaluar racionalmente los esquemas terapéuticos que se estaban aplicando en forma empírica y determinar la efectividad de los nuevos antibióticos y quimioterápicos.

II. Historia

El tracoma fue identificado como la causa de ceguera más importante en el antiguo Egipto, en la China y en los tratados médicos greco-romanos.

Sin embargo, no fue hasta 1907 en que Halberstaeter y von Provazek describen los cuerpos de inclusión, verdaderas colonias intracelulares en el raspado de la conjuntiva ocular de un orangután con conjuntivitis.

El aislamiento del agente, denominado *Chlamydia trachomatis*, fue realizado por F. F. Tang y sus colaboradores en 1957 a partir de conjuntiva ocular de un tracoma y luego por B. R. Jones, L. H. Collier y C. H. Smith, en 1959, también de tracoma y del tracto genital. A esos microorganismos se los denominó agentes "TRIC" (TR: tracoma; IC: conjuntivitis de inclusión).

Los microorganismos aislados de infecciones sexualmente transmisibles más severas como el linfogranuloma venéreo (LGV), reconocido en 1912, demostraron ser luego similares a dichos agentes TRIC, pero con otra respuesta serológica.

Las técnicas de cultivos celulares para la recuperación de *Chlamydia trachomatis*, introducidas por Gordon y Quan en 1965 y los métodos para la detección de anticuerpos y determinación de inmunotipos desarrollados por Wang y Grayston en 1970, permitieron confirmar el rol etiológico de *Chlamydia trachomatis* en infecciones sexualmente transmisibles.

III. Biología

El orden *Chlamydiales* comprende una familia *Chlamydiaceae* y un género: *Chlamydia*. Dentro del mismo, las tres especies reconocidas como patógenas en el hombre *C. trachomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae* y actualmente una cuarta especie; *C. pecorum* cuya participación en patologías humanas aún se desconoce.

Chlamydia psittaci está ampliamente distribuida en la naturaleza, sobre todo entre las aves, mientras que *Chlamydia trachomatis* es patógena exclusiva del hombre, ya que en los animales sólo se ha visto como agente de neumonitis en el ratón.

Interacción de *Chlamydia* con las células :

Las observaciones de Hodinka y colaboradores demostraron que *Chlamydia psittaci* (luego demostrado para *C. trachomatis*) puede ser internalizada en las células fagocíticas "**no profesionales**" mediante un proceso similar al de la endocitosis.

La infección implica la presencia de **adhesinas** en el microorganismo y en la célula, de receptores específicos. Dicho fenómeno, denominado inicialmente **tropismo**, es lo que se conoce como **adherencia**.

Se han efectuado numerosas descripciones del ciclo **intracelular** de *Chlamydia* y al que se denomina **ciclo de desarrollo**. Existe clásicamente un proceso de **adherencia** del **cuerpo elemental (CE)** o infectante, **endocitosis**, diferenciación del CE en **cuerpo reticular (CR)**, replicación del CR, formación del **cuerpo de inclusión (CI)**, diferenciación inversa del CR a CE, lisis de la membrana del CI, **exocitosis** de los CE o bien lisis de la membrana citoplasmática con liberación de los CE. Luego, cada uno de los mismos puede reiniciar el ciclo descrito en células sensibles. Todo este mecanismo es complejo y aún no está completamente dilucidado. pero de **gran interés debido al futuro terapéutico que puede ofrecer el bloqueo del mismo**.

Cuerpo elemental

Es el **cuerpo infectante** dentro del **ciclo de desarrollo**. Se trata de una estructura esférica, de 200 a 300 nm de diámetro, **metabólicamente inactivo** (por lo que no puede ser el “sitio blanco” de los AM)

El componente más importante es una proteína de membrana (**MOMP**: “major outer membrane protein”). Desde el punto de vista antigénico, se reconocen epitopes de género, tipo, especies y subespecies mediante anticuerpos monoclonales. Esta MOMP es antigénica en el hombre, **pero no es claro el rol protector de los anticuerpos específicos que originan**.

Existen otros componentes en la membrana externa que incluye proteínas ricas en cisteína y en puentes disulfuro que contribuirían a su integridad estructural. También contiene un lipopolisacárido (**LPS**) que es estructuralmente similar al de las bacterias gram negativas y portador del antígeno específico del género.

El CE es tóxico y si son ingeridas muchas partículas es probable que se produzca la muerte celular sin originar una inclusión.

Una vez transcurridas 6-9 horas después de la ingestión, el CE se alarga, sintetiza ribosomas y la relación de ARN/ADN que era de 1:1 pasa a ser de 3:1, y queda constituido el **cuerpo reticular**.

Cuerpo reticular

El microscopio electrónico demuestra que tiene una estructura muy similar a la de una bacteria gram negativa. Mide 1 µm de diámetro, **es metabólicamente activo** y se multiplica por división binaria.

Una vez producida la transformación del CE en CR, *Chlamydia* utiliza los sustratos celulares para sintetizar su propio ARN, ADN y proteínas. El glucógeno se acumula dentro de la inclusión de *Chlamydia trachomatis* alcanzando niveles detectables por la tinción con yodo a las 30-48 horas después de la infección, debido a la presencia de una glucógeno sintetasa.

El CR se divide aproximadamente hasta las 18-24 horas. Después de transcurrido dicho lapso, algunos de los CR se reorganizan en CE. Esta transformación se incrementa hasta que prácticamente todos los CR pasan a CE al cabo de 72 horas, dentro del fagosoma. El ciclo de desarrollo de *Chlamydia trachomatis* puede observarse en la Tabla 1.

Genética: El estudio de la estructura genética ha permitido avanzar en el diagnóstico de la patología producida por el género *Chlamydia* que tiene uno de los más pequeños genomas (aproximadamente la mitad del tamaño del ADN de neiserias o rickettsias).

Todas las especies de *Chlamydia trachomatis* contienen plásmidos de 4.4 megadalton y serían del tipo multimérico (**plásmidos crípticos**). Los polipéptidos codificados por los mismos no son reactivos y **no se ha visto que confieran resistencia antibiótica**. Actualmente se utiliza parte de la secuencia de ADN de estos plásmidos como iniciadora o “primer” para la detección de *C. trachomatis* mediante la **reacción de polimerasa en cadena (PCR)**

Estructura antigénica: Recientemente, el estudio de los antígenos de *Chlamydia* se ha incrementado dado que, aparte del significado que pueden tener en los estudios taxonómicos y en la fisiopatología de las enfermedades que producen, se los utiliza para el diagnóstico directo en las muestras clínicas.

En la tabla 1 se describen antígenos de grupo o género, especies y tipo .

Tabla 1: Antígenos de *C. trachomatis*.

Clase	Observaciones	Naturaleza
Género o grupo	Comunes a las tres especies.	LPS
Especie	Diferencia <i>C. trachomatis</i> , <i>C. psittaci</i> y <i>C. pneumoniae</i> .	PME (proteínas de la membrana externa).
Tipo	Diferencia serovares de <i>C. trachomatis</i> .	PME (proteínas de la membrana externa).

Tabla 2: Serovares de *C. trachomatis* y patologías asociadas.

Serotipos o serovares de <i>C. trachomatis</i>	Patologías asociadas
A - B - B ₁ - C	Tracoma
L ₁ - L ₂ - L ₃	Linfogranuloma venéreo
D-E-F-G-H-I-K	Conjuntivitis Uretritis Cervicitis Complicaciones de uretritis y cervicitis: prostatitis, epididimitis. Enfermedad inflamatoria pélvica.

Antígeno de hipersensibilidad retardada

En algunas infecciones por *Chlamydia trachomatis* existe sensibilidad retardada demostrada por la prueba cutánea de Frei. Es evidente en el linfogranuloma venéreo y psitacosis pero no en otras infecciones.

IV. Infecciones genitourinarias

A. Infecciones en la mujer

La prevalencia de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* en la mujer fue estudiada en embarazadas, en mujeres que acuden a consultorios de ginecología o planificación familiar, a clínicas o consultorios de ETS y grupos de estudiantes. Los rangos varían notablemente desde **3-5% en mujeres asintomáticas**, hasta **20% en las mujeres vistas en el servicio de ETS**. Hay factores asociados, principalmente los demográficos, que incrementan el riesgo de la adquisición de *C. trachomatis*: adolescencia y mujeres jóvenes (ectopías), múltiples parejas, uso de contraceptivos orales.

La mayor parte de los estudios se iniciaron y elaboraron datos a partir de las parejas femeninas de **hombres con UNG**, comprobándose que **se aísla *C. trachomatis* en el 60-70% de dichas mujeres**.

La eficiencia de la transmisibilidad también se discute ya que en un trabajo de Lioke y colaboradores, en el que compara parejas de hombres ya sea con UG o uretritis por *Chlamydia*, encuentra que las mujeres están infectadas en forma simultánea en el 80 y 45% respectivamente.

Cuando en el hombre la infección es mixta, 64% de las mujeres tienen gonococia y 45%, *Chlamydia*. O sea que **la eficiencia de transmisibilidad es mayor para *N. gonorrhoeae* que para *Chlamydia***. Esto debería ser tenido en cuenta cuando se elaboran planes epidemiológicos **relacionando** costos de detección de la enfermedad y terapéutica a ciegas

1. Cervicitis

Puede ser asintomática o sintomática. En general se trata de una cervicitis mucopurulenta. Puede haber ectopía hipertrófica, edematosa y sangrante. También ha sido descrito por Paavonen asociada a la infección por *Chlamydia*, la presencia de metaplasia escamosa inmadura en la zona de la ectopía. Las infecciones por *Chlamydia* se pueden relacionar con la respuesta inflamatoria. El número de leucocitos puede ser un buen índice, aunque no es excluyente.

La prevalencia de la infección cervical parece ser mayor en mujeres con ectopía. Esta predispone a la adquisición de *Chlamydia*, ya que quedan numerosas células columnares expuestas a los receptores o adhesinas del microorganismo. Esto explicaría la elevada proporción de adolescentes con *Chlamydia*, pues las ectopías cervicales están presentes en el 60-80% de las adolescentes sexualmente activas.

Los contraceptivos orales también promueven la presencia de ectopías y por eso se lo señala como un factor de riesgo.

El diagnóstico clínico de la descarga mucopurulenta por *Chlamydia* no es concluyente. Se debe efectuar la diferenciación con cervicitis gonocócica, salpingitis, endometritis, inflamación inducida por dispositivos intrauterinos y otras causas.

Es por ello que Holmes, asevera que el diagnóstico clínico de cervicitis por *Chlamydia* hecho por profesionales con poco o sin entrenamiento, tiene baja correlación con los datos de laboratorio

Prácticamente ninguna de las mujeres con infección endocervical desarrollan anticuerpos contra *Chlamydia* y sólo se han comunicado en un 20 a 50% de casos la presencia de anticuerpos locales. En mujeres no tratadas el estudio cultural secuencial demostró que la infección por *Chlamydia* puede persistir por semanas o meses, sin desarrollar síntomas o puede resolverse espontáneamente .

La detección de cervicitis por *C. trachomatis* en mujeres con alto riesgo de ETS y su tratamiento, ha

demostrado reducir la incidencia de EPI, al igual que lo observado para *N. gonorrhoeae*

2. Uretritis

El 50% de mujeres estudiadas mediante cultivos efectuados a partir del cervix y uretra demuestran positividad en ambos sitios y el 25% en uno u otro. La infección uretral aislada, sin infección cervical, parece incrementarse con la edad. Es causa del **síndrome de disuria-frecuencia con sedimento urinario infeccioso y cultivos comunes de orina negativos**. Aún en estos casos los signos de uretritis (descarga uretral, eritema o edema) son infrecuentes. Sin embargo, **la sospecha de *C. trachomatis* puede basarse en la coexistencia de cervicitis mucopurulenta y especialmente si se acompaña de una nueva pareja sexual dentro del mes precedente o una pareja con UNG.**

Otros datos a favor pueden ser la duración de la sintomatología de siete a más días, ausencia de hematuria o tensión suprapúbica y/o el uso de píldoras anticonceptivas.

3. Bartholinitis

La infección purulenta de la glándula de Bartholin puede deberse tanto a *N. gonorrhoeae* y/o *Chlamydia trachomatis*; como también a otros microorganismos ya sea facultativos o anaerobios, siendo indistinguibles desde el punto de vista clínico. La posibilidad de infección está dada por la existencia de epitelio columnar en los ductus glandulares. El diagnóstico concreto se efectúa sólo por estudio de laboratorio.

4. Endometritis

Está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con cervicitis mucopurulenta.

Märth y colaboradores fueron los primeros en describir dos mujeres con endometritis en las que se recuperó *C. trachomatis*, por aspiración uterina, con cultivos cervicales negativos, por lo que **no debería descartarse la etiología de *C. trachomatis* en una endometritis con estudios cervicales negativos.**

Puede coexistir en caso de salpingitis y explicaría la menorragia y metrorragia que a menudo se observan en estas mujeres. **Se caracteriza por infiltración del estroma con células plasmáticas y de la superficie endometrial con leucocitos neutrófilos**

5. Linfogranuloma venéreo

Es la única infección por *C. trachomatis* que da lugar a **compromiso y manifestaciones multisistémicas**. Se pueden observar distintas fases: donde existe una lesión transitoria, seguida luego del estadio secundario con linfadenopatía regional supurada. Es en este período en que se constata la sintomatología más importante. En la última fase o tardía se observan las secuelas relacionadas a los cambios fibróticos y drenaje linfático.

El LGV es endémico en Asia, Africa y América del Sur. En algunos países desarrollados como Estados Unidos, el LGV es tres veces más frecuente en el hombre que en la mujer y tiene mayor incidencia en los grupos con bajo nivel socioeconómico. En la Tabla 3 se detallan algunas características de la enfermedad.

Tabla 3: Características clínicas del linfogranuloma venéreo.

Incubación	3 días - 3 semanas
Lesión inicial (pene o ano)	Vesícula herpetiforme o pápula no indurada en el pene o zona ano rectal. Puede haber ulceraciones en el colon sigmoideo o recto.
Síntomas concomitantes (lesiones anales)	Diarrea, tenesmo, descarga anal sanguinolenta o mucopurulenta.
Linfadenopatías inguinales	Presentes en el 50%, unilaterales. Pueden ser fluctuantes. Base indurada.
Periadenitis	Presente.
Fístulas	Aparecen poscoalescencia de las masas induradas después de varios meses.
Complicaciones	Fístula anal. Absceso perirrectal. Fístulas rectovesicales e isquiorrectales.
Síntomas y/ signos sistémicos precoces	Cefaleas, meningismo, mialgias, artralgias. Hiperglobulinemia.
Signos y/o síntomas tardíos	Estríctura rectal. Linfedema.
Diagnóstico diferencial	Con granuloma inguinal y tuberculosis genital

5. Enfermedad inflamatoria pélvica

Aunque la etiología de muchas salpingitis permanece aún hoy incierta, al incrementarse el uso de la laparoscopia como método diagnóstico, que permite abordar directamente a la trompa para la obtención de muestras destinadas a la investigación etiológica, se ha establecido durante la última década que *Chlamydia trachomatis* es la causa probablemente más común, junto con *N. gonorrhoeae*, de los casos de salpingitis aguda o enfermedad inflamatoria pélvica.

La **diseminación de *C. trachomatis* a partir del cervix** puede estar favorecida por: 1) La **disminución del efecto barrera del moco cervical** que disminuye durante la ovulación y cuando no existe durante la menstruación. 2) Las **ectopías**. 3) La **actividad muscular del miometrio durante el coito** y en las mujeres que usan DIU. 4) El flujo retrógrado de la sangre menstrual que puede arrastrar a los microorganismos hacia la cavidad uterina. 5) La **adherencia de *C. trachomatis* a los espermatozoides**: de esta manera pueden ascender a la cavidad pélvica

Para mas detalles referirse al capítulo correspondiente

6. Perihepatitis

La perihepatitis es una manifestación común que se asocia a la salpingitis. Este cuadro clínico recibe el nombre de **síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (FHC)**, autores que lo describieron en 1930, ignorando que Stajano, un investigador uruguayo, ya lo había hecho en 1920. Inicialmente se atribuyó sólo a *N. gonorrhoeae* esta complicación.

Muller-Schoop y colaboradores fueron los primeros en 1978 en demostrar evidencias serológicas de infección clamidial en 11 mujeres con peritonitis incluyendo 7 con perihepatitis.

Posteriormente, numerosos investigadores corroboraron ya sea serológica o culturalmente, la participación tanto de *N. gonorrhoeae* como de *C. trachomatis* en casos de perihepatitis. **No hay evidencias que otros microorganismos causen perihepatitis entre los que producen salpingitis.**

La patogénesis permanece aún incierta. No se conoce cuál o cuáles serían los factores de virulencia de *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia* que predisponen al desarrollo de la perihepatitis. Algunos trabajos sugieren que **las mujeres con perihepatitis asociada a *C. trachomatis* han tenido infecciones previas con otros serovares de *Chlamydia***. Estos datos, junto con los que demuestran el incremento de la severidad en las lesiones tubáricas y conjuntivales, en mujeres y pacientes que se reinfectan con serovares heterólogos, indicarían que el **síndrome de FHC resulta, en parte, de una respuesta inmunopatológica a la reiteración de la infección clamidial.**

Se han propuesto tres mecanismos para explicar la diseminación de *C. trachomatis* y su presencia en el hígado: 1) **Diseminación directa intraperitoneal.** 2) **Diseminación linfática.** 3) **Diseminación hemática.**

Experimentalmente se ha podido reproducir la enfermedad en monos, efectuando ligadura tubaria, previa una inoculación en la cavidad uterina de *C. trachomatis* después de realizar un curetaje. *C. trachomatis* se recupera del endometrio y la perihepatitis podría sólo explicarse por la diseminación de *Chlamydia* a través de los vasos sanguíneos o linfáticos, debido a que la ligadura tubaria impide la diseminación canalicular.

Incidencia: Los datos sobre la incidencia de esta complicación varían de acuerdo con los criterios utilizados para su diagnóstico. Si efectuamos un promedio de diferentes autores que utilizan criterios estrictos (laparoscopia), tendríamos una cifra de 5 a 15%. Si nos basamos en aquellos que utilizan el criterio sintomatológico, se puede estimar la perihepatitis en cerca del 20% de las pacientes con salpingitis. **Clínica:** Habitualmente, el dolor abdominal, particularmente en el cuadrante superior derecho, es brusco e intenso, puede irradiar al hombro o raramente a la espalda y se exacerba con la tos o movimientos del torso. Se suele acompañar de náuseas o vómitos. En un 60% de las pacientes se presenta en forma concomitante con el cuadro de la salpingitis, pero puede manifestarse tardíamente, hasta 14 días después del cuadro pelviano. A veces se encuentran signos de peritonitis generalizada. Hay que tener en cuenta que **la perihepatitis simula comúnmente una colecistitis aguda**, aunque esta se presenta en mujeres de mayor edad. Otros diagnósticos diferenciales deben establecerse con hepatitis viral, alcohólica, inducida por drogas o secundaria a bacteriemias, úlcera gastroduodenal, pancreatitis aguda, abscesos subdiafrágmaticos, entre los cuadros abdominales y neumonía basal y pleuritis entre los supradiafrágmaticos. La observación directa del hígado y la pelvis a través del laparoscopia está caracterizada en la fase temprana del proceso por una membrana fibrinosa en la superficie del hígado con poca reacción inflamatoria del parénquima hepático y suelen observar áreas hemorrágicas en el peritoneo parietal adyacente. En una faz tardía se observa una cuerda delgada, generalmente avascular, entre la cápsula del hígado y la pared anterior abdominal. Esta adhesión probablemente persiste en forma indefinida.

B. Infecciones en el hombre

No vamos a describir las infecciones en el sexo masculino pero es necesario tenerlas en cuenta pues es una de las patologías sexualmente transmisibles más difundida. *Chlamydia trachomatis* puede participar como único agente o ser concomitante con otros patógenos, particularmente *Neisseria gonorrhoeae*. Las infecciones genitales producidas por *C. trachomatis* más comunes son:

- **Uretritis**-
- Epididimitis.
- Proctitis sintomática y asintomática.
- **Prostatitis**.
- **Linfogranuloma venéreo**

V. Infecciones durante el embarazo

Las infecciones por *C. trachomatis* en la mujer embarazada **varían del 2 al 30%** de acuerdo con la población que se estudie. No se conoce fehacientemente la influencia del embarazo en la fisiopatología de las infecciones por *Chlamydia*., como tampoco su rol en la prematuridad y mortalidad perinatal. La **asociación de parto prematuro con título de anticuerpo Ig M y cultivo positivo de *C. trachomatis***, fue confirmada por Sweet y colaboradores. No sería de extrañar esta correlación, pero **será necesario esperar el resultado de estudios prospectivos con mayor número de pacientes**.

Lo mismo ocurre en cuanto a la **relación *C. trachomatis*-aborto espontáneo**. En los animales se ha demostrado que *C. psittaci* es una causa importante de aborto. Schachter reporta que *C. trachomatis* fue aislada de 2 mujeres de 4 con aborto espontáneo. **Creemos que todavía es prematuro asignarle un papel definido a este microorganismo en la patología del aborto espontáneo**. En cuanto a las infecciones posparto o posaborto se pueden descubrir endometritis y salpingitis como las más significativas. Hay estudios que demuestran que estas complicaciones ocurren en grado significativamente mayor entre las mujeres infectadas con *Chlamydia* durante el embarazo.

VI. Infecciones neonatales y perinatales

El niño puede adquirir *Chlamydia* por **aspiración de las secreciones infectadas** al pasar por el canal de parto o bien, si nace mediante cesárea, por **la infección de las membranas que sufrieron rotura previa espontánea** antes del nacimiento. Las infecciones que pueden observarse son:

- Conjuntivitis
- Nasofaringitis
- Neumonía o neumonitis
- Vaginitis

Estos temas son desarrollados en el capítulo de infecciones perinatales.

VII. Infecciones asociadas a artritis

Debemos distinguir las **artritis sépticas**, con **localización del microorganismo** en la articulación y que son generalmente **producto de una diseminación sistémica**, como ocurre en los casos de la infección gonocócica diseminada, de aquellas que son **reactivas**, como ocurre en la mayoría de los casos y que son **multifactoriales**. La forma más común de artritis asociada con *Chlamydia* es aquella que se desarrolla después de una uretritis y ha sido denominada : **artritis reactiva adquirida sexualmente (SAR)**.

Es probable que la infección que precede al cuadro articular actúe como estimulante de algún factor genético y la **enfermedad puede luego persistir o recurrir a pesar de la erradicación de la infección**.

Este cuadro de artritis reactiva precedido por una infección localizada que generalmente compromete a alguna mucosa, se conoce con el nombre de **síndrome de Reiter**. Suele haber, junto con la **artritis, inflamación mucocutánea, urogenital y ocular**. **Ocurre predominantemente en personas con determinados antígenos de histocompatibilidad (HLA-B27)** . Esta complicación es mas frecuente en el **sexo masculino**.

En estos casos se encuentran alteraciones no específicas que pueden contribuir al diagnóstico. La VSG está por arriba de 20 mm/h en el 60% y por arriba de 50 mm en el 40% de los casos. Suele haber anemia y leucocitosis, presencia de inmunocomplejos, crioglobulinas y proteína C-reactiva.

Hay alteraciones del líquido sinovial similares a las que se encuentran en una artritis séptica, aunque estéril, y el nivel de la glucosa tiende a ser normal.

La incapacidad funcional que se produce como consecuencia de una artritis en el síndrome de Reiter, es variable.

VIII. Diagnóstico de las infecciones producidas por *C.trachomatis*

Los métodos de diagnóstico se basan en:

- el aislamiento de *Chlamydia trachomatis* en cultivos celulares
- la detección directa de diferentes antígenos en la muestra clínica.
- pruebas genéticas.
- Los estudios serológicos permiten la investigación de anticuerpos y por lo tanto queda limitado sólo a determinadas patologías, ya que implica la persistencia antigénica en las mucosas y durante un tiempo relativamente prolongado.

En las tablas 4 y 5 se efectúa un resumen de los cuadros clínicos y el criterio diagnóstico correspondiente y la enumeración de las técnicas para la investigación directa, respectivamente.

Tabla 4: Diagnóstico de *C. trachomatis* en la mujer.

Diagnóstico	Criterios clínicos	Criterio de laboratorio	
		Presuntivo	Certeza
Cervicitis mucopurulenta (CMP)	Descarga cervical mucopurulenta, ectopía cervical, sangrado fácil espontáneo o inducido.	Respuesta inflamatoria (> 10 L/400 x) en ausencia de un agente etiológico reconocido. (T. vaginalis, C. albicans, etc)	Cultivo positivo o prueba directa positiva en material de raspado cervical.
Síndrome disúrico	Dificultad miccional con o sin dolor con poliuria y polaquiuria en mujeres sexualmente activas, sin alteración estructural del aparato urinario ni inmunocompromiso, asociado generalmente a una nueva pareja.	Sedimento infeccioso sin bacteriuria convencional.	Cultivo positivo o prueba directa positiva en raspado uretral y/o cervical.
Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)	Dolor abdominal inferior, movilización uterina o anexial dolorosa, masa palpable en el fondo de saco. Presencia frecuente de descarga cervical purulenta.	Similar al de la cervicitis mucopurulenta. Presencia de material purulento en la punción del fondo de saco de Douglas, o en una muestra laparoscópica directa de trompa.	Cultivo positivo o prueba directa positiva en endocervix. Material tubárico, endometrial o de fondo de saco (más raro en este último caso).
Perihepatitis	Dolor en el cuadrante superior derecho, vómitos, fiebre, mujer sexualmente activa, evidencias de enfermedad inflamatoria pélvica reciente o concomitante.	Similar a CMP o EIP.	Título de anticuerpo Ig M o Ig G contra <i>C. trachomatis</i> elevado.

El detalle de la toma de muestras, transporte y técnicas de diagnóstico se incluye en el apéndice.

La selección del método a utilizar para infecciones debidas a *C. trachomatis* debe ser efectuada partiendo de la base que todos los métodos actualmente disponibles son imperfectos.

Depende de varios factores:

1) **Tipo de población en la que va a aplicarse** (de alto a bajo riesgo); 2) **finés que conlleva el estudio** (diagnóstico individual en sintomáticos o tamizaje para epidemiología; 3) **recursos técnicos**; 4) **número de muestras que se procesan**; 5) **costos**.

En comparación con el cultivo, la detección de antígenos aparece como la metodología de gran aplicación en la evaluación de poblaciones con alta prevalencia de infecciones por *Chlamydia*.

El desarrollo de un método cuyo costo beneficio o eficiencia sea efectivo para el diagnóstico en poblaciones de baja prevalencia es un verdadero desafío.

El refinamiento de las técnicas serológicas usando antígenos recombinantes u oligopéptidos sintéticos que permitan el incremento de la especificidad, pueden ofrecer una verdadera mejoría en la utilidad de dichas pruebas para el diagnóstico de las infecciones por *Chlamydia*.

Recordar que cualquiera de las técnicas que investigan en forma directa los antígenos de *C. trachomatis*, son útiles para el diagnóstico de la patología, pero no para el control post terapéutico

Detección de Anticuerpos

El diagnóstico indirecto de las infecciones por *Chlamydia* se inició con pruebas cutáneas como el método de Frei, que usaba como antígeno para el diagnóstico de linfogranuloma venéreo, el material extraído de bubones o exudado provenientes de pacientes con dicha enfermedad.

Los métodos serológicos que luego se desarrollaron tienen actualmente un valor limitado en las infecciones agudas. Los niveles más elevados de anticuerpos se observan en los procesos que afectan extensamente a las mucosas, submucosas y aún otros parénquimas: salpingitis, perihepatitis, proctitis o epididimitis.

Las técnicas que se usan son:

1. Fijación de complemento
2. Microinmunofluorescencia (MIF)
3. Inmunofluorescencia contra el cuerpo de inclusión
4. Enzimoimmunoensayo
5. Otras: detección de la "HSP" (heat shock protein) de *C. trachomatis*

Anticuerpos locales

Se han encontrado en las lágrimas y secreción genital de personas infectadas, pero todavía no se puede definir el valor de la detección de los mismos para el diagnóstico de las infecciones agudas .

IX. Tratamiento

Recordemos algunas de las características de *C. trachomatis* a tener en cuenta para una terapéutica racional.

1) **Microorganismo intracelular** (requiere antibióticos con capacidad de penetración y actividad intracelular dentro de la vacuola fagocítica).

2) **Presencia de peptidoglicano sólo en un momento del ciclo de desarrollo** (no responde a la acción de antibióticos beta lactámicos. Algunos de ellos, particularmente dentro del grupo de las cefalosporinas de tercera generación, **pueden inhibir el desarrollo, pero jamás logran bactericidia**.

3) **No se han demostrado plásmidos de resistencia**: la presencia de plásmidos crípticos en *C. trachomatis* puede ser un factor importante en la evolución futura de la resistencia de este microorganismo a los antimicrobianos, según sea la presión selectiva que se ejerza con los mismos sobre la flora acompañante y que, eventualmente, sean capaces de transmitir algún tipo de resistencia, mediante elementos transponibles.

4) **Ciclo de desarrollo largo** (24-48 horas).

Los antimicrobianos de mayor actividad terapéutica sobre *C. trachomatis* pertenecen al **grupo de tetraciclinas, macrólidos-lincosaminas azólidos y quinolonas fluoradas**. Hay otros, como la **rifampicina**, que tiene buena actividad "in vitro" pero no in vivo.

La elección de uno u otro va a estar condicionada por la localización de la infección, tipo de

paciente y relación costo-beneficio.

***Tetraciclinas**

Todas las tetraciclinas son **primariamente bacteriostáticas**. Pueden ser divididas en tres grupos, en base a su farmacología.

- 1) Compuestos de vida media corta: clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina.
- 2) Compuestos intermedios: clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina.
- 3) Compuestos de larga vida media: doxiciclina y minociclina.

No deben ser administradas durante el embarazo pues atraviesan la placenta y se acumulan en el tejido óseo y dientes del feto. Como también pasan a la leche materna, no es conveniente su administración durante la lactancia.

Los mecanismos de resistencia a las tetraciclinas que se observan en otros microorganismos, mediada principalmente por plásmidos, no parecen estar presentes en *C. trachomatis*.

Las tetraciclinas, posiblemente, sean el grupo de antimicrobianos que brindan mayor cobertura, en lo que se refiere a los agentes de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo además de *C. trachomatis* a *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma* spp, y a los productores de úlceras, como *T. pallidum* y *H. ducreyi*.

***Rifampicina**

La rifampicina tiene una excelente actividad in vitro y es considerada la droga anticlamidia más potente en términos de CIM (0,05 a 0,1 mg/L y una CBM de 1 mg/L). Además, tiene una buena penetración tisular e intracelular con capacidad cida. Sin embargo, **no ha demostrado ser eficiente "in vivo" en la terapéutica de uretritis o cervicitis por *Chlamydia*.**

***Fluorquinolonas**

Las fluorquinolonas más activas contra *C. trachomatis* de las ensayadas hasta el momento son precisamente derivadas del ácido oxolínico: **ofloxacina, ciprofloxacina, difloxacina**, y otras más recientes como: **levofloxacina, sparfloxacina, trovafloxacina**, etc. No todas, sin embargo, tienen igual acción.

En *C. trachomatis* no se han descrito mecanismos de resistencia a las nuevas quinolonas. **Debemos recordar que estas drogas, por las lesiones cartilagosas que produce en animales en desarrollo, no han sido aprobadas para su uso en niños y mujeres embarazadas.**

Como las infecciones por *Chlamydia* requieren por lo menos diez días de tratamiento, **su uso en estos casos queda limitado a la terapéutica de uretritis masculina, prostatitis y en las infecciones de la mujer no embarazada.**

***Macrólidos, lincosaminas, azálidos**

Durante las tres últimas décadas estos antimicrobianos se usaron principalmente para el tratamiento de bacterias gram positivas susceptibles. Actualmente han sido incorporados en el vademécum para el tratamiento de los llamados "nuevos microorganismos patógenos": *Legionella*, *Campylobacter*, *Mycoplasma pneumoniae* y principalmente, dentro del campo de las ETS para *Chlamydia*, *Mycoplasma hominis* y como alternativa, en casos de *N. gonorrhoeae* resistente a las aminopenicilinas. Son particularmente útiles en las infecciones por *Chlamydia* durante el embarazo, la lactancia, período neonatal y en pediatría.

Tienen propiedades inmunoestimuladoras pues impiden la liberación de ciertas subclases de prostaglandinas.

Los efectos adversos de la eritromicina han sido superados por el advenimiento de los **nuevos macrólidos y azálidos: roxitromicina, claritromicina, diritromicina, azitromicina.**

Esta última es considerada la droga de elección para el tratamiento de cervicitis por *C. trachomatis*. En nuestra experiencia 1 g de azitromicina monodosis, logró la erradicación de *C. trachomatis* del cervix en el 95% de mujeres con cervicitis, observándose mejoría clínica en el 5% restante.

Actualmente, la azitromicina (1 gramo, monodosis) constituye el tratamiento de elección para las infecciones cervicales debidas a *C. trachomatis*.

Guía terapéutica

Hay numerosas propuestas terapéuticas en lo que hace a **dosis y tiempo** de administración de los antimicrobianos.

Somos partidarios, según nuestra experiencia, de tomar un **promedio de quince días** para la mayoría de las drogas que actualmente se utilizan, **con excepción de la azitromicina.**

Mencionaremos en cada esquema las drogas útiles comercializadas en nuestro medio:

1) Uretritis masculina no complicada, cervicitis o proctitis:

- **Minociclina o doxiciclina:** 100 mg c/12 horas, o tetraciclina: 500 mg, cuatro veces por día, o

- **Eritromicina:** 500 mg, cuatro veces por día o roxitromicina 150 mg cada 12 horas, o

- **Ofloxacina:** 400 mg, c/12 horas, o

- **Ciprofloxacina:** 500 mg, c/12 horas.

Si la evolución clínica es favorable, **la evaluación de la curación con una prueba diagnóstica de laboratorio, no es necesaria.**

2) Infecciones por *C. trachomatis* durante el embarazo:

- **Eritromicina:** 500 mg, cuatro veces por día o **roxitromicina:** 150 mg c/ 12 horas. El estolato de eritromicina no es conveniente administrarlo particularmente durante el embarazo por la hepatotoxicidad que puede desencadenar. (Queda por establecerse el uso de azitromicina).

3) Enfermedad inflamatoria pélvica: el tratamiento implica la asociación de un AM con actividad sobre bacterias aerobias, anaerobias y facultativas, asociados a un AM anticlamidia (ver capítulo de EIP)

4) Síndrome disúrico:

(ver esquemas propuestos en el capítulo de IU)

X. Bibliografía Sugerida

1. Fox A, Rogers J, Gilbert J, Morgan S, Davis C, Knight S, Wyrick P: Muramic acid is not detectable in *Chlamydia psittaci* or *Chlamydia trachomatis* by gas chromatography-mass spectrometry. *Infect Immunol* 58: 835-837, 1990.
2. Barbour AG, Amono K, Hackstadt T, Perry L y Caldwell HD: *Chlamydia trachomatis* has penicillin-binding proteins but not detectable muramic acid. *J Bacteriol* 151: 420-428, 1982.
3. Byrne G: *Chlamydia trachomatis*: Biology of the agent in Chlamydial infections. P Reeve (Ed). Springer-Verlag-Berlin Heidelberg 1987.
4. Hodinka R, Davis C, Choong J y Wrick P: Ultrastructural study of endocytosis of *Chlamydia trachomatis* by McCoy cells. *Infect Immun* 56: 1456-1463, 1988.
5. Stamm W: *Chlamydia trachomatis*: Antibiotic sensitivity and chemotherapy in Chlamydial infections. P Reeve (Ed): Springer-Verlag-Berlin-Heidelberg, 1987.
6. Lovett M, Kvo CC, Holmes KK; Falkow S: Plasmid of the genus *Chlamydia*. En: Nelson JD, Grassi C (eds): Current chemotherapy and infectious diseases. American Society for Microbiology, Washington DC.
7. Wenman WM, Lovett MA: Expression in *E. coli* of *Chlamydia trachomatis* antigen recognized during human infection. *Nature* 296: 68, 1982.
8. Matsumoto A, Higashi N: Morphology of the envelope of Chlamydial organisms as revealed by freeze-etching techniques and scanning electron microscopy. *Ann Rp Inst Virus. Res Kyoto University* 18: 51-61, 1975.
9. Wenman WM y Lovett MA: *Infect Immun* 35: 1024-1031, 51-55, 1982.
10. Schachter J: Chlamydial infections. *N Engl J Med* 298: 428-435; 490-495; 540-549, 1978.
11. Hamisch JP, Berger RE, Alexander ER, Monda G, Holmes KK: Etiology of acute epidemymitis. *Lancet* 1: 819-921, 1977.
12. Licke E: The risk of transmission of genital *Chlamydia trachomatis* infection in less than that of genital *Neisseria gonorrhoeae* infection. *Sex Transm Dis* 7.6, 1980.
13. Paavonen J y cols: Colposcopic manifestations of cervical and vaginal infections. *Obstet Gynecol Surv* 43: 373, 1988.
14. Burnham RC y col: Mucopurulent cervicitis, the ignored counterpart in women of: urethritis in men. *N Engl J Med* 311: 1, 1984.
15. Holmes KK: Lower genital tract infections in women: Cystitis urethritis, vulvovaginitis and cervicitis en: *Sex. Transm Dis*

Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Weisner PJ (ed): MCGROW-Hill, inc.

16. Farinati A, Throughood V, Piccirilli L, Alonso S: Correlación del diagnóstico clínico con el estudio microbiológico de las vaginitis en la atención primaria. *Ginec y Reprod* 1: 307-315, 1989.
17. Paavonen J y col: Prevalence and manifestations of endometritis among women with cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 152: 280, 1985.
18. Mårdh PA y col: Endometritis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Br J Vener Dis* 54: 409, 1978.
19. Mårdh PA y col: *Chlamydia trachomatis* infection in patients with acute salpingitis. *N Eng J Med* 296: 1377, 1977.
20. Paavonen J: *Chlamydia trachomatis* in acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 138: 957, 1980.
21. Bowie WR, Jones H: Acute PID in out patients association with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med* 95: 685, 1981.
22. Skaug K y col: Chlamydial serum Ig G antibodies in patients with acute salpingitis by enzyme linked immunassay. *Acta Pathol Microbiol Scand (Sec C)* 90: 67, 1982.
23. Mårdh Pa cols: Antibodies to *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* and *Neisseria gonorrhoeae* in sera from patients with acute salpingitis. *Br J Vener Dis* 57: 125, 1981.
24. Gjonndess H y col: Pelvic inflammatory disease: Etiologic. Studies with emphasis on Chlamydial infection. *Obstet Gynecol* 59: 550, 1982.
25. Magnusson SS y cols: Lower genital tract infection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Icelandic women with salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 155: 602, 1986.
26. Westrom L y cols: Chlamydial and gonococcal infection in a defined population of women. *Scand J Infect. Dis* 32: 157, 1982.
27. Svensson L, Westrom L, Mardh PA: Acute salpingitis with *Chlamydia trachomatis* isolated from the fallopian tubes- clinical, cultural and serological findings. *Sex Transm Dis* 8: 51, 1981.
28. Moller BR y cols: *Chlamydia trachomatis* infection of the fallopian tubes. Histological findings in two patients. *Br J Vener Dis* 55: 422, 1979.
29. Mardh PA: Wolner-Hansen P: Chlamydial periappendicitis. *Surg gynecol Obstet* 160: 304, 1985.
30. Westrom L y Mardh PA: Acute pelvic inflammatory disease (PID) en *Sex transm Dis*. Holmes KK, Mardh PA, Sparling F, Wiesner P, Calse W, Lemon S, Stamm E (ed): McGraw Hill Inc 5393, 1990.
31. Muller-Schoop JW y cols: *Chlamydia trachomatis* as possible cause of peritonitis and perihepatitis in young women. *Br Med* 1: 1022, 1978.
32. Dalaker K y cols: *Chlamydia trachomatis* as a cause of acute perihepatitis associated with pelvis inflammatory disease. *Br J Vener Dis* 57: 41, 1981.
33. Herny-Suchet J y cols: Peri-hepatitis (Syndrome de Fitz-Hugh Curtis) infracliniques as cours de salpingites on the sterilities tubaires. Culture positives pour *Chlamydia trachomatis* dans les adherences perihepatiques. *Presse Med* 12: 1725, 1983.
34. Wang SP y col: *Chlamydia trachomatis* infection in Fitz. Hug Curtis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 139: 1034, 1980.
35. Wolner-Hanssen P: Pathogenesis and manifestations of Chlamydial pelvic inflammatory disease. Thesis University of Lund, Lund, 1985.
36. Westrom L y cols: Infertility after acute salpingitis: Results of treatment with different antibiotics. *Curr Ther Res* 26: 752, 1979.
37. Washington AE y cols: Oral contraceptives. *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease. A word of caution about protection *JAMA* 253: 2246, 1985.
38. Wolner-Hanssen P, Kiviatt N y Holmes KK: Atypical pelvic inflammatory disease: subacute, chronic or subclinical upper genital tract infection in women. En *Sex Transm Dis* (Holmes KK, Mardh PA, Sparling F, Wiesner P, Cates W, Lemon S, Stamm W (eds), pág 15, 1990.
39. Khurana CM y cols: Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in the pregnant cervix. *Obstet Gynecol* 66: 241, 1983.
40. Harrison HR y cols: The prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* and Mycoplasmal infections during pregnancy in an American Indian population. *Sex Transm Dis* 10: 184, 1983.
41. Sweet RL y cols: *Chlamydia trachomatis* infection and pregnancy outcome. *Am J obstet Gynecol* 156: 824, 1987.
42. Page LA, Smith PC: Placentitis and abortion in cattle inoculated with Chlamydial isolated from aborted human placental tissue. *Proc Soc Exp Biol Med* 146 269, 1974.
43. Schachter J: Isolation of Bedsoniae from human arthritis and abortion tissue. *Am J Ophtalmol* 63: 1082, 1967.
44. Wager GP y cols: Puerperal infections morbidity: Relationship to route of delivery and to anteparto *Chlamydia trachomatis*

infection. Am J Obstet Gynecol 138: 1028, 1980.

45. Plummer FA y cols: Postpartum upper genital tract infections in Nairobi, Kenya: Epidemiology, etiology and risk factors. J Infect Dis 156: 92, 1987.
46. Gosciensky PJ, Sexton RR: Follow-up studies in neonatal inclusion conjunctivitis. Am J Ophthalmol 69: 467, 1970.
48. Arth C y cols: Chlamydial pneumonitis. J Pediatr 93: 447, 1978.
48. Brasfield DM y cols: Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydia, pneumocystis and ureaplasma. Pediatrics 79: 76, 1987.
49. Tipple AM y cols: Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. Pediatrics 63: 192, 1979.
50. Grayston JT, Yeh LJ, Wang SP y cols: Pathogenesis of ocular *Chlamydia trachomatis* infection in humans. En Nongonococcal urethritis and related infections. Hobson D, Holmes KK (eds), Washington DC. American Society for Microbiology, pág 113, 1977.
51. Mordhorst CH: Clinical epidemiology of oculogenital Chlamydia infection en: Non gonococcal urethritis and related infectinos. Hobson D, Holmes KK (eds): American Society for Microbiology. Pág 126, 1977.
52. Darougar S, Jones BR: Trachoma en: Chlamydial disease. Darougar S (ed). BR Med Bull, pag 121, 1983.
53. Ronnerstam R, Persson K: Chlamydial conjunctivitis in a Swedish population en: Chlamydial infectins. Mardh PA y cols (eds). Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, Pág 87, 1982.
54. Keat AC, Maini RN, Nkuazi GG, Pegrum GD, Ridgway GL y Scott y T. Par Med J 1: 605, 1978.
55. Mc Devitt HD, Bodmer WF: HLA, immune response gens and disease. Lancet 1: 1269, 1974.
56. Swillich SH, Lipsky PE: Molecular mimicry in the pathogenesis of rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 13: 339, 1987.
57. Schumacher HR y col: Ultrastructural identification of Chlamydia antigens in synovial membrane in acute Reiter's syndrome. Arthritis Rheum 29 (Suppl): 115, 1986.
58. Inman RD y col: Analysis of serum and synovial fluid Ig A in Reiter's syndrome and reactive arthritis. Clin Immunol Pathol 43: 195, 1987.
59. Romanus R: Pelvopondylitis ossificans in the male and genitourinary infection. Acta Med Scand 280 (Suppl): 53, 1963.
60. Embil JA, Thieboux MJ, Manuel FR, Pereira LH y Mc Donald SW: Sequential cervical specimens and the isolation of *Chlamydia trachomatis*. Factors affecting detection. Sex Transm Dis 10: 62, 1983.
61. Munday PE, Carder JM, hannd NF y Taylor-Robinson D: Is one swab enough to detect chlamydial infection of the cervix Br J Vener Dis 60: 384, 1984.
62. Toang FF, Chang HL, Huang YT y Wng KC: Studies on the etiology of trachoma with special reference to isolation of the virus in chick embryo. Chin Med J 75: 429, 1979.
63. Gordon FB y Quan AL: Isolation of the trachoma agent in cell culture. Proc Soc Exp Biol Med 118: 354, 1965.
64. Amorteghi AJ y Meyerr MP: Enzyme immunoassay for detection of *Chlamydia trachomatis* from the cervix. Onstet Gynecol 65: 523, 1985.
65. Wentworth BB y Alexander ER: Isolation of *Chlamydia trchomatis* by use of 5-iodo-2 deoxy uridine treated cells. Appl Microibol 27: 912, 1974.
66. Ripa KT y Mårdh PA: Cultivation of *Chlamydia trachomatis* in cycloheximide treated Mc Coy cells. J Clin Microbial 6: 528, 1977.
67. Thomas BJ, Evans RT, Hutchinson GR y Taylor Robinson DJ. Clin Microbial 6: 285, 1977.
68. Schachter JL, Cles L, Ray R, Hines PP: Failure of serology in diagnosing chlamydial infection of the female genital tract. J Clin Microbiol 10: 647, 197.
69. Mc Comb DE y cols: *Chlamydia trachomatis* in women: antibody in cervical secretions as a possible indicator of genital infection. J Infect Dis 139: 628, 1979.
70. Barnes R: Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. Clinn Microbiol Rev 2: 119, 1989.
71. CDC: STD division. 1989. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. EN Sexually transmitted disease. (Appendix) Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner P, Cates W, Lemon S, Stamm W (Ed), 1990.
72. Ridgway GL: The in vitro activity of clarithromycin and other macrolides against. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) Symposium. 7th Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1990.
73. Schönwald S y Skalko D: Azithromycin versus ciprofloxacin in the treatment of Chlamydial urethritis or cervicits. (Abst)

Int Congress of Infectious Diseases. Montreal. Canada 1990.

74. Staney L, Chubb H, Ronald A, Brunham R: In vitro activity of azithromycin, erythromycin ciprofloxacin and *norfloxacin* against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* and *Chlamydia trachomatis*. J Antimicrob Chemoth 25 (Suppl) 1, 1990.

75. Scieux C, Bianchi A, Chappey B, Vassias I, Perol Y: In vitro activity of azithromycin against *Chlamydia trachomatis*. J Antimicrob Chemoth 25 (Suppl): 7, 1990.

76. Crumplin GC, Smith JT: The effect of R-factor plasmids on host-cell responses to nalidixic acid. Increased susceptibility of nalidixic acid sensitive hosts. J Antimicrob Chemother 7: 379, 1981.

77. Munshi MH, Sack DA, Maider K, Ahmed ZU, Rahaman MM, Morshed MG: Plasmid mediated resistance to nalidixic acid in *Shigella dysenteriae* tipo 1. Lancet 2: 419, 1987.

78. Perea EJ: Treatment of genital chlamydial infections with ciprofloxacin or ofloxacin. Quin Bull E: 1, 1989.



MANTEGNA, La virgen con el niño dormido

CAPITULO 16

SIFILIS

Ricardo Casco

I. Introducción

En todo el mundo, en las consultas por Enfermedades de Transmisión Sexual, (ETS), la mayoría de ellas son asistidas por médicos no entrenados en la especialidad. Además los laboratorios que suelen participar en el diagnóstico no son especializados en estos temas o no utilizan los controles o normas imprescindibles para el mismo. Esto trae en ocasiones consecuencias, no sólo en la esfera médica sino también en lo social. El daño puede ser notable, de ahí la importancia de una adecuada formación científica y social en el tema. El desconocimiento de ambas partes puede llevar a trastornos orgánicos con aumento en la infertilidad masculina y femenina, morbimortalidad perinatal, displasias en el tracto genital, inmunodeficiencias e inclusive la muerte.

Con la aparición del virus VIH, se han modificado las presentaciones de las formas clínicas y el tratamiento clásico de las ETS y siempre se debe sospechar la posible infección conjunta. En cada consulta además de los aspectos diagnósticos y terapéuticos se debe incluir el **mensaje preventivo** aconsejando al respecto que este es el único método reconocido para disminuir la diseminación de la enfermedad .

La sífilis es una enfermedad infectocontagiosa, de origen bacteriano, que se transmite en el 90 % por **vía sexual**, puede ser también por **contagio indirecto** como en las transfusiones, **raramente en forma accidental** (manejo de material contaminado) y la más preocupante es la transmisión **por vía vertical: de madre embarazada a su hijo, a través de la vía trasplacentaria**. Se estima que más del 50% de los niños nacidos de madres con sífilis primaria o secundaria son prematuros, mortinatos o mueren dentro del periodo neonatal, con el agravante que los que nacen con la enfermedad congénita pueden no manifestarla durante años.

Esto pone al descubierto la terrible deficiencia en los programas de salud, pues la sífilis congénita es la inoperancia de todo el sistema.

II. Etiología: *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*

Se trata de una espiroqueta muy fina (0.18 μ) y larga (6 a 20 μ) y es por ello que se requiere observarla mediante microscopía de fondo oscuro o, en su defecto, con contraste de fases. La visualización mediante coloración de Gram o similar es pobre salvo que se recurra a los métodos de impregnación argéntica, muy útiles en los estudios histológicos. En los exámenes en fresco manifiestan una rápida rotación sobre su eje debido a los flagelos que corren a lo largo del cuerpo dentro del espacio periplásmico, y un movimiento de flexión, bastante típico.

La observación mediante fondo oscuro de espiroquetas con las características mencionadas en el estudio microscópico, tanto de las lesiones primarias como secundarias en las que suele existir un gran número de microorganismos, es todavía considerado el único método definitivo para el diagnóstico .

III. Clínica:

1- Período de incubación: **7 a 90 días, promedio de 14 a 21 días.**

2- Estadios:

A- Precoz	A₁ Primario
	A₂ Secundario
B- Tardío	B₁ Serológico
	B₂ Viscerolues

A. Período precoz o temprano:

Características epidemiológicas:

- Infectocontagioso
- Lesiones habitadas por treponemas
- Curación clínica “ad integrum”, con tratamiento adecuado.

A1. Periodo primario

Lesión erosiva o úlcera, en la zona del contagio, no dolorosa, de bordes netos, fondo limpio, con un halo eritematoso a su alrededor, generalmente de forma redondeada, dura al tacto, de ahí el nombre de “chancro duro”, ésta descripción característica es actualmente poco frecuente, son más comunes las formas atípicas, caracterizadas por tener un fondo sucio, ser dolorosas por una sobreinfección agregada y en ocasiones se observan más de una lesión.

Se acompaña de adenopatía regional no inflamatoria, en la región inguinal superficial cuando la lesión se encuentra en zona de labios, introito, margen de ano, glande y prepucio.

Los chancros pueden estar ocultos, si se localizan en cara interna de labios mayores y menores, pared de vagina o en cara interna de la margen anal o que no se desarrollen como sucede habitualmente por la ingesta de drogas treponemicidas, provocando la decapitación de la lesión primaria, pasando de esta forma a estados más avanzados.

Luego de un tiempo variable que oscila aproximadamente entre los tres y seis meses, aparecen lesiones en la piel, mucosas y faneras, etapa donde es necesario realizar diagnósticos diferenciales con diversas enfermedades dermatológicas.

Otros síntomas referidos por la enferma pueden ser cefalea, fiebre, dolores articulares, palpación de adenopatías generalizadas no inflamatorias múltiples.

A2. Periodo secundario

<i>Lesiones no dermatológicas</i>	Cefalea Poliadenopatía generalizada Dolores Articulares
<i>Lesiones dermatológicas</i>	Mácula Roseola
	Pápula Pápulo escamosa Pápulo costrosa Pápulo erosiva Nigricantes ó pigmentadas Pápulo hipertróficas. Condilomas planos
	Ampollas Seudo pénfigo del recién nacido
	Lesiones en faneras Alopecía en abras Alopecía en cola de cejas
	Lesiones en mucosas Boca, ano y genitales Eritemato erosiva, opalinas, hipertróficas, vegetantes.

La roseola sifilítica, es un exantema de tipo morbiliforme, que aparece en tronco, asintomática, respeta cara, y miembros. No puede verse a menos que se tenga una buena fuente de luz, puede confundirse con reacciones alérgicas, por drogas o alimentos, infecciones virales, entre otras

Luego esta máculas, comienzan a transformarse en pápulas remedando distintas enfermedades dermatológicas, no olvidemos que a la sífilis se la llama “**la gran simuladora**”.

Las lesiones papulosas aparecen en miembros superiores e inferiores, pueden observarse también en plantas y palmas en forma de papulas eritematoerosivas, con una descamación central. Recordemos que todas las lesiones son de característica asintomática, en cuadros floridos pueden observarse múltiples lesiones, que en ocasiones solo veremos una sola de todas ellas, y que desaparecen espontáneamente con o sin tratamiento.

La posición ginecológica es casi de privilegio en este tipo de consulta, pues en forma completa tenemos un panorama de la piel y de la región anogenital.

Los pacientes pueden manifestar pérdida de pelo de tipo difuso, con predominio de la región témporo-occipital, aunque todo el cuero cabelludo puede estar afectado, la cola de las cejas y las pestañas presentan pérdidas. Estos trastornos revierten con o sin tratamiento.

Las micropoliadenopatías son indoloras, se las palpa en la zona inguinal, suboccipital y epitrocleares y no

son inflamatorias, características que hay que buscar en el diagnóstico del secundarismo sífilítico. Los pacientes refieren en ocasiones, cefaleas, dolores articulares de forma difusa, al igual que pequeñas hipertermias. Toda la amplia variedad de manifestaciones clínicas pueden aparecer al mismo tiempo, esto facilita el diagnóstico clínico, pero lo más frecuente es que en la mayoría de los casos la regla es la pobreza en las manifestaciones clínicas, por eso **a la sífilis para diagnosticarla hay que pensar en ella.** Hasta aquí el tratamiento adecuado posibilita una curación "ad integrum", bacteriológica, clínica e inmunológica, cosa que no sucede en periodos más avanzados.

B. Período tardío:

Características epidemiológicas

- No infectante
- Silenciosa, en la serológica
- Destructiva, en la viscerolúes
- No dolorosa

Comprende dos formas definidas de diagnóstico:

B1- Serológica:

Sólo se diagnostica por pruebas de laboratorio en sangre.

Esta etapa es actualmente la más frecuente de todas las descriptas, posiblemente de más difícil manejo clínico y de interpretación serológica, porque dependemos de un informe de laboratorio.

Es aconsejable relacionarse con un laboratorio confiable y no cambiar el mismo en los controles posteriores al tratamiento, pues el cambio puede traer aparejado resultados que son problemáticos en la interpretación final, con los consiguientes trastornos de tipo social.

B2- Viscerolúes:

Puede afectar cualquier órgano, siendo sintomático según el grado de compromiso de estos. Las alteraciones más frecuentes son:

- *cutáneo- mucosa: aparición de gomas y tubérculos.
- *neurológicas: meningitis sífilítica, parálisis general progresiva
- * cardiovasculares: aneurisma aórtico, dilatación cardíaca
- * osteoarticulares: artropatía deformante
- * digestivas, etc.

Las **lesiones cutáneo- mucosas**, están representadas por tubérculos que son lesiones sólidas, tendientes a la ulceración o a la esclerosis. La curación deja cicatriz de forma atrófica ó pigmentada.

Los **gomas**, que son nódulos que se reblanecen y ulceran, eliminando su contenido y reparando con una cicatriz y tiene la característica de ser única. Esta lesión no solamente la encontramos en piel, sino que puede asentar en cualquier órgano, con la sintomatología correspondiente.

La **neurosífilis** es provocada por una reacción inmunológica de *Treponema pallidum* sobre el SNC, puede o no tener los síntomas característicos, actualmente estos episodios son tan frecuentes como veremos más adelante.

Recordemos que las lesiones de este período, no están habitadas, es decir no encontramos al treponema en ellas, los diagnósticos son serológicos, clínicos y por anatomía patológica, debiendo en ocasiones solicitar la interconsulta con el especialista del órgano afectado.

IV. Diagnóstico

a- Clínica (**ya descripto anteriormente**)

b- Laboratorio:

1- Campo oscuro (CO)

En la etapa precoz (primaria y secundaria), es la búsqueda del treponema por el raspado de las lesiones abiertas, la que debe estar limpia, sin cremas ó pomadas, evitando la ingesta de antibióticos por vía general.

2- Reacciones no treponémicas (inespecíficas)

- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) cuantitativa.
- RPR (Rapid Plasma Reagin)

3- Reacciones treponémicas: (específicas)

- FTA Abs. (Fluorescente Treponema Absorbido)
- TPHA (*Treponema pallidum* Hemoaglutinación)
- IgM sifilítica
- "Western Blot" anticuerpos sifilíticos
- PCR (Reacción de la polimerasa en Cadena)

Falsas reactivas de VDRL cuantitativas

Embarazo.
Edad avanzada
Enfermedades autoinmunes
Drogadicción
Enfermedades virales
Disproteinemias

Falsas no reactivas de VDRL cuantitativa

Las reacciones no treponémicas, con suero sin diluir y de alto título de anticuerpos cardiolipínicos, pueden dar como resultado de NO reactivo, por un "fenómeno de prozona", (exceso de anticuerpos frente a cantidad fija de antígeno)

Este fenómeno se observa en el período temprano de un secundarismo. En estos casos se informa la presunción al laboratorio, solicitando la VDRL diluida en 1/10 y cuantificar en caso de reactividad.

Para mayor información sobre el diagnóstico serológico recomendados remitirse al apéndice.

V. Evolución de la sífilis:

En el diagnóstico de sífilis es importante tener presente que todas las manifestaciones clínicas del período precoz, involucionan con o sin tratamiento, que varios tipos de lesiones pueden aparecer simultáneamente. Sin embargo la presentación clínica más frecuente es paucisintomática. Cuando el tratamiento no es el adecuado o es insuficiente, evoluciona a estadios avanzados de la etapa tardía.

- **Si el tratamiento es instituido en forma precoz la curación es completa y la serología no treponémica se negativiza rápidamente, las reacciones treponémicas se negativizan unos 6 a 8 meses después del tratamiento.**
- **En las formas tardías, el tratamiento detiene el daño orgánico, no mejorando la destrucción padecida por el paciente.** La serología permanece reactiva muchos años, motivo por el que no se debe insistir en tratamientos "de refuerzo" para la negativización serológica, pues esta no se consigue.

VI. Sífilis y SIDA

Desde la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana se ha observado un cambio en la epidemiología de la sífilis en estos pacientes, que determinó ciertas dificultades sobre todo en el área de su terapéutica. Si bien no se conocen resistencias del TP a la penicilina, se han reportado fracasos terapéuticos. Esta población se caracteriza por presentar una evolución más rápida de sus estadios clínicos. Así, por ejemplo la neurolúes que en la sífilis de descripción clásica podía hacer su aparición 10 a 15 años posteriores a la primoinfección, en los pacientes con infección VIH concomitante, se puede desarrollar el mismo cuadro a los 6 meses y las lesiones destructivas aparecer en tiempos más breves.

Por lo tanto el paciente portador, o con SIDA, tiene que ser tenido en cuenta cuando se realice el diagnóstico y cuando se le administre el tratamiento.

Es aconsejable realizar una punción lumbar, para descartar afectación del SNC. Según esté o no afectado será el esquema terapéutico y el seguimiento del enfermo.

El compromiso del SNC se evalúa mediante las reacciones de VDRL cuantitativas en LCR, en ocasiones se deberá solicitar la FTA -Abs para confirmar diagnóstico, dado que la misma no presenta falsos reactivos.

Los pacientes VIH infectados pueden desarrollar respuestas serológicas aberrantes, pudiendo presentarse reacciones falsas positivas o en aumento a pesar de un tratamiento correcto particularmente durante las fases tempranas de enfermedad por VIH.

La idoneidad del tratamiento en estas pacientes no se puede estimar por la reducción de los títulos de VDRL, ya que pueden disminuir en ausencia de tratamiento.

VII. Tratamiento :

No hay resistencia a la **penicilina** por parte del treponema, siendo esta la **droga de elección**, las dosis y formas están de acuerdo al estado, período o asociaciones que tiene el enfermo, en el momento de la terapia.

Esquema clásico:

- Penicilina benzatínica 2.400.000 U , 1 aplicación semanal IM. 2 a 4 dosis

En la etapa tardía, la dosis es mayor:

- Penicilina benzatínica 2.400.000 U, 4 a 6 dosis, interconsulta con el especialista en caso de diagnóstico de un órgano afectado.

Sífilis e infección por VIH, sin alteración del LCR

- Penicilina benzatínica 2.400.000 U, 1 aplicación semanal IM, 6 dosis

Con alteración del LCR

La Penicilina Benzatínica no debe ser utilizada en estos casos, ya que rara vez alcanza niveles detectables en LCR

- Penicilina G Sódica 20 a 24.000.000 u / día / vía EV / 14 días. ó
- Ceftriaxona 1 gr. IM/día 14 días.

Alergia a la penicilina :

Si la paciente es fehacientemente alérgica, se prescribe:

- Tetraciclinas 500 mg VO cada 6 hs. durante 21 días ó
- Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs. durante 15 a 21 días
- Eritromicina 500 mg VO c/ 6 hs. durante 21 días. **Si esta droga se utiliza durante el embarazo, al RN se deberá considerar como hijo de madre no tratada**, es de importancia destacar que también se han descrito fallos terapéuticos en el tratamiento con esta antimicrobiano en el resto de los pacientes.

Seguimiento:

- Búsqueda de contactos sexuales
- Estudio y tratamiento de los contactos sexuales
- Exámenes periódicos serológicos, la VDRL es la reacción de elección en esta etapa.
- Consejería

En el seguimiento se deberá de tener en cuenta:

*En la sífilis precoz las lesiones desaparecen y hay restitución ad integrum.

*En las etapas tardías se detiene el curso destructivo y en el caso de daño orgánico, el seguimiento del paciente tratado se deberá de realizar por medio de la serología, siendo la VDRL cuantitativa, el método de elección.

* Se deberá solicitar VDRL cada 3 meses, en el primer año y cada 4 meses en el segundo.

A menos que se produzca un nuevo contagio, la titulación de la reacción irá en descenso.

Se estima que entre los 3 y 6 meses se produce un descenso de 4 títulos y puede llegar a ser no reactiva o fijarse en títulos bajos de 2 o 4 dils. El retratamiento debe efectuarse solo en los casos que se constate un aumento de 4 dils en las pruebas no treponémicas.

*Paciente con neurolúes:

Se aconseja estudiar el LCR cada 6 meses, durante los 2 años posteriores al tratamiento dado que se han reportado fracasos terapéuticos, debido a fallas en la administración, dosis insuficientes o a la ausencia de tratamiento de los contacto sexuales, que determina posteriores reinfecciones.

VIII. Sífilis y embarazo

El fracaso en el sistema de salud, se pone al desnudo cuando aparece un caso de sífilis congénita, debido al diagnóstico erróneo, fallas en la medicación, falta de supervisión ó la ausencia en la notificación de los contactos sexuales de la paciente.

Cualquiera de estos parámetros puede ser evitado con el simple hecho de pensar en la probable infección, realizando los exámenes de rutina en cada embarazada.

a. Clínica:

Se consideraba clásicamente que el *Treponema pallidum*, atravesaba las vellosidades coriónicas a partir del 5° mes de embarazo, debido en parte al adelgazamiento de la capa de Langhans, permitiendo el contacto entre los lagos venosos de la madre y los capilares fetales, Existen trastornos circulatorios que permiten que el feto se infecte en etapas tempranas del embarazo, es decir **no hay barrera placentaria que impida la probable contaminación fetal antes de las 20 semanas.**

Hay formas más nocivas en el contagio las que se dan en los primeros momentos de la gestación y al final de la misma. Una primoinfección en estos períodos puede provocar una bacteriemia con la consecuente muerte fetal, el diagnóstico precoz es la única manera de evitar el problema.

La presentación del período precoz no difiere del ya descrito. En caso de efectuarse precozmente el diagnóstico, **un correcto tratamiento, resuelve el caso sin inconvenientes.**

En ocasiones la enfermedad se diagnostica por un **aborto espontáneo.**

Se recomienda tratar a todos los recién nacidos de madres no tratadas ó inadecuadamente tratadas, aún en los asintomáticos, los que deben ser notificados como casos de sífilis congénita.

La sífilis en el embarazo es particularmente grave para el feto cuando la infección es cercana al alumbramiento.

Debido al pasaje de anticuerpos maternos hacia el hijo, se podrá detectar serología del tipo no treponémico reactiva en el RN.

En el recién nacido no infectado, éstas se negativizarán a partir de los tres meses de vida.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante serología específica **TPHA IgM, su positividad confirma diagnóstico de sífilis congénita aún sin síntomas clínicos.**

b. Tratamiento

Hasta el 8° mes se trata igual que los esquemas anteriores, a partir de esa fecha se seguirá el siguiente plan:

- **Penicilina G Sódica 1.500.000 U EV / 4 hs, durante 5 días, se completa con un tratamiento clásico si la paciente no comenzó con el trabajo de parto**

Infección por VIH y sífilis:

- **Se procede de la misma forma que la descrita anteriormente.**
- **Todos los RN de madres HIV positivas coinfectadas con TP durante el embarazo deben someterse a examen completo para descartar sífilis congénita. Si por cualquier motivo no se puede realizar un estricto seguimiento de los neonatos asintomáticos hijos de madres coinfectadas VIH/TP, estos deben recibir un tratamiento de 10-14 días de penicilina, en lugar de una única dosis de penicilina benzatínica.**

Alergia a penicilina:

Si la paciente es alérgica a la penicilina, se recomienda internarla para un tratamiento de desensibilización, este se efectúa con penicilina en dosis crecientes, de esta forma estaría recibiendo el antibiótico adecuado.

En aquellos casos que esto no se pueda realizar este procedimiento, el esquema es:

- **Eritromicina 500 mg / 6 hs. por 21 días.**

Se vigilará tanto la madre como al recién nacido, pues se reportan fracasos con este antibiótico.

Los seguimientos serológicos son idénticos a los ya descritos.

IX. Bibliografía Sugerida

- 1- CDC. Technical guidance on HIV counseling. 1993.
- 2- CDC. 1993, Sexually Transmitted Diseases, Treatment Guidelines.
- 3- Enfermedades Transmisibles Sexualmente, Barrera A., Casco R., Flichman J., Seefeld L. en Orientación Dermatológica en Medicina Interna. Woscoff, Cabrera, Kaminsky. Lopez Editores. año 1995, pag. 126 - 143.
- 4- Atención a los pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual. OMS. Ginebra 1991.
- 5- Lucha contra las Enfermedades de Transmisión Sexual. OMS. 1985.
- 6- Enfermedades de Transmisión Sexual. Anthony Wisdom. 66-113, 1992.
- 7- CDC. 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. MMWR1998;47 (No RR-1) 31-49

CAPITULO 17

ROL DE *Mycoplasma spp* y *Ureaplasma urealyticum* EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO GENITAL

Alicia Farinati

I. Introducción

Ya hemos mencionado a estos microorganismos como **co-patógenos** de cervicovaginitis y/o vaginosis. Sin embargo, su participación principal en la patología ginecológica es la de producir complicaciones severas en el tracto genital superior, a punto de partida cervical (EIP, endometritis, infertilidad por infección del huevo o anomalías cromosómicas, endometritis pos-parto o pos-cesárea). Se admite que, desde su colonización cervical, puede ser transportado por los espermatozoides y llega hasta las trompas donde coloniza, ya sea sobre tejido sano o previamente lesionado por otro patógeno (*Neisseria, gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, etc*).

Los micoplasmas son los organismos más pequeños capaces de autorreproducirse. Son procariontes, miembros de la clase *Mollicutes* (del latín “piel blanda”) y caracterizados por carecer de pared celular. Suelen ser pleomórficos y muchas especies requieren esteroides y ácidos grasos para su desarrollo.

Si bien la mayoría pueden reproducirse en medios artificiales, tienen un óptimo desarrollo en cultivos de tejidos. Desde el punto de vista patológico se consideran tres las especies importantes para el hombre: *M.pneumoniae*, principalmente patógeno del tracto respiratorio, *M.hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, primariamente patógenos del tracto genital.

En la familia *Mycoplasmataceae*, todos los miembros requieren esteroides que, generalmente, es suplido por el suero de caballo que se agrega a los medios. Tiene dos géneros:

1. *Mycoplasma*: que utiliza arginina y/o glucosa
2. *Ureaplasma*: que utiliza urea

De los que nos interesan en patología genital debemos mencionar, entre los primeros, a *M.hominis*, *M.fermentans* y más recientemente descrito a *M.genitalium*. Actualmente hay que agregar a estas especies las que tienen algún tipo de relación con el SIDA, como lo son además de las mencionadas, *Mycoplasma pirum* y *Mycoplasma penetrans* a los cuales luego nos referiremos.

Los miembros del género *Ureaplasma* son conocidos como “cepas T” de “tiny”: pequeño), debido al pequeño tamaño de su colonia en medio sólido.

Las **colonias no son visibles al ojo desnudo** y se **requiere observación microscópica de las mismas** (15-30 µm). *M.hominis* tiene tendencia a penetrar en el agar dando el aspecto de “huevo frito” y su colonia mide aproximadamente 200 a 300 µm. Se reproducen por división binaria y elongación dando lugar a filamentos que luego se fragmentan en cuerpos cocoides. Actualmente se consideran dos especies de *Ureaplasma*:

- a) *Ureaplasma urealyticum*. Serovares 2-4-5-7-8-9-10-11-12 y 13 (Biovas 1)
- b) *Ureaplasma parvum*. Serovares 1-3-6-4 (Biovas 2)

M.genitalium es una especie descrita por Rully y cols y se caracteriza por tener una estructura terminal que le confiere la habilidad de adherirse a las células u eritrocitos. Dando lugar a un importante daño celular en las células de cultivo en las que es posible observar una **intensa vacuolización**.

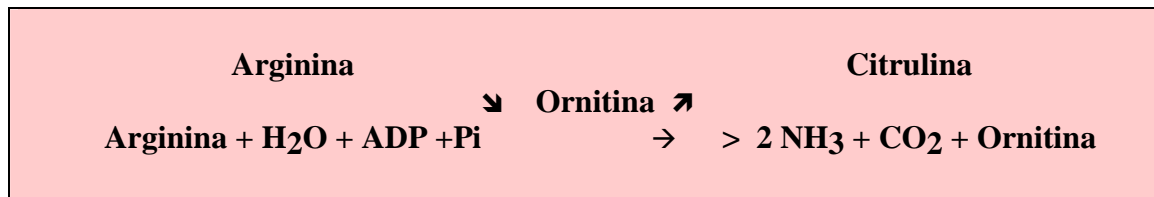
La recuperación de este microorganismos del tracto genital humano no es prueba de que este represente el habitat primario del microorganismo.

Fue aislado a partir de uretritis no gonocócica, pero actualmente, en un estudio sobre 513 muestras clínicas de 424 pacientes, tanto del sexo masculino como femenino, no se recuperó esta especie que quizás se pueda relacionar con *M.pneumoniae*, ni tampoco se encontraron evidencias serológicas de la participación de esta especie en la enfermedad inflamatoria pélvica.

Como ocurre en el caso de *Gardnerella vaginalis*, también es difícil atribuirles rol etiológico en las infecciones genitales bajas porque integran la flora normal.

Nosotros hemos recuperado a *U.urealyticum* del endocervix de mujeres voluntarias asintomáticas en el 17,3% de los casos como **flora permanente** (se aisló durante todo el ciclo menstrual) y en el 42,3% como **flora esporádica** (se aisló en uno de los cuatro exámenes efectuados durante el ciclo). Smayevsky y cols. recuperan *M.hominis* en el 61% y 12%, respectivamente.

Su carácter de co-patógeno puede ser entendido a partir de ciertas vías metabólicas que posee. Por ejemplo, *M.hominis* tienen un sistema arginina dehidrolasa que convierte la arginina en ornitina con la producción de NH_3 , que contribuye a la elevación del pH vaginal.



La ornitina se convierte en sustrato de algunas especies anaerobias que la transforman en putrescina (diamina), que libera y produce fetidez, contribuyendo al olor tan particular que tiene la secreción de las mujeres con vaginosis. El rol de *M.hominis* en las infecciones bajas del tracto genital permanece incierto. Es notable, como fue señalado, que este microorganismo aparece en más del 60% de las mujeres con vaginosis bacteriana; también se asocia en el 77% de las tricomoniasis y sólo en el 3% de las mujeres con descargas vaginales de otra etiología. Las complicaciones que originan suelen estar asociadas al tracto genital como fiebre intraparto, fiebre pos-parto y sepsis neonatal. Sin embargo, han sido recuperados a partir de infecciones muy variadas y, generalmente importantes.

Cabe destacar la acción de la **ureasa** que mediante el NH_4 liberado produce **citonecrosis**, la **IgA proteasa** que destruye la IgA de clase 1 de la mucosa, favoreciendo la adherencia y posterior acción patógena y la **actividad de las fosfolipasas A y C**. Estas últimas pueden producir, en la mujer embarazada, la degradación de fosfolípidos de las membranas fetales, iniciando un trabajo de parto prematuro por liberación de ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas.

Los estudios que evidencian la importancia de los micoplasmas, especialmente *U.urealyticum* en la patología infecciosa de la reproducción humana, serán discutidos en el capítulo correspondiente.

Por todo lo enunciado, vemos que su participación etiológica en infecciones del tracto genital inferior (vaginitis, cervicitis) es controvertida, pero, sin embargo, **debe tenerse en cuenta el tratamiento en los casos con recuperación positiva, cuando:**

1. la pareja tenga **uretritis comprobada** por *U.urealyticum* (sea o no sintomática)
2. es **sintomática** y se se aisle *U.urealyticum* como único responsable probable de la cervicitis.
3. tenga **respuesta inflamatoria cervical positiva** sin otra causa que la justifique (especialmente *Chlamydia trachomatis*)
4. tenga antecedentes de **abortos espontáneos, nacimiento de niños de bajo peso o con síndrome de "distress" respiratorio** (en estos casos la respuesta inflamatoria no se tiene en cuenta)
5. sea sintomática, tenga leucocituria y se recupere *U.urealyticum* de uretra como único responsable de un SUF (síndrome uretral femenino) (ver el capítulo sobre Infecciones Urinarias)
6. sea portadora del VIH (en estos casos la respuesta inflamatoria no debería tenerse en cuenta).

II. Infecciones producidas por *Ureaplasma urealyticum* en el tracto genitourinario de la mujer:

a- Enfermedad inflamatoria pelviana: Ha sido recuperado de las trompas en casos de enfermedad inflamatoria pelviana, pero generalmente asociado a otros patógenos. Sin embargo, su capacidad urealítica con la consiguiente liberación de NH_4^+ , puede inducir citonecrosis y destrucción ciliar, dificultando así la movilización ovular y/o del espermatozoide. Por otra parte, ha sido bien documentada la capacidad de ascenso de los micoplasmas adheridos a los espermatozoides. Esto permitiría que los mismos alcancen el tracto genital superior a partir del tracto cervicovaginal colonizado, con cierta facilidad y puedan actuar como agentes primarios, secundarios a una infección previa o concomitantes con otros microorganismos. Recordemos que *U.urealyticum* se recupera del cervix en el 17-20% de las mujeres en edad reproductiva durante todo el ciclo y en un 42% en forma esporádica.

b- Corioamnionitis: Se ha encontrado en el líquido amniótico de pacientes con corioamnionitis sintomáticas y también a partir de las llamadas silentes. Actualmente se ha demostrado una asociación significativa entre su presencia y la histopatología, como también con la elevación del contenido de interleuquinas (IL-6) en el líquido amniótico.

c- Aborto espontáneo: no se conoce exactamente la fisiopatogenia del aborto producido por los micoplasmas en general pero particularmente por *U.urealyticum*. Es posible que se deba a alteraciones de

los cromosomas en los primeros estadios del desarrollo. El hecho concreto que se han comprobado

lesiones importantes en placenta, cordón umbilical, etc. de fetos abortados y recuperación positiva de *U.urealyticum*. Las lesiones cromosómicas se han detectado “in vitro” pero habría que efectuar mas estudios para aseverar su participación etiológica en esta entidad.

d- Fiebre pos parto: Es una característica atribuida más a *M.hominis* pero sin embargo también *U.urealyticum* ha sido involucrado en el 20 % de los cuadros de fiebre pos parto y en el 5% de ellos se lo ha recuperado a partir de hemocultivos.

e- Endometritis: tanto en las que se producen post parto o post cesárea *U.urealyticum* y *M.hominis* se han podido recuperar a partir de material endometrial obtenido con cateter de triple luz que evita la contaminación cervicovaginal.

f- Rotura prematura de membranas , parto prematuro y nacimiento de niños de bajo peso: Todos estos problemas podrían estar asociados a la colonización del tracto genital inferior de la mujer durante el embarazo. Sin embargo no todas las mujeres colonizadas experimentan alguno de estos problemas. De allí que sea dificultoso decidir un tratamiento en mujeres embarazadas portadoras de estos microorganismos. Insistimos que el tratamiento debería efectuarse cuando, en una mujer embarazada y colonizada, existe el antecedente de estas patologías o aborto espontáneo previo. El problema se plantearía en el primer embarazo, pero es mas prudente controlar a la paciente y efectuar tratamiento cuando exista algún signo que permita sospechar una evolución desfavorable.

g- Síndrome disúrico: El síndrome de disuria frecuencia puede ser producido por *U.urealyticum* y otros microorganismos no tradicionales en IU. Se caracteriza por la presencia de un sedimento infeccioso y ausencia de desarrollo en medios convencionales utilizados para el estudio de la IU (ver el capítulo de correspondiente).

h- Litiasis: Ha sido implicado en la génesis de cálculos de estruvita como cualquier microorganismo productor de ureasa. Se ha recuperado del núcleo de cálculos y a partir de la orina post litotricia en pacientes sometidos a esta intervención.

i- Infecciones perinatales :

Bajo peso: Nosotros hemos comprobado diferencia de 500 g entre los niños colonizados y no colonizados cuando se trataba de niños con un peso inferior a 1500 g y de casi 300 g cuando tenían 1500 g o mas de peso al nacer. Posiblemente esta diferencia pueda atribuirse a perturbaciones metabólicas que dificultan el desarrollo habitual.

Displasia broncopulmonar (DBP): Generalmente se ha asociado la displasia broncopulmonar a problemas secundarios ocasionados por la ventilación mecánica y suplementación de oxígeno. Pero posiblemente la presencia de un cuadro inflamatorio anterior desempeñe el factor primario. Watterberg y cols demuestran que en casos de corioamnionitis se incrementa la respuesta inflamatoria en el pulmón y que luego se produce el desarrollo de la DBP y patología crónica. Nosotros no encontramos diferencia significativa entre los niños colonizados y no colonizados con respecto al síndrome de “distress respiratorio”.

III. Cuadro 1- Propuesta para el estudio de micoplasmas genitales y *U.urealyticum*

<i>Mycoplasma spp</i>	
Localización preferencial: endocervix	
Toma de muestras: Endocervical	
Examen bacterioscópico	Examen por cultivo
En fresco: coloraciones, no tienen valor predictivo	IMPRESINDIBLE
Coloraciones:	Medios selectivos: con urea y arginina (U9)
Naranja de acridina: sólo sirve para detectar micoplasmas en hemocultivos	Sólidos: diferenciales A7, A7B
	Estimación UFC/mL: puede ser necesario
	Identificación bioquímica: pueden ser presumiblemente reportados en base a la morfología de las colonias. Si no se efectúan pruebas diferenciales, las colonias grande (150 µm) deben denominarse <i>Mycoplasma spp</i> .

IV. Tratamiento

Los antimicrobianos útiles para el tratamiento de *Mycoplasma* spp y *U.urealyticum* son básicamente similares a los que se utilizan en el tratamiento de *Chlamydia*.

	<i>U. urealyticum</i>
Tetraciclinas:	Tetraciclina base: 500 mg c/6 hs, no menos de 7 días (generalmente hasta 14d)
Macrólidos	Doxiciclina: 100 mg c/12 hs, 7-10 días
	Minociclina: 100 mg c/12 hs, 7-10 días
	Eritromicina: 500 mg c/6hs , 7-10 días (generalmente hasta 14 d) y Roxitromicina *: 150mg c/12 hs , 7-14 días
Azálidos	Azitromicina: 1g cada /7 días (2 dosis) ¿? o 1g el 1er día y 500mg por día durante dos días mas (tratamiento total 2g)
Fluorquinolonas**	Ciprofloxacina: 500 mg c/12 hs 7-10 día
	Ofloxacina: 400 mg c/12 hs 7-10 días

* Otros nuevos macrólidos: hay experiencias en infecciones respiratorias pero no suficientes en el tracto genital

** Las nuevas moléculas no están suficientemente probadas en estas patologías

Mycoplasma hominis

Los esquemas son similares con la excepción de los macrólidos que no son suficientemente activos, salvo el azálido azitromicina. La clindamicina (sistémica) ocupa para este microorganismo el lugar de los macrólidos

En cuanto a los micoplasmas y su participación en el SIDA, podemos decir que:

* **Pueden actuar como cofactores**

* **Algunos tienen capacidad de invadir las células**

* **La seroprevalencia de Ac IgG es mas elevada entre los pacientes VIH +**

V. Bibliografía Sugerida

- 1-Klieneberger E: Further studies on *Streptobacillus moniliformis* and its symbiont. J. Pathol. Bacteriol . 42:587-598, 1936
- 2-Dienes L.: "L" organism of Klieneberger and *Streptobacillus moniliformis*. J.Infect.Dis 65:24-42, 1939
- 3-Shepard MC: The recovery of pleuropneumoniae-like organisms from Negro men with and without nongonococcal urethritis. Am.J.Syph. Gonor.Vener. Dis 38:113-124, 1954
- 4-Shepard, MC, Lunceford CD , Ford DK , Purcell RH, Taylor Robinson D, Razin S y Black FT. *Ureaplasma urealyticum* gen . nov., sp. nov: proposed nomenclature for the human T (T-strain) mycoplasma .Int. J. Syst. Bacteriol. 24: 160-171, 1974.
- 5-Furness,G: T-mycoplasmas.Factors affecting their growth, colonial morphology, and assay on agar . J.Infect.Dis . 128:703-709, 1973
- 6-Taylor–Robinson, D y RN Gourlay The Mycoplasmas. Genus II. *Ureaplasma*, p.770-775 en N.R.Krieg y J.G Holt (ed), Manual of Systematic Bacteriology, vol. 1. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984
- 7-Tully J.G y Taylor-Robinson D.: Taxonomy and host distribution of the ureaplasmas. Pediatr. Infect. Dis . 5 (Supl.): 292-295, 1986
- 8-Abele-Horn,M ., Wolff C., Dressel P., Zimmermann A. IOM Letters Int.Congress of the Int.Org.for Mycoplasmaology , 4:301 ,1996.
- 9-Andrews WW , Hauth JC, Goldemberg RL , Gomez R, Romero R, Cassell GH, :Amniotic fluid interleukin –6 : correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. Am J Obstet Ginecol 173: 606-612, 1995
- 10-Alfa MJ , Embree JE , Degagne P, Olson N, Lertzman J, Macdonald KS , Macdonald NT, Hall PF. Transmission of *Ureaplasma urealyticum* from mothers to full and preterm infants. Pediatr Infect Dis J 14: 341-345, 1995
- 11-Foulon W, Van –Liedekerke D, Demanet C, Decatte L , Dewaele M , Naessens A. Markers of infection and their relationship to preterm delivery. Am J Perinatol 12: 208-211 1995.
- 12-Horowitz S, Mazor M , Romero R, Horowitz J, Glezerman M. Infection of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* in the midtrimester of pregnancy. J Reprod Med 40: 375-379, 1995
- 13-Harrison R , Phil D. Cervical colonization with *Ureaplasma urealyticum* and pregnancy outcome: Prospective studies . Ped Inct Dis 5: S266-S269, 1986
- 14-Eschembach D. *Ureaplasma urealyticum* as a cause of postpartum fever Ped Infect Dis 5:S258-S261, 1986

15-Gwendolyn L G , Garland S, Fairley K, McDowal R. Bacteriuria due to ureaplasma and other fastidious organisms during pregnancy: Prevalence and significance. *Ped Inf Dis* 5:S239-S243. 1986.

16-Kundsin RB , Delollis RD , Poulin SA . *Ureaplasma urealyticum* : hazard to mother and child .En 37th ICAAC (Abst), Toronto, Canada,1997



RENOIR, Amamantando

CAPITULO 18

INFECCION GENITAL POR HPV ONCOGENESIS

Eduardo Sadier

I. Un poco de Historia.

Ya en la Grecia antigua se suponía que el cancer cervical era una enfermedad de transmisión sexual. Los epidemiólogos del Siglo XIX observaron que esta enfermedad se presentaba rara vez en las monjas, mientras que era común en prostitutas. Y en el Siglo XX datos estadísticos como la mayor frecuencia de carcinoma cervical en esposas de marineros y viajeros de comercio, o en segundas esposas de viudos de una mujer fallecida de cancer cervical, o en esposas de hombres con carcinoma de pene, continuaron aportando indicios sobre una etiología infecciosa, de tipo venéreo.

Por otra parte, en 1910 Rubin describe y designa con un nuevo nombre a la primer entidad preinvasiva: el Carcinoma in situ de cuello uterino. En 1928 dos investigadores inician por separado -e ignorando cada uno los trabajos del otro- la citología exfoliativa cervical: el rumano George Papanicolaou y el húngaro Aurel Babes. En 1949 Papanicolaou habla de células de núcleo atípico y citoplasma normal: discarióticas, propias de las displasias como lesiones previas al carcinoma in situ. Ese mismo año, Ayre notifica sobre sus observaciones de células con una gran vacuola en la que parece flotar el núcleo, a las que llama células "balonizadas". En 1956, Koss las define con exactitud, denominándolas "koilocitos".

Cuando en la década de 1970 Meisels determina que el koilocito, sistemáticamente presente en las displasias cervicales, es el efecto citopático del Virus del Papiloma Humano (HPV), la búsqueda del oscuro agente etiológico del cancer cervical experimenta un vuelco definitivo.

En 1969 el modelo de CIN (Neoplasia Intraepitelial Cervical) apunta en el sentido de una enfermedad continua que se inicia en las displasias leves y llega al Carcinoma in situ. Pero las limitaciones de este modelo como, asimismo, el desarrollo acelerado de técnicas de biología molecular aplicadas al estudio del virus HPV, confluyeron en el diseño del Sistema de Bethesda en 1988, el que, más allá de modificar nomenclaturas, introdujo la novedad de reformular los conceptos previos, definiendo un modelo binario basado en los dos grandes niveles de daño celular: el bajo y el alto grado. Esto se enlaza como veremos con la expresión de distintos oncogenes virales y celulares.

II. HPV: Estructura viral

El Virus del Papiloma Humano es un pequeño virus (menos de 8000 pares de bases) constituido por una doble hélice circular de ADN con una cápside proteica. Una de las cadenas es "muda", mientras que la otra presenta diversos segmentos que son leídos por la ARN polimerasa como secuencias lógicas que codifican proteínas. Estos segmentos se denominan ORF (Open Reading Frames o Ventanas Abiertas de Lectura) y constituyen oncogenes virales.

Son relativamente pocos para las funciones que cumplen: hay 7 ORF tempranos (E=Early), que actúan tempranamente en la vida viral; y 2 ORF tardíos (L=Late), que actúan en las últimas etapas de la síntesis viral. Además, el virus posee una zona extendida por fuera de las ORF, la RLC (Región Larga de Control) o URR (Upstream Regulatory Region)

Así pues, cada ORF codifica una proteína que será sintetizada por la célula infectada, proteínas que son requeridas por el virus para su replicación. En el siguiente cuadro resumimos las funciones conocidas de cada una de ellas:

Cuadro 1

REGION VIRAL	FUNCION
RLC	Regula ORF E y L. Contiene un promotor sensible a los estrógenos.
Región E1/E2	Regula la transcripción de L1/L2 Activa un enhancer (estimulador) de la RLC que reprime a E6/E7.
E4	Junto con E1 codifica una proteína que disrumpe el citoesqueleto facilitando la koilocitosis.
E5	Estimula la síntesis de ADN celular.
E6	Produce una fosfoproteína que bloquea la proteína P 53
E7	Produce una fosfoproteína que bloquea la proteína Rb
L1 /L2	Sintetizan las proteínas de la cápside viral. Modifican la inmunidad específica e inespecífica.

El virus penetra en las células planas: en cervix se supone que lo hace en la zona de transición entre el epitelio plano y el cilíndrico, donde llega fácilmente a las células parabasales; en otras localizaciones como la piel o la mucosa bucal o conjuntival, debe infectar las capas superficiales y, desde allí, propagarse a la profundidad. Estas moléculas de ADN circulares (condición episomal) entran al núcleo celular, utilizando a la célula como una fábrica de ácidos nucleicos y proteínas que llevarán a la producción de nuevas partículas virales completas.

Para esto necesita promover dos situaciones básicas: un estado metabólico que favorezca la síntesis de ADN (ORF E 5: estimulación de mitosis, lo que conduce a una hiperplasia de células parabasales), y un incremento de la maduración celular para que se sintetizen primero las proteínas virales mediadoras (ORF E1, E2, E4) y luego las proteínas de la cápside de las nuevas partículas virales (ORF L1 y L2). Esto último provoca en el epitelio cambios como **acantosis, paraqueratosis, queratosis, producción de gránulos de queratohialina**, etc., los que, junto con la **hiperplasia parabasal**, conforman el cuadro histológico previamente denominado **displasia leve** y, también, **displasia muy leve** (very slight dysplasia) o **epitelio anómalo no displásico**.

La fábrica celular gerenciada por el virus amplía el sector destinado a la producción de proteínas, con una demanda muy aumentada: el retículo endoplásmico donde asienta el ARN ribosomal se distiende favorecido por la disrupción del citoesqueleto (ORF E4), originando la famosa imagen del núcleo flotando en una laguna vacía (koilocitosis).

Esto refuerza la idea de que los agentes externos no deben controlar el aparato productivo pues - invariablemente- lo utilizarán en su propio beneficio.

A este punto llegan la mayoría de las infecciones virales, dando un epitelio engrosado con paraqueratina o queratina [leucoplasia], con elongación de las papilas estromales [mosaico o base], con leve a moderada cantidad de koilocitos, todo lo cual representa un satisfactorio estado de equilibrio entre la inmunidad del huésped y la replicación viral. La lesión final no suele exceder los 20-30 mm de extensión.

Pero algunas cepas virales pueden, sin duda con la complicidad de cofactores e inmunidad defectuosa, abandonar el estado episomal, abriendo su molécula de ADN e integrándose al ADN cromosomal.

La apertura de la molécula se realiza por la región de las ORF E1-E2, los que quedan desfuncionalizados. Una de las funciones de estas ORF era la represión de E6-E7, por lo que, ahora, estas ORF comienzan a expresarse.

La ORF E6 codifica la producción de una proteína que bloquea a la proteína P53 de la célula huésped: esta regula la duración de la fase G0 o de reposo intermitótico, posibilitando la reparación de eventuales daños del ADN ocurridos en el proceso de división. Su bloqueo conduce a una aceleración del ritmo de división celular con el agregado de no poder rectificar errores del ADN.

La ORF E7 codifica una proteína que bloquea a la proteína Rb (denominada así por haber sido estudiada inicialmente en los retinoblastomas), **que modula la apoptosis o muerte celular programada**, es decir, el número limitado de divisiones celulares que puede efectuar una línea celular. **De este modo,**

las células planas infectadas adquieren la capacidad de dividirse indefinidamente (inmortalización).

Estas células inmortalizadas se denominan transformadas e, histológicamente, integran un epitelio constituido por células poco maduras, con progresiva atipia nuclear y mitosis anómalas: las antiguas displasias medianas, severas y carcinomas in situ.

Es este el punto de inflexión del Sistema Binario de Bethesda: el **virus episomal** altera el epitelio promoviendo un proceso de hiperplasia y maduración aumentada (SIL de Bajo Grado); el **virus integrado** conduce a la aparición de células atípicas, transformadas (SIL de Alto Grado).

Debemos hacer notar que célula transformada no es sinónimo de neoplásica, pues la capacidad de quebrar la membrana basal e invadir el estroma se alcanza cuando se afectan otros oncogenes celulares como el Ras o el c-myc pero resulta indudable que al carcinoma invasor se llega a través de una serie sucesiva de eventos que provocan un efecto en cascada de expresión o represión de oncogenes.

III. Estudios moleculares de ADN viral.

La presencia de ADN viral se determina por medio de pruebas de hibridización: en todas ellas una molécula de ADN conocido (sonda o probe) se une a otra molécula de ADN a ser investigada (target o blanco). La sonda se marca con sustancias radioactivas o químicas, las que indicarán la presencia del complejo sonda/blanco. La sonda y el blanco se unen según la homología de sus bases por puentes de hidrógeno, los que deben soportar cambios físicos o químicos sin romperse. Esta situación de prueba se denomina astringencia: cuanto mayor la homología, mayor la astringencia que soportará el complejo sonda/blanco sin destruirse. Así se conoce la alta (o baja) homología de la unión, es decir la especificidad de la reacción.

Las pruebas de hibridización más habituales son las de filtro (Southern Blot, Dot Blot), la hibridización in situ, la amplificación por PCR y la captura híbrida:

a) Dot Blot (Mancha Puntual): Utiliza ADN extraído de tejidos fijados o congelados, hibridizado y autoradiografiado con P32. Es una prueba poco sensitiva y no diferencia cepas. Sirve para screening masivos y estudios retrospectivos.

b) Southern Blot (Mancha de Southern): desarrollada en 1975, se extrae el ADN y efectúa una corrida electroforética en gel de agarosa o poliacrilamida para separar los fragmentos de ADN; luego se transfiere este ADN a un filtro, se hibridiza y autoradiografía. Técnica muy sensitiva para detección y caracterización de cepas.

c) Hibridización in situ: Desarrollada en 1969. Detecta genomas virales específicos en preparados histológicos o citológicos. Utiliza sondas radioactivas o biotiniladas, mostrando las secuencias genómicas como granos oscuros (radioactivos) o precipitado coloreado (biotinilado) en las células. Esto último es utilizado para el estudio de HPV desde 1985.

d) Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR): En uso desde 1984. El material en estudio se pone en contacto con moléculas de ADN preparadas artificialmente que reproducen fragmentos virales (iniciadores o primers). Sometiendo el tejido a ciclos de alta y bajas temperaturas se provoca la replicación de los iniciadores por acción de una enzima termoestable, la Taq Polimerasa. En cada ciclo, las secuencias virales aumentan de modo exponencial (2^n [donde n = número de ciclos]), lo cual lleva a amplificaciones de más de un millón de veces.

Es esta la técnica ideal para detectar escasas partículas virales. En corte histológicos, la combinación PCR- Hibridización in situ permite demostrar células infectadas hasta un nivel de 1 virus por célula (el límite de la hibridización in situ sin PCR es de 20 virus por célula)

e) Ensayo de Captura Híbrida: Sistema que utiliza marcadores fluorescentes para detectar en lavados o cepillados cervicovaginales cepas de alto o bajo riesgo oncogénico. Tiene menor sensitividad y especificidad que la PCR.

Los ensayos realizados con estas pruebas en forma combinada demuestran que todas ellas subestiman la prevalencia de infección por HPV.

IV. Las cepas o tipos virales.

El uso de estas técnicas ha permitido identificar hasta la fecha más de 70 tipos o cepas de HPV. Para que una cepa sea reconocida como tal debe diferir en no menos del 50% de sus bases de las demás.

Rápidamente se efectuaron observaciones muy interesantes:

- Las cepas 6-11-42-43-44 se encuentran habitualmente en lesiones de bajo grado, por lo que se suelen denominar tipos de bajo riesgo.
- Las cepas 16-31-33-35 se extraen de lesiones de alto grado: tipos de riesgo intermedio.
- La cepa 18 está presente en carcinomas invasores y adenocarcinomas de endocervix, pero apenas en el 1% de las lesiones intraepiteliales. Esto nos da más interrogantes que respuestas. Se suele denominar tipo de alto riesgo.
- La cepa 16 se presenta en el 75% de los SIL de alto grado, el 35% de los SIL de bajo grado, y en lesiones de vagina, vulva, pene, piel perianal, surco periungueal, conjuntiva ocular, mucosa nasal y bucal, constituyendo las más extendida de todas.

V. Los conflictos de las estadísticas.

- Es verdad que las cepas de bajo riesgo son más estables (se mantienen en situación episomal), pero en el 1-5% de los SIL de alto grado están integradas al genoma celular.
- Si bien las cepas 16-31-33-35 parecen tender a la integración y transformación celular (se hallan en el 90% de los SIL de alto grado), también se detectan en el 65% de los SIL de bajo grado en situación episomal. Está claro el hecho que al destruir las lesiones de bajo grado no podemos saber cuántas de ellas -si es que alguna- hubieran evolucionado a alto grado. Pero no es posible dejar de considerar que las pacientes conizadas por carcinomas in situ no desarrollan nuevas neoplasias en el 97% de los casos, pese a seguir portando en diversas localizaciones la misma cepa que les causó su lesión.
- Las portadoras sanas (sin lesión) llegarían al 10% de la población.
- La prevalencia de la infección por HPV puede ascender al 30-40% de la población. De estas pacientes, sólo el 1-2% desarrollará un SIL de alto grado. El 98-99% restante presentará un SIL de bajo grado (independientemente del tipo viral) o será una portadora sana.
- Los screening de grandes masas poblacionales (en nuestro país: series de 150.000 a 200.000 citodiagnósticos en períodos de 10 a 20 años) muestran: a) los SIL de alto grado son detectados en el 95% de los casos en el primer control (es decir, sin historia previa de SIL de bajo grado); b) los SIL de bajo grado permanecen como tales en más del 95% de los casos.

Esto nos mueve a cuestionar la vieja idea de progresión de las lesiones, y preguntarnos si las lesiones de bajo y alto grado no serán dos enfermedades distintas que comienzan como tales, y sólo en pocos casos derivan la una de la otra (quizá los SIL de alto grado pasen por una etapa muy breve de bajo grado).

- En trabajos experimentales in vitro, la progresión de SIL de alto grado a Carcinoma ocurre en el 20% de los casos, la regresión en el 20-40% de los casos, y la persistencia como SIL en el 40-60%.

VI. Cofactores en la oncogénesis

Los datos muchas veces contradictorios de los estudios virológicos han volcado la atención sobre los posibles cofactores involucrados en la aparición del carcinoma cervical.

Las estadísticas muestran:

- El tabaco posee sustancias mutagénicas e inmunosupresoras que se secretan en el moco cervical aumentando el riesgo de cancer.
- Inmunidad del huésped: las pacientes inmunosuprimidas (transplantadas o infectadas por HIV) presentan más lesiones virales, de mayor grado y con progresiones más rápidas.
- Alimentación: los bajos niveles séricos de caroteno se asocian con lesiones virales más graves.
- Flora mutagénica: determinada flora vaginal (*Gardnerella vaginalis*) produce sustancias mutagénicas (dimetilnitrosamina). Ver capítulo Infecciones endógenas (Vaginosis Bacterianas).
- Las hormonas esteroideas naturales y sintéticas (anticonceptivos) podrían incrementar el riesgo de cancer cervical. Si bien esto puede asociarse con una mayor exposición a cepas virales, no olvidemos que el HPV posee en su genoma un receptor estrogénico.
- Infecciones virales: El Herpes tipo 2 parece cumplir un rol de iniciador mutagénico.

VII. Conclusiones

Creo que al día de hoy deberíamos considerar al virus del Papiloma Humano de modo análogo al bacilo de Koch: no es suficiente su presencia para desarrollar la enfermedad, sino que debe asociarse a un cúmulo de cofactores.

Por ello debemos tomar con cautela los increíbles descubrimientos de la biología molecular cuando rápidamente se convierten en productos comerciales (kits de detección o tipificación viral). Porque, ¿qué pesa más? ¿La minuciosa identificación de un agente invasor o el estudio de aquellos factores del huésped

que hacen fracasar las líneas de defensa?

Es evidente que los estudios morfológicos más simples y económicos (citología, colposcopia y biopsia) nos dicen mucho sobre la resultante del enfrentamiento virus-huésped: si se arribó a una situación de equilibrio, o si la batalla se inclina a favor del invasor. Y es esta resultante la que debiera seguir dirigiendo el accionar terapéutico, aunque las investigaciones sobre cepas u oncogenes sean fascinantes desarrollos del conocimiento.

En los últimos 15 años hemos aprendido sobre virus y oncogenes más que en toda la historia de la medicina, gracias a nuestros colegas los biólogos moleculares. Sin duda, mucho de esto es y será de utilidad para el manejo del cancer cervical y sus estadios precursores. Más aún: es casi seguro que de todos estos trabajos resulte por fin una terapia inmunológica, seguramente una vacuna. Mientras tanto, tomemos con calma y cautela esta cascada de información, tratando de extraer desde el sentido común aquello que sea realmente mejor para las pacientes.

VIII. Bibliografía Sugerida

- 1- Viral Etiology of Cervical Cancer, Edited by R. Peto and H. Zur Hausen, Banbury Report 21, Cold Spring Harbor Laboratory, 1986.
- 2- Cytopathology of the Uterine Cervix, A. Meisels y C. Morin, ASCP Theory and Practice of Cytopathology, 1991.
- 3- Benign to Malignant Progression in Cervical Squamous Epithelium, R. Ehrmann, Igaku-Shoin, 1994.
- 4- Cytopathology of the Lower Female Genital Tract, G. Nuovo, Williams & Wilkins, 1994.



PIAZZETTA, Aldeana que se espulga

CAPITULO 19

EL VIRUS PAPILOMA EN LA PAREJA HUMANA (HPV)

Juan Mural

I. Introducción

El Condiloma Acuminatum de la región anogenital es conocido desde muy antiguo, ya que se lo encontró descrito en los relatos médicos antes de nuestra era cristiana y en el antiguo Imperio Greco-romano. Fue necesario que pasaran más de XX siglos para que realmente se conocieran sus verdaderas implicancias. Más allá de producir las típicas lesiones floridas, se lo relaciona como agente promotor en el desarrollo de las Neoplasias Intraepiteliales del tracto genital inferior, adquiriendo más importancia a partir de la década del 80, con los trabajos de Meisels (1977), Purola y Savia (1978) al describir al Coilocito en los extendidos citológicos (ya publicado con anterioridad, en el Atlas del Dr. Papanicolaou) y considerándolo como patognomónico de la infección del Virus Papiloma Humano, HPV.

Su rol, como elemento facilitador en el desarrollo de las lesiones preneoplásicas y su posterior evolución al cáncer, hablan de la importancia del mismo.

El HPV, como ya se dijo en el capítulo anterior necesita de otros cofactores: mutágenos, hormonales, inmunológicos, etc., para que se desarrolle un cáncer, pero actúa como un agente promotor, favoreciendo el camino hacia la malignidad y adelantando en años su aparición. Por lo cual, las mujeres que enferman son cada vez más jóvenes. (Teoría de la carcinogénesis de Zur Hausen 1982).

II. Características generales de la infección por HPV

Los Virus Papiloma pertenecen a la familia Papovaviridae, formada por pequeños virus a DNA, que replican en el núcleo celular de vertebrados superiores, con caracteres fisico-químicos estructurales comunes.

En condiciones naturales, inducen lesiones epiteliales benignas de la piel o mucosas en diversos animales: conejos, bovinos, perros, y en el hombre.

Son altamente específicos de especie y tejidos. Muestran un tropismo exclusivo por células epiteliales de mucosa y piel.

Con respecto a su estructura, presentan una cápside icosaédrica proteica de 72 capsómeros, que encierra una molécula de DNA de doble cadena circular cerrada y superenrollada, constituida por 8000 pares de bases, con peso molecular de 5×10^6 (6°) Daltons que puede estar asociada con proteínas celulares (histonas) modificadas o no por el virus.

El genoma está constituido por DNA de doble cadena y la transcripción se realiza a partir de una sola de ellas.

Los genomas de los HPV secuenciados, presentan una estructura básica muy similar. Se encuentran organizados en regiones de expresión temprana (E) y tardía (L).

Los primeros codifican polipéptidos funcionales relacionados con la replicación viral y la transformación celular; los segundos, codifican proteínas de la cápside.

Un concepto virológico importante a tener en cuenta, es que el DNA viral, se puede encontrar en forma de episoma: libre, extracromosómico; o integrado al genoma de la célula huésped

En las lesiones genitales, la forma episómica se presenta en condilomas y neoplasias intraepiteliales de bajo grado. CIN 1, VAIN 1, VIN 1 y PIN 1. En las de alto grado: CIN III, VAIN III, VIN III y PIN III; pueden coexistir ambas formas, mientras que en las lesiones malignas: carcinomas, el genoma se encuentra generalmente en forma integrada.

Los virus papiloma humano HPV, son estrictamente epiteliotrópicos y parecen ser exclusivamente dependientes del medio ambiente, en cuanto a la diferenciación de los queratinocitos.

En la infección natural, el virus podría penetrar a través de una abrasión de la superficie epitelial que le permite llegar a las capas basales y parabasales (microlesiones en la zona de transformación, durante el coito). En esta etapa el genoma viral se mantiene en forma de episomas múltiples que se replican activamente controlados por la división celular. Este estado está relacionado con la expresión del genoma viral que codifica las funciones tempranas estableciendo en los estratos basales un reservorio viral.

Los eventos relacionados con la producción de partículas virales: replicación del DNA viral, síntesis de proteínas estructurales de la cápside y ensamblado, ocurren en los núcleos de las capas superficiales del epitelio, durante el proceso de maduración, lo que sugiere que algunos factores celulares participan en la regulación del ciclo viral. Cuando la maduración progresa, la multiplicación del virus ocurre normalmente con producción de partículas virales y la lesión tiene capacidad de transmitir la infección. Este proceso se

conoce con el nombre de infección aguda o productiva. Son frecuentemente citolíticas para la célula infectada (condilomatosis florida en rápida proliferación)

Si se produce la replicación del material genético, pero no la síntesis de proteínas estructurales, el virus no se puede reproducir, la célula no muere y replica dando lugar a la progenie celular que lleva inserto material genético viral total o parcial. Este tipo de infección se conoce con el nombre de infección abortiva o no productiva y es un proceso que no lleva a la citolisis. (lesiones subclínicas, habitualmente asintomáticas, lesiones preneoplásicas).

Como ya se mencionó en el capítulo anterior, en la actualidad, existen más de 70 tipos de HPV descriptos. Se muestra en la siguiente tabla los tipos virales relacionados con el área genital femenina y masculina y la patología.

Tabla 1: Tipo de lesión y subtipos virales

Condiloma acuminado:	6, 11, 42, 44, 54, 55, 70.
Tumor de Buscke-Lowenstein:	6, 11.
Tipos de bajo riesgo: (Lesiones de bajo riesgo: Condiloma viral plano CIN I, VAIN I, VIN I, PEIN I, PIN I.)	6, 11, 42, 44, 54, 55.
Tipos de moderado riesgo:	30, 31, 33, 35, 39.
Tipos de alto riesgo: (CIN II-III, VAIN II-III, VIN II-III, PEIN II-III, PIN II-III, AIN II-III)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51.
Carcinoma escamoso:	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51.
Adenocarcinoma de cérvix:	16, 18.

Biología de la infección

Según Weck, el período de incubación hasta que se exprese en forma clínica o subclínica sería de 3 semanas a 9 meses. Esto se basa en experimentos de transmisión de condilomas de pene o verrugas, en humanos. Dicha manifestación y la corroboración histológica de la infección por HPV, es imprescindible. Cabe agregar, que quizás por influencia del tipo viral, y la respuesta inmunológica del huésped, la exteriorización de la enfermedad variará, cumpliendo a su vez, un rol muy importante, el órgano involucrado.

Los microtraumatismos parecen ser importantes, ya que los condilomas, surgen frecuentemente en áreas traumatizadas de la piel y/o mucosas.

Es decir, que la interrelación entre el tipo viral, el huésped y el factor inmunológico local y general, juegan un rol importante en el desarrollo de la enfermedad.

La forma principal de transmisión es la sexual (90%), correspondiendo el resto a elementos contaminados, colecho, etc, por lo que la pareja sexual masculina cumple un rol muy importante.

En los primeros años todos los hombres, parejas sexuales, de mujeres portadoras de HPV o de alguna preneoplasia del tracto genital inferior, eran estudiados, biopsiados en gran parte y tratados. Estas conductas se flexibilizaron con el tiempo, hasta que estudios realizados por Campion, Ferenczy, con seguimientos de 6 a 12 meses, refirieron no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en la evolución de la enfermedad de las mujeres, si se trataba o no, a la pareja masculina. Como consecuencia de ello, se dejó de tratar al hombre en la mayoría de los centros asistenciales, desconociendo al mismo, como factor importante en la transmisión de la infección; agregando a esto y justificando, el elevado costo del screening masculino en los Estados Unidos.

Los nuevos conceptos de la virología molecular, acerca de la estructura, diagnóstico y comportamiento del virus, hacen reconsiderar la óptica de las actitudes médicas, superando contradicciones y adaptando las metodologías de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad de transmisión sexual, ligado al desarrollo del cáncer genital, a una posición médica adecuada, aún teniendo en cuenta los costos, que en nuestro país no son elevados.

III. Metodología diagnóstica en el tracto genital inferior

A. Citología

La citología exfoliativa es utilizada como método de detección, tanto para lesiones virales puras como para las neoplasias intraepiteliales, fundamentalmente del cuello uterino.

Es importante el entrenamiento del ginecólogo para obtener las muestras, como así también, la del citólogo que realiza la lectura de los extendidos.

Se aconseja el uso de espátulas de madera: tipo Ayre, para la obtención de los extendidos del exocervix (OCE) y del reborde inferior del mismo.

La presencia de lesiones exocervicales, exoendocervicales y vaginales determinan el estudio sistemático del canal cervical. Para tal efecto se utilizan cepillos para toma endocervicales. Su aplicación, debe realizarse luego de la topicación con ácido acético al 5% del cuello uterino, coagulando el moco y evitando así la contaminación exocervical. El uso del cepillo con cánula protectora evita éste último problema, ya que permite su introducción en el canal cervical, protegiendo el cepillo.

Para la tinción de los extendidos se utiliza la técnica de Papanicolaou.

El estudio del canal cervical, es fundamental, para determinar su grado de compromiso y también, para programar la terapéutica a instituir.

La citología puede presentar entre un 20 a un 40% o más de falsos negativos, según los distintos centros asistenciales, tanto para la infección viral, como para la presencia de neoplasia intraepitelial. Esto podría deberse, a una mala toma del material, o bien a una escasa descamación celular. También, hay que agregar, dificultades en las lecturas de los extendidos.

Los falsos positivos y dudosos, pueden representar un 20% o más.

En trabajos realizados en nuestro medio, la citología exfoliativa pudo diagnosticar infección viral en más de un 13% en zonas de transformación colposcópicamente no sospechosas, como así también un 8% de infección en mucosas sanas.

B. Colposcopia

Es un método adecuado para el diagnóstico de la infección por HPV y de sospecha de presencia de neoplasia intraepitelial.

Se recomienda el uso del ácido acético al 5% (por tener mayor capacidad para revelar lesiones subclínicas ténues), embrocando bien el cuello uterino con una torunda de algodón, al igual que la vagina. El mismo criterio se indica para realizar la vulvoscopía.

El rastreo del tracto genital inferior se realiza con 6x o 10x, pudiendo visualizar con 16x o 25x si se quiere focalizar una lesión y observar con mayor detalle la patología.

La efectividad diagnóstica es variable, según los diferentes centros del mundo, pudiendo oscilar entre un 70 a más de un 90%. Hay que destacar que el entrenamiento del colposcopista es fundamental para el diagnóstico certero. Cabe agregar que la colposcopia resulta ser muy adecuada para el seguimiento de las lesiones, como así también, para los controles posteriores de los tratamientos destructivos locales.

En el proceso de diagnóstico del área patológica, puede utilizarse el test de Schiller, que como se sabe, será positivo (lugol negativo). Pueden existir zonas lugol positivas débiles por la presencia de glucógeno en el citoplasma periférico de algunas células infectadas.

Expresión colposcópica de las lesiones producidas por la infección de HPV

- **Lesiones acetoblancas o subclínicas**

Se revelan luego de la embrocación del cuello uterino, vagina y vulva con ácido acético al 5% y esperando unos dos minutos. Pueden ser pequeñas o extensas, únicas o múltiples.

- **Condilomatosis florida**

Proliferación blanquecina papilomatosa o arborescente, vascularizada, que también puede verse al ojo desnudo: lesión clínica.

Se presentan en forma única o múltiple y se ubican en la superficie del ectocervix, fondos de sacos vaginales, vagina y región vulvoperineal. Constituyen la expresión del condiloma acuminado. En contacto con el ácido acético, se visualizan de color blanquecino.

- **Manchas blancas tipo condilomas: spots**

Son placas blanquecinas, pequeñas, redondeadas, a veces puntiformes, lisas o discretamente sobreelevadas, de bordes netos.

Pueden ser múltiples y presentarse agrupadas en áreas dispersas, en ocasiones satélites de otras lesiones mayores, localizadas en la mucosa cérvico vaginal o cercana a la zona de transformación.

- **Orificios glandulares cornificados (engrosados)**
Los orificios glandulares de la zona de transformación, pueden ser sitio de ubicación de la lesión condilomatosa o de la neoplasia intraepitelial asociada a HPV. Se presentan engrosados, blanquecinos y redondeados, a diferencia de los ojos de buho del carcinoma in situ clásico.

- **Leucoplasia**
Se observa como una imagen blanquecina de bordes netos que presenta diferentes formas y medidas, de superficie levemente sobreelevada, pueden ser única o múltiples y se ubican en la vecindad del límite interepitelial del cérvix.

- **Base o Puntillado**
Se caracteriza por ser grueso, el eje vascular rojo y se destaca sobre un fondo blanquecino, con bordes bien definidos. Puede hallarse aislado o bien asociado con imágenes de leucoplasia o mosaico.

- **Mosaico**
Presenta forma irregular, con losetas blancas, de diferentes tamaños y espesores. Las calles vasculares pueden tener forma lineal, irregular o de puntillado grueso.

- **Leucoplasia, base o puntillado y mosaico**
Pueden ser expresión de una condilomatosis o bien de una neoplasia intraepitelial: según la ubicación y características intrínsecas de la lesión.

- **Imágenes mixtas**

- Están constituidas por la asociación de las descritas anteriormente: suelen ser la expresión del condiloma plano o de crecimiento endoglandular del SIL de bajo y alto grado.
Es característica la presencia de imágenes satélites (spots) acompañando a leucoplasias, mosaicos y puntillados.

- **Cervicocolpitis condilomatosa**

En ocasiones las lesiones condilomatosas van acompañadas por un proceso inflamatorio local de cervicocolpitis, con leucorrea moderada, maloliente. Se puede observar al colpocopio aparte de las lesiones planas, múltiples imágenes acetoblancas (spots) dispersas en el cuello y vagina, frecuentemente acompañadas de prurito vulvar.

- **Imágenes vaginales y vulvares**

Dado que la infección por HPV es multifocal, la vagina y la vulva, **están comprometidas en más de un 60%**.

En la vagina las lesiones pueden manifestarse, como condilomatosis florida, formaciones espiculadas acetoblancas, que no deben confundirse con las espículas normales de la vagina; lesiones acetoblancas puntiformes o en forma de empedrado o bien lesiones planas extensas en superficie (leucoplasias, puntillados o mosaicos) o más localizadas; pudiendo ser éstas expresión de infección por HPV o de neoplasia intraepitelial: VAIN.

En cuanto a la vulva, la infección por virus papiloma humano puede expresarse clínicamente en forma de **condilomatosis floridas, espiculadas o en pequeñas formaciones en dedo de guante**. Estas últimas son irregularidades anatómicas normales que pueden o no estar infectadas, en cuyo caso se ven totalmente blancas y acompañadas habitualmente de otras lesiones satélites condilomatosas planas o floridas.

Las lesiones acetoblancas subclínicas constituyen más del 70% de las lesiones de la vulva y se expresan en formas planas pequeñas o extensas, en el interior de los labios menores, introito, región periclitórida. También pueden adoptar las formas de lesiones planas algo sobreelevadas, leucoplasiformes o en empedrado.

En caso de ser muy sospechosas se puede utilizar el **test de Richart-Collins** que consiste en topicar los labios con Azul de Toluidina al 1% en agua, luego se lava con ácido acético al 1%. Las zonas coloreadas de azul, se biopsian, ya que la paraqueratosis capta al colorante y son éstas modificaciones las que acompañan a los epitelios atípicos. Tiene moderada sensibilidad y especificidad, ya que los procesos inflamatorios y las úlceras, suelen ser causa de resultados falsos positivos.

- **Lesiones perianales**

Se presentan bajo la forma de condilomatosis floridas que dejadas a su libre evolución pueden constituir grandes masas tumorales que pueden obstruir el ano. Las lesiones planas acetoblancas suelen manifestarse en el mucosa perianal, previa topicación con ácido acético.

- **Imágenes colposcópicas en el embarazo**

Según De Virgilis, Coppleson, Reid, Stinger, la unión escamocolumnar aparece en el exocérnix, aproximadamente en el 68% de las nulíparas y en el 32% de las multíparas.

Las formas tumorales exuberantes de las deciduosos del embarazo, de localización exocervical y vaginal, pueden ser confundidas con el condiloma. El ácido acético el blanquear las paredes del papiloma aclara el diagnóstico.

Las ectopías macropapulares de la embarazada, con hiperplasia decidual, que le da un color blanco a las papilas, pueden crear dudas. El papiloma se diferencia por la vascularización típica y su mayor extensión.

En general, la leucoplasia, puntillado y mosaico se ven igual que en la no embarazada, pero en un terreno congestivo y de frecuentes colpitis.

C. Biopsia

Las biopsias deben ser realizadas bajo control colposcópico, como forma de asegurar una toma representativa de la patología visualizada.

La presencia de lesiones multicéntricas hacen que se efectúen más de una biopsia: mapeo de la zona, por lo que es aconsejable el uso de micropinzas, que permiten hacer varias tomas, con profundidad adecuada y sin deteriorar mucho la zona patológica.

Resulta útil diagramar un esquema, dividiendo el cuello uterino en cuatro cuadrantes y efectuar un mínimo de una o dos tomas por cada cuadrante comprometido o del más representativo, consignando en el gráfico los lugares de biopsias y enviándolos por separados a anatomía patológica.

La vagina puede ser biopsiada escogiendo siempre la zona más representativa de la lesión.

En vulva se sugiere la utilización de anestesia local (cartuchos descartables de xilocaína al 1-2% con Epinefrina) montados en jeringas de uso odontológico, que pueden ser o no descartables.

La hemostasia en cuello, vagina y vulva, se puede efectuar con solución de Monsel (subsulfato ferroso). En las biopsias múltiples del cérvix o en las mujeres embarazadas, se recomienda el uso de tapones vaginales estériles, de tamaño adecuado, que la misma paciente retira a las 48 hs. De esta manera las gestantes pueden ser biopsiadas cualquiera sea la semana de gestación y evitar así, las hemorragias postbiopsia.

De acuerdo con la clasificación del gradiente de sospecha colposcópica, de los Dres Vázquez Ferro y M. A. Tatti, todas las lesiones (leucoplasia, puntillado y mosaico), en contacto con el OCE o que penetran en el canal, deben ser biopsiadas, es decir, que las clases colposcópicas III, IV y V se biopsian siempre. Ahora bien, con el advenimiento del diagnóstico del HPV y su relación en el desarrollo de lesiones que conducen al cáncer, se amplió el criterio a:

- Leucoplasias, puntillados y mosaicos alejados del canal sospechosos de lesión condilomatosa o SIL de bajo grado.
- Imágenes satélites: manchas blancas o spots, que acompañan generalmente a imágenes de condilomas floridos, leucoplasias, puntillados o mosaicos que suelen ser expresión de la infección por HPV multifocal.
- Orificios glandulares cornificados sobreelevados en zonas de transformación, asiento de la infección viral.
- Imágenes dispersas, papilomatosas o planas, frecuentemente vistas en las cervicopatías condilomatosas.
- Con respecto a la mujer embarazada, se postulan los mismos criterios tratando previamente los cuadros de cervicocolpitis severos.

Legrado o raspado endocervical (LEC)

Completa el estudio del cuello uterino y revela si el canal se encuentra comprometido o no. Es de sencilla realización en el consultorio y se sugiere el uso de microcuretas aplanadas con buen filo: microSimms o Kevorkian.

El raspado se efectúa dando 2 o 3 vueltas en el sentido horario ascendiendo y descendiendo, al mismo tiempo en el canal.

El LEC es determinante para el uso de los tratamientos destructivos locales o no, ya que es necesario que el canal esté libre de patología para la aplicación de estas técnicas.

Si bien es cierto, que el epitelio cilíndrico del canal cervical no cumple con las exigencias mínimas para la reproducción viral, el mismo puede transformarse en un reservorio, a partir del cual y en condiciones adecuadas, comenzaría su evolución.

D. Estudios virológicos

Se pueden efectuar a partir de los tacos de biopsias en parafina: técnica de hibridación in situ, o bien utilizando las técnicas de PCR (Polymerase chain reaction) que permiten magnificar el DNA obteniendo múltiples muestras necesarias para la identificación viral. Estos estudios se deben realizar en laboratorios especializados. Más recientemente aparecieron en el mercado la captura de híbridos, método relativamente sencillo que le permite al médico la toma del material del tracto genital inferior y luego el bioquímico realiza la lectura del mismo, introduciéndolo en un aparato diseñado para tal fin.

Aún se necesita abaratar más los costos para que los estudios virológicos puedan constituir un complemento de los estudios clínicos y así contar con un elemento pronóstico dentro de la conducta médica y terapéutica.

Síntesis de la metodología diagnóstica

- 1- Citología exfoliativa exocervical. En caso de detectar lesión compatible con HPV o de Neoplasia Intraepitelial completar el estudio con cytobrush o endobrush del canal cervical.
- 2- Estudio completo del tracto genital inferior con: Colpocopia, Vaginoscopia, Vulvoscopia y examen de la región perianal.
- 3- Microbiopsias múltiples y dirigidas (Mapeo de la región cervical), vagina y vulva, si hay lesiones clínicas o subclínicas.
- 4- Raspado endocervical con microcureta adecuada.
- 5- En la Embarazada, biopsia en caso de lesión sospechosa de neoplasia intraepitelial.
- 6- Estudio de la pareja sexual masculina, en caso de encontrar en el tracto genital inferior de la mujer, lesiones de HPV productivas, planas sintomáticas y neoplasias intraepiteliales.
- 7- Estudios virológicos.
- 8- Tratamiento personalizado de acuerdo a edad, paridad, severidad de las lesiones y posibilidades terapéuticas del medio.

IV. Tratamiento

Conceptos a tener en cuenta ante la presencia de lesiones por HPV O neoplasias intraepiteliales del T.G.I.

- Naturaleza multicéntrica de un elevado porcentaje de las lesiones.
- Infecciones simultáneas con más de un tipo viral.
- Gran capacidad infectante de las lesiones productivas (condilomas acuminados) y lesiones planas sintomáticas.
- Las lesiones planas pequeñas de cuello, vagina y vulva, habitualmente asintomáticas, son poco infectantes.
- Presencia de DNA viral, en epitelios normales colpocitohistológicos.
- La infección compartida con la pareja sexual masculina.
- Se conoce la exacerbación de las lesiones condilomatosas durante el embarazo y la involución en el puerperio; por eso actualmente no se sobrevaloran las lesiones histológicas durante este período.
- La regresión, persistencia y progresión de las lesiones por HPV es un fenómeno complejo, que requiere un gran número de eventos biológicos que confluyen entre sí.
- Toda lesión por HPV productiva, plana sintomática, plana asintomática extensa o de Neoplasia Intraepitelial, debe ser tratada .

A. Sustancias químicas:

1- Acido Tricloroacético

- Cuello uterino: Al 50-80 %, una vez por semana, 6-8 aplicaciones.
- Endocérvix: Con Endobrush o LEC positivo para HPV, se puede topicar con hisopo utilizando TCA al 15- 30%, una vez cada 10 días 3 a 4 veces.
- Vagina: 30-50% puntiforme cada 10 días 3 a 4 veces.

- Vulva: 50-80% para los condilomas floridos. Fallas: 15-20 % Recurrencias: 25-35%. Se puede utilizar durante el embarazo.

2- Fluorouracilo al 5% (unguento)

Hoy se ha dejado de utilizar debido a las múltiples complicaciones locales: quemaduras, ulceraciones, vulvodinias; no obstante, en determinadas circunstancias, como ser lesiones muy extensas sintomáticas que comprometan toda la vagina, puede ser utilizado de manera prudencial realizando la colocación por parte del ginecólogo, una vez cada 5 a 7 días dejándolo actuar unas 6 a 8 hs y luego hacer lavajes vaginales hasta sacar toda la sustancia. La misma se prepara en forma magistral.

No utilizar durante el Embarazo.

3- Interferón

Tanto el IFN alfa como el beta, son utilizados en forma inyectable, subcutáneo en la base de la lesión o en forma de jaleas. En los casos de lesiones cervicales las jaleas pueden aplicarse localmente solas o utilizando diafragmas.

Dosis aproximadas de 1.000.000 U 3 veces por semana, durante 4 semanas.

Las respuestas objetivas de remisión completa varían del 50-80 % según los autores.

Remisión parcial: 30-50%, Invariables: 20-40%, Progresiones: 5-15%.

Se puede observar mejor respuesta en lesiones pequeñas, escasas y recientes.

La combinación de Láser, Crioterapia, Electrocoagulación más IFN aumentan las respuestas objetivas de remisión. No utilizar durante el Embarazo.

4- Podofilino

Solución al 5% , 10% , 25% en tintura de Benjuí. Topicaciones 2 o 3 veces por semana. Dejar actuar 2 hs y luego lavar bien con agua y jabón. La utilización excesiva del mismo y en pacientes con sensibilidad especial puede provocar alteraciones neurológicas.

Su uso es restringido debido a su poder teratogénico. Por lo tanto no debe utilizarse en el Embarazo.

5- Podofilox

De acción similar a la podofilina y al TCA. No usar en el embarazo

B. Métodos quirúrgicos

1- Resección o extirpación con electrobisturi.

La exéresis del área patológica puede realizarse en los condilomas floridos extensos y voluminosos.

En el Embarazo se puede realizar la extirpación de los mismos, también con pinza de biopsia, coagulando la base con solución de Monsel o bien con electrocoagulador.

La finalidad es limpiar el canal del parto, evitando así infecciones secundarias y a su vez intentar dejar la zona en condiciones óptimas para realizar un parto normal.

2- Asa diatérmica o LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure)

Indicaciones: Condilomatosis cervicales planas y lesiones no displásicas más HPV que ocupen los 4 cuadrantes, condilomatosis floridas vaginovulvares.

El método permite el estudio histopatológico de la pieza operatoria.

Respuestas objetivas: 85-95%. Aumenta con la combinación de TCA o IFN.

C. Tratamientos destructivos locales

1- Crioterapia

Las sustancias refrigerantes pueden ser Anhídrido Carbónico (70-79° C bajo cero), Óxido Nitroso (89-92° C bajo cero) y Nitrógeno Líquido (140-170° C bajo cero). A mayor frío mayor poder de penetración.

Utilizado en condilomatosis floridas y planas fundamentalmente del cuello uterino.

Los respuestas objetivas varían del 80-90% con una sola aplicación. Aumenta con dos aplicaciones y combinando terapéuticas.

A menor número de cuadrantes comprometidos, mayor es el éxito de la terapéutica.

No se recomienda utilizar durante el embarazo, por producir contracciones uterinas.

2- Láser

Los equipos utilizados en Ginecología son Láseres de CO2.

Es ideal para el tratamiento de las pacientes con HPV y HIV positivas, ya que el elemento de vaporización o corte, es el rayo de LUZ, no hay contacto instrumental.

Las respuestas objetivas oscilan entre 80-92%, según los diferentes autores.

El costo del método es elevado como así mismo el equipamiento.

D. Vacunas

Se encuentran en proceso de experimentación. Se piensa que en los próximos 5 años se tendrá la posibilidad de contar con ellas.

CONCLUSIONES:

- No existe en la actualidad un tratamiento específico para el HPV.
- Se ha podido comprobar mediante PCR la alta persistencia del DNA viral (más del 60%) en pacientes tratadas y curadas clínicamente; aún con biopsias negativas para la presencia de signos histopatológicos de infección viral.
- Es necesario personalizar el tratamiento y adecuarse a las posibilidades del medio.
- La combinación de dos o más métodos terapéuticos, aumenta el porcentaje de respuestas objetivas de remisión clínica y el control de la infección viral.
- Es indudable, que el camino de la terapéutica adecuada y precisa para el HPV estará dado por la biología molecular, a partir de la cual se podrá encontrar el elemento específico de curación de la enfermedad viral.

V. Pareja sexual masculina

Estudios realizados por Richart, Levine, Schneider, Ferenczy, Sedlacek, refieren que entre 60 y el 85 % de los hombres que mantienen relaciones sexuales, con mujeres portadoras de infección por HPV o algún tipo de Neoplasia Intraepitelial del tracto genital inferior, presentan lesiones en el pene, escroto y región inguino perineal. Entre un 15 y un 30 % son visibles al ojo desnudo, el resto, sólo son evidenciables mediante topicación con ácido acético al 5% y vistas con magnificación: es decir con el colposcopio. La extrapolación del método al hombre recibe el nombre de **penescopía**.

Koss encuentra en un rastreo de hombres sanos, un 5,5% de DNA de HPV, en biopsias más hibridación, para los tipos 6, 11, 16, 18.

La uretra resultaría comprometida entre un 5 y un 20% , según los diferentes centros de estudio.

Al igual que la mujer, la gran población está constituida por jóvenes, cuya edad promedio, oscila entre los 20 y 40 años. En nuestro medio, la edad promedio: 32,7 + 8.7 años.

Sin lugar a dudas, el hombre cumple un rol importante como vector de transmisión de la infección por HPV y la asociación de éste, en el desarrollo de las Neoplasias Intraepiteliales: CIN, VAIN, VIN y PIN.

Como ya se dijo con los nuevos conceptos virológicos de infección productiva: altamente infectante (condilomatosis florida) y la no productiva: poco infectante (lesiones planas asintomáticas), se sugiere entonces, examinar a la parejas sexuales masculinas, de mujeres portadoras de condilomatosis floridas en rápida proliferación, de SIL de alto grado, dado el probable alto poder oncogénico debido al tipo de HPV involucrado y de aquellas pacientes, con lesiones planas sintomáticas, con flujos resistentes a los tratamientos habituales y cuyos maridos presentan signos y síntomas de balanopostitis a repetición.

A. Metodología de estudio

a. Examen clínico de los genitales. Lesiones macroscópicas.

b. Penescopía

De acuerdo con las estadísticas de la literatura internacional y la de nuestro medio el porcentaje de positividad es del 60 al 70%, en hombres que son parejas sexuales de mujeres portadoras de HPV o algún tipo de neoplasia intraepitelial del tracto genital inferior

La investigación de lesiones subclínicas se realiza topicando con ácido acético al 5% el pene, prepucio, submucosa del mismo y glande. Eventualmente el escroto y región inguinoperineal. Se pincela la zona durante 2 a 4 minutos y en caso de existir lesiones subclínicas, se manifiestan acetoblanco.

El rastreo se efectúa con el colposcopio a 6x dejando los mayores aumentos para los casos en que se quiera ver con más amplitud la patología.

c. Citología exfoliativa

La uretra masculina podría llegar a ser un reservorio del virus HPV. La zona más afectada es la Fossa Navicularis de la uretra distal.

El compromiso de la misma es del 5 a un 20%. En nuestro medio es del 14% cuando la penescopía es positiva y del 10% cuando es negativa.

En realidad, en la actualidad solo se realiza la toma, si se visualiza compromiso uretral, con un hisopo humedecido en solución fisiológica y el extendido se coloca en un porta, procesando al mismo, con la técnica de PAP.

d. Biopsia

Dado que el porcentaje de neoplasias intraepiteliales de pene PIN es muy bajo: 3,5% del total de hombres positivos para HPV, solo serían indicación de biopsias aquellas lesiones sospechosas, como ser las planas irregulares, sobreelevadas grisáceas o microulceraciones.

Se utiliza anestesia local de xilocaína al 1-2 %, SIN epinefrina, en cartuchos descartables y jeringas de uso odontológico.

Son útiles las micropinzas de Towensend o Hartman que permiten obtener un adecuado material de biopsia y a su vez guardan buena distancia entre la lesión y la mano del operador.

Como sustancia coagulante es recomendable la solución de Monsel, que permite obtener una buena coagulación de la zona biopsiada. De no ser suficiente, se puede utilizar el electrocoagulador.

Sustancias cicatrizantes: Se recomienda la utilización de pomadas o polvos cicatrizantes con antibióticos, 2 o 3 veces por día, durante 10 a 15 días.

e. Estudios virológicos

Se pueden procesar del material citológico o a partir de los tacos de biopsia, todo depende de las técnicas utilizadas.

B. Lesiones clínicas, subclínicas o acetoblancas y mixtas

Las lesiones clínicas, que se ven al ojo desnudo, constituyen un 15 a un 30% del total, el resto, es decir el 70-85% son subclínicas o acetoblancas, vistas solo con magnificación. El uso extrapolado del Colposcopio al hombre permite el diagnóstico del gran porcentaje de lesiones, que quedarían sin diagnosticar en caso de no usarlo.

a. Tipos de lesiones clínicas:

- Condilomatosis
 - florida
 - espiculada
 - plana en placa
- Lesiones macropapulares blancas
- Balanopostitis maculosa y/o congestiva
- Lesiones tipo papulosis Bowenoide
- Ulceraciones en submucosa del prepucio

b. Tipos de lesiones subclínicas o acetoblancas (post ácido acético al 5%)

Balanopostitis con múltiples microlesiones planas redondeadas o lesiones micropapulares
Lesiones planas: únicas o múltiples; regulares o irregulares.
Lesiones planas, en placa, algo sobreelevadas.
Microulceraciones con bordes acetoblancos, redondeados o irregulares.

c. Localización de las lesiones

La zona de la submucosa del prepucio, se encuentra comprometida en más del 85%; área del parafrenillo 60%, glande 35%, frenillo 30%, surco balanoprepucial 20%.

En un 20% de los hombres el glande puede presentar la hipertrofia de las glándulas esmegmáticas, en toda su corona (hirsutis papularis penis) y no deben ser confundidas con condilomas. Naturalmente que veces pueden estar infectadas.

C. Neoplasia intraepitelial de pene

En la literatura se informa que el PIN representa del 2 al 4% de las infecciones virales. En nuestro medio constituye el 3,5% del total de la patología y el 2,3% del total de hombres examinados. Estudios hechos en uno de nuestros Centros, revelaron que la edad promedio de los hombres con PIN, es de alrededor de

30 años.

El porcentaje de PIN es bajo y raro el carcinoma de pene. Probablemente, esto indicaría que deben de existir ciertas características histológicas e inmunológicas del pene que lo hacen resistente, a la progresión de las lesiones.

Existe predominio de los tipos 6 y 11 en lesiones benignas o de bajo grado y de 16 y 18 en los de alto grado: PIN II, III. Sin embargo, Kurman y Campion, encontraron DNA del HPV 16 en condilomas acuminados de Pene.

En carcinomas de pene se identificaron con mayor frecuencia los tipos 16, 18, 54, 55.

La coincidencia de los tipos virales en el hombre y la mujer (pareja) es del 75 al 92%, registrándose en nuestro medio el 87,5%.

D. Tratamientos

Se debe tener en cuenta, que el pene tiene irrigación e inervación terminal y a su vez, es necesario conservar la funcionalidad: erección. Por lo tanto, la utilización de los diferentes métodos terapéuticos demandan mucha prudencia.

- **Acido tricloroacético al 50 - 80 %**

Utilizado para tratar condilomas floridos y planos, localizados en el prepucio, submucosa del mismo, escroto, etc.

Se sugiere 1 aplicación por semana hasta la caída de la masa condilomatosa. En caso de persistir se pueden extirpar con microelectrobisturí. Las respuestas objetivas de remisión total: 70%. Ulceraciones por acción del ácido: más del 50%

Su aplicación produce dolor y sensación de quemadura. Se sugiere la utilización de cremas o pomadas con antibióticos (Gentamicina)

- **Solución de podofilino al 5 -10 - 25%**

Utilizada desde hace muchos años por los urólogos, en concentraciones variables en tintura de Benjuí. Para condilomatosis extensas floridas, suele utilizarse al 5 o 10% aplicándola 2 o 3 veces por semana, debiendo lavar la zona a las 2 horas. La concentración al 25% es utilizada para condilomas floridos, grandes o múltiples, 2 veces por semana.

Los resultados son similares a los del ácido tricloroacético

- **Interferón**

La utilización del interferón Alfa leucocitario (Gel) demostró resultados variables según los diferentes autores. Con 4 a 6 aplicaciones diarias durante 30 a 60 días las respuestas objetivas de remisión varían del 25 al 60 %.

En cambio, la aplicación intralesional del interferón beta, demostró ser más útil ya que las respuestas objetivas de remisión de la condilomatosis es del 60 al 75%. La dosis habitual es de 1 millón de Unidades 3 veces por semana, según tolerancia, durante 4 semanas. Resultados similares se informan para las neoplasias intraepiteliales de alto grado. Los esquemas terapéuticos varían según el centro. El gran inconveniente es la aplicación intralesional en el pene, ya que resulta ser muy doloroso y molesto.

- **Fluorouracilo al 5%. Ungüento**

Utilizado como preparado magistral, en determinados casos muy específicos y guardando gran cuidado para evitar las complicaciones o efectos secundarios. Ejemplo de ello sería, condilomatosis planas sintomáticas y PIN de alto grado extensos. En estos casos excepcionales, se sugiere la colocación cada 3 días, dejando actuar al fármaco 6 horas y luego realizar 2 o 3 lavados del pene o de la zona genital, con agua y jabón para no dejar sustancia residual, ya que de persistir, actúa a través del tiempo y si puede producir ulceraciones o quemaduras. En caso de que la mucosa o piel se ponga muy sensible, se sugiere el uso de crema de Gentamicina, 2 o 3 veces al día.

Las respuestas objetivas de remisión clínica oscilan entre el 75 y el 85%.

- **Extirpación y electrocoagulación**

Indicadas para aquellas lesiones localizadas, muy queratinizadas, o persistentes a los tratamientos químicos, o bien voluminosas y PIN localizados.

Se recomienda la utilización de solución de Furacin y / o crema de Gentamicina durante por lo menos

10 días.

Las respuestas objetivas de curación clínica para las lesiones benignas es del 85%, para los PIN localizados: 95 al 100 %.

- **Laser**

Debido a su alto poder destructivo y las características biológicas del pene, se sugiere su utilización como alternativa, para el tratamiento de los PIN de alto grado, pequeños y localizados.

- **Tratamientos combinados**

Es importante tener en cuenta que el HPV tiende a permanecer en los epitelios en un alto porcentaje (más del 60%, demostrado utilizando técnicas de PCR) postratamiento único, por lo que es conveniente combinar las terapéuticas, en lesiones múltiples, extensas o dispersas.

- **Consideraciones**

Dado que no existe un antiviral específico antiHPV, también surge en el hombre, la necesidad de combinar las terapéuticas, tratando de producir los mejores efectos y evitando las posibles complicaciones.

- **Asociación HPV - HIV**

La infección por HPV es común y persistente en la población infectada por el virus de inmunodeficiencia humana. Los porcentajes aportados por distintos centros son altos y variables. En Francia (Van - Landeyt H. y col.) en un estudio de población general, demostraron que el 50% de las mujeres con HIV positivo sufrían lesiones por HPV.

En Washington (Kiviat y col.) estudiaron un grupo de homosexuales y encontraron que en 285 HIV+, un 55% presentaban HPV anal y un 26% lesiones precursoras del cáncer anal: ASIL (anal squamous intraepithelial lesion) o AIN (anal intraepithelial neoplasia).

La persistencia de lesiones condilomatosas postratamiento o la existencia de factores de riesgo como ser promiscuidad, drogadicción, tatuajes, etc. impone investigar HIV.

Los tipos de HPV encontrados en pacientes con HIV + son en más del 80% de alto riesgo oncogénico. Esto sugiere, que el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, facilitaría la infección con tipos oncogénicos, favoreciendo así la aparición del cáncer en estos pacientes.

En Atlanta, Laga, M., refiere, que la infección por HPV y el cáncer anogenital, son más frecuentes en pacientes con SIDA y que HPV y cáncer, pueden emerger como una " complicación oportunista " de la infección por HIV.

Para finalizar se puede decir, que sólo el camino de la investigación ofrece la posibilidad de conocer mejor al Virus Papiloma Humano, su comportamiento y a su vez el desarrollo de las terapéuticas específicas.

VI. Bibliografía Sugerida

- 1- Alonio, V.; Dalbert, D.; Mural, J.; Fernández Cobo, M.; Bazán, G.; Teyssié, A.: Different Papiloma Virus in uterine cervical lesions: detections by in situ hybridization with biotinilated probes. The Cervix and the Lower Female Genital Tract, 1990, Vol. 3:339.
- 2- Benedet, J. L.; Miller, D. H. Nickerson, K. G. Anderson, G.H.: The results of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five and ten years. Am. J. Obstet Gynecol. 1981, 58:725.
- 3- Bernasconi F.; Gritti P.; Ersetigh G.; et al.: Beta interferon treatment of HPV infections of the lower genital tract in women. Minerva Ginecol, 1994. Nov. 46 (11): 609-18. Italian
- 4- Boshart, M.; Gissmann, L.; IkenbergH.; Kleinheiz,A.; Scheurlen, W.; Zur Hausen, H.: A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. Embo J.1984, 3:1151-57.
- 5- Burghart, E.: Natural history of cervical lesions conference viral etiology of cervical. Peto and Zur Hausen. 1986, 81-89.
- 6- Champion, M. J.; Mc Cance, D. J. Cuzick, J. Singer, A.: Progresive potential of mild cervical atypia: Prospective cytological, colposcopic and virological study. August2, 1986, The Lancet, 237-240.
- 7- Cartier, R. : Use of diathermy loop in the diagnosis and treatment of lesions of the uterine cervix. Colposcopy of the connective tissue. International Meeting of cervical pathology and colposcopy. May 17-20, 1987, Sao Paulo. Brasil.
- 8- Conti M.; Agarossi A.; Parazzini F.; Muggiasca M.I.; Boschini A.; Negri E.; Casolatti E: HPV - HIV infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers.Gynecol Oncol. 1993 Jun; 49 (3) : 344-8.
- 9- Copolillo, E.; Baldi, E.; Casavilla, F.: Aspectos clínicos y colposcópicos de la infección por virus papiloma en el embarazo. Obstetricia y Ginecología Latinoamericana. Enero- feb., 1985, 19-20.

- 10-Creasman , W. T.; Weed, J. C.: Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin. Obstet Gynecol.* 1980, 43:281.
- 11-Crum, C. P.; Fu, Y. S. Levine, R. V.; Richart, R. M. Townsend, D. E.; Fenoglio, C. M.: Intraepithelial squamous lesions of the vulva: Biologic and histologic criteria for the distinction of condylomas from vulvar interepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1982,144:77.
- 12-Dalbert D.; Mural J.; Bartt O.; Sandoval P.; Berciani.; M.A.; Bazán G.; Del Soldato G.; Alonio V.; Distéfano A.; Picconi M. A.; Teyssié A.: Métodos diagnósticos y terapéuticas aplicadas a las lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior durante los últimos 17 años.Revista de Colposcopia de la Soc. Arg. de PTGI y Colposcopia 1995. Vol 6, nº 1: 9-18.
- 13- Dalbert D ; Mural J; Rodriguez de la Peña M; Bartt O.; Bazán G.; Berciani M. A.: Valor del Asa Radioquirúrgica en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones del cuello uterino.
- 14-Revista Colposcopia , 1996, vol. 7, nº3: 161-2.
- 15-De Palo, G.; Stefanon, D. : Colposcopic patterns of condylomatous lesion of the uterine cervix. *The Cervix*, 1983, 1:17-22.
- 16-De Virgilis, G.; Sideri, M.; Biraghi, P.: B-interferon cream and laser surgery: A progress in teh therapy of genital condylomatous from their combined use . *The Cervix*. 1986, 4:149-153.
- 17-Distéfano, L.; Picconi, M. A. ; Alonio, V.; Ojeda, E.; Teyssié A.(Inst. Malbrán.)
- 18- García Carrancá, A. (Univ. Aut. de México); Dalbert, D.; Mural, J.; Bartt, O. L.; Bazán, G. (Hosp. Nac. Prof. Alej. Posadas . Serv. de Ginecología y An. Patológica)
- 19-Papillomavirus typing of penile lesions in sexual partners of women with genital lesions.
- 20-Revista Gynecopathology 1997. Vol 2 nº 2 : 2-5.
- 21-Di Paola, G. R. y Cols.: HPV y Neoplasia Intraepitelial Genital. EUDEBA. 1º Ed. 1989.
- 22-Dexeus S.; Monserrat G.; Gararach M.: Residual disease after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a reappraisal. *Gynecopathology 1997 Vol 2: 5-11.*
- 23-Ferenczy, A. ; Mitao, M.; et al.: Latent papilloma virus and recurring genital warts. *N. Engl. J. Med.* 1985, 3: 137-84.
- 24-Ferenczy A.: Management of the patient with an abnormal Papanicolaou test. Recent development. *Obstet.Gynecol. Clin.North Am.* 1993, Mar; 20 (1): 189-202.
- 25-Gissmann, L.: Papillomavirus and their association with cancer in animals and in man. 1984. *Cancer Surv.* 3. 161-181
- 26-Gomez Rueda, N.; Vighi, S.: Papiloma virus genital y lesiones relacionadas. *Ginecología y Reproducción.* 1989, 1:213-229.
- 27-Ikic, D. Kirhmajer, V. Maricic, Z, dt al.:Aplication of human leucocyte interferon in patients with carcinoma of the uterine cervix. *The Lancet*, May 9, 1981, 1027-30.
- 28-Kiviat N. E.; Critchlow C. W.; Holmes K.K.; Kuypers J.; Sayer J.; Dunphy C.; SurawicC.; Kirby P.; Wood R.; Daling J.R.: Association of anal dysplasia and human papillomavirus with inmunosupresion and HIV infection among homosexual men. *AIDS.* 1993 Jan ; 7 (1) : 43-9.
- 29-Koss,L. G. :Cytologic and Histologic manifestation of human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. *Cancer.* 1987, 60:1942-50.
- 30-Meisels, A.; Fortin, R.; Roy, M.: Condilomatous lesion of the cervix II. Cytologic. colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol.* 1977., 21:379-390.
- 31-Meisels, A.; Morin, C.: Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1981, 12,S, 111-23.
- 32-Mural, J.: Lesiones del cérvix uterino e infección por virus papiloma humano. Tesis de Doctorado en Medicina. Facultad de Medicina. UBA. 1989.
- 33-Mural, J.; Teyssié , A.; Baistrochi C.; Alfonsín, A. E.: El virus papiloma en el pareja humana. Libro Edit. Ascune Hnos. 1993.
- 34-Orth, G. et al.: The human papillomaviruses. *Cancer* 1977, 65,2:151-164
- 35-Prendiville, W.; Davies, R.; Berry, P. J.: A low voltage diathermy loop for taking cervical biopsies a qualitative comparison with punch biopsy forceps. *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1986. Vol. 93:773-76.
- 36-Reid, R.: Superficial laser vulvectomy: The efficacy of extended superficial ablation for refractory and very extensive condylomas. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1985,151:1047-52.
- 37-Richart, R. M.: Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. 1987, *Cancer* 60:1951-59.
- 38-Rosito, C.; Quel , E. y cols.: Manual de principios físicos, metodología y aplicaciones médicas del láser. Láseres en medicina. CEILAP. CITEFA. CONICET. 1989.
- 39-St. Louis M. E.; Icenogle J. P.; Manzila T.; Kamenga M.; Ryder R. W.; Heyward W. I.; Reeves W. C.: Genitals types o papillomavirus in children of women with HIV infection in Kinshasa, Zaire. *Int.J.Cancer.* 1993 May 8;54 (2) ; 181-4.
- 40-Stone K. M. : Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 1995 Apr.; 20 Suppl.1:S91-7.
- 41-Strand A.; Rylander E.; Wilander E.; Zehbe I.: Infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and / or high risk HPV. *Acta. Derm. Venereol* 1995 Jul;75(4):312-6.
- 42-Syrjanen, K. J.: Biology of human papillomavirus (HPV) infections and their role in squamous cell carcinogenesis. *Medical Biology*, 1987, 65:21-39.

- 43-Unger E. R.; Vernon S. D.; Lee D. R.; et. al. : Human papillomavirus type in anal epithelial lesions is influenced by human immunodeficiency virus. Arch. Pathol. Lab. Med.1997. Aug: 121 (8): 820-4.
- 44-Zur Hausen, H.: Papillomavirus in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancer. Cancer Res. 1989, 49: 4677-81.



RUBENS, El rapto de las hijas de Leucipo

CAPITULO 20

INFECCIONES VULVARES Y MANIFESTACIONES VULVARES DE PROCESOS GENERALES INFECCIOSOS Y NO INFECCIOSOS

María Graciela Belardi y Miguel Angel Maglione

I. Introducción

La vulva, más allá de su patología específica, debe considerarse dentro del concepto más amplio de “tracto genital inferior”, es decir: cuello, vagina, vulva, perineo, periano. Este criterio integrador nace en la práctica con el auge de la infección por HPV y, especialmente, por la frecuencia de lesiones multicéntricas, sincrónicas o metacrónicas, que obligaron a considerar a ese tracto como un “campo” donde se dan determinadas situaciones del sistema inmunitario. De alguna manera, no siempre es posible hablar específicamente de “infecciones de la vulva” sin tener en cuenta los otros componentes del TGI.

La configuración anatómica de la vulva, mayoritariamente piel, hace que en ella se localicen distintas dermatosis que, en ciertos casos, tienen formas clínicas distintas a las que presentan en el resto del tejido dérmico.

Fisiológicamente, la vulva es un órgano “blanco” del efecto hormonal. En ella se reflejan las distintas etapas del ciclo biológico de la mujer (infancia, pubertad, madurez sexual, climaterio). Cada una de ellas condiciona la prevalencia de determinadas patologías.

La vulva responde de alguna manera a ciertos procesos patológicos generales, sean éstos infecciosos o no. La diabetes tiene una manifestación vulvar característica, donde además se suma frecuentemente una micosis pertinaz; muchas veces se llega a diagnosticar una diabetes a partir de un examen de la vulva. Con menos frecuencia se observan lesiones vulvares relacionadas a otras patologías: enfermedad de Crohn, Histiocitosis X, Sarcoidosis, Amiloidosis, Enfermedad de Behçet, etc.

La función sexual trae aparejada la exposición de la vulva a ETS, traumatismos sexuales y/u obstétricos. El hábito sexual de la mujer y el estado de su/s pareja/s, deben ser tenidos muy en cuenta a la hora de enfocar el diagnóstico y tratamiento de las distintas afecciones que motivan la consulta.

La vulva, al igual que la vagina, tiene mecanismos naturales de defensa contra las noxas. Muchas veces, hábitos higiénicos o las vestimentas inadecuadas, atentan contra esas barreras fisiológicas y favorecen la aparición o persistencia de patología.

La anamnesis, la observación cuidadosa y la toma de muestras para estudios microbiológicos, citológicos y/o histopatológicos, son las bases del diagnóstico en patología vulvar.

II. Infecciones vulvares

Describiremos a continuación los aspectos clínicos sobresalientes de las principales afecciones infecciosas vulvoperineales.

A. Infecciones micóticas

1. Candidiasis

Es una de las más frecuentes infecciones vulvovaginales. Se caracteriza por tener mayor compromiso vulvar (vulvitis) que otras infecciones comunes. El prurito vulvar es el síntoma dominante; la descarga vaginal no es muy abundante porque el flujo en la forma característica de “leche cortada” se adhiere a las paredes vaginales. Suele coincidir o agravarse con el pre-menstruo.

Hay que tener en cuenta ciertos factores predisponentes de la infección por *Candida spp.*: la diabetes, el embarazo, los tratamientos antibióticos, la inmunosupresión favorecen el desarrollo de las micosis; la acción favorecedora de ciertos anticonceptivos orales es, en cambio, muy controvertida.

El tratamiento de las formas simples debe iniciarse en forma local mediante la aplicación de óvulos o cremas de derivados imidazólicos (Butoconazol, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Miconazol). En el episodio agudo, la embrocación con violeta de genciana reduce drásticamente la sintomatología.

Cuando una paciente tiene más de cuatro episodios de candidiasis micológicamente comprobados en el año, se dice que es una candidiasis recurrente. En estos casos el tratamiento debe ser sistémico, utilizando fluconazol o itraconazol en esquemas supresivos. En todos los casos deberá evaluarse el tratamiento de la pareja. (ver capítulo correspondiente)

2. Dermatofítides (eccema marginado de Hebra)

Esta micosis es más frecuente en el hombre que en la mujer. Se desarrolla frecuentemente en la cara

interna de la raíz de los muslos en forma de placas pruriginosas, rosadas, escamosas, de bordes netos festoneados, rojos y con vesículas. Se extiende en forma centrífuga abarcando el pubis y los pliegues interglúteos. No afecta la mucosa vulvar ni la región pilosa.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con el eritrasma (*Corynebacterium minutissimum*), el intertrigo microbiano, la candidiasis, el pénfigo familiar benigno, la psoriasis o un eccema de contacto. El aspecto clínico y el examen micológico confirman el diagnóstico.

El tratamiento es local con derivados imidazólicos de uso local.

B. Infecciones virales

1. Herpes vulvar

La localización vulvar de las lesiones producidas por el Herpes Simplex Virus (HSV), tiene dos manifestaciones clínicamente distintas:

La **primoinfección** tiene una sintomatología florida, en forma de vulvitis aguda que puede ser precedida de un síndrome febril, caracterizada por la aparición de vesículas dispuestas en racimos irregulares; por lo general la vulva se presenta edematosa y, frecuentemente, se palpan adenopatías inguinales. La paciente refiere dolor intenso y sensación de quemazón, disuria, flujo y síntomas generales (fiebre, cefaleas). Las vesículas se destechan rápidamente (24-48 hs) y la imagen de la lesión es la de una **vulvitis erosiva**. En estos momentos, el frotis de las lesiones puede mostrar las características “células de Unna”, gigantes, multinucleadas. **Si realmente es una primoinfección, el serodiagnóstico será negativo y se hará positivo dos o tres semanas más tarde con títulos elevados.**

Las lesiones curan espontáneamente en un término aproximado de 20 días.

La infección entra en un período de latencia más o menos prolongado según las pacientes. Determinadas circunstancias que de una u otra forma afectan el sistema inmunitario (estrés, crisis emocionales, etc.) pueden desencadenar **recurrencias** que se caracterizan por presentar lesiones leves, a veces únicas, poco sintomáticas y que curan en alrededor de 10 días.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la sífilis.

El tratamiento de la fase aguda debe contemplar una terapéutica local que incluya baños con sustancias astringentes (sulfato de Zinc 0.03% en agua) y cremas antivirales (aciclovir), y el tratamiento sistémico con aciclovir o valaciclovir. Las formas recurrentes se tratarán con esquemas supresivos sistémicos.

Hay que tener en cuenta que el herpes genital se transmite sexualmente. En la fase lesional (tanto en la primoinfección como en las recurrencias) hay descarga viral contaminante. **Algunos trabajos indican la posibilidad que algunas pacientes asintomáticas, sin lesión clínica, pueden tener descarga viral posibilitando el contagio aún en fase aparentemente latente.** El tratamiento de la pareja y la abstinencia o la protección local durante la relación sexual son indispensables.

En la mujer embarazada deben extremarse las precauciones para evitar la transmisión al neonato.

2. Virus del Papiloma (HPV)

Las lesiones por HPV son la causa más frecuente de consulta en Patología Vulvar. La manifestación vulvar del HPV, frecuentemente asintomática, presenta dos formas clínicas: las lesiones **macroscópicas** y las **subclínicas**.

La lesión macroscópica es el condiloma acuminado. Se trata de una formación papilomatosa de aspecto verrugoso (verruga genital, “cresta de gallo”) de color rosado a violáceo, muy característico. Puede ser única pero las más de las veces se encuentran múltiples lesiones que se localizan en cualquier zona de la vulva sea piel o mucosa.

Las lesiones subclínicas (condiloma viral plano) sólo se evidencian al examen magnificado (colposcopia, lupa) previa embrocación con ácido acético al 5%. Se observan zonas de epitelio acetoblancas, mosaicos (en “empedrado”), papilas, localizadas preferentemente en la mucosa y semimucosa. En la piel estas lesiones toman una forma numular de bordes netos, ligeramente sobreelevadas.

El diagnóstico es, fundamentalmente, histológico. Esto implica la necesidad de efectuar biopsia de las lesiones, mediante habón anestésico y toma con pinza de cuello, tijera o punch dermatológico. El diagnóstico de certeza mediante hibridización in situ o captura de híbridos, no está habitualmente al alcance del médico práctico.

El diagnóstico diferencial, especialmente de las formas subclínicas, debe hacerse con la micropapilomatosis vulvar (variante anatómica normal frecuente en mujeres jóvenes) y las candidiasis.

Debe descartarse la neoplasia intraepitelial (VIN).

El tratamiento se basa en la destrucción de las lesiones mediante tópicos cáusticos (ácido tricloroacético 50/80%), electrofulguración, LEEP o, en casos de condilomatosis extensa, excisión quirúrgica. El tratamiento debe ser personalizado.

El examen minucioso de todo el tracto genital inferior es mandatorio dada la frecuente multicentralidad de estas lesiones.

El estudio de la pareja (penoscopia) y su tratamiento deberán considerarse especialmente en casos recurrentes o resistentes al tratamiento.

3. Molusco contagioso

Se caracteriza por la aparición de uno o más tumorcitos pequeños (1 a 5 mm de diámetro), rosados, prominentes, con vértice umbilicado, en la vulva, perineo y cara interna de los muslos. La sintomatología es pruriginosa y el rascado es la forma habitual de autoinoculación que hace a la extensión de la enfermedad. Es sexualmente transmisible y el examen y tratamiento de la pareja es fundamental. **El diagnóstico clínico es la mayoría de las veces suficiente**, pero puede confirmarse por citología o histopatología.

El tratamiento se basa en la extirpación de las lesiones mediante cureta dermatológica o crioterapia. Las pacientes deben controlarse para pesquisar lesiones remanentes.

Cuando las lesiones virales son floridas, de aparición simultánea (HSV, HPV, Molusco) y/o fácilmente recurrentes, debe descartarse el SIDA.

C. Infecciones bacterianas

1. Sífilis

La lesión vulvar característica de la sífilis primaria es el **chancro sifilítico**. Aparece entre 15 y 20 días después de la inoculación como una pequeña pápula que se ulcera rápidamente. Tiene forma oval o circular de bordes netos, base indurada y fondo sañoso. Muchas veces reposa sobre una zona edematizada que, en ocasiones, lo oculta. **Es indoloro y se acompaña casi siempre de adenopatías satélites que tampoco despiertan dolor**. Frecuentemente único, puede ser doble (lesión "en beso"). **El chancro de inoculación no es necesariamente vulvar, puede encontrarse en el cuello uterino, el perineo o periano**. El chancro desaparece espontáneamente en no más de 5 semanas.

El diagnóstico se hace mediante la visualización del treponema, tomando una muestra por raspado del fondo de la lesión y examinándola al microscopio con condensador de fondo oscuro. **La serología se hace positiva después del décimo día.**

El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con el herpes recurrente.

En la **sífilis secundaria**, la lesión más frecuente en la vulva es el **condiloma plano**, pápulas planas, sobreelevadas, húmedas, malolientes, sumamente contagiosas. El hallazgo del treponema y las pruebas serológicas confirman el diagnóstico.

2. Chancro blando

Enfermedad de transmisión sexual causada por el *Haemophilus ducreyi*, cuya frecuencia ha decaído notoriamente con la mejora del nivel de vida de la población y la antibióticoterapia. Es más fácil de diagnosticar en el hombre que en la mujer. La lesión inicial es pequeña y superficial, muchas veces asintomática; la lesión se ulcera, tomando a veces forma de fisura o ulceraciones irregulares de bordes geográficos; **en esta etapa puede producir dolor intenso; la base donde se asienta la úlcera es blanda y esto es un elemento fundamental para el diagnóstico**, especialmente para diferenciarlo del chancro luético. La lesión puede ser única pero a menudo es múltiple, quizás por autoinoculación. Se ubica generalmente en labios menores, clítoris, horquilla y vestíbulo, pero puede aparecer en cualquier otro lugar de la piel, no siendo infrecuente su ubicación perianal donde puede confundirse con fisuras o lesiones inespecíficas. Eventualmente se acompaña de adenopatías inguinales.

El diagnóstico se basa en las características clínicas, la exclusión de otras patologías ulcerativas, y el examen bacteriológico. El tratamiento antibiótico con eritromicina o tetraciclina es eficaz. Las recomendaciones actuales son Azitromicina 1gr. oral o Ceftriaxona 250 mg. IM, ambas en una sola dosis

3. Linfogranuloma venéreo

Mucho más frecuente en el hombre que en la mujer, esta enfermedad producida por *Chlamydia trachomatis* tiene una fase inicial o chancro de inoculación que puede ser fugaz, asintomática y pasar inadvertida. La lesión tiene el aspecto de una vesícula herpetiforme que se ubica preferentemente en los labios menores o cara interna de los labios mayores y tiende a la curación espontánea. En una segunda etapa aparece la adenopatía inguinal que involucra varios ganglios que se van fijando a la pared, son dolorosos, fluctuantes y terminan abriéndose espontáneamente, cada uno por un trayecto fistuloso independiente. Esto da a la lesión el aspecto de "flor de enredadera" (poradenitis) característico. La evolución es tórpida, se asocian manifestaciones rectales que determinarán estrechez. En los casos avanzados la vulva se ve edematosa, con ulceraciones, esclerosis y retracción cicatrizal que llevan a la estrechez del introito. También puede verse involucrada la uretra.

El diagnóstico se hace a través de la comprobación del germen en la secreción ganglionar o la detección de antígenos por pruebas inmunoenzimáticas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con sífilis, herpes y tuberculosis genital.

Es frecuente la asociación con la sífilis (asociación sífiloporadénica). En estos casos, la VDRL puede ser negativa hasta tanto comience el tratamiento de *C. trachomatis*.

4. Granuloma inguinal (Donovanosis)

Es una enfermedad endémica en áreas tropicales y subtropicales (India, Guyana, Nueva Guinea), pero puede verse en otros lugares, generalmente por contactos de viajeros (100 casos anuales se reportan en Estados Unidos). El agente causal es el *Calymmatobacterium granulomatis*.

Si bien se acepta su transmisión sexual, éste no sería el único mecanismo. El germen se localiza más en el ano que en los genitales. De allí que la fuente más probable de contagio, sea el coito anal.

La lesión inicial es una pequeña pápula rojo carnosas que rápidamente se ulcera y va erosionando los tejidos circundantes. En el período de estado la imagen es la de un tejido de granulación exuberante de superficie mamelonada. La infección es autoinoculable, razón por la cual se pueden formar múltiples "chancros" que se extienden frecuentemente a los pliegues inguinales en forma de úlceras o tumefacciones subcutáneas (seudobubones).

La evolución natural de la enfermedad puede ser hacia la curación espontánea en unas semanas o, más frecuentemente, en forma crónica, tórpida, complicada por infecciones secundarias o, inclusive, diseminaciones que pueden llevar a la muerte.

El diagnóstico se basa en la clínica, en el criterio epidemiológico (contacto en zona endémica), y en el hallazgo de "cuerpos de Donovan" (grandes mononucleares con quistes intraprotoplasmáticos) en frotis-biopsia coloreados con la técnica de Wright.

El diagnóstico diferencial se plantea en los estadios iniciales con el chancro blando y en los avanzados con el linfogranuloma venéreo.

El tratamiento antibiótico con tetraciclinas, cloranfenicol, gentamicina o sulfas, durante tres semanas ha modificado la historia de esta enfermedad. No obstante, deben vigilarse las pacientes ya que no es infrecuente recidivas luego de un período libre de enfermedad.

5. Vaginosis bacteriana

Muy pocas veces la vaginosis bacteriana tiene manifestaciones vulvares.

Se caracteriza por un flujo blanco grisáceo, homogéneo, fétido. El pH es mayor de 4.5, el "test" de aminas es positivo y, en el examen directo se observan las características "clue-cells". No hay reacción inflamatoria (de allí el nombre de vaginosis) y la consulta es por la leucorrea fétida más que por prurito, ardor, disuria o dispareunia. Cuando esto ocurre, se debe más al efecto irritante de la leucorrea que a una acción directa de los gérmenes involucrados.

Hecho el diagnóstico, el tratamiento adecuado termina con la eventual sintomatología vulvar. (ver capítulo de infecciones endógenas)

6. Piodermitis

Las infecciones cutáneas (estafilococias, estreptococias) de localización vulvar no son muy frecuentes.

El impétigo contagioso de Tillbury-Fox, estreptococia caracterizada por la aparición de lesiones ampollas o vesiculares, muy pruriginosas, que se rompen y forman las características costras melicéricas, es más frecuente en las niñas, generalmente secundario a impétigo de las piernas que se difunde por el rascado.

Muchas veces se pueden observar, sobre todo en las niñas, lesiones producidas por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A, que son sólo eritematosas y que suelen asociarse a cuadros respiratorios altos.

La **foliculitis estafilocócica**, relacionada muchas veces con el rasurado del pubis, evoluciona las más de las veces en forma superficial (ostiofoliculitis, Impétigo de Bochardt). Cuando se profundiza y adquiere propiedades necrotizantes, se forma el **forúnculo**.

El diagnóstico es sencillo y el tratamiento antibiótico (cefalosporina de 1º generación o macrólidos o azálidos) junto a cuidados higiénicos locales resuelve la situación.

7. Eritrasma

Durante mucho tiempo esta afección fue considerada como una micosis, pero está originada por *Corynebacterium minutissimum*. Se caracteriza por una lesión de color rojo pardusco bien delimitada, de bordes irregulares pero netos, no pruriginosa, que afecta los pliegues inguinales. Se trata con antibióticos orales (macrólidos), curando fácilmente.

8. Bartholinitis

La Bartholinitis aguda es un cuadro frecuente en la consulta ginecológica. El cuadro clínico es característico. La paciente acude por tumefacción muy dolorosa en la vulva que se encuentra edematizada y presenta en el tercio medio y posterior una tumoración tensa, caliente y extremadamente sensible. Dejada a su evolución espontánea, generalmente drena un contenido purulento. **Lo habitual es que se necesite el drenaje quirúrgico o la marsupialización de la cavidad**, aún cuando comience con drenaje espontáneo. Tomada en sus momentos iniciales puede regresar con antibioticoterapia.

Ante una Bartholinitis aguda, debe pensarse en dos gérmenes posiblemente causantes: *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, si bien es probable la sobreinfección con enterobacterias o anaerobios.

El tratamiento empírico puede realizarse con una aminopenicilina asociada a un inhibidor de beta lactamasas, que actúa sobre la mayoría de los aislamientos de *N.gonorrhoeae*, anaerobios e inclusive de las enterobacterias implicadas, asociada a un antimicrobiano anticlamidia como azitromicina en dosis única, otro macrólido o tetraciclinas, estos dos últimos durante no menos de 15 días. Sin embargo no hay demasiados datos sobre la prevalencia de *C.trachomatis* en esta patología y este tratamiento combinado **sería de utilidad y conveniente en pacientes de alto riesgo para ETS o con cervicitis o uretritis simultáneas**.

D. Infecciones parasitarias

1. Pediculosis

El piojo que infesta la zona genital es el *Pediculus pubis* o *Phthirus inguinalis* ("Ladilla"). Se presenta como un cuadro pruriginoso moderado, especialmente nocturno. La lesión cutánea se limita a pequeñas pápulas rojas entre los pelos. **El diagnóstico se confirma con el hallazgo de los huevos o liendres, o la visualización, muy dificultosa, del parásito.**

El contagio es fundamentalmente sexual, pero puede transmitirse por la vestimenta.

El tratamiento se basa en la aplicación de compuestos piretroides. Es importante la desinfección de la ropa, ya que el parásito se encuentra sobre todo en las costuras interiores.

2. Escabiosis

La sarna, producida por *Sarcoptes scabiei*, se presenta como un cuadro pruriginoso intenso unos 30 días después del contacto. Se distribuye en mamas, cintura, muñecas, pliegue interdigital, nalgas y órganos genitales. Prefiere los pliegues.

La lesión es el **surco de la sarna**, fino, sinuoso, grisáceo que puede hacerse evidente con una mancha de tinta.

La terapéutica con piretroides, el tratamiento de los contactos, la desinfección de la ropa de vestir y de cama, pueden controlar esta parasitosis.

3. Miasis

Las lesiones producidas en la vulva por la colonización de larvas de moscas, si bien infrecuentes, pueden verse esporádicamente. La mosca deposita sus huevos en la piel vulvar y en pocas horas eclosionan apareciendo pequeñas larvas que rápidamente crecen, erosionando los tejidos circundantes, hasta hacerse visibles.

Afecta por lo general a mujeres descuidadas en su higiene y, frecuentemente desnutridas. La sintomatología es pruriginosa al comienzo y luego, en la medida que las larvas progresan en la erosión, dolorosa.

La lesión es una úlcera de 1 a 3 cm de diámetro, con bordes cortados a pico, infiltrados. La vulva está edematizada pero no presenta signos inflamatorios. En el fondo de la úlcera, sañoso o necrótico, pueden verse las larvas en movimiento, lo que hace el diagnóstico.

Evoluciona espontáneamente a la curación en la medida que las larvas llegan a la etapa de pupas y abandonan el huésped convertidas en ninfas.

El tratamiento clásico es la aplicación de **compresas embebidas en éter o cloroformo o el rocío con cloruro de etilo.** La medicina popular ha empleado con éxito la aplicación de macerados de albahaca.

4. Trichomoniasis

Es la más frecuente de las vulvitis parasitarias. Aparece especialmente después de la menstruación y es más prevalente en el verano. Su característica es la descarga vaginal amarillo verdoso, espumosa, maloliente. El prurito o la sensación de quemazón, la dispareunia y en ciertos casos disuria, son los síntomas dominantes. Se observa una intensa reacción inflamatoria especialmente en vagina y cuello donde, en ocasiones, produce lesiones de difícil interpretación citológica o colposcópica. En la vulva pueden apreciarse erosiones, especialmente en la zona vestibular y en la horquilla. Estas lesiones erosivas son producto tanto de la acción directa del parásito como de la irritación por la descarga vaginal.

La observación del flujo en fresco muestra la característica imagen móvil de este parásito; esta es la forma más sencilla de diagnosticarla.

El tratamiento debe ser combinado (sistémico y local) utilizando derivados imidazólicos.

Finalizado el tratamiento deberá controlarse a la paciente buscando otras ETS como *Neisseria gonorrhoeae* que, algunas veces suele acompañar a esta infección. (Ver el capítulo correspondiente).

III. Manifestaciones vulvares de procesos generales infecciosos y no infecciosos

A. Manifestaciones vulvares de procesos infecciosos generales

Algunas enfermedades sistémicas de origen infeccioso, particularmente las virales exantemáticas (sarampión, rubeola, varicela, etc.) pueden cursar también con manifestaciones vulvares del mismo carácter que en el resto de la piel.

B. Localización vulvar de dermatosis:

Se agrupa bajo la denominación de **dermatosis a las enfermedades cutáneas que no son infecciosas ni tumorales, ni secundarios a enfermedades sistémicas.** Todas las dermatosis tienen la posibilidad de manifestarse en la piel vulvar, de allí la importancia de un examen cuidadoso del resto del cuerpo.

La *dermatitis de contacto* es motivo frecuente de consulta. La ropa interior, los protectores diarios y los desodorantes, son las causas habituales.

Los *eccemas* no son tan frecuentes en la vulva. En presencia de cuadros clínicos eccematiformes es importante **el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Paget.**

La *psoriasis* se ve con cierta frecuencia en la vulva, la mayoría de las veces como una localización más de la enfermedad, pero en algunos casos como manifestación única o inicial. El aspecto de la lesión es diferente según su lugar de asentamiento. **En las zonas convexas (pubis, labios mayores) toma la forma eritematoescamosa típica.** En los pliegues no se forma la escama (psoriasis invertida) y puede confundirse, generalmente con una candidiasis. El diagnóstico se hace con la observación clínica, el "raspado metódico" (signo de la vela de estearina, membrana desplegable, rocío sangriento) o por la biopsia lesional. El tratamiento es con corticoides locales.

El *liquen plano* es relativamente frecuente y se caracteriza por lesiones blanquecinas, leucoqueratóticas que dibujan un punteado en "hoja de helecho". El diagnóstico es histopatológico. El tratamiento se basa en la aplicación local de corticoides.

Dentro de las dermatosis que afectan el sistema melánico, mencionaremos el *vítigo* y la *melanosis*.

El *vítigo*, bastante frecuente en la vulva, se caracteriza por placas hipopigmentadas de bordes netos e hiperpigmentación de la piel circundante. Se asocia muchas veces con el *liquen escleroso*; ambas son enfermedades de probable etiología autoinmune. **La diferencia es que el liquen escleroso es pruriginoso y el vítigo no.** La *melanosis* muchas veces responde a la incontinencia pigmentaria subsecuente a un proceso inflamatorio de la vulva. Es una lesión hiperpigmentada de extensión

variable, asintomática. **El diagnóstico diferencial debe hacerse con la *acantosis nigricans* (considerara como paraneoplásica) y el *melanoma*.**

Entre las dermatosis ampollosas, destacamos el *pénfigo*. Afecta a adultos de alrededor de 40 años, es de origen autoinmune y se caracteriza por la aparición de ampollas acantolíticas, intraepidérmicas superficiales que se rompen rápidamente quedando erosiones dolorosas. Muchas veces la localización primaria es en la zona vulvar, perineal y anal. El hallazgo de células voluminosas en los frotis (células de Tzanck), o el estudio histopatológico confirman el diagnóstico. La evolución es severa y, antes de la aparición de los corticoides, mortal. El tratamiento corticoide sistémico mejora el cuadro pero raramente logra una curación definitiva.

El *pénfigo benigno crónico familiar* (*enfermedad de Hailey-Hailey*) se transmite como carácter autosómico dominante. Se manifiesta en la adolescencia o en adultos jóvenes y **puede confundirse con un intertrigo simple**. Se localiza fundamentalmente en los pliegues inguinales e inguinocrurales, formando placas que se extienden a la piel vecina, especialmente cara interna de los muslos. Evoluciona por brotes y se exacerba con el calor. Las placas tienen más aspecto eccematiforme que ampolloso, son blanquecinas, húmedas y fisuradas. El diagnóstico es histopatológico y se orienta clínicamente por la referencia de cuadros similares en la familia. El tratamiento con corticoides mejora el cuadro.

La *enfermedad de Behçet* es una afección sistémica caracterizada por la asociación de **aftas bucales, aftas genitales recidivantes y uveítis**. Esta última es la más grave ya que puede producir ceguera. Histológicamente el cuadro es de una arteritis necrotizante. El tratamiento está dirigido al alivio de la sintomatología local. En forma sistémica, no hay una medicación que ofrezca resultados satisfactorios. Se utilizan corticoides, inmunodepresores y talidomida.

La manifestación vulvar de la *enfermedad de Crohn* es rara. La mayoría de las veces aparece después de la afección intestinal; sin embargo, hasta en un 25% de los casos puede ser la localización inicial. Se caracteriza por presentar edema, erosiones y, fundamentalmente, úlceras que se localizan en los pliegues interlabiales y comúnmente se acompañan de lesiones anales y perianales. La úlcera tiene una apariencia característica "en cuchillada". **El diagnóstico diferencial se plantea con la hidrosadenitis y el linfogranuloma venéreo**. El diagnóstico de certeza lo da la histopatología cuyos hallazgos, sin embargo, no son constantes. El tratamiento de esta localización se reduce al alivio de la sintomatología y al de la eventual infección agregada. Suele mejorar cuando se resuelven las lesiones intestinales.

La *diabetes* se acompaña frecuentemente de manifestaciones vulvares; no se trata de una lesión específica sino de una vulvitis, generalmente candidiásica, favorecida por los cambios metabólicos. Frente a una candidiasis recurrente, resistente a los tratamientos habituales, debe investigarse la diabetes. Muchas veces el examen vulvar ha sido el origen del diagnóstico de esta enfermedad.

Ciertas **hipovitaminosis** con el de la vitamina A y B, pueden dar lugar a lesiones vulvares variables como úlceras, fisuras, hiperqueratosis, pérdida de elasticidad y sequedad con excesiva descamación, lesiones distróficas asociadas o no a prurito.

IV. Bibliografía Sugerida

- 1- Calandra D.; di Paola G.; Gomez Rueda N.; Baliña L.M. -
- 2- Enfermedades de la Vulva - Editorial Médica Panamericana S.A. - Buenos Aires, 1979
- 3- De Palo G. - Colposcopia y patología del tracto genital inferior - Editorial Médica Panamericana S.A. - Buenos Aires, 1992
- 4- Fari A.: Recherche et identification d'une infection génitale - Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Gynécologie, 73 A10, 12-1986
- 5- Hewitt J.; Pelisse M.; Paniel B.- Enfermedades de la Vulva - Interamericana, McGraw-Hill, Madrid, 1989



GAUGUIN, Retrato de María Lagadu

CAPITULO 21

INFECCIONES URINARIAS EN LA MUJER

Alicia Farinati

I. Introducción

La infección urinaria (IU) constituye una de las patologías infecciosas más importantes debido a su prevalencia creciente a partir de los primeros días de vida. Esto es particularmente evidente en el sexo femenino, en el que **se estima que la prevalencia aumenta en un 1% por cada década de vida**, siendo la relación de IU ambulatoria entre los sexos femenino y masculino, entre los 35 y 45 años, de **9 a 1**. No es menos importante el papel que desempeñan en el ámbito hospitalario, estimándose que **son responsables del 35% de las infecciones adquiridas** en ese ámbito. La mayoría de esas infecciones están relacionadas con la instrumentación del tracto urinario y tienden a ser más frecuentes en pacientes con alguna patología subyacente.

Las IU en el sexo femenino adquieren particular importancia durante el embarazo, que es uno de los factores predisponentes de las mismas por múltiples mecanismos que ya explicaremos. Otro tanto ocurre con las IU recurrentes (IUR) que es una de las formas de presentación clínica en cualquier período de la vida de la mujer.

II. Etiología

Más del 95% de las IU se deben a una sola especie, es decir, son **monomicrobianas**. Se puede advertir una gran diferencia entre los aislamientos que se obtienen a partir de un episodio inicial que de IUR o pacientes con IU complicadas. *Escherichia coli* es sin duda la bacteria que predomina en todos los grupos etarios en los episodios agudos. En las IUR, particularmente las que están asociadas a anomalías anatómicas o fisiológicas del tracto urinario (uropatía obstructiva, anomalías congénitas, vejiga neurogénica, etc) se incrementa el aislamiento de otras especies de enterobacterias (*Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*), de bacilos gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas spp*, e inclusive *Acinetobacter spp*. y de cocos gram positivos como *Enterococcus spp*. Con respecto a *Staphylococcus coagulans* negativos (*saprophyticus*, *epidermidis*, etc) ocurre lo mismo, sólo que en el sexo femenino representa una de las causas más importantes hasta llegar a ocupar el segundo lugar en algunas series estadísticas y sin mediar alteraciones del tracto urinario, a diferencia de lo que ocurre cuando se recuperan de IU en el sexo masculino. En estos casos los pacientes suelen tener condiciones predisponentes reconocidas como la presencia de catéter urinario u obstrucciones. El otro pico de incidencia ocurre en niños de 5 a 15 años. Es poca la información que se dispone acerca de la participación de otras especies dentro del género .

En presencia de alteraciones fisiológicas o anatómicas del tracto urinario (aparte de aislamientos de microorganismos menos frecuentes en las IU no complicadas o de observarse una mayor diversidad de especies en la mayoría de las series), se suelen obtener cultivos **polimicrobianos** (recordemos que el 85-90% de las IU son **monomicrobianas**) ya que muchos de estos pacientes son sometidos a tratamientos antimicrobianos repetidos y/o a instrumentaciones.

Streptococcus agalactiae (*Streptococcus* beta hemolítico del grupo B) representa una causa importante de **IU durante el embarazo**, pero puede recuperarse también en otro momento de la vida de la mujer. Su importancia radica en que generalmente está indicando o puede indicar la presencia de este microorganismo en el aparato genital y ello constituye un factor de riesgo para la rotura prematura de membranas, con las consiguientes complicaciones, corioamnionitis, perinatales (sepsis precoz y tardía del neonato, meningitis, etc.) asociadas a un elevado índice de mortalidad. Es poco frecuente en el sexo masculino y aunque se ha recuperado de IU en pediatría no constituye un microorganismo relevante en este grupo etario.

Las infecciones cruzadas son importantes en la patogénesis de de las IU intrahospitalarias, especialmente en pacientes con catéteres intravesicales.

Microorganismos poco frecuentes

Hay algunas IU que son producidas por microorganismos poco frecuentes. Entre ellos cabe mencionar a *Corynebacterium urealyticum*, anteriormente denominado D2 (CDC grupo D2), recuperado de la orina de pacientes con "cistitis incrustante" y cálculos de estruvita. Estas orinas se caracterizan por un pH extremadamente alcalino y generalmente hematuria franca. Sin embargo también han sido recuperados de pacientes asintomáticos. *Gardnerella vaginalis* se ha recuperado a partir de la orina de pacientes embarazadas, pero para su reconocimiento como causa de IU es necesario que se recupere en dos cultivos

sucesivos o bien mediante punción suprapúbica. Esto mismo ocurre cuando se requiere la confirmación de **bacterias anaerobias** como causa de IU que, si bien son excepcionales, pueden aparecer en casos de pacientes instrumentadas, con tumores vesicales, abscesos, etc .

Otras bacterias que anteriormente se consideraban como contaminantes, al igual que las especies coagulasa negativa de *Staphylococcus*, actualmente se las relaciona con la IU, tales son: *Oligella urethralis*, otras especies de *Corynebacterium* (*pseudodiphtheriticum*, *aquaticum*) etc.

Las IU producidas por *Candida spp* suelen observarse en pacientes con sondas, diabéticos y en general, en pacientes con algún grado de inmunocompromiso o sometidos a tratamientos antibióticos prolongados. Cuando se recupera *Candida* de la orina en ausencia de respuesta inflamatoria puede estar indicando sólo colonización vesical. La incidencia total de candiduria reportada en varios estudios, oscila entre el 0.2 al 4.8 %. La especie que se aísla con mayor frecuencia es *C.albicans*, pero otras especies como *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C. lusitaniae* y *C.guilliermondii* también han sido recuperadas de orina. La presencia de cualquier hongo dimórfico o de *Cryptococcus neoformans* es patológica y en general indica enfermedad sistémica.

III. Patogenia

A- Vías de invasión y diseminación

B- Factores debidos a los microorganismos

C- Mecanismos de defensa intrínsecos del huésped

D- Factores que condicionan la aparición de IU

Las vías urinarias son normalmente estériles a excepción de la uretra anterior en el hombre y probablemente la totalidad de la uretra en la mujer. Esta esterilidad es conservada por un conjunto de **mecanismos de defensa**, de los cuales el más importante es, sin duda, **el vaciamiento sin impedimentos del contenido vesical**. Las causas que impiden el pasaje de la orina son múltiples y pueden ser **anatómicas** (cicatrices renales, ureteres mal formados, etc), **fisiológicas** (modificación de la capacidad peristáltica de excreción durante el embarazo, retención urinaria de cualquier etiología) o por **presencia de cuerpos extraños** (cálculos, sondas).

Sin embargo, la existencia de infecciones asintomáticas o sintomáticas y el hecho de la prevalencia relevante de *E. coli* como causa de IU a cualquier edad, permite suponer que existen otros factores que intercurrentes en la aparición de IU.

A.Vías de invasión y diseminación

Las vías posibles de invasión y diseminación al riñón y vía urinaria son las siguientes:

1. **Ascendente o canalicular o retrógrada**
2. **Descendente o hematógena**
3. **Linfática**

1. Vía ascendente o canalicular o retrógrada

Las bacterias ganan acceso a la vejiga en la gran mayoría de los casos de IU por la vía uretral. En la mujer, la uretra corta y la ausencia en la misma de sustancias antibacterianas nos explican la mayor frecuencia de las IU en el sexo femenino.

Estas características justifican asimismo la colonización vesical transitoria y aún la bacteriuria asintomática en la mujer, ya que el acto sexual o cualquier circunstancia, como la tos o el estornudo, que ejerza presión, puede forzar parcialmente la orina hacia la uretra colonizada por bacterias que acompañan luego a la orina hacia la vejiga cuando desaparece la presión intraabdominal.

Las bacterias que alcanzan el meato uretral y pueden colonizar la uretra femenina provienen de tres fuentes:

- a. **contenido intestinal**
- b. **región vulvo-vaginal**

En la mujer, las cepas de *E. coli*, procedentes de las heces, pueden tener capacidad de colonizar la vagina y de ahí ganar la uretra.

C. iatrogénica producida por diversos tipos de instrumentaciones, exploraciones urológicas, siendo un ejemplo característico la cateterización uretrovesical.

Llegadas por vía ascendente a la vejiga, el devenir de las bacterias puede ser uno de los siguientes: a)

Colonización intravesical transitoria: si la orina no ofrece buenas posibilidades de multiplicación (pH,

osmolaridad, hidruresis, etc), la expulsión bacteriana se completa en sucesivas micciones. Esta circunstancia es mucho más frecuente en la mujer y es por sí solo un argumento contundente a favor de los correctos hábitos de higiene miccional y de ingesta de líquidos. Este concepto aclara también la comprobación aislada y circunstancial de urocultivos positivos en pacientes asintomáticos cuyo sedimento urinario no presenta signos de reacción inflamatoria. b) **Colonización intravesical permanente o intermitente:** en este caso la multiplicación se ve facilitada por diversas causas relacionadas a la composición de la orina, a la capacidad de adherencia bacteriana o al residuo vesical. La expulsión bacteriana se cumple, pero no alcanza a compensar el grado de multiplicación. Puede ocurrir que las bacterias no den lugar a la orina, ni a la mucosa vesical a bloquear su reproducción, no produciéndose reacción inflamatoria, de modo que no se establece el síndrome de cistitis. **Esta circunstancia se comprueba en niñas y mujeres jóvenes que padecen episodios fugaces de bacteriuria asintomática.** Nuevamente, como en el caso anterior, los urocultivos son positivos a pesar de no presentarse aumento significativo del número de leucocitos en el sedimento, pero se diferencia en que los urocultivos seriados suelen mostrar coincidentemente bacteriuria significativa con el mismo microorganismo.

La vía ascendente puede dar lugar a varios tipos de presentación de la infección urinaria y bacteriuria:

Bacteriuria: significa "bacterias en la orina". Debe tomarse en cuenta que este término no implica necesariamente infección, ya que la presencia de bacterias en la orina puede obedecer al arrastre de gérmenes de las zonas no asépticas de la vía urinaria (uretra anterior, introito uretral).

Bacteriuria significativa: es la expresión que se utiliza para señalar la presencia de bacterias en la orina miccional en cantidad superior a la que normalmente resulta de la contaminación por bacterias de la uretra anterior. Como consecuencia de los criterios establecidos por Kass y sus seguidores, **el término "bacteriuria significativa" se ha homologado a la presencia de 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) o más por ml de orina emitida espontáneamente previa higiene perineal.** Este concepto está en este momento en total revisión.

Bacteriuria asintomática: implica bacteriuria significativa en ausencia de síntomas o signos relacionados con la vía urinaria (sedimento sin respuesta inflamatoria). De acuerdo al criterio de Kass, implicaría la presencia de 100.000 UFC/ml o más en estas condiciones.

IU asintomática: Corresponde a la presencia reiterada de gérmenes en vejiga fehacientemente comprobada con ausencia de síntomas de infección.

IU sintomática: Es el mismo caso, pero coexistiendo con signos y síntomas de IU.

Cistitis: Significa IU establecida en la vejiga. Se caracteriza por el síndrome de disuria (expulsión difícil e incompleta de la orina), polaquiuria (micciones frecuentes), imperiosa necesidad miccional y a veces dolor suprapúbico.

En este caso se conjuga la capacidad de multiplicación con la invasión de la mucosa vesical y la respuesta inflamatoria. El grado de invasión y respuesta se correlaciona con los signos y síntomas previamente descritos, pudiendo variar desde episodios benignos hasta casos de cistitis hemorrágica con eliminación de colgajos de pus y hematuria macrosópica.

Síndrome uretral femenino: Esta entidad corresponde a cuadros de IU en pacientes adolescentes o adultas del sexo femenino, en los cuales se presenta uno de los síntomas o signos de cistitis, pero los urocultivos no demuestran desarrollo bacteriano o bien no se alcanzan los 100.000 o más UFC/ml.

El síndrome uretral femenino puede obedecer a causas no infecciosas (trauma uretral, cirugía ginecológica, uso de anticonceptivos, etc), o bien a causas infecciosas que no se investigan habitualmente (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, anaerobios).

IU altas: Son las que ocurren **por encima del esfínter véscico-ureteral.** Se supone que la localización ureteral o piélica exclusiva es ocasional, por no decir teórica, y donde el intersticio renal está casi siempre comprometido. Generalmente, a este grupo de infecciones se las engloba como **pielonefritis o nefritis intersticial.**

2. Vía hematógica

Teóricamente el riñón debería ser propenso a la infección hematógica, ya que tiene un excelente aporte sanguíneo y recibe un cuarto del flujo cardíaco en forma continua. Sin embargo, ya en 1893, Shenington había demostrado que al inyectar varios millones de microorganismos en la sangre, éstos desaparecen rápidamente de la circulación, pero no se recuperan de la orina. Concluyó, desvirtuando la idea entonces vigente, que el cuerpo no se protege de una invasión bacteriana excretando bacterias vivas a través de los riñones. Beeson y colaboradores, en 1957, demostraron que *Escherichia coli* no produce infección renal experimental cuando se inyecta por vía endovenosa.

La experiencia acumulada en humanos coincide con los estudios experimentales: **las infecciones por E.**

coli son casi absolutamente ascendentes. Esta comprobación refuerza los hallazgos sobre los mecanismos de adherencia de las cepas de *E. coli* nefritogénicas que se describen más adelante.

Una consecuencia importante de estas observaciones es que **cuando una paciente presenta simultáneamente bacteriemia y bacteriuria por una misma cepa de *E. coli*, hay que pensar en un foco renal o de la vía urinaria, en lugar de proceder en sentido inverso**. Se acepta, sin embargo, que excepcionalmente ciertos casos de bacteriemia por bacilos gram-negativos, en pacientes con focos evidentes de infección extrarrenal, o urinaria, pueden dar lugar a abscesos renales consecuentes a la diseminación hematogena (ej. aborto séptico), hecho que también puede ocurrir con otras bacterias como *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium renale* y con *Candida albicans*.

La conclusión es que para que se produzca una pielonefritis por una bacteriemia de foco extrarrenal hace falta un inóculo elevado de microorganismos circulando en sangre.

Existen tres excepciones importantes a este concepto: 1°) como es sabido, la **pielonefritis tuberculosa** depende de una diseminación hematogena; 2°) la presencia de *Staphylococcus aureus* en un urocultivo, si es reiterada e inobjetable desde el punto de vista de la obtención de la muestra, implica una búsqueda intensiva del foco primario (osteomielitis, endocarditis, ántrax, próstata, etc); 3°) en los **recién nacidos**, hasta el mes de vida, la IU es casi siempre descendente y expresión de una bacteriemia (ejemplo: *E. coli*, *Klebsiella spp*, etc).

3. Vía linfática

El papel de esta vía en la patogenia de la IU sigue siendo materia de especulación. Se han presentado evidencias experimentales de conexiones linfáticas entre el ciego, el apéndice y el riñón derecho y se ha sugerido que si la mucosa colónica está lesionada podrían pasar bacterias del colon al riñón. Algunos urólogos, al comprobar alguna relación entre el estreñimiento crónico y la IU han sugerido esta vía, pero nada hay fehaciente al respecto. Se han demostrado conexiones linfáticas entre vagina y vejiga que podrían explicar la aparición de infecciones vesicales sin que medie una importante colonización uretral, aunque en tal caso cuesta admitir esta vía, habida cuenta de que las IU son generalmente monomicrobianas.

B. Factores debidos a los microorganismos que determinan su capacidad uropatógena

Tanto en los estudios iniciales como en los actuales, la mayor parte de las investigaciones tendientes a poner en evidencia la capacidad patógena de las bacterias para el tracto urinario, se han referido en forma casi exclusiva a *Escherichia coli*, debido a la indiscutible prevalencia de esta especie en las infecciones urinarias, particularmente las no obstructivas.

Existen en la actualidad dos teorías que conservan adeptos:

1. Teoría de la prevalencia:

De acuerdo con ella, *E. coli* produce infección urinaria por una simple razón de prevalencia en las heces. Si bien esta bacteria es prevalente en heces dentro de las enterobacterias (EB), **nunca superan el 2% del contenido colónico bacteriano total. Las bacterias anaerobias son las que constituyen el 98% de dicho contenido**, pero sólo producen IU en menos del 0.1% de los casos. Esto indica que existen otros factores que posibilitan a *E. coli* y a otras EB jugar el rol principal en la etiología de las IU.

2. Teoría de patogenicidad especial

Presupone que las cepas de *E. coli* que producen infección urinaria pertenecen a un grupo que posee propiedades especiales que le permiten infectar el tracto urinario con más posibilidades que otras.

De acuerdo con esta última teoría, se han postulado diversas causas responsables de la nefropatogenicidad de *E. coli*.

a) Serogrupo O como factor de virulencia; b) presencia o alta concentración de antígeno K; c) adherencia; d) producción de hemolisinas; e) sensibilidad a la acción bactericida del suero; f) capacidad de reproducción en la orina.
--

a) **Serogrupo O como factor de virulencia** el antígeno O representa la porción de azúcares de 5 ó 6 carbonos que forman la parte terminal, hidrófila, del polisacárido (LPS), que forma parte de la membrana externa de las bacterias gram-negativas. Estas estructuras están ausentes en las paredes de las bacterias gram-positivas.

El antígeno O en el LPS está unido a un núcleo formado por azúcares de 7 y 8 (KDO) carbonos. La

unión del antígeno O o este núcleo determina que posea capacidad antigénica que da lugar a la producción de anticuerpos específicos que se pueden utilizar en el diagnóstico de localización de IU. A pesar de reconocerse más de 160 serovares de *E. coli*, sólo unos pocos se recuperan a partir de IU. Esto indicaría que existe una característica especial de dichos serovares que los rotula como nefropatógenos. Posiblemente este aspecto este ligado también al tema de la adherencia.

Otra aplicación del estudio de los serovares es su contribución en determinar si una IU es una persistencia o una reinfección (persistencia: serovares iguales, reinfección diferentes serovares, en IU sucesivas).

b) presencia o alta concentración de antígeno K: el antígeno K de *E. coli* es un mucopolisacárido ácido que forma parte del glicocalix o sea de la capa mucoide, pues se sitúa en la parte más extensa de la célula bacteriana. Esta capa no es imprescindible para la vida bacteriana, **tiene su rol en los fenómenos de adherencia a superficie y puede por consiguiente estar ausente**. Su composición química es variable. El más frecuente está compuesto por ácido colomínico, que es un polímero derivado del ácido neuramínico y otros derivados de KDO.

La carga negativa superficial causada por la riqueza en polisacáridos ácidos parece ser la responsable de la virulencia, ya sea provocando mayor adhesividad de la bacteria a las células renales, mayor resistencia a la fagocitosis o a la alteración de la vía alternativa del complemento.

c) Adherencia: la capacidad de adhesión a superficies sólidas es una propiedad bacteriana que tiene profundo significado ecológico, ya que permite a los microorganismos establecer contacto con sustratos, especialmente en aquellos ambientes en que la densidad de nutrientes no es elevada.

Las adhesinas bacterianas se combinan estereoespecíficamente con macromoléculas. En el caso de bacterias que invaden a humanos, la combinación se efectúa con macromoléculas (polisacáridos, glucolípidos) de las superficies celulares del huésped (receptores).

Existen tres tipos de adhesinas (fimbrias, proteínas no fimbriales y estructuras no proteicas), siendo las primeras las estructuras más estudiadas. Se trata de apéndices filamentosos estructurados por proteínas, caracterizadas por la presencia de un alto contenido en aminoácidos hidrófobos. No tienen relación estructural, morfológica ni funcional con los flagelos. Se ha empleado el término "pili" para denominarlas, aunque actualmente se prefiere reservar esta denominación para referirse a las fimbrias que tienen participación en el pasaje de material genético entre bacterias. **Las fimbrias son prácticamente exclusivas de las bacterias gram-negativas**, tanto ambientales como saprófitas o patógenas.

Las fimbrias no son elementos indispensables ni estructuras permanentes en las bacterias. Una bacteria puede pasar de la fase fimbriada a la no fimbriada, de acuerdo con las condiciones fisicoquímicas del medio que lo circunda. **Una de las condiciones determinantes parece ser la fase de crecimiento. Esto es precisamente lo que ocurre en la orina vesical en las mujeres que retienen la orina indebidamente.** Las bacterias desarrolladas en el medio líquido en fase logarítmica suelen carecer de fimbrias y en cambio estas organelas aparecen cuando el medio se "satura" de bacterias o sea en la fase "estacionaria". Como es de suponer, los antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas inhiben la producción fimbrial, aún a concentraciones subinhibitorias

El proceso de adherencia puede resultar ventajoso o perjudicial para la bacteria invasora durante el proceso infeccioso. Por una parte, las adhesinas permiten la unión de microorganismos a células epiteliales, favoreciendo la colonización bacteriana. Pero luego de haber invadido tejidos más profundos y habiendo puesto en movimiento el sistema fagocitario, las mismas adhesinas pueden favorecer la unión de las bacterias a las células fagocitarias promoviendo así su eliminación.

La síntesis de las fimbrias en general está codificada por plásmidos. Desde el punto de vista práctico, y relacionado a la adherencia, la clasificación de las fimbrias se ha basado en su capacidad hemoaglutinante (HA) de glóbulos rojos de distintas especies y en la composición química de las sustancias capaces de interferir esta HA. Obviamente esta interferencia esta relacionada a la estructura del receptor de las fimbrias en el glóbulo rojo y en la célula receptora.

El tipo más común de fimbrias en *E. coli* y en otras enterobacterias es la denominación **tipo 1. La HA es inhibida por D-manosa: fimbrias manosa sensibles (MS)**

Las cepas de *E. coli* con fimbrias, cuya HA no es interferida por D-manosa, se denominan manosa resistentes (MR).

Se reconocen actualmente numerosos tipos de adhesinas MR. Entre ellas cabe destacar la adhesina Dr, que sería uno de los factores condicionantes de las IUR.

En base a los datos disponibles, se puede concluir lo siguiente:

1. Probablemente la adherencia a la vagina y/o zona periuretral está favorecida por la presencia de adhesinas (fimbrias?) en *E. coli*.
2. Las cepas MS serían removidas de la orina vesical por la proteína de Tamm Horsfall (uromucoide producido por las células apicales de la porción ascendente del asa de Henle y del túbulo contorneado distal).
3. Las cepas MR podrían progresar produciendo infección ascendente.
4. Las cepas MR tipo P encuentran receptores aptos en el epitelio tubular.
5. La multiplicación de *E. coli* en la orina vesical regula la presencia de fimbrias en esta especie.
6. Las fimbrias favorecen la adhesión, pero también la fagocitosis no inmune de las cepas que las poseen.
7. En el período agudo de la infección urinaria, cuando ocurre constante multiplicación logarítmica por consecuencia de las micciones frecuentes, las cepas estarían en fase "no fimbriada", por lo tanto menos propensas a la fagocitosis "no inmune".
8. Las adhesinas actúan también a nivel pélvico y tubular y facilitan la adherencia en las cepas que consiguieron ascender.
9. Este papel es exclusivo aparentemente de las cepas de *E. coli* MR con receptores análogos al grupo sanguíneo P.
10. La correlación entre adherencia bacteriana y pielonefritis sólo tiene valor en pacientes sin reflujo u otras anormalidades. Es por ello que no puede esperarse que la determinación de la presencia de *E. coli* tipo P en la orina o del tipo del grupo P sanguíneo modifique la conducta terapéutica en pacientes con clínica de pielonefritis. Estas determinaciones apenas pueden pronosticar un mayor riesgo de infección alta. Puede ser, sin embargo, interesante para decidir qué pacientes deben ser tratados entre aquellos que presentan bacteriuria asintomática:ej.: pacientes con grupo sanguíneo P y aislamientos de *E. coli* MR deberían ser siempre tratados.
11. Falta saber si estas conclusiones que han sido establecidas en niños pueden ser aplicadas en mujeres adultas con infección urinaria alta no obstructiva.
12. Queda por demostrar si los anticuerpos antifimbriales MR pueden ser empleados como protectores en infección urinaria en humanos y si una elevación de dicho nivel implicaría la localización alta del germen.

d) producción de hemolisinas:

La producción de hemolisina está codificada por plásmidos. Esta propiedad le permite a la bacteria disponer rápidamente de hierro (mediante la liberación de hemoglobina) que incorpora al citoplasma para su metabolismo. La presencia de este factor explicaría cuadros de anemias asociados a IU pediátricas y durante el embarazo.

e) sensibilidad a la acción bactericida del suero: en muchas bacterias se halla codificado genéticamente la resistencia al poder bactericida del suero, lo que condiciona su carácter patógeno. En las cepas provenientes de IU se ha visto que esta propiedad es codificada en bloque con otros factores de virulencia.

f) capacidad de reproducción en la orina: existen cepas de EB que se multiplican más rápidamente que otras en la orina. Este es un hecho observacional y merece tenerse en cuenta en pacientes con factores predisponentes para IU.

Nefropatogenicidad de otras EB:

Antígeno O, K y adhesividad de infección urinaria en otras enterobacterias

***Proteus mirabilis* es el segundo germen en frecuencia en la infección urinaria infantil y suele ser causante de infecciones urinarias en las que concurren obstrucciones o impedimentos del flujo urinario.** Es raro detectarlo como causal de bacteriuria asintomática.

Por su capacidad de alcalinización de la orina debida a la gran actividad de la ureasa que produce, puede iniciar episodios de litiasis, especialmente por estruvita y confinarse en los cálculos. Aún en los casos en que no ocurre litiasis, las infecciones urinarias altas por *P. mirabilis* suelen ser hematóricas y la localización renal tiende a ser intercelular y no intersticial como en *E. coli*. La gran movilidad de *P. mirabilis* favorece el ascenso a contracorrientes de la orina ureteral.

La razón por la cual es menos frecuente que *E. coli* puede encontrarse en su menor participación en la flora fecal normal. Se calcula que existen un *P. mirabilis* por cada 10.000 *E. coli*. Visto bajo este punto de vista, *P. mirabilis* sería más virulento que *E. coli*, ya que la relación de infección urinaria es sólo

de 10 a 1 como mucho para *E. coli* en relación a *P. mirabilis*. Por otra parte, en *P. mirabilis* no se ha encontrado relación entre sus antígenos o la presencia de infección urinaria en esta especie no se ha descrito con polisacáridos capsulares K.

En relación a la adherencia como causa de infección urinaria por *P. mirabilis*, Silverblatt y Ofek, en experiencias efectuadas en ratas con una única cepa de *P. mirabilis* intensamente fimbriada y sus mutantes no fimbriados concluyeron que esa cepa de *P. mirabilis* se adhería fuertemente por medio de sus fimbrias a las células de la pelvis renal de las ratas.

En contraste con estos hallazgos, Svamborg, Eden y colaboradores estudiaron la capacidad de adherencia de 335 cepas de *P. mirabilis* aisladas de diferentes procesos patológicos a células uroepiteliales humanas y no encontraron diferencia entre las cepas aisladas de orina, de otros procesos infecciosos o de heces de personas normales, si bien la capacidad de adherencia era elevada.

Estos autores pusieron en evidencia una comprobación interesante; mientras que las cepas de *P. mirabilis* adhirieron a células del epitelio escamoso y no al de transición, *E. coli* aislada de orina de pielonefríticos adhirió a ambos tipos de células y sólo lo hicieron el 30% de las cepas de *E. coli* recuperadas de orina de bacteriúricos asintomáticos. Como conclusión, postulan que tanto *E. coli* como *P. mirabilis* adhieren por igual al epitelio escamoso vaginal o uretral, pero la incapacidad de adherir al epitelio de transición vesical provoca la eliminación de *P. mirabilis* y *E. coli* no adherentes por el mecanismo miccional cuando no existe residuo vesical u obstrucción.

Por lo que se refiere a la infección urinaria por *Klebsiella spp.* Fadel y colaboradores estudiaron la capacidad de adherencia de una única cepa de *Klebsiella pneumoniae* a células del epitelio vesical de ratas.

Observan una significativa capacidad de adherencia cuando el germen encontraba en fase fimbriada que era MS. Comprobaron además que en la cistitis experimental en ratas, las lesiones eran más importantes cuando se utilizaban mutantes fimbriadas. La capacidad de adherencia a la mucosa vesical de fimbrias MS, a pesar de la presencia de la proteína de Tamm Horsfall, hace sospechar de la participación de otra adhesina.

Factores de virulencia de *Proteus mirabilis* asociados con la infección urinaria - Contribución de los flagelos

Los flagelos son estructuras complejas compuestas por numerosas y diferentes subunidades polipeptidas flagelina. *P. mirabilis* es una bacteria dimórfica que sólo tiene pocos flagelos cuando crece en medio líquido pero que cuando lo hace en medio sólido, se alarga y produce numerosos flagelos. Esto constituye la diferenciación denominada

“SWARMING” → “SWARMER”

Los genes que codifican los flagelos son numerosos y existen, además de la flagelina, otras proteínas asociadas a la virulencia que son coordinadamente sobrepresadas en las células “swarmer”.

La infección renal no se produce aun con la inoculación intravesical 2×10^7 UFC/mL de cepas mutantes NO MOVILES de *P. mirabilis*

Adaptado de Allison

Factores de virulencia de *Klebsiella pneumoniae* asociados con infección urinaria

- * Tipo capsular K2: serovar más común en IU (en cistitis pero no en pielonefritis)
- * Fimbrias tipo 1: son más frecuentes en aislamientos de pielonefritis (no hay correlación con las fimbrias de tipo 3)
- * Resistencia al poder bactericida del suero: más frecuente en aislamientos de pacientes sintomáticos que asintomáticos.
- * Aerobactina (sideróforo) es más frecuente en aislamientos de pielonefritis

Adaptado de Podschum R. y cols
1993

De acuerdo a todo lo expresado anteriormente, la nefropatogenicidad dependiente de los microorganismos es multifactorial.

C. Mecanismos de defensa intrínsecos del huésped:

Mecanismos intrínsecos de defensa contra la infección urinaria

1. Inhibición del desarrollo bacteriano por: 2. Alta o bajas osmolaridad; urea alta 3. Bajo pH <5.5; concentración alta de ácidos orgánicos no disociados 4. Efecto de arrastre miccional 5. Efecto antihadherente de la capa de mucopolisacárido secretada por la mucosa vesical (heparinoide) 6. Efecto antiadherente de la proteína de Tamm Horsfall (Fimbrias manosa sensibles de <i>E.coli</i>) 7. Anticuerpos locales 8. Ausencia de grupo P en glóbulos rojos (P ₁)	9. Ausencia de cepas de <i>E.coli</i> fimbriadas en la zona vulvo vaginal 10. Actividad estrogénica (aumento de adherencia de <i>Lactobacillus spp.</i> y otras bacterias de la flora habitual de vagina)
--	--

D. Factores que condicionan la aparición de IU

1. Factores intrínsecos (huésped y bacteria)

1. Obstrucción de la vía urinaria: estasis, reflujo 2. Litiasis por estruvita 3. Embarazo 4. Edad avanzada 5. Personas con grupo sanguíneo No AB 6. Personas con subgrupo P1 sanguíneo 7. Presencia de cepas fimbriadas 8. Presencia de cepas hemolíticas 9. Presencia de cepas con AG capsulares o capa mucosa	10. Vejiga neurogénica 11. Hiperosmolaridad en la médula renal (inhibición de migración leucocitaria y fagocitosis) 12. Mayor receptividad de células uroepiteliales, periuretrales y vaginales para <i>E.coli</i> que para <i>Lactobacillus</i> en mujeres con infección recurrente. Presencia de adhesina Dr en IUR 13. Persistencia de AG bacteriano en riñón. 14. Reacción cruzada entre proteína de Tamm Horsfall y bacterias gram negativas que contribuyen al daño renal. 16. Producción de bacteriocinas y sideróforos.
---	--

2. Factores extrínsecos

1. Instrumentación de la vía urinaria, sonda vesical 2. Retención urinaria (retenedoras sociales) 3. Ropa ajustada 4. Uso de diafragma

IV. Cuadros clínicos y diferenciales

A. Infecciones urinarias bajas

Las IU bajas (cistitis, uretritis) pueden presentarse como un **síndrome de disuria frecuencia** o en forma incompleta con cualquiera de los síntomas (disuria, poliaquiuria o tenesmo vesical).

1. Síndrome disúrico

Cuadro agudo caracterizado por la presentación de dificultad miccional con o sin dolor, con poliuria y polaquiuria, de observación exclusiva en mujeres adultas sin alteración estructural del aparato urinario ni inmunocompromiso.

Causas: IU alta subclínica - IU baja con cistitis - IU baja por uretritis - IU por gérmenes de cultivo "no convencional" - Infecciones ginecológicas (vaginitis por *Candida spp.*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes virus, etc.) y otras causas **no infecciosas**.

Para diferenciar los cuadros clínicos más importantes que condicionan el síndrome disúrico es necesario tener en cuenta los factores predisponentes, los signos y síntomas y sobre todo el estudio microbiológico.

2.Cistitis:

Ya hemos definido a la cistitis como **un síndrome que se caracteriza por disuria, polaquiuria, micción imperiosa y a veces dolor suprapúbico**. Si bien en la mayoría de los casos (como lo sugiere el término), estos síntomas coinciden con el compromiso vesical de la infección, no pueden excluirse otras localizaciones:

- Entre el **20 al 30% de las pacientes con síntomas de "cistitis" no presentan IU** y sus síntomas pueden atribuirse generalmente a **vaginitis**.
 - Pueden presentar el denominado **síndrome uretral femenino**, en el que estén implicadas otras bacterias diferentes de las que habitualmente producen IU (ej.: *C. trachomatis*, *U. urealyticum*), además de los agentes etiológicos habituales.
 - Entre el **10 y 30% de los síntomas pueden ser representativos de una pielonefritis**.
- De no realizarse el estudio correcto de la orina, el error diagnóstico puede ser lamentable.

Cuadros diferenciales

	CISTITIS	URETRITIS	VULVOVAGINITIS
Factores predisponentes	Cistitis previa Uso de diafragma Aparición de síntomas relacionados	Nueva pareja	Historia de herpes genital Pareja con herpes genital Uso de antimicrobianos Historia de vulvovaginitis recurrente (<i>Candida spp.</i> , complejo Gamm, <i>Trichomonas vaginalis</i>)
Síntomas	Disuria interna Duración <4 días Frecuencia y urgencia Hematuria	Disuria interna Duración >7 días (en uretritis por <i>Chlamydia</i>)	Disuria externa Descarga vaginal Irritación vulvar Sensación de quemadura Prurito
Signos	Tensión suprapúbica	Cervicitis mucopurulenta Lesiones vulvares	Lesiones vulvares Edema y/o eritema vulvar Exudado vaginal
Laboratorio	Piuria Hematuria microscópica Sedimento infeccioso (leucocitos, bacterias) Cultivo positivo	Piuria Descarga uretral Bartholinitis Exudado endocervical (cultivo positivo para <i>N. gonorrhoeae</i> , ELISA + para <i>C. trachomatis</i>) Estudio por IF + para HVH	No piuria Estudio de IF para HVH+ Cultivo + <i>Candida albicans</i> Complejo Gamm, etc

Por lo tanto, para diferenciar el síndrome disúrico, es necesario efectuar **un estudio inicial del sedimento de orina** que puede aportar en la mayoría de los casos los datos necesarios para el inicio de un tratamiento empírico con antimicrobianos.

Cuadros diferenciales según el estudio microbiológico convencional.

Sedimento infeccioso (≥ 5 PMN/x400)	Cultivo $> 10^5$ UFC/ml: • IU alta subclínica • Cistitis	Cultivo $< 10^5$ UFC/ml o ausencia de desarrollo: (<i>C. trachomatis</i> , <i>U. urealyticum</i>) • IU alta subclínica • Uretritis SUFI (Síndrome uretral femenino infeccioso)
Sedimento no infeccioso Cultivo negativo	Causas urológicas Causas ginecológicas	SUF (síndrome uretral femenino no infeccioso)

Por lo tanto **no todo cuadro disúrico es una cistitis**. Cuando la paciente tiene disuria aguda y el sedimento de la orina es infeccioso y no presenta bacterias (ni en el examen en fresco ni en la coloración de Gram), puede corresponder a un síndrome uretral por *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Herpes virus*, etc, que posiblemente se encuentren en la uretra y casi con seguridad colonizando el aparato genital. El cultivo de microorganismos convencionales, negativo a las 24 y 48 horas, es otro dato a favor de la presencia de estos microorganismos. Para comprobarlo se puede recurrir a su estudio en la uretra, siendo

conveniente investigarlos también en el contenido cérvico vaginal.

El diagnóstico tradicional de una cistitis aguda no complicada se basa en el hallazgo en la orina de:

- Sedimento infeccioso (ver apéndice)
- 10^2 a $>10^5$ UFC/ml

El valor de los métodos rápidos como la prueba de nitritos, leucocito-esterasa, etc, no es superior a un buen estudio del sedimento e inclusive **puede haber falsos negativos**, sobre todo cuando se utiliza la prueba de nitritos que requiere un número elevado de microorganismos productores para su positividad.

Los urocultivos con recuentos bajos de colonias pueden deberse a:

1. Colonización o infección uretral pura (uretritis)
2. Dilución con la orina vesical
3. Presencia de inhibidores bacterianos en la orina
4. Estado inicial de la infección

No es imprescindible para el diagnóstico de IU baja un recuento $>10^5$ UFC/ml.

Hay que recordar que otros métodos diagnósticos destinados al estudio de la localización de la IU como el de los anticuerpos ligados a bacterias en el sedimento de orina o la determinación de anticuerpos circulantes anti "O", pueden ser **falsamente positivos** en casos de **cistitis hemorrágica**. En los niños, este cuadro en el 25-51% puede deberse a adenovirus 11 y 21, pero hay algunas bacterias correspondiente al género *Corynebacterium* que también la provocan (*Corynebacterium urealyticum*).

B. Infecciones urinarias altas

Las **pielonefritis agudas y crónicas** constituyen las afecciones renales que con más frecuencia acompañan las enfermedades observadas en obstetricia y ginecología. Los traumatismos iatrogenos directos o indirectos de uretra, vejiga y ureter desempeñan un importante papel etiológico tanto en las operaciones ginecológicas como en las maniobras obstétricas.

En las pielonefritis agudas y crónicas existe simultáneamente una infección bacteriana en la pelvis y parénquima renales

Resulta imposible diferenciar sintomatológicamente la pielitis (infección localizada exclusivamente en la pelvis renal) de la pielonefritis. Precisamente el cuadro clínico y la influencia pronóstica por la participación del parénquima en la infección se suele adoptar el término **nefritis intersticial** para designarla.

Desde el punto de vista de la clasificación podríamos sintetizarla de la siguiente manera:

1. Pielonefritis agudas e hiperagudas, unilaterales o bilaterales

- a) no complicadas
- b) sépticas
- c) papilitis necrotizante

2. Pielonefritis crónicas, unilaterales o bilaterales

- a) crónicas recidivantes con brotes de reagudización
- b) Crónicas con predominio ostensibles de alguno de los siguientes síntomas:
anemia, hematuria, edema, pérdida de electrolitos o hipertensión
- c) crónica ante hipoplasia de los riñones

III) Esclerosis retractsil pielonefrítica, con riñón pequeño

Epidemiología

Recordemos que si bien los estudios epidemiológicos realizados sobre el conjunto de todas las edades ponen de relieve que la pielonefritis aparece con igual frecuencia en ambos sexos, a partir de los 50 años de edad en adelante, **la morbilidad es tres veces más frecuente en las mujeres que en los varones.**

Etiología:

Escherichia coli es el principal agente y representa entre el **60-80 % de todas las infecciones renales**. En el 5-10% de los casos se encuentran otras bacterias en particular las del grupo *Klebsiella-Enterobacter* seguida inmediatamente por *Proteus mirabilis*, *Proteus spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* entre los bacilos gram negativos. También se suelen observar pielonefritis producidas por *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Enterococcus faecalis*, otros enterococos y con mucha menor frecuencia *Streptococcus spp.*, microorganismos anaerobios y *Candida spp.*

Clínica

1. Pielonefritis aguda (PA)

La PA se reconoce con cierta facilidad en la mayoría de las pacientes: **dolores en la region lumbar, acompañados de fiebre**, aunque no necesariamente son simultáneos. A veces con anterioridad a estos síntomas se observa malestar general durante uno o dos días, pero en otros casos los dolores aparecen bruscamente sin prodromos, se localizan en la region lumbar y flanco y pueden irradiar hacia el bajo vientre. Unos pocos pacientes presentan un cuadro grave con nauseas vómitos y parálisis intestinal y cuando existen infecciones extensas con infiltraciones y abscesos del parénquima renal, puede observarse ocasionalmente oliguria como también un cuadro séptico generalizado. Por lo general **la infección es bilateral en el 60% de los casos**. La exploración clínica permite apreciar dolor a la compresión o percusión en una o ambas celdas renales, junto con defensa o contractura de los músculos regionales y empastamiento o edema en la región renal. En los cuadros sépticos agudos suele existir también esplenomegalia. Una forma de pielonefritis aguda con curso evolutivo grave es la *necrosis papilar o papilitis necrotizante*. Se observan abscesos en una o varias papilas con desprendimiento de la papila necrosada en la pelvis renal. Este tipo de pielonefritis aguda afecta con preferencia a las diabéticas.

Como regla diagnóstica debe tenerse siempre presente que ante toda PA de curso grave que **no responda adecuadamente a los antimicrobianos de elección**, hay que pensar tanto en la **obstrucción de la via urinaria** como en la **formación de abscesos o en una infección no bacteriana como es la producida por *Candida albicans***

Diagnóstico diferencial:

Con **apendicitis aguda, diverticulitis, EPI y suboclusión u oclusión completa del tracto intestinal**. El diagnóstico de pielonefritis a consecuencia de infecciones genitales puede plantear difíciles problemas debido a que con frecuencia la sintomatología, en particular la correspondiente a la salpingitis aguda es confusa y existen signos peritoneales que pueden corresponder a la infección renal. En estos casos hay que poner especial énfasis en la presencia de otros signos, como exudado vaginal mucopurulento, antecedentes sexuales y características generales de la paciente. El estudio del sedimento de orina constituye un elemento muy valioso para el diagnóstico diferencial: **presencia de leucocitos, cilindros leucocitarios, células de tipo pélvico y de bacterias es casi un diagnóstico de IU alta**.

2. Pielonefritis crónica (PC)

Es muy difícil de definir y no hay que confundirlas con cuadros de reinfecciones urinarias bajas. Se admite que hay PC cuando después de una PA tratada se observan recidivas frecuentes siendo éstas cada vez más severas. La progresión de las lesiones histológicas desde la discreta inflamación crónica intersticial focal hasta el pequeño riñón pielonefritico se corresponde en el plano clínico a la progresión desde la ausencia de trastorno funcional hasta la insuficiencia renal y fallo global del riñón que lleva a la diálisis.

La exploración física es casi siempre infructífera. La paciente suele consultar por anorexia, adelgazamiento y cuadros de náuseas y vómitos. Rara vez la percusión o palpación de la celda renal puede despertar dolor, el edema nefrógeno es raro, pero se aprecia en algunos casos. La fiebre no suele estar presente aunque se encuentran cuadros subfebriles. Esporádicamente se palpa una esplenomegalia inflamatoria. Si la pielonefritis induce hipertensión, que se encuentra en el 50-60% de las pacientes, puede llegarse a la retinopatía hipertensiva cuando las mismas son de grado elevado. Una medida inexcusable en toda pielonefritis crónica es la **exclusión de una infección tuberculosa hematogena de las vías excretoras urinarias**.

La afección monolateral o **pielonefritis unilateral ocurre en el 25 % de las pacientes**. Es extraordinariamente difícil confirmar este diagnóstico, y para resolver el problema se echa mano de todo el arsenal de métodos diagnósticos de nefropatías

La mayoría de los pacientes con PC revelan continuamente o a intervalos urocultivos positivos (infecciones recidivantes)

Los cuadros de recidiva de IU pueden deberse a una **persistencia** o una **reinfección**. En el primer caso es el mismo microorganismo que aparece en los cuadros sucesivos de IU y esto hablaría a favor de fallas terapéuticas o cronicidad de la infección. En los casos de reinfección, que es lo más común, los microorganismos suelen ser diferentes aunque se trate de la misma bacteria. Para establecer la identidad de dichos aislamientos no basta determinar el género y la especie (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) sino hay que recurrir a **pruebas adicionales (biotipificación, serotipificación, estudios genéticos, etc)**. Cuando se efectúan los estudios mencionados se comprueba que si bien se trata de aislamientos con igual identificación, en realidad son diferentes microorganismos, pues tienen diferentes serotipos y/o biotipos y/o pruebas genéticas que no se corresponden.

En resumen:

INFECCION URINARIA RECIDIVANTE o RECURRENTE	PERSISTENCIA (EN GENERAL IU ALTAS)
	REINFECCIÓN (EN GENERAL IU BAJAS)

Criterios de hospitalización

La decisión de hospitalizar una paciente con IUA es un criterio que se maneja desde varias ópticas. En general la necesita cuando se acompaña de un cuadro séptico que suele requerir terapia parenteral no sólo de la infección sino de las alteraciones generales del paciente, como son la inestabilidad hemodinámica, embarazo, etc., ya que las complicaciones son severas. Sin embargo entre el 50-70% de las pacientes embarazadas que se presentan con pielonefritis aguda pueden ser tratadas adecuadamente sin hospitalización

¿Cuándo investigar anomalías genitourinarias en una mujer con pielonefritis no complicada?

No hay un consenso en cuanto a qué características de presentación correspondería efectuar una investigación genitourinaria.

Algunas de las que más se destacan son:

- 1) **persistencia febril de más de 72 hs. después de instaurada una terapia antimicrobiana adecuada,**
- 2) **recidiva precoz o inmediata después de finalizada la terapéutica**

Las características clínicas suelen ser insuficientes para determinar la localización de una infección urinaria. Hay estudios que indican que el 30-50% de los pacientes que se presentan con cuadros clínicos compatibles con cistitis, tienen también compromiso del tracto urinario superior.

Cuadro diagnóstico de diferenciación entre IU baja e IU alta

Signos y síntomas	IUB	IUA
Disuria, frecuencia, dolor suprapúbico	+	+ / -
Fiebre, dolor lumbar, otros signos sistémicos	- / +	+
Leucocitosis	-	+
ORINA- Presencia de:		
Leucocitos	+	+
Hematíes	+ / -	+ / -
Cilindros	-	+
Bacterias	+*	+
CULTIVOS		
Orina	+*	+
Sangre	-	- / +

* Salvo que se trate de un síndrome de disuria frecuencia producido por microorganismos que no se observan en los exámenes en fresco ni en coloraciones habituales, como tampoco se obtiene desarrollo en los medios convencionales

Los métodos para el estudio de la localización pueden ser directos e indirectos. (Ver apéndice)

DetECCIÓN de bacterias rodeadas de anticuerpos
Detección de anticuerpos circulantes anti O
Técnicas enzimáticas
Proteína C-reactiva
Técnicas isotópicas

V. Infecciones urinarias en situaciones especiales

Las afecciones de los órganos genitales femeninos pueden alterar de modo total o parcial el flujo urinario por las vías excretoras, en uno o ambos lados. La frecuencia y gravedad del trastorno del flujo urinario son variables en las distintas ginecopatías. El carcinoma de cuello uterino avanzado obstaculiza en grado sumo el flujo urinario uretral, pielocalial, y lo mismo ocurre en los tumores ováricos, miomas intraligamentosos y, con menor asiduidad, el cáncer del cuerpo uterino. También se producen trastornos del flujo urinario uretral y en otras zonas en la endometriosis, prolapso de la pared vaginal anterior acompañado de cistocele, síndrome de la vena ovárica, parametritis, granulomas inflamatorios tuberosos, fístulas y embarazo extrauterino.

1. I.U. y embarazo

El embarazo si bien no es una afección, provoca modificaciones sustanciales que predisponen a la mujer a tener IU. Esto es casi una constancia si la paciente ha padecido previamente IU que estaría indicando alguna característica fisiopatológica.

a-Fisiología renal en embarazo

Durante la gestación destacamos los siguientes cambios:

- incremento de filtración glomerular y del aporte circulatorio al riñón en el curso de los dos primeros trimestres de la gestación.
- hiperexcreción proteica, como consecuencia de lo anterior
- tendencia a la glucosuria renal, eliminación urinaria de aminoácidos (es especial de histidina) y retención de sodio.
- **Trastornos en la vía excretora:** aumento del tono del ureter por encima de la unión urétero-vesical, hiperplasia de las fibras musculares y tejido conectivo elástico.

Después del análisis sucinto de los cambios más representativos del árbol urinario durante el embarazo veremos qué ocurre con la IU en este período.

La pielonefritis es una complicación frecuente del embarazo y puede ocurrir aun en forma asintomática entre un 4 y 10% de los casos.

La enfermedad se manifiesta mayor número de veces en la segunda mitad del embarazo que en la primera. **Aproximadamente el 10% de todas las pielonefritis crónicas se inician en un embarazo.** Tanto para el curso del embarazo como para la vida posgestacional reviste suma importancia el reconocimiento y terapéutica tempranas de las pielonefritis gravídicas.

Destaquemos que entre un **4-10% de las embarazadas tienen bacteriuria asintomática.** Cuando no se diagnostica y en consecuencia no se trata, entre el 10 y el 40% se transforma en IU alta. **Es imperioso descartar bacteriuria e infección urinaria durante todo el embarazo, aunque sea con el estudio del sedimento de una muestra correctamente obtenida** (ver apéndice). Hay que efectuar el estudio inicial durante el primer trimestre, y si es negativo, repetir en el segundo y tercer trimestre. En el caso de una bacteriuria asintomática, deberá tratarse en forma correcta y repetir los estudios microbiológicos de ser posible mensualmente.

b-Factores predisponentes de la IU:

1-IU anteriores

2-Las **malformaciones congénitas** tanto de los riñones como de las vías excretoras, se estiman **entre el 6 y 18% en las embarazadas con pielonefritis, mientras que la litiasis no representa más del 7%.**

Uno de los factores muy discutidos es el tema del reflujo vesicoureteral (RVU) en la mujer grávida y su influencia en la IU. El RVU indica retroceso de la orina vesical hacia el tramo ureteropielocalicial, en estado de reposo o durante la micción. En estas condiciones el mecanismo de defensa del sistema pielocalicial se torna ineficaz.

3-Maniobras instrumentales: Otro factor importante a tener en cuenta para una IU puerperal es el **sondaje vesical en el momento del parto**. Se han encontrado IU en el **30% de las mujeres que tuvieron parto instrumental seguido de sondaje**, mientras que sólo el 12% acusó infección de las vías urinarias cuando no se había efectuado el sondaje. Después de cesáreas con sondaje se registró un 18% de infecciones y sin sondaje un 10%

c-Sintomatología: la sintomatología es similar a la mujer no gestante. Se aumentan las probabilidades de diagnóstico por el conocimiento de factores predisponentes, por ejemplo anteriores infecciones de las vías urinarias, bacteriuria, cálculos urinarios, diabetes mellitus e insuficiencia del aparato de cierre vesical.

La bacteriuria puede ser el único signo objetivo de una pielonefritis del embarazo. Sin embargo, una orina desprovista de bacterias no excluye aquella enfermedad, pero no puede efectuarse diagnóstico de IU si no se recuperan bacterias a partir de la orina, como ya fue explicado.

No deben estimarse como signos específicos del embarazo ni considerarlos inocuos o benignos las micciones repetidas o dolorosas, sacralgias, enturbamiento o color rojizo de la orina.

Entre las complicaciones más importantes o severas de la IU de la mujer embarazada figuran:

* **Hipertensión inducida por el embarazo (15%) en futuros embarazos:** sobre todo en embarazos dentro del primer año siguiente al parto.

* **Mortalidad fetal perinatal:** si bien es discutida la correlación absoluta entre alteraciones fetales e IU, no cabe duda la existencia de una asociación entre la misma y algunos problemas que suelen observarse: como los **partos pretérminos** debido posiblemente al efecto estimulados de la endotoxina y el peso reducido de los fetos al nacer, que obedecería a la carencia de ácido fólico.

Todas estas complicaciones se minimizan cuando la infección se trata precoz y adecuadamente.

2. IU en pacientes sondados

No cabe duda que los sondajes vesicales defectuosos, es decir, los que producen dolores o hemorragia siguientes a la maniobra favorecen la génesis de pielonefritis y lo mismo cabe decir del sondaje ureteral. Si después de sondar a embarazadas sanas aparece con frecuencia pielonefritis, esta reiteración aboga a favor de una **técnica defectuosa o incorrecta, o de un instrumental inadecuado.**

Los traumatismos iatrógenos directos o indirectos de uretra, vejiga y ureter desempeñan un importante papel etiológico tanto en las operaciones ginecológicas como en las maniobras obstétricas. Por ejemplo, después de la operación radical del carcinoma de cuello uterino hasta un 8% de pacientes contraen una pielonefritis. Se encontró que en el post-operatorio de mujeres intervenidas mediante la técnica de Wertheim, hay bacteriuria en el 75% de los casos, algunos de los cuales correspondieron a pielonefritis. Otras situaciones de sondaje vesical que reviste importancia en ginecología son las operaciones de prolapso e incontinencia de orina.

Las bacterias penetran a la sonda siguiendo varias vías:

1)En el momento de la colocación

2) intraluminal

3) por el espacio entre el cateter y la mucosa uretral

Una vez que las bacterias han llegado a la cavidad vesical, puede ocurrir que las mismas queden adheridas a la mucosa, debida a la desaparición del mucus o la erosión de la capa de mucus, o bien desaparezcan por arrastre miccional.

Diagnóstico:

* **Toma de muestra urinaria,** (ver apéndice).

* **Interpretación de resultados:** para dar como positivo un estudio de IU en una paciente sondada, deben recuperarse $>10^3$ UFC/ml. Se discutirá luego el tratamiento.

3. IU recurrente:

Se define como aquella IU que se repiten >3- 4 veces al año. Esta presentación de la IU puede darse en cualquier etapa de la vida de la mujer, y en cada una de ellas obedece a distintas causas.

Condiciones predisponentes:

- * Malformaciones
- * Cálculos
- * Cateteres
- * Instrumentaciones
- * Desórdenes neurológicos

Para explicar las IUR se han esgrimido varios argumentos:

- * Factores inmunológicos: descenso de la IgA
- * Disminución de la colonización de la mucosa vaginal por *Lactobacillus spp.*
- * Disminución de la colonización de la mucosa vaginal por otros componentes de la flora vaginal (ej. *Corynebacterium spp.*)
- * Presencia de *E.coli* con adhesinas Dr.

Las IU que se producen como primer episodio durante la posmenopausia son en general IU bajas. Tienen tendencia luego a ser recurrentes ya que obedecen a las alteraciones hormonales que se producen durante este período de la vida de la mujer.

a) IUR en las niñas: generalmente asociada a algún tipo de malformación no detectada en en la niña lactante.

b) IUR en mujeres en edad reproductiva: están asociadas a las relaciones sexuales, uso de diafragma y/o jaleas espermicidas, retenedoras sociales, cualquier modificación de la flora vaginal habitual o higiene incorrecta, entre otras causas.

c) IUR en la mujer posmenopáusica:

Tanto la **incontinencia de orina de esfuerzo** como las **IUR**, aumentan su prevalencia en forma lineal con el incremento de la edad.

El descenso de los estrógenos promueve una **disminución de la actividad protectora** a nivel urogenital, ya que condiciona una disminución de *Lactobacillus spp.*, disminución de H₂O₂, y un aumento del pH vaginal. Estas modificaciones en el ecosistema vaginal permite la colonización con microorganismos potencialmente uropatógenos, que serían los responsables de las IUR en la mujer mayor.

Desde el punto de vista de la microecología vaginal se conoce que hay una **relación entre los estrógenos y la colonización con *Lactobacillus sp* y *E.coli* en la zona urogenital** (ver el capítulo de Flora vaginal). Una posible aplicación de los estrógenos en la mujer postmenopáusica es en los desordenes urogenitales, y en especial para el tratamiento y prevención de las IUR. **La terapia estrogénica permitiría un restablecimiento de la flora a predominio de *Lactobacillus spp.*, reduciendo tanto el pH como la colonización por enterobacterias.**

VI. Tratamiento

Existen numerosos AM disponibles para el tratamiento antimicrobiano de la IU. Sin embargo, es necesario tener en cuenta determinadas consideraciones farmacológicas, como la **biodisponibilidad** por la vía oral, **la concentración parenquimatosa urinaria** y en las zonas que actúan como **reservorio bacteriano, como ocurre con el tracto cervicovaginal en la mujer, la vida media, los efectos adversos y costos.**

Tratamiento antimicrobiano y antibiograma

Un buen tratamiento para las IU consiste en :

1. producir una buena hidruresis que provoque el arrastre miccional de las bacterias vesicales.

2. emplear AM que provoquen preferentemente bactericidia.

A diferencia de lo que ocurre en las infecciones pulmonares, óseas, meníngeas, etc., en las IU los AM empleados se excretan total o parcialmente según la droga por la propia vía urinaria, por lo que los niveles de AM que se alcanzan en la orina vesical son muy elevados y superan con creces la concentración de AM mínima necesaria para inhibir a los microorganismos infectantes (CIM). Por tal motivo el tratamiento con AM de las infecciones urinarias bajas (IUB) en mujeres no debería ofrecer mayores dificultades.

En cambio, **el tratamiento de la IU renales exige la presencia en el intersticio renal de concentraciones de ATM que lleguen al mismo por vía hemática o linfática e inclusive urinaria.**

Los resultados de los antibiogramas en relación al éxito terapéutico de una IU en el sexo femenino pueden

fallar por tres razones fundamentales:

- errores metodológicos;
- fallas en la interpretación de los resultados y
- factores relacionados al medio fisiológico en que se encuentran el AM y el microorganismo infectante

Otras medidas terapéuticas:

La conjunción de una buena dieta hídrica, micciones frecuentes, mantenimiento de un pH ácido urinario, conjuntamente con la acción de los fagocitos son suficientes generalmente para autoeliminar las IUB en ausencia de complicaciones u obstrucciones en un paciente normoinmune, sin enfermedades basales.

Antimicrobianos en el tratamiento de IU en mujeres ambulatorias

Cuadro A: Betalactámicos

ATM	VIA	DOSIS	INTER-VALO	USO EN EMBAR AZO	% PASAJE LECHE	REACCIONES ADVERSAS MATERNA
Ampicilina	O	500 mg	6	SI	10	GI (10%) Rash en mononucleosis (50%)
Ampicilina-sulbactama	O	375 mg	8	SIR	A 10 S<5	GI (15%) resto = ampicilina
Amoxicilina-Sulbactama	O	500 mg	8	SIR	Ax5 S<5	GI (15%) resto = ampicilina
Amoxicilina + clavulanato	O	500 mg	8	SIR	Ax 5	GI (15%) resto = ampicilina
Cefalexina	O	125 mg	8	SI	Cl<5	Eosinofilia (9%)
Cefradroxilo	O	500 mg	6	SI	3	= cefalexina
Cefaclor	O	500 mg	12	SIR	2	= cefalexina
Cefuroxina-axetil	O	500 mg	12	SIR	3	GI (3%)
Cefixima	O	400 mg	24	SIR	<25	GI (10-15%)
Cefpodoxima	O	200 mg	12	SIR	-	= cefalexina
Cefotaxima	IV	1 g	8-12	SI	5	Flebitis local (5%)
Ceftriaxona	IM-IV	1 g	24	SI	4	Pseudolitis (3%), Eosinofilia 6%, sobreinfección por <i>Candida</i> o enterococos 5-10%
Ceftizoxima	IV	1 g	8-12	SIR	5	Flebitis local 4%, Eosinofilia 4%
Cefoperazona	IV	2 g	12	SII	1.5	Efecto sulfiram (c/alcohol), Flebitis local 5-10%, GI 8%, Hipoprotobinemia 3 %
Ceftacidima	IV-IM	1 g	8-12	SI	7	Sobreinfección con enterococo 3-5%
Imipenem-cilastatina	IV-IM	500 mg	6	NO		Flebitis 5%

SIR: sin inconvenientes reconocidos

Cuadro B: Aminoglucosidos

ATM	VIA	DOSIS mg/k/dia	INTER VALO	USO EN EMBAR AZO	% PASAJE LECHE	REACCIONES ADVERSAS MATERNA
Amicacina	IM-IV	15	8-12	SI	>50%	Nefrotoxicidad-ototoxicidad (de acuerdo al pico sérico o a valores altos)
Gentamicina	IM-IV	3-5	8-24	SI	>50%	Bloqueo neuromuscular a altas dosis. No usar en insuficiencia renal
Netilmicina	IM-IV	4-6.5	8-24	SI	>50%	Idem. Mayor nefrotoxicidad que amicacina
		6.5	24			Idem. Menor nefrotoxicidad que amicacina y gentamicina

Cuadro C: Quinolonas

ATM	VIA	DOSIS	INTER-VALO	USO EN EMBARAZO	% PASAJE LECHE	REACCIONES ADVERSAS
Acido nalidixico	O	1 g	6	NO	NO	Transtornos visuales 3% Fotosensibilidad 35% Hipersensibilidad GI 5-10% Resistencia rapida No usar en insuficiencia renal No recomendada en niños
Acido pipemidico	O	400 mg	12	NO	<5%	GI 5-10% Estomatitis Resistencia rapida No recomendada en niños
Norfloxacin	O	400 mg	12	NO	NO	NO USAR EN NIÑOS NI EMBARAZADAS En estudio con animales se observaron daños en el cartilago inmaduro
Ofloxacin*	O	200 mg	12	NO	Hasta 75%	Idem
Ciprofloxacina*	O	100 mg	12	NO	<5%	Idem

* Por via parenteral 400 y 200 mg c/12 hs. respectivamente.

Cuadro D: Otros Antimicrobianos

AM	VIA	DOSIS	INTERVALO	USO EN EMBARAZO	% PASAJE LECHE MATERNA	REACCIONES ADVERSAS
Eritromicina estolato	O	500 mg	12	SI	50	GI 3-10% Hepatotoxicidad 1%
Eritromicina etilsuccinato	O	1000 mg	12	SI	50	GI 5-10%
Roxitromicina	O	300 mg	24	SIR	<1	
Claritromicina	O	500 mg	12	SIR	30	
Miocamicina	O	600 mg	12	SIR		
Doxiciclina	O	100 mg	12	NO	40	GI 15-20 % Fototoxicidad Deposición en dientes
Minociclina	O	150 mg	12	NO	25	GI 15-20 % Vértigo 33% Ataxia 40% Nausea 50%
Trimetoprima-sulfametoxazol	O	400 mg 80 mg	12	*		100 GI 5-10% Exantema 3% Glositis 3% Competencia con la bilirrubina en fetos
Nitrofurantoina (macrocrisiales)	O	100 mg	8	**	<25	Anorexia, neuseas y vómitos 5-20% Neumonitis reversible en gerontes 1-3 %

SIR: sin inconvenientes reconocidos

* Se ha definido la posible acción terapéutica de la trimetoprima, pero no se han reportado casos. Se recomienda no usar en el ultimo mes de embarazo por el riesgo de "Kernicterus"

** **No administrar nitrofuranos en el último mes de embarazo ni a menores de 3 meses ya que puede precipitarse una anemia hemolítica en casos de déficit de G6PD (glucosa 6-fosfato dehidrogenasa)**

Esquemas terapéuticos

1. Cistitis aguda-síndrome de disuria frecuencia

Se trata de mujeres en período sexualmente activo, afebriles, sin dolor lumbar espontáneo o provocado, sin antecedentes de IU alta, sin complicación conocida de la vía urinaria, normoinmune y sin enfermedad basal.

Las bacterias implicadas son *E.coli*, *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y ocasionalmente *N.gonorrhoeae*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* o *Herpes virus*.

Los antimicrobianos utilizados deben lograr buen **nivel uretral, vaginal y urinario**. El esquema de tratamiento se representa en el cuadro E. En dicho cuadro queda evidente que **luego de un tratamiento corto si persisten los síntomas debe descartarse seriamente la posibilidad de que se trata de una IU alta o que exista una anomalía en la vía urinaria**. Tratándose de paciente en período sexualmente activo queda la opción de descartar la existencia de embarazo y usar una quinolona fluorada, o bien elegir entre cefaclor y nitrofuranos. El uso a ciegas de cefixima queda limitado por la resistencia a *Staphylococcus*. Cefpodoxima debe ser evaluada en el contexto del costo efectividad. En el caso de tratarse de infecciones producidas por *Chlamydia* o *Ureaplasma* las mejores alternativas son la doxiciclina, por ser menos tóxica en mujeres que la minociclina y los nuevos macrólidos o azálidos como la roxitromicina, claritromicina o azitromicina.

Tratamiento por síndrome de disuria-frecuencia

Sedimento urinario (≥ 5 PMN x campo 400 X)

Bacterias presentes (Urocultivo > 102 UFC/ml puro)	Bacterias ausentes (Urocultivo negativo)
<i>E.coli</i> - <i>Staphylococcus</i>	<i>Chlamydia</i> - <i>Ureaplasma</i> - gonococos
2 a 5 días	10 a 15 días
400 mg norfloxacin c/12 hs.	doxiciclina 100 mg 2 sx d - 10 días
o	o
100 mg ciprofloxacina c 12 hs*	minociclina 100 mg 2 x d - 10 días
o	o
500 mg cefaclor u otra C2G c/12 hs	roxitromicina 300 mg 1 x d - 10 días
o	o
100 mg nitrofuranos c/6 hs	claritromicina 200 mg 2 x d - 10 días
	o
	eritromicina 100 mg 2 x d - 10 días
	o
Si persisten síntomas y un nuevo cultivo positivo seguir pautas de tratamiento de pielonefritis con antimicrobianos efectivos in vitro	azitromicina 1g monodosis (si se conoce el diagnóstico)

* Con prueba de embarazo negativo para cualquier quinolona fluorada

2. Bacteriuria asintomática

La **bacteriuria asintomática** es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres y **prevalece entre las niñas de primera infancia y las mujeres añosas**. En las pacientes que sufren bacteriuria asintomática, sean o no tratadas, las recidivas en formas de reinfecciones son muy frecuentes.

La **actitud ante la bacteriuria asintomática depende de la edad de la paciente**. En las niñas debe administrarse tratamiento de corta duración como si fueran asintomáticas. En el adulto no parece ser obligatorio, aunque como mencionamos al referirnos a la monodosis, quienes sufren reiteradas recaídas no tratadas pueden tener tendencia a daño renal. La **bacteriuria asintomática en la embarazada debe ser tratada siempre** con un agente no tóxico por vía oral. En las ancianas la bacteriuria asintomática es benigna, no es necesario tratarla y haciéndolo reiteradamente sólo se consigue exponer a los ancianos a los riesgos tóxicos y a la selección de cepas resistentes.

3. IU recurrente poscoital

En las mujeres es común que ocurran reinfecciones urinarias reiteradas luego de la actividad sexual. En algunas pacientes la frecuencia de los episodios resulta sumamente molesta y hasta discapacitantes para muchas actividades. Se ha aconsejado la **micción inmediata luego del acto sexual** o la **quimioprofilaxis** con dosis única tomada luego del coito. Estos métodos deben ser ensayados inicialmente. Cuando no se obtiene resultados y ocurren más de tres episodios en un año se aconseja el tratamiento prolongado. Este debe estar destinado a cubrir reinfecciones por *E.coli* o *Staphylococcus spp.* que son los gérmenes recuperados con mas frecuencia. No es necesario usar dosis plenas, es suficiente con la ingestión cada

noche de media tableta (50 mg) de nitrofurantoina en macrocristales o media tableta de trimetoprima-sulfametoxazol (40/200 mg). Si la paciente no tiene posibilidad de quedar embarazada puede emplearse media tableta de norfloxacin (200 mg).

El tratamiento prolongado se instituye por seis meses. Los autores norteamericanos o ingleses (dado que el índice de resistencia es bajo) no recomiendan la realización de cultivos de control durante dicho lapso. Nosotros entendemos que debe efectuarse un control ante cada sospecha de infección sintomática. En estos casos no debe suspenderse el antimicrobiano para efectuar los urocultivos sino que deben administrarse la dosis nocturna a la hora acostumbrada y a la mañana siguiente recolectar la orina con tres horas de retención.

4. IU alta sin riesgo de sepsis

Los hallazgos clínicos relacionados a la IU alta aguda son familiares: escalofríos, fiebre, dolor lumbar generalmente unilateral, dolor abdominal, a veces nauseas y vómitos y asociado a ello disuria y frecuencia. Lamantablemente la conjunción o el hallazgo de buena parte de estos síntomas ocurre sólo en la mitad de las pacientes.

Ya mencionamos la tendencia de las cepas de *E.coli* con fimbrias P a producir IU altas en ausencia de anomalías importantes de la vía urinaria. No obstante, otros factores relacionados a la paciente son clínicamente muy importantes en la predisposición del riñón a sufrir IU, ellos son: la **obstrucción de la vía urinaria**, el **reflujo vesico-uretral**, **instrumentaciones**, **gravidez** y **algunas enfermedades renales no infecciosas** y podría considerarse la **diabetes mellitus** que, si bien no favorece la infección, cuando ocurre se agrava.

Si bien se ha aconsejado la hospitalización de estas pacientes, ello no parece ser necesario si se usan antimicrobianos orales, el estado general de la paciente es bueno y no presenta enfermedades basales ni signos de sepsis. La duración del tratamiento elegido debe oscilar entre 10 y 15 días. Con excepción de pacientes que presenten necrosis papilar, obstrucción urinaria severa o abscesos intrarrenales o periféricos, las manifestaciones de la pielonefritis aguda remiten dentro de las 72 hs de tratamiento acertado. Si la fiebre y/o los síntomas persisten por más tiempo deben buscarse cuidadosamente causas que puedan producir complicaciones desapercibidas.

Si la paciente no está en condiciones de embarazarse y la coloración de Gram de la orina no muestra cocos gram positivos, puede iniciarse el tratamiento con una quinolona fluorada, norfloxacin o ciprofloxacina y mantenimiento por 10 días. Si aparecen cocos gram positivos con aspecto de enterococos es preferible no usar quinolonas fluoradas (aunque aparezca sensibilidad *in vitro*) ya que al no ser bactericidas frente a este germen no podrían erradicarlo. Otra estrategia que nos parece útil es aprovechar la excelente capacidad de los aminoglucósidos para eliminar bacterias sensibles del riñón, de permanecer en el mismo hasta 10 días y de poder administrarlos en una sola dosis diaria. Por lo tanto, puede iniciarse el tratamiento con aminoglucósidos (gentamicina IM 5 mg/kg en una sola dosis diaria) unido a ampicilina oral (1 g cada 6 horas) para cubrir además enterococos. A las 72 hs cuando se posee documentación bacteriológica se suspende la gentamicina y se pasa a un antimicrobiano oral apropiado hasta cumplir los 10 días de tratamiento.

Se esta evaluando la eficiencia de cefaclor, cefixima y cefpodoxima en IU altas. Aparentemente son eficaces pero hacen falta mas ensayos clínicos. Los estudios que realizamos en pacientes pediátricos y en embarazadas son alentadores y ofrecen una alternativa interesante para aquellos pacientes en los que no pueden usarse las quinolonas fluoradas como tratamiento empírico inicial.

5. IU alta con riesgo de sepsis

En realidad las IU altas siempre tienen un riesgo de que ocurra bacteremia. Si no es reconocida con mayor frecuencia es debido a que no se efectúan habitualmente hemocultivos en pacientes que sufren IU y presentan fiebre alta. El antimicrobiano aplicado para el tratamiento de las IU altas debe ser capaz de prevenir una bacteremia, por eso hacemos hincapié en el uso de aminoglucósidos en las pacientes febriles o de quinolonas fluoradas si pueden recibirlas. Sin embargo, cuando las IU se complican por causas obstructivas como una sonda vesical o la paciente esta inmunológicamente comprometida o con riesgo de fallas orgánicas multisistémicas, el enfoque terapéutico varía. Estas circunstancias se dan en pacientes internadas que han sido excluidas de esta revisión. Por lo tanto, simplemente indicaremos cuáles son las pautas terapéuticas recomendadas para el caso de una paciente ambulatoria que tiene riesgo de sepsis y que debe ser internada. Lo primero que hay que tener en cuenta en estos casos es que *Ecoli* y *Staphylococcus spp.* dejan de ser los gérmenes preponderantes. En estas circunstancias, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* y otras enterobacterias, *P.aeruginosa* y enterococos están implicados en conjunto en un 50% de los casos. Por tal motivo recomendamos el uso de piperacilina mas amicacina, ceftacídima

mas amicacina (no cubre enterococos) o ciprofloxacina (la resistencia en *P.aeruginosa* es cada vez mayor) hasta que desaparezca el cuadro febril y el riesgo de sepsis. Luego si el germen aislado lo permite se puede pasar a una quinolona fluorada o a una cefalosporinas de tercera generaci3n oral.

6. IU en el embarazo

Ya mencionamos que con la variable del estado socio-econ3mico, del 2 al 10% de las embarazadas desarrollan bacteriuria asintomática y que de ellas el 30% se complica con pielonefritis lo cual puede tener serias consecuencias para la madre y el feto. La estrategia del tratamiento de las IU es emplear tratamientos lo mas cortos posibles a la dosis mas bajas que sea efectiva para evitar da1os fetales; para ello deben seleccionarse cuidadosamente los antimicrobianos entre los que pueden emplearse en el embarazo.

Creemos que el empleo de cefalosporinas orales de segunda y tercera generaci3n representan la alternativa que ofrece menores riesgos de toxicidad y de excelente cobertura frente a *E. coli* y *Staphylococcus spp.* (con excepci3n de cefixima frente a estafilococos). Los nitrofuranos pueden ser usados en IU que cursen sin fiebre, excepto el 3ltimo mes. A nuestro juicio el tiempo de tratamiento optimo es de 7 d3as.

Lo m1s importante es recordar la necesidad de efectuar urocultivos a intervalos regulares durante el embarazo (m3nimo cada 3 meses) y efectuarse siempre tres urocultivos sucesivos una a dos semanas despu3s de cada episodio asintomático o sintomático.

Debe evitarse el cateterismo en el momento del parto: las IU posteriores por *Pseudomonas spp.* u otros bacilos gram negativos multirresistentes son una complicaci3n frecuente.

Si hubieren m1s de dos episodios de IU durante el embarazo deben efectuarse controles bacteriol3gicos y radiol3gicos en el puerperio.

7. IU en ni1as

El prop3sito de esta revisi3n no es tratar exhaustivamente la IU pedi1trica que tiene sus pautas exclusivas. Recordemos que la IU en la ni1a tiene una alta prevalencia cercana al 5% en la edad escolar y que en la edad preescolar el diagn3stico cl3nico es dif3cil especialmente en lo referente a la localizaci3n de la infecci3n. **A todas las ni1as se les debe efectuar estudios por im1genes (ecografia y uretrocistografia, si es posible) ante el primer episodio de IU.** El tratamiento de la IU en ni1as puede realizarse con nitrofuranto3na o cefaclor. Cuando se sospecha IU alta o en las lactantes, el tratamiento de tres d3as con aminogluc3sido seguido de siete d3as de antimicrobiano oral da excelentes resultados. La IU de la ni1a o adolescente posmenarca debe seguir las pautas del s3ndrome disuria-frecuencia, recordando que a3n no est1 autorizado el uso de fluorquinolonas en menores de 14 a1os.

Esquemas terap3uticos

1) Cistitis aguda no complicada sexo femenino, no embarazadas

Etiolog3a: *E.coli* (85-90%); SCN (10-15%)

	Antimicrobianos	Dosis	Intervalo	Duraci3n
1.	Norfloxacina	400 mg	12 hs	3 a 7 d3as
2.	Ciprofloxacina	100 mg	12 hs	3 a 7 d3as
3.	Cefalosporinas de 1G (orales)(cefadroxilo)	500 mg	12 hs	3 a 7 d3as
4.	Cefaclor (C2G oral)	500 mg	8-12 hs	3 a 7 d3as
5.	Nitrofuranos	100 mg	8 hs	3 a 7 d3as
6.	TMP-SMZ*	160+800 mg	12 hs	3 a 7 d3as
7.	Acido pipem3dico	400 mg	12 hs	3 a 7 d3as
8.	Acido nalid3xico	1 g	6 hs	3 a 7 d3as
9.	Aminopenicilinas*	500 mg	8 hs	3 a 7 d3as
10.	Aminopenicilinas + IBlasa**	250-500 mg	8 hs	3 a 7 d3as

* Su uso emp3rico queda condicionado a la resistencia local. En nuestro medio su uso est1 indicado con conocimiento de la sensibilidad del microorganismo implicado

** Estas concentraciones se refieren a las de las aminopenicilinas

2. Cistitis aguda no complicada. Embarzadas

Etiología: *E.coli* (80-90%); SCN (10-15%); *Gardnerella*, Anaerobios, otros (3-5 %)

Antimicrobianos	Dosis/día	Intervalo
1. Cefalosporinas orales (1° - 2° - 3°)	500 mg	24 hs
2. Aminopenicilinas	500mg	8 hs
3. Nitrofuranos (salvo último mes)	100 mg	8 hs

3. Síndrome uretral femenino (no embarazadas)

Etiología: *E.coli* (50-60%); SCN (20-30%); otros (10-20%)

Tratamiento inicial

1. Amoxicilina o	500 mg	3 días
2. TMP-SMZ	160-800 mf	3 días

Si fracasa con urocultivo negativo pasar a:

Eritromicina o	2 g/día	c/12 hs	10 días
Roxitromicina o	150 mg	c/12 hs	10-12 días
Claritromicina	250 mg	c/12 hs	10 días
Miocamicina	600 mg	c/12 hs	10 días
Doxiciclina	100 mg	c/12 hs	10 días
Minociclina	100 mg	c/12 hs	10 días
Azitromicina	1g/día	hasta 3 días*	

* Aún no se ha establecido una dosificación estandarizada. Se extrapolan los resultados obtenidos en infecciones genitales por *C. trachomatis* y *U. urealyticum*.

4. Profilaxis de IU recurrente en el sexo femenino

Etiología: *E. coli* (98%)

Antimicrobiano*	Dosis	Intervalo	Tiempo
1. Nitrofuranos*	100 mg	1 dosis al acostarse	6 meses
2. TMP-SMZ	80 + 400	1 dosis al acostarse	6 meses
3. Cefalosporinas ** (de 1ª G)	500 mg - 1 g	1 dosis al acostarse	6 meses

* De elección en los dos primeros trimestres de embarazo

** De elección en el tercer trimestre del embarazo

5) IU alta aguda extrahospitalaria sexo femenino no embarazada

Etiología: *E.coli* (70-80%), *P.mirabilis* (5-10%), *Klebsiella* (5-10), SCN (1-5%)

Antimicrobiano	Dosis/día	Intervalos	Duración
1. Norfloxacin	400 mg	12 hs	10 días
2. Ciprofloxacina	100 mg	12 hs	10 días
3. TMP-SMZ*	160+80 mg	12 hs	10 días
4. Cefalosporinas (C1G orales)	1 g	12 hs	10 días
5. Cefaclor	500 mg	8-12 hs	14 días
6. Amoxicilina*	1 g	6 hs	10 días
Paciente comprometido sin C3G parenteral (vía parenteral) luego	disponer de 1 g/día	sensibilidad 1 dosis diaria	“ in vitro” 3 días
C3G oral (si es sensible) o	2 g/día	12 hs	7 días
Norfloxacin o	800 mg/día	12 hs	7 días
Ciprofloxacina	500 mg/día	12 hs	7 días

* Conocimiento de sensibilidad in vitro indispensable.

6. IU alta aguda intrahospitalaria con riesgo de sepsis*

Etiología: *E.coli*, *Klebsiella*, *P.mirabilis*; *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas spp*, otras enterobacterias

1. Aminoglucósido + ampicilina
2. Aminoglucósido + acilureidopenicilina

*** Una vez conocido el germen, es posible si el estado del paciente lo permite, continuar con ciprofloxacina luego del séptimo día.**

A diferencia de lo que ocurre en las infecciones pulmonares, óseas, meníngeas, etc., en las IU los ATM empleados se excretan total o parcialmente según la droga por la propia vía urinaria, por lo que los niveles de ATM que se alcanzan en la orina vesical son muy elevados y superan con creces la concentración de ATM mínima necesaria para inhibir a los microorganismos infectantes (CIM). Por tal motivo el tratamiento con ATM de las infecciones urinarias bajas (IUB) en mujeres no debería ofrecer mayores dificultades.

En cambio en el tratamiento de la IU renales es conveniente la presencia en el intersticio renal de concentraciones de ATM que llegan al mismo por vía hemática o linfática e inclusive urinaria.

Los resultados de los antibiogramas en relación al éxito terapéutico de una IU en el sexo femenino pueden fallar por tres razones fundamentales:

- a) errores metodológicos;
- b) fallas en la interpretación de los resultados y
- c) factores relacionados al medio fisiológico en que se encuentran el AM y el microorganismo infectante

Otras medidas terapéuticas:

La conjunción de una buena **dieta hídrica, micciones frecuentes, mantenimiento de un pH ácido urinario**, conjuntamente con la acción de los fagocitos son suficientes generalmente para autoeliminar las IUB en ausencia de complicaciones u obstrucciones en un paciente normoimmune, sin enfermedades basales.

VII. Bibliografía Sugerida

1. Stamey TAK, Timothy M, Millar M y cols: Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. Calif Med 115: 1-19, 1971.
2. Farinati AE: Infecciones urinarias. Lab Temis Lostaló (Eds) pp 3-5, 1991.
3. Sabath LD, Charles D: Urinary tract infections in the female. Obstet Gynecol 55 (Suppl): 162-169, 1980.
4. Kass EH, Zinner SH: Bacteriuria and pyelonephritis in pregnancy. En Charles D, Finland M (eds). Obstetric and perinatal infections. Philadelphia, Lea & Febiger, 1973; pp 407-446.
5. Sweet RL: Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. Semin Perinat 1: 25-40, 1977.
6. Turck M, Goffe BS, Pelersdog RG: Bacteriuria of pregnancy: relationship to socioeconomic status. N Engl J Med 266: 857-860, 1962.
7. Svänborg Eden C, de Man P: Bacterial virulence in urinary tract infection. Inf Dis Clin of North America. 1: 731-749, 1987.
8. Plaw A, Sacks T: The bacterial flora of the vaginal vestibule urethra, and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. J Urol 126: 630-634, 1980.
- 8ª. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn HJK: Association of in vitro *E. coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 304: 1062-1066, 1981.
9. Hoolon TM, Johnson C, Winter C, Kuwamura L, Rogers E, Roberts P, Stamm W: Single-dose and three day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women. Antimic Agents Chemother, 35: 1479-1483, 1991.
10. Stamey TA, Sexton CC: The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. J Urol 113: 214-217, 1975.
11. Fowler JE, Stamey TA: Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infection XII. The role of bacterial adherence. J Urol 117_ 472-473, 1977.
12. Stamey TA, Wehner N, Mihara G y cols: The immunologic basis of recurrent bacteriuria role of cervico-vaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa. Medicine 57: 47-56, 1978.
13. Norden W, Kass EH: Bacteriuria of pregnancy. A critical appraisal. Ann Rev Med 19: 431-470, 1968.
14. Stamm WE, Counts GW, Runnin KR y cols: Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med 307: 463-468, 1982.
- 14ª. Gallagher DJA, Montgomerie JZ, North JDK: Acute infections of the urinary tract and the urethral syndrome in general practice. Br Med J 5435: 622-626, 1965.
15. Fairley KF, Whitworth JA, Radford HJ y col: Pregnancy bacteriuria. The significance of site of infection. Med J Aust 2: 424-427, 1973.
17. Thomas V, Shelekow A, Forland M: Antibody coated bacteria in the urine and the site of urinary tract infection. N Engl J Med 290: 590-593, 1974.
18. Latham RH, Stamm WE: Urethral syndrome in women. Urol Clin-North Am 11: 95-101, 1984.
19. Komaroff AL, Friedland G: The dysuria-pyuria syndrome. N Engl J Med 303: 452-454, 1980.
20. Komaroff AL: Acute dysuria in women. N Engl J Med 310: 368, 1984.
21. Komaroff AL: Urinalysis and urine culture in women with dysuria. Ann Intern Med 04: 212, 1986.

22. Johnson JR y Stamm WE: Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections. *Inf Dis Clin Morth Am* 1: 773, 1987.
23. Alonso S, Farinati A, Thoroughgood V, Goldbert M, Piccirilli L, Casellas JM: Tratamiento de infecciones urinarias bajas en mujeres en período sexualmente activo: efectividad de dos dosis sucesivas de amoxicilina-sulbactama. *Ginec Reprod* 2: 27-35, 1990.
23. Casellas JM, Farinati AE: Infecciones urianarias extrahospitalarias en el sexo femenino. *Lab Lepetit* (Eds), pp 16-26,1 992.
24. Forsgren A, Berg Kvist PI: Effect of ciprofloxacin on phagocytosis. *European Journal of Clinical Microbiology* 4: 575-578, 1985.
25. Sobel D y Kaye D: En Mandel G, Douglas RG y Bennet Y: Principles and practice of infectious diseases, tomo 1, 612, Ed. Churchill and Livingstone, N° 4, 1990
26. Asscher A, Sussmann M, Waters W y cols: *J Infect Dis* 120: 17, 1969.
27. Mobley, H.L.T. and Warren, J.W. Urinary tract infections. *Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. ASM Press Washington D.C., 1996
28. Bergan Tom. *Urinary Tract Infections* Ed Karger , Oslo , 1997.



GIORGIONE, Venus

CAPITULO 22

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PELVIANA (EPI)

Juan Osvaldo Mormandi.

I. Introducción

El término EPI involucra a la infección de cualquier elemento del tracto genital superior y estructuras adyacentes. Si bien la denominación es imprecisa, su uso se ha difundido entre los ginecólogos porque dichas infecciones están estrechamente interrelacionadas.

Su incidencia creció notablemente en el mundo entre 1960 y 1980. Debido a su estrecha vinculación con la sexualidad. Se supone que este incremento estuvo relacionado con la liberalización de las costumbres, favorecida por la aceptación y amplia difusión de anticonceptivos hormonales y dispositivos intrauterinos, como métodos anticonceptivos. El escaso conocimiento de médicos y población general del potencial riesgo infeccioso que conllevan las relaciones sexuales, completaron el aporte a la propagación de la enfermedad.

En los últimos años, se ha observado una disminución constante de la EPI en países desarrollados de occidente, lo que podría deberse al perfeccionamiento del diagnóstico médico y al tratamiento precoz y más adecuado desde el punto de vista infectológico, que en décadas anteriores.

Todavía es temprano para pensar en efectos de un cambio en las costumbres sexuales, con mentalidad de prevención y lo que se denomina sexualidad responsable.

Las complicaciones y secuelas de la EPI son penosamente gravosas para la enferma, la familia y la sociedad. El diagnóstico y tratamiento de las mismas tiene también un impresionante costo económico, que en Francia se ha estimado en 500 millones de francos anuales y en los EEUU en 2 billones de dólares anuales de costo directo.

Si al costo directo se le suma el indirecto (secuelas de esterilidad, embarazos ectópicos, dolor pelviano, etc.), la suma asciende a 4 billones de dólares anuales.

II. Epidemiología

No es fácil establecer la frecuencia exacta de las EPI ya que en la mayoría de los casos son tratadas en forma ambulatoria por ginecólogos o médicos generalistas, sin quedar registros de las mismas.

Muchas EPI son oligosintomáticas (fundamentalmente las relacionadas con *Chlamydia trachomatis*), cursando a veces en forma absolutamente silenciosa (EPI silente), infiriéndose su etiología sólo después de aparecer complicaciones o secuelas, como esterilidad, embarazo ectópico o dolor crónico.

Por tales motivos se estima en aproximadamente un 30% la posibilidad de incurrir en falsos diagnósticos positivos o negativos.

En EEUU la incidencia sería mayor de 1 millón de casos anuales de EPI, de las cuales una cuarta parte (250.000 mujeres) son hospitalizadas, generando 150.000 intervenciones quirúrgicas por año.

En Francia, una encuesta realizada a médicos generalistas y ginecólogos en 1974 y 1975, estableció una incidencia de EPI de 1.3% en mujeres de edad comprendida entre los 15 y 44 años, lo que significa 200.000 casos nuevos por año.

Weström encontró cifras similares en Suecia y Robinson en Inglaterra, para el mismo grupo.

La importancia de estas cifras y sus costos, generó programas de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz en países desarrollados de occidente, que se tradujeron en una lenta reducción de las tasas de EPI en las poblaciones sometidas a dichos programas.

El análisis de la prevalencia, tiene una importancia fundamental en el resultado de los programas de detección y tratamiento precoz.

En Suecia se estimaba una prevalencia femenina de *C. trachomatis* del 9 % en 1984. En Francia las cifras fueron 4 % en la población general de más de 25 años, del 15 a 20 % en adolescentes y 25 % en mujeres antillanas embarazadas.

En EEUU, la prevalencia fué del 7 % en mujeres blancas y del 11 % en negras. Las tendencias recientes revelaron un aumento de hospitalizaciones por EPI en mujeres blancas y tasas estables en negras, que de todos modos siguen teniendo un riesgo mayor de contraer la enfermedad.

En consecuencia, se aconseja centrar la prevención de la EPI en las clamidiosis femeninas, con tratamiento de las parejas en todos los casos en que sea posible pero, considerando que la frecuencia de la infección tiene una fuerte relación con la edad, se trata de poner los mayores esfuerzos en el grupo etario menor de 25 años (incidencia 11 %), lo que permitirá controlar el 77 % de la epidemia.

Se aconseja:

***EEUU: centrar la detección precoz en todas las mujeres menores de 20 años, en las de 20 a 24 años con un factor de riesgo y en las mayores de 24 años con 2 o mas factores de riesgo.**

***FRANCIA: se aconseja la prueba de detección sistemática en todas las mujeres menores de 25 años.**

En Suecia, donde desde hace mas de 10 años se realiza la detección precoz de las clamidiosis femeninas en los centros de planificación familiar, con tratamiento precoz de la mujer detectada y tratamiento empírico de su pareja, la prevalencia femenina disminuyó del 9% en 1984 a menos del 1% en la actualidad. La prevalencia masculina se mantuvo estable en el 1%.

La tasa de reinfección por la pareja en Suecia, varía de un 6% si ésta no fué tratada, a un 0.9% si lo fué. La tasa de reinfección por un contacto ocasional, se mantiene en un 4 % desde hace 10 años.

La experiencia sueca confirma con creces la importancia de implantar y sostener en el tiempo un programa de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz en mujeres sexualmente activas y sus parejas, al poder revertir el brote epidémico que duplicó las EPI entre 1960 y 1980, llevándolo a su casi desaparición en la actualidad.

En nuestro medio, al no contar con datos fehacientes de incidencia y prevalencia de las infecciones CV y de EPI, proponemos la pesquisa de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, en las mujeres de alto riesgo para ETS, independientemente de la edad.

III. Definición

El término EPI ha venido a reemplazar en los últimos años a la denominación **salpingitis** o **salpingoovaritis**, intentando abarcar un número mayor de estructuras afectadas por los mismos agentes etiológicos.

Así, podemos definir a la EPI como:

Síndrome caracterizado por la infección del tracto genital superior (útero y/o trompas y ovarios) y sus estructuras adyacentes (tejido celular pelviano y/o peritoneo)

Dicha infección se manifiesta clínicamente por: **dolor pelviano** espontáneo o provocado, con o sin reacción peritoneal, con o sin presencia de masas o empastamientos anexiales. El síndrome se completa con **fiebre** de mayor o menor intensidad, **leucocitosis**, **elevación de la eritrosedimentación** (VSD), y de la **Proteína C Reactiva** (PCR).

Por convención, **se excluye de la denominación EPI a las infecciones relacionadas con el embarazo y a las infecciones postoperatorias.**

IV. Etiología

Los microorganismos responsables de la EPI pueden provenir de la flora endógena del tracto genital inferior (TGI) o de órganos vecinos (apéndice, intestino), o pueden ser introducidos por maniobras instrumentales o por la actividad sexual. Por tal motivo, se debe considerar a la EPI como de **etiología polimicrobiana**, en la cual un agente reconocido como etiológico de la EPI (*Chlamydia trachomatis*, gonococo) puede estar sólo, asociado a otros microorganismos o bien no recuperarse por diversos motivos. Esta consideración es importante desde el punto de vista terapéutico.

V. Clasificación

Existen dos grandes grupos de EPI: **crónica y aguda.**

La EPI crónica es la causada por agentes específicos como tuberculosis, parásitos o micosis. No será tratada en este capítulo.

La EPI aguda reconoce como agentes etiológicos a **microorganismos exógenos** (E.T.S. e iatrogénicos) o **provenientes de la flora endógena.**

Hasta hace poco más de una década, se atribuía tal importancia a *Neisseria gonorrhoeae* como agente causal, que determinó la clasificación de las EPI en **gonocócicas y no gonocócicas.**

Debido a la participación de otros microorganismos relacionados con la actividad sexual en la génesis de

la EPI (*N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, etc) y la posibilidad de transporte de éstos y otros microorganismos por *Trichomonas vaginalis* y aún por espermatozoides, tiene mayor consenso actualmente la denominación de **EPI transmitida sexualmente** (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, *T. vaginalis*, espermatozoides) y **EPI no transmitida sexualmente** (resto de microorganismos). Esta última conocida actualmente como **EPI endógena**.

Con ello se enfatiza, como sentencia Mc Cormack, que “la EPI es la mas significativa de las ETS”

Por último, según su vía de propagación, puede clasificarse en **primaria o ascendente** (cuando la infección se inicia en el TGI, asciende por el canal endocervical a la cavidad uterina y se propaga a los anexos y estructuras adyacentes) y **secundaria o por contigüidad**, cuando se infecta el aparato genital secundariamente a la infección de órganos vecinos (apendicitis, diverticulitis, etc)

Cuadro. **Clasificación de EPI**

<p>SEGÚN SU EVOLUCIÓN CLÍNICA: *crónica *aguda</p> <p>SEGÚN SU ETIOLOGÍA: *Exógena o transmitida sexualmente *Endógena</p> <p>SEGÚN SU ORIGEN: *Primaria o ascendente *Secundaria o por continuidad</p> <p>SEGÚN ESTADIOS CLÍNICOS: I- Salpingitis y/o endometritis sin reacción peritoneal II- Salpingitis con reacción peritoneal, sin masas anexiales III- Absceso tubo-ovárico o absceso central del ovario IV- Peritonitis difusa</p> <p>SEGÚN CARACTERÍSTICAS LAPAROSCÓPICA: *Leve *Moderada *Grave</p>

VI. Fisiopatología

Si se exceptúa el 10 a 15 % de los casos en que la EPI es secundaria a infecciones de órganos abdominopelvianos (apéndice, intestino, abscesos entre asas, etc.), la propagación sigue las vías habituales de progresión de las enfermedades del tracto genital.

Cuadro . Vías de propagación de la EPI

a) VIA CANALICULAR:	Cervicitis → pelvipertonitis→	endometritis → peritonitis difusa.	salpingitis →
b) VIA LINFÁTICA:	miometritis → ligamento ancho→	parametritis → absceso central del ovario.	flemones y abscesos del
c) VIA HEMÁTICA:	tromboflebitis pelviana →		embolias sépticas.

Es de suma importancia conceptualizar que existe un “continuum” de infección con signos de inflamación asociados. El diagnóstico clínico de la EPI puede entonces basarse en la evaluación de estos sitios para detectar los signos de inflamación.

VII. Clínica de da EPI

El síntoma capital es el **dolor pelviano persistente** y de variable intensidad.

El dolor puede ser **espontáneo y/o provocado, con o sin reacción peritoneal**.

Es habitual el **dolor que despierta la movilización lateral o anteroposterior del cuello uterino**. Todo ello refleja la inflamación del tracto genital superior (útero y anexos) y sus estructuras adyacentes (parametrios y peritoneo).

La exploración digital (primero unimanual y luego bimanual), vaginal y rectovaginal, puede evidenciar la presencia de **empastamiento anaxial** o francamente de **tumor inflamatorio pelviano**.

El examen visual denota a veces **secreción purulenta**, mucopurulenta o hemopurulenta, proveniente de endocérvix, vagina o uretra.

Los **síntomas generales o sistémicos**, como náuseas, vómitos, distensión abdominal o dolor abdominal generalizado, pueden indicar propagación peritoneal de la inflamación y diseminación de la enfermedad.

Con frecuencia se asocia dolor en el hipocondrio derecho, como manifestación de **perihepatitis**, configurando el **síndrome de Fitz-Hugh-Curtis** (fiebre, dolor en hipocondrio derecho, salpingitis y vesícula normal), asociado habitualmente a *Chlamydia trachomatis*, pero que puede ser producido también por otros microorganismos (*N. gonorrhoeae*).

El **síndrome febril** (hipertermia, taquicardia, sudoración, decaimiento), es casi constante, pero de magnitud diversa. La hipertermia puede ser elevada (mayor de 38 °C), a veces con escalofríos o limitarse a febrículas a veces imperceptibles (**este último caso, habitual en la infección por *Chlamydia trachomatis***)

Exámenes complementarios.

• Exámenes de laboratorio general.

La **eritrosedimentación (VSG)**, es la prueba de laboratorio mas económica y fácil de realizar. Los **valores superiores a los 20 mm en la primera hora ofrecen una sensibilidad del 75 a 80%**. Es decir que, con la suma de la clínica y una VSG elevada, cabe esperar un 20 a 25 % de falsos negativos, muchos de ellos correspondientes a EPI por *C. trachomatis*. **Su elevación no es precoz**, pudiendo evidenciarse a veces 7 a 15 días después de la iniciación del cuadro clínico.

La **proteína C reactiva (PCR)** puede tener gran utilidad, pues se eleva en el 80 % de los casos de EPI, pero el ascenso es mas precoz que el de la VSG.

La **fórmula leucocitaria** es útil cuando aparece leucocitosis con valores mayores de 10.000/mm³ y neutrofilia, pero ello **sólo sucede en el 50% de los casos**. Por tal motivo, un recuento de blancos con valores normales no descarta la EPI.

El **CA 125** no se ha incluido en la rutina diagnóstica de la EPI, aunque sus valores elevados han demostrado ser un marcador confiable para EPI aguda.

• Exámenes de laboratorio microbiológico:

Se debe investigar:

a- Compromiso local:

Endocervix: este estudio microbiológico es limitado puesto que tanto la presencia como la no recuperación o demostración de un determinado microorganismo, no asegura la presencia o ausencia del mismo en el tracto genital superior

Endometrio: aunque no es absolutamente confiable la obtención de la muestra, la presencia de microorganismos en la cavidad uterina puede indicar el primer escalón de esta infección.

Colecciones purulentas: del fondo de saco Douglas (punción) , de las trompas (laparoscopia o laparotomía)

b-Compromiso sistémico :

Hemocultivos: no es habitual la realización de este examen. Sin embargo en nuestra experiencia obtuvimos un 14% de hemocultivos positivos en pacientes con EPI.

• La realización de un urocultivo, podría ser de utilidad en los casos en que se establezcan dudas diagnósticas.

• Serología para *Chlamydia trachomatis*.

Tiene un valor relativo para el diagnóstico de la EPI aguda, pero si puede tener mucha utilidad en los casos de secuelas.

• Diagnóstico por Imágenes

1. Radiología.

Como en toda patología aguda abdominopelviana, es conveniente realizar **Rx simple de tórax** a fin de descartar patología pleural o pulmonar primaria o secundaria al proceso investigado y como parte de los estudios preoperatorios para una eventual cirugía laparotómica o laparoscópica.

La **Radiografía de abdomen** (en posición de pie y acostada), podrá mostrar niveles líquidos o “signo de revoque”, indicando una peritonitis. Las imágenes gaseosas (neumoperitoneo), alertarán sobre una posible rotura o perforación de víscera hueca. La normalidad radiológica es también útil como medio de comparación con estudios posteriores, si la evolución no es buena.

2. Ecografía.

La ecografía, sobre todo la transvaginal, puede aportar datos de sumo interés, especialmente para el control evolutivo de la EPI.

Las imágenes normales, son valiosas para descartar colecciones supuradas, pero no descartan el diagnóstico de EPI.

Las imágenes positivas para tumor anexial (trompa alargada, voluminosa, de pared muscular gruesa, edematosa y luz distendida) y abscesos uni o multiloculares, pueden ser engañosas. **Existen numerosos diagnósticos falsos positivos** sobre todo cuando el proceso es derecho, ya que la imagen de apendicitis es parecida.

El líquido libre en el Douglas tiene mucho valor si se descartaron hemoperitoneo o derrame postovulatorio.

En todos los casos la **ecografía** es valiosa para el **control evolutivo de la enfermedad**, ya que por ser un método no invasivo, permite la reiteración diaria para verificar la progresión o regresión de las imágenes halladas.

Laparoscopia.

Sus indicaciones han aumentado geométricamente desde el advenimiento de la videolaparoscopia. Permite confirmar o descartar el diagnóstico clínico de EPI, tomar muestras microbiológicas directamente del foco, evaluar la gravedad de la enfermedad, el compromiso de los anexos y estructuras vecinas y por último hacer un pronóstico sobre las posibilidades de fertilidad futura.

Además de su utilidad diagnóstica, la laparoscopia puede participar de la terapéutica al permitir el drenaje de abscesos o de derrames purulentos en caso de peritonitis, además de la liberación de adherencias.

De todos modos, no debe olvidarse que la laparoscopia es una técnica invasiva que requiere anestesia general y por lo tanto **no está exenta de riesgos. Por ello no es conveniente su práctica sistemática en la EPI, conviniendo limitarla a los casos de diagnóstico dudoso o de fracaso de un correcto tratamiento antibiótico inicial.**

Cuando se realiza la laparoscopia, deben examinarse prolijamente los órganos pelvianos y abdominales, incluyendo el espacio perihepático.

Se tomarán muestras microbiológicas de los lugares sospechosos o patológicos y se terminará con un minucioso exámen de las trompas, buscando signos de inflamación (hiperemia y edema de la pared tubaria), exudados, estado de las fimbrias, adherencias y movilidad.

En base a estos elementos, la EPI ha sido graduada de diversas maneras por autores de la jerarquía de Hager, Eschenbach, Westrom, etc., pudiendo agruparse dicha graduación en: **leve, moderada y grave.**

EPI. Leve: Trompas gruesas, eritematosas, móviles, con óstium abierto.

EPI. Moderada: Trompas menos móviles, adherencias laxas, exudado viscoso en cavidad peritoneal, con o sin adherencias fimblicas.

EPI. Grave: Adherencias gruesas, órganos pelvianos adheridos entre sí y a epiplón, piosálpinx o absceso tuboovárico.

Del resultado de estas observaciones laparoscópicas, pueden surgir distintas modalidades de soluciones quirúrgicas y una mayor duración e intensidad de tratamiento antimicrobiano cuanto mayor sea la gradación de la EPI.

VIII. Diagnóstico

El criterio mas importante para diagnosticar precozmente una EPI aguda, es pensar en ella ante un dolor pelviano de comienzo reciente.

Ante la sospecha, el exámen ginecológico buscará la presencia de **dolor anexial y/o peritoneal, dolor despertado por la movilización del cuello uterino, empastamiento anexial y/o tumor inflamatorio pelviano.**

Mediante el exámen visual vulvar y cérvicovaginal, se buscarán signos de infección del TGI, **como secreción mucopurulenta endocervical, flujo vaginal (leucorrea) o exudado uretral.**

La presencia de signos generales de infección como **fiebre, leucocitosis, VSD y/o PCR elevadas y de pruebas positivas para *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*,** mejoran la especificidad del diagnóstico clínico inicial.

Son valiosos auxiliares del diagnóstico, la **ecografía transvaginal** (como método no invasivo de detección de masas sólidas o líquidas abdominopelvianas) y la **laparoscopia** (método invasivo especialmente útil en los casos de diagnóstico dudoso o pruebas terapéuticas fallidas).

Puede ser de gran utilidad aplicar los **criterios para el diagnóstico clínico de EPI** propuestos por Westrom:

a) Criterios mayores: dolor abdominal inferior, dolor anexial bilateral y signos de infección del T.G.I.(leucorrea,etc)

b) Criterios menores: fiebre, inflamación anexial objetivable por la palpación, leucocitosis, VSD o PCR elevadas, pruebas positivas para *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*.

De la suma de un criterio mayor y uno menor, se logra una especificidad de un 78%. Con el hallazgo de un criterio mayor y dos menores, la especificidad asciende al 90% y con un mayor y tres menores, al 96%.

IX. Diagnóstico diferencial

Numerosas enfermedades infecciosas y no infecciosas pueden ser confundidas con EPI.

Entre los procesos infecciosos que generan dudas diagnósticas, se cuentan **apendicitis, diverticulitis e infecciones urinarias.**

Entre los procesos no infecciosos, el **embarazo ectópico**, la rotura de quistes foliculares o luteínicos, endometriosis, torsión de pedículo de quistes de ovario y miomas uterinos complicados con necrobiosis.

Si los criterios clínicos de diagnóstico son poco rigurosos (sólo un criterio mayor, p.ej. dolor pelviano; o un criterio mayor y uno menor, p.ej. dolor pelviano y fiebre), el diagnóstico erróneo de EPI será elevado (error de 20 a 40 %), generando un número elevado de laparoscopias innecesarias.

Si los criterios clínicos son rigurosos (un criterio mayor y tres menores, p.ej. dolor pelviano, fiebre, masas anexiales palpables y VSD o PCR elevadas), **la certeza diagnóstica será cercana al 100 %.**

La duda diagnóstica será resuelta en general mediante la laparoscopia, o en su defecto, mediante la laparotomía exploradora.

X. EPI “Silente”.

La EPI causada por *Chlamydia trachomatis*, es frecuentemente asintomática u oligosintomática. Puede provocar escaso o nulo dolor pelviano, sucediendo lo mismo con la VSD, la Proteína C reactiva y la fiebre. De este modo, la paciente puede consultar tardíamente en el curso de la llamada “EPI silente”, cuando ya existen secuelas irreversibles en trompas o peritoneo. Muchas pacientes con esterilidad debida a obstrucción tubaria e incluso con historia de embarazo ectópico, no tienen antecedentes de EPI y presentan anticuerpos contra *C. trachomatis*.

La importancia de las secuelas justifica el criterio (ya reiterado en este capítulo) de “pensar en EPI” y realizar tratamiento médico precoz, **aún** con criterios poco rigurosos de diagnóstico (signos de infección del TGI y dolor pelviano o anexial bilateral) y **aún** a sabiendas de que la especificidad diagnóstica de la EPI será baja.

Una manera de detectar con frecuencia salpingitis silentes es mediante la práctica de detección precoz de clamidiosis en el ámbito de consultas por planificación familiar, utilizando sistemáticamente el estudio microbiológico y la serología. En estos casos, los tratamientos realmente precoces, tienen altas probabilidades de erradicar la enfermedad y evitar las secuelas. (Ver criterios para detección poblacional de *C. trachomatis* en el apéndice).

XI. Factores de riesgo de EPI

Se han identificado numerosos factores de riesgo de adquirir una EPI, relacionados fundamentalmente con la conducta sexual, la exposición del TGI a microorganismos patógenos (en especial *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*) y la posibilidad de que cualquier microorganismo ascienda al

TGS. por maniobras iatrogénicas (dilatación y raspado, introducción de DIU, histerosalpingografías (HSG), duchas vaginales, etc.) o por condiciones locales facilitadoras (déficit inmunológico, tabaquismo, antecedente de EPI, grandes ectopías, menstruación, etc.)

FACTORES DE RIESGO DE E.P.I.
● Contagio o contacto con <i>N. gonorrhoeae</i> y <i>C. trachomatis</i>
● Múltiples parejas sexuales.
● Pareja masculina con múltiples parejas.
● Maniobras instrumentales cérvicovaginales.
● Antecedentes de EPI.
● Menstruación.
● Factores inmunológicos.
● Lesiones cervicales.
● Vaginosis Bacteriana
● Edad
● Estado marital
● Antecedente de ETS
● Antecedente de ducha vaginal

El conocimiento de los factores de riesgo para contraer EPI es fundamental para prevenirla o en su defecto para tratarla precozmente, evitando así sus secuelas.

Para facilitar la comprensión del riesgo de adquirir una EPI, es conveniente considerar:

- **El riesgo de exposición al agente infeccioso.** Aquí cobra jerarquía la conducta sexual riesgosa de la mujer y/o su pareja, que favorecería el contagio de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, VIH, u otros microorganismos. La vaginosis bacteriana, siendo una infección endógena, puede también aumentar el riesgo de EPI.
- **El riesgo de progresión de la infección del TGI al TGS.** Las maniobras cérvicovaginales pueden introducir, gérmenes exógenos o de la flora habitual del TGI al TGS. Así actúan la dilatación y raspado, la histerometría, la citología endometrial o endocervical, la HSG, duchas vaginales, etc.

La introducción de un DIU, puede favorecer la EPI en el momento de la inserción y durante su permanencia en la cavidad uterina, por ser el cordel una conexión entre la vagina y el útero cuando se dan las condiciones adecuadas.

Los anticonceptivos orales por el contrario, pese a favorecer la exposición a gérmenes en la vagina por reemplazar al condón como método anticonceptivo, disminuyen el riesgo de EPI por fortalecer la acción del moco como barrera y disminuir la cantidad de sangre menstrual, posible inóculo de la menstruación retrógrada.)

La menstruación y mas aún las relaciones sexuales intramenstruales, aumentan el riesgo de introducir microorganismos en la cavidad uterina, por desaparecer durante el período menstrual la barrera de moco endocervical y por la posibilidad de pasaje retrógrado a las trompas o peritoneo de sangre menstrual.

XII. Tratamiento

A. Médico.

El propósito del tratamiento médico es curar la enfermedad actual y evitar las secuelas.

Es condición excluyente la posibilidad de cumplir la medicación, los controles y el reposo en el domicilio, así como del regreso inmediato en caso de no haber mejoría o en un plazo no mayor de 72 horas si la hubo.

De no poder cumplirse estas condiciones, la paciente con diagnóstico clínico de EPI, debe ser internada.

La internación asegura el tratamiento parenteral correcto, la realización de los exámenes complementarios, el cumplimiento de los controles diarios y el reposo.

Tratamiento antimicrobiano

Para el tratamiento antimicrobiano de esta patología debemos recordar el **origen polimicrobiano** de la infección, la posible **presencia de *C. trachomatis* en más de la mitad de los casos.**

Hasta la fecha los esquemas utilizados son variables, y no existe un esquema ideal que cubra todo el espectro antibacteriano y en la mayoría de los casos se debe utilizar una asociación de los mismos.

Tratamiento sugerido en pacientes hospitalizadas

- Ofloxacina 400 mg IV, o Ciprofloxacina 200 mg IV cada 12 hs +
- Metronidazol 500 mg IV cada 8 hs., por 48hs. luego continuar por la vía oral 10 días
- Aminopenicilina (ampicilina o amoxicilina) + IBL (ácido clavulánico o sulbactama) IV cada 6 horas (48 a 72 hs), luego 5 días por vía oral + Doxiciclina 100 mg oral cada 12 horas (10 a 14 días)
- C3G parenteral 48 hs. + antianaerobio + Doxiciclina 100 mg oral cada 12 horas (10 a 14 días)

Tratamiento sugerido en pacientes ambulatorias

- Ofloxacina 400 mg o Ciprofloxacina 500mg oral cada 12 hs + Metronidazol 500 mg cada 12 hs.oral durante 10 días
- Aminopenicilina (ampicilina o amoxicilina) + IBL (ácido clavulánico o sulbactama) oral (5 a 7 días) + Doxiciclina 100 mg oral cada 12 horas (10 a 14 días)
- C3G parenteral monodosis + antianaerobio + Doxiciclina 100 mg oral cada 12 horas (10 a 14 días)
- Un tratamiento alternativo es el uso de clindamicina (actividad antianaerobios y anticlamidia) asociado a un aminoglucósido o, preferentemente, a una fluorquinolona como ciprofloxacina u ofloxacina. La primera combinación mencionada puede seleccionar *Entereococcus* sp. Las nuevas fluorquinolonas como moxifloxacina, gatifloxacina, etc, todavía no están suficientemente ensayadas en cuanto a su eficacia, en esta patología.

Manejo de pareja sexual: de ser posible la pareja debe ser examinada si tuvo contacto dentro de los 60 días previos a la aparición del cuadro. La evaluación y tratamiento son importantes debido a que puede ser el origen de la reinfección. Se deberá pesquisar *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* por hisopado uretral. De no ser factible el estudio microbiológico sugerimos el empleo de Azitromicina 1 g monodosis

B. Quirúrgico.

Cuando el tratamiento médico adecuado no ha tenido éxito y se presume la presencia de un absceso pelviano o cuando la paciente se presenta originariamente con signos de absceso pélvico (piosálpinx, pioovario, absceso tuboovárico, absceso del Douglas, absceso parametrial, absceso entre asas), o de peritonitis difusa, es necesario recurrir a la cirugía para su extirpación o drenaje.

El absceso del fondo de saco de Douglas, debe ser drenado mediante punción del Douglas y colpotomía posterior. Esta intervención es sencilla y, si el drenaje es satisfactorio, provee una rápida mejoría del cuadro séptico de la paciente. En muchas ocasiones, implica la curación definitiva del proceso y en otras (abscesos tabicados o abscesos múltiples), la mejoría es parcial y transitoria, debiendo completarse el tratamiento por vía laparotómica o laparoscópica.

Ya nos hemos referido en la página 233 a la utilidad diagnóstica de la videolaparoscopia. La cirugía laparoscópica con fines terapéuticos puede realizarse aprovechando la indicación diagnóstica o como técnica de elección para el drenaje de abscesos pelvianos y resección de adherencias, si los recursos tecnológicos y el entrenamiento de los cirujanos lo permiten.

Los abscesos tubarios, ováricos o tuboováricos uni o bilaterales, requieren para su solución el abordaje abdominal.

La habitual juventud de las pacientes y el deseo de preservar la fertilidad inducen a tratar de ser conservadores del TGS. Salvo en casos excepcionales, el útero puede ser conservado sin mayores inconvenientes, pero la trompa y/o el ovario, convertidos en “bolsas de pus” deben ser extirpados y solo ante la imposibilidad técnica de realizar la salpingectomía o anexectomía completas se procederá simplemente al drenaje mediante apertura, lavados con solución salina y colocación de tubos de drenaje que se harán salir por contraabertura.

Siempre debe explorarse el abdomen en su totalidad, ya que no es excepcional la presencia de otros abscesos entre asas o subfrénicos que, de existir, también deben ser drenados.

La operación concluye con un minucioso lavado de la cavidad abdominopelviana, con abundante cantidad de solución salina y posterior cierre prolijo de la pared para evitar hematomas e infecciones de la misma. Cabe acotar que el **absceso central del ovario** es una grave complicación de la EPI, **generalmente**

asociada al DIU, que favorece la diseminación de los microorganismos por vía linfática. En este caso, **siempre debe efectuarse la ooforectomía**, además de la previa extracción del DIU.

Una complicación gravísima de la EPI, que entraña un grave riesgo de mortalidad, es la **tromboflebitis pelviana séptica**. Se sospechará cuando una paciente (que con frecuencia tiene antecedentes de abscesos tuboováricos), presenta un típico cuadro de escalofríos, fiebre errática y en picos, taquicardia persistente, poco o ningún dolor abdominal, aspecto llamativamente bueno para la gravedad del cuadro, bacteriemia y signos de embolia séptica por lo general pulmonar.

Estas pacientes por lo general no responden a correctos esquemas de antibioterapia.

La **heparinización** produce efectos espectaculares y rápida mejoría de todo el cuadro. Se constituye así en el tratamiento de elección.

En los pocos casos en que no hay respuesta a la heparinización, se debe efectuar la **ligadura de la vena cava inferior y de ambas venas ováricas, por encima del nivel del trombo**.

XIII. Criterios de curación de la E.P.I.

Pueden ser clínicos, biológicos y/o laparoscópicos.

a. Los **criterios clínicos** (desaparición de la fiebre, de los dolores espontáneos y provocados, de las masas o empastamientos pelvianos, etc.), son necesarios pero no descartan la presencia de una infección silente después de curarse la EPI aguda.

b. Los **criterios biológicos** son la normalización del recuento y fórmula leucocitaria, de la VSD y/o PCR y del Ca 125 si había sido evaluado.

En caso de tener acceso a la serología, es conveniente recordar que **la disminución de las IgA y la desaparición de las IgM indican cura de la enfermedad por *Chlamydia trachomatis***, pero la persistencia de las inmunoglobulinas hace presumir presencia de enfermedad y mayor riesgo de secuelas obstructivas y adherenciales en las trompas.

c. **Criterios laparoscópicos**. La laparoscopia de control, puede realizarse 3 meses después de la cura clínica aparente, en mujeres con deseos de fertilidad y EPI grave, especialmente con presencia de *Chlamydia trachomatis*. Consiste en la observación y descarte de secuelas (obstrucciones, adherencias), y la negatividad de tomas de muestras microbiológicas e histológicas.

El **embarazo ortotópico** con buena evolución debe considerarse también como criterio de curación.

XIV. Secuelas de la E.P.I.

Son frecuentes por depender de una suma de factores que las propician: la gravedad original de la EPI, los tratamientos incompletos en los casos no graves (habitualmente ambulatorios) y la dificultad para cumplir con rigor los criterios de curación, especialmente en las infecciones silentes por *Chlamydia trachomatis*.

Además de los padecimientos personales, familiares y sociales, las secuelas de la EPI tienen un alto costo económico. En los EEUU se estableció en 1990 un costo total de 4 billones de dólares anuales, de los que la mitad corresponden a las secuelas.

Las secuelas más importantes son:

a. Esterilidad: se observa en el 15 a 20 % de las pacientes que han sufrido un episodio de EPI y hasta en un 40 % de las pacientes que tienen recidivas de EPI.

b. Embarazo ectópico: el riesgo de padecerlo es 4 a 10 veces mayor que en la población general, sobre todo si hubo confirmación de *Chlamydia trachomatis* en la etiología de la EPI.

c. Dolor crónico abdominopelvikiano, con o sin dispareunia. Es directamente proporcional a la presencia de adherencias.

d. Predisposición a recurrencias. Después de un primer episodio hay un 25 % de posibilidades de padecer otro. Ello se debe a la alteración de la arquitectura de la pared tubaria y la consecuente alteración de los mecanismos de defensa.

Mortalidad. Es rara, pero puede existir en casos de peritonitis difusa consecutiva a rotura de abscesos tuboováricos y en embolias sépticas consecutivas a tromboflebitis pelvianas sépticas.

XV. Prevención de la E.P.I.

Las medidas de prevención pretenden, por un lado, evitar la infección y por otro, evitar su diseminación y secuelas.

a. La **prevención primaria** intenta evitar la infección mediante una tarea fundamentalmente educativa. La educación debe propender a modificar los hábitos sexuales riesgosos, impulsando un retraso de la edad de comienzo de las relaciones sexuales, disminución del número de parejas, elección de parejas con bajo riesgo de ETS y utilización de métodos anticonceptivos de barrera, especialmente el preservativo.

b. La **prevención secundaria** pretende realizar el diagnóstico y tratamiento precoz de la infección, a fin

de evitar no solo las secuelas, sino también la propagación.

Implica una tarea educativa para la población, que debe ser alertada sobre el creciente peligro de las infecciones del TGI, estimulando la consulta ante los primeros síntomas de anormalidad. La tarea educativa también comprende a los médicos, que deben habituarse a “pensar en EPI”, lo que llevará al diagnóstico y tratamiento precoz y a disminuir la morbilidad debida a EPI “silente”.

XVI. Bibliografía Sugerida

- 1) Henry-Suchet J, Tesquier L, Berthet J. Celioscopie pour salpingites aiguës et chroniques. Evolution de leur fréquence en France de 1979 à 1987 d'après une étude multicentrique. *Contracept. Fertil Sex* 1992 ; 20 : 357
- 2) Berman S, Johnson R, Lossick J, Marchbanks P, Newhall W. Prevention of Chlamydia trachomatis infections. 31th Convention ICAAC Chicago ed. Am. Soc. Micr. 1991 ; 362 p.
- 3) Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, Papiernik E, Spira A. Risk factors for ectopic pregnancy : a case control study in France with special focus on infectious factors. *Am. J. Epidemiol.* 1991 ; 133 : 839
- 4) Robinson N, Beral V. Trends in pelvic inflammatory disease in England and Wales. *J. Epidemiol. Community Health* 1981 ; 35 : 265
- 5) Washington A , Katz P. Cost and payment source for P.I.D. *J.A.M.A.* 1991 ; 266 : 2565
- 6) Westrom L. Infertilité et grossesse extra-utérine après salpingite aiguë. *Recherches récentes sur l'épidémiologie de la fertilité.* Masson. Paris. 1986 ; pp 205-211
- 7) Jacobson L. Differential diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980 ; 138 : 1006
- 8) Colvez A, Henry-Suchet J, Michel E. Les infections utero-annexielles en médecine libérale. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1983 ; 12 : 331
- 9) Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980 ; 138 : 880
- 10) Henry-Suchet J. MST : dépistage et traitement précoces. *Contracept. Fertil. Sex.* 1992 ; 20 : 61
- 11) Westrom L. Do genital chlamydia infections respond to conventional epidemiological approach ? P.I.D. Diagnosis and therapy. *Upjohn. Munich.* 1992 ; pp 63-77
- 12) Shafer M, Pessione F, Scieuc C, et al. Chlamydia trachomatis : facteurs de risque chez les femmes de la région parisienne. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1993 ; 22 : 163
- 13) Chout R, Reny I, Blerald F, Duval-Violton D, Leguyader-Despres P, Orfila J. Chlamydia trachomatis infection in pregnant women in Martinique. *European Society for Chlamydia Research. Bologne, 1988 ; 198 p.*
- 14) St John R. K, Blount J, Jones O. P.I.D. in the United States : Incidence and Trends in private practice. *Sex. Transm. Disease* 1981 ; 8 : 56
- 15) Henry-Suchet J, Dahan M, Tannous W et Askienazy-Elbhar M Salpingites aiguës non spécifiques. *Conduite à tenir. Encycl. Méd. Chir.(Paris-France), Gynécologie 470-A-10, 1995, 24 p.*
- 16) Henry-Suchet J, Askienazy-Elbhar M, Thibon M, Revol C, Akue B. Post therapeutic evolution of serum chlamydial IgG, IgA, IgM titers in women with acute salpingitis and tubal infertility. *Fertil. Steril.* 1994 ; 62 : 296
- 17) Mozas J. et al. Serum Ca 125 in the diagnosis of acute P.I.D. *Int. J. Gynaec. Obstet.* 1994 ; 44(1) : 53
- 18) Hager W, Eschenbach D, Spence M, Sweet R. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. *Obst. Gynecol.* 1983 ; 61 : 113
- 19) Hager W, Eschenbach D, Spencer M, Sweet R, Aine R, Punnonen R. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. *Obst. Gynecol.* 1981 ; 61 : 423
- 20) Westrom L, Mardh P. Salpingitis. In Holmes K, Mardh P, Sparling P, et al. Eds. *Sexually transmitted diseases.* N. York. Mc. Graw Hill, 1984
- 21) Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980 ; 138 : 880
- 22) Wolver-Hanssen P, Eschenbach D, et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial P.I.D. associated with oral contraceptive use. *J.A.M.A.* 1990 b ; 263 : 54
- 23) Reich H, Mc Glynn F. Laparoscopic treatment of tuboovarian and pelvic abscess. *J. Reprod. Med.* 1987 ; 32 : 747
- 24) CDC . Pelvic Inflammatory Disease. En *Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases.* 1998. *MMWR*; 47(No.RR-1): 79-86
- 25) Adimora A, Hamilton H, Holmes K y Sparling PF. Pelvic Inflammatory Disease En *Sexually Transmitted Diseases.* 2nd 1994. International Edition. Mc Graw-Hill Inc. Ed.:254-270
- 26) Perea Evelio. Enfermedad Inflamatoria Pélvica. En *Enfermedades de Transmisión Sexual.* 1993. Ed. Doyma Barcelona: 91-98
- 27) Romero Leal Pasos R. Doencas Sexualmente Transmissíveis. 1985. Ed. Cultura Médica Ltda. Río de Janeiro.
- 28) Csonka GW y Oates JK. *Sexually Transmitted Diseases. A Textbook Of Genitourinary Medicine.* 1990. Ed. Csonka GW y Oates JK Balliere Tindall. Ed. London
- 29) Pastorek JG. Sexually Transmitted Diseases Section IV. En *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease.* 1994. Raven Press Ltda. Ed. New York: 455- 638
- 30) Westrom L Mardh PA. Acute Pelvic Inflammatory Disease. En Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiener Pj. Eds. *Sexually Transmitted Diseases.* 1990; 593-614
- 31) Wolner – Hanssen, P, Kiviat, N. y Holmes ,KK. Atypical pelvic inflammatory disease: subacute chronic or subclinical upper genital tract infection in women . En Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiener Pj. Eds. *Sexually Transmitted*

Diseases. 1990; 615-620

32) Eschbach D, Wolner-Hanssen P. Fitz-Hugh-Curtis syndrome. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiener PJ, eds. Sexually Transmitted Diseases. 1990; 621-626

CAPITULO 23

ABORTO HABITUAL O RECURRENTE DE CAUSA INFECCIOSA

María Luisa Soto

I. Introducción:

Como sabemos el aborto espontáneo es la complicación más frecuente del embarazo. Se estima que, aproximadamente el 70% de éstos fallan en lograr la viabilidad y **que el índice de abortos precoces** (< de 12 semanas) puede llegar a afectar a la mitad o más de los óvulos fertilizados. La mayoría de estos abortos no son reconocidos porque se producen antes del 1er. atraso menstrual pero, en la actualidad, gracias a la detección de la subunidad B de HCG se logró establecer que la **tasa de pérdida de embarazo después de la implantación es del 31%**. De los embarazos que son clínicamente reconocidos, el 15% abortan antes de las 20 semanas de gestación, contadas desde la fecha de la última menstruación

Se define como aborto a la expulsión de un feto de menos de 500g., que no ha completado las 20 semanas de amenorrea y, como **aborto habitual (AH) o recurrente, a dos o más abortos espontáneos consecutivos, primarios o secundarios.**

Esta nueva definición se acerca más a la conducta adoptada por los diferentes autores, que comenzaban los estudios con dos abortos y no con tres, especialmente si éstos se producían antes del desarrollo cardíaco fetal, se trataba de una pareja con dificultades para concebir o muy ansiosa y en mujeres mayores de 35 años.

EL propósito de este capítulo es tratar de **diferenciar las causas infecciosas que pueden ocasionar un aborto esporádico, de aquéllas que pueden determinar abortos recurrentes.** Si bien, se han implicado múltiples agentes infecciosos como causa de aborto, no se ha demostrado definitivamente el papel etiológico de ninguno en el AH, debido a la imposibilidad de:

- * Obtener cultivos positivos en sucesivas gestaciones de una misma mujer que acabaran en aborto
- * Aislamiento del mismo germen en los productos de la concepción de repetidos abortos en la misma mujer
- * Mejoría de los resultados tras un tratamiento específico en estudios prospectivos bien controlados.

Se hará un análisis de la bibliografía disponible hasta el momento con relación a las causas sistémicas y del tracto genital inferior, involucradas al respecto y, por último, se darán pautas de prevención y de estudio.

II. Epidemiología

Aproximadamente el 15% de todos los embarazos detectados clínicamente (≥ 6 semanas de gestación) terminan en abortos espontáneos, de los cuales casi la mitad son debidos a **aneuploidía**, más comúnmente **trisomía, monosomía y poliploidía**. Tomando esta cifra como base, el 3% de las parejas en edad de reproducirse debería tener una historia de tres pérdidas consecutivas, pero los estudios epidemiológicos estiman que esta historia se da con mayor frecuencia en una escala de 1% a 2%. Poland y col. observaron que parejas con **3 abortos consecutivos**, sin el antecedente de un parto con recién nacido vivo, **tienen posteriormente un riesgo de aborto del 50%**.

Regan y col. establecieron que el riesgo de aborto para las **primigestas** es del **5,6%**, para pacientes con antecedentes de **un aborto previo**, del **11,5%**, con **2 abortos anteriores**, del **29,5%** y del **36,4%** para **3 o más abortos previos**.

Otros investigadores muestran también un incremento del riesgo de aborto cuando aumenta el número de abortos previos. Ello indicaría que este problema reproductivo no es sólo un fenómeno casual sino que debe tener causas específicas implicadas en el mismo. Sin embargo, Stray Pedersen halló anomalías que podían asociarse a un aborto en el 56% de los casos, mientras que en el 44% restante, no encontró patología alguna. Hill y Stephenson efectuaron observaciones similares.

Por otra parte, estos mismos autores, identificaron algún tipo de alteración con frecuencia significativamente mayor en el grupo con AH primario que en el grupo con AH secundario.

III. Etiología

La American Fertility Society en 1994 consideró como causas del AH a las siguientes:

- a) Genéticas
- b) No genéticas: anomalías de la cavidad uterina
defectos del cuerpo lúteo
infecciosas
inmunológicas
misceláneas

De esta clasificación, están totalmente aceptadas como posibles causas del AH las alteraciones genéticas y las anomalías morfológicas del útero; mientras que las inmunológicas tienen cada vez mayor relevancia. En cuanto a **las causas infecciosas están entre las más controvertidas** y peor exploradas de los factores potenciales de aborto. Una posibilidad teórica es que el aborto precoz se deba a una reactivación inmunológica en respuesta a los organismos patógenos; existiendo amplia evidencia acerca del rol de este mecanismo en eventos gestacionales adversos que ocurren más tardíamente, como ser retardo en el crecimiento intrauterino, rotura prematura de membranas y parto prematuro.

Los conocimientos actuales sobre factores etiológicos en la infertilidad provienen especialmente de la investigación retrospectiva. Las mayores casuísticas al respecto, informan cifras variables de la frecuencia de las distintas causas, sobre todo en lo inherente a las infecciosas; tal como lo muestra el siguiente cuadro.

Cuadro 1. Frecuencia de distintos factores asociados con aborto recurrente

AUTORES	ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS	ALTERACIONES ANATÓMICAS	ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS	INFECCIONES	MISCELÁNEAS	ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS	INEXPLICABLES
THO, PT y Col, 1979	25%	15,0%	24,0%				36%
STRAY - PEDERSEN, B. y Col 1984	3,0%	28,0%	5,0%	15,0%	4,0%	44,0%	
HILL, J. Ay. Col. 1994	5,0%	12,0%	17,0%	5,0%	10,0%	50,0%	60,0%
STEPHENSON, MD y Col. 1996	3,5%	16,0%	20,0%	0,5%		20,0%	43,0%

Tulppala en 1993, efectuó un estudio prospectivo en 63 parejas con historia de AH y sus hallazgos fueron similares a los que reportó posteriormente Stephenson en 1996.

Se ha realizado una breve reseña sobre la epidemiología, posibles causas y frecuencia de los diferentes factores involucrados en el aborto recurrente. En lo sucesivo, se hará referencia específicamente al AH de causa infecciosa que, como se ha visto, **es el factor más pobremente estudiado y el más controvertido**. No obstante, en los últimos años se han publicado numerosos trabajos, que se irán analizando, donde estarían involucrados en la etiopatogenia de este evento, algunos patógenos del tracto genital inferior.

Reiteramos, es necesario diferenciar el aborto esporádico de causa infecciosa, del AH por igual motivo.

IV. Aborto esporádico

En principio, cualquier enfermedad infecciosa sistémica aguda o intrauterina puede afectar al producto de la concepción y dar lugar a aborto, parto prematuro, lesión fetal (Gannisans1988). Es decir, que toda infección sistémica bacteriana, parasitaria o viral que se produce en una mujer embarazada de 20 semanas o menos, puede ocasionar aborto.

En los procesos sistémicos es difícil dilucidar si la interrupción del embarazo se debe a la infección fetal directa o a la repercusión del mal estado de salud materno por la misma.. Cierta tipo de infecciones

pueden encontrarse a menudo asociadas a los mismos, aunque sólo se manifiesten después de la interrupción del embarazo. Los microorganismos involucrados son numerosos pero ningún estudio epidemiológico permite determinar el riesgo relativo de aborto debido a dichas infecciones.

Las más comunes son las ocasionadas por: herpes virus, varicela-zoster, citomegalovirus, parvovirus B19, virus de la parotiditis, del sarampión, de la rubéola, de la hepatitis B, *Toxoplasma gondii*, *Brucella spp*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum* y cualquier infección bacteriana sistémica.

Con relación a la brucelosis, no se ha aclarado hasta el presente el papel de la brucela en el aborto en seres humanos, a pesar de algunas publicaciones que mencionan esta asociación.

Las infecciones maternas graves que se presentan con fiebre, cambios metabólicos y posible toxemia pueden provocar aborto, aún sin viremia. El peligro para el feto es considerable si se ve afectado por un virus durante el 1er. trimestre, ya que puede determinar aborto, sobrevivir con malformaciones congénitas o presentar una infección viral que persiste hasta el período neonatal. Cuando los virus afectan a los fetos durante el 2do. o 3er. trimestre no se producen defectos al nacimiento, pero sí pueden provocar abortos o partos prematuros.

Un ejemplo de infección materna grave es la enfermedad diarreica aguda causada por *Vibrio cholerae* que determina aborto en el 1er. trimestre por la severidad de la deshidratación y el estado circulatorio materno y no porque el microorganismo haya invadido al feto o el torrente sanguíneo.

Por otra parte, **las mujeres embarazadas tienen una menor resistencia a las infecciones demostrada, por ejemplo, por el deterioro en la respuesta de los linfocitos T.** Es probable que éste sea el mecanismo por el cual se protege al feto contra una posible reacción de rechazo. Desgraciadamente, la consecuencia es una mayor sensibilidad materna a las infecciones virales que se manifiesta por una reactivación de virus latentes y por infecciones que son más severas que las habituales (HSV, HPV).

Los patógenos citados precedentemente, capaces de producir infecciones sistémicas agudas sólo constituirán una amenaza para el feto, ya sea determinando un aborto o anomalías, cuando la madre padece la primoinfección durante el embarazo. Las infecciones subsiguientes, aunque se produzcan durante el mismo, no afectarán al producto de la concepción, dado que se trata de un organismo inmune.

Por tal motivo no puede considerárseles responsables del aborto recurrente.

Otros microorganismos que afectan el tracto genital inferior, tales como: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* y Complejo GAMM (vaginosis bacteriana) no sólo se hallarían involucrados en el aborto espontáneo esporádico sino también en el AH.

Con relación a la toxoplasmosis es conveniente aclarar que si la madre tiene anticuerpos Ig G específicos, está protegida y no habrá riesgo fetal, a no ser que esté inmunodeprimida (Ver capítulo de Toxoplasmosis)

Respecto a la sífilis, está demostrado que el treponema atraviesa la placenta en cualquier momento del embarazo y no a partir del 4º mes. Por lo tanto si se presenta en el comienzo de la gestación, dará lugar a aborto y, si lo hace en el 2º o 3º trimestre del embarazo, se producirán anomalías fetales. Por otra parte una mujer con sífilis no tratada puede ir afectando a su descendencia, en útero, durante años; **a pesar que la gravedad del compromiso fetal es inversamente proporcional a la duración de la enfermedad materna.**

Capuzzo realizó una revisión de la literatura y halló que el porcentaje de aborto espontáneo a partir de una infección embrio- fetal es del 10 al 15%. Considera que ésta cifra está subestimada debido a que los abortos subclínicos no se diagnostican y que, por tal motivo, la frecuencia actual de infección en el 1º trimestre que puede determinar un aborto espontáneo esporádico, permanece desconocida.

V. Aborto recurrente:

Durante mucho tiempo se consideró a la listeriosis, producida por *Listeria monocytogenes*, responsable de abortos a repetición; **pero lo cierto es que aún hoy este hecho no se ha podido demostrar fehacientemente.**

Si bien hasta el momento tampoco se ha podido establecer una relación causa-efecto entre las infecciones y el AH, existen cada vez más estudios que sugieren la participación de infecciones del tracto genital inferior en dicho evento.

Witkin estudió 258 parejas con historia de AH inexplicable, sin antecedentes de infecciones por *C.trachomatis* y cultivos cervicales negativos. **Detectó anticuerpos anticlamidias del tipo IgG en el 41% de las pacientes con 3 abortos y en el 60% con 4 abortos previos; mientras que en los controles fértiles los halló en el 13,5 % de los casos (p<0,01).** La imposibilidad de aislar el germen en los cultivos

y de detectar IgM, hace pensar que si bien *C. trachomatis* está presente, se halla inactiva desde el punto de vista infeccioso. No obstante, su presencia como antígeno estimula la producción de citoquinas por parte del sistema inmune; las que actuarían de dos formas: **interfiriendo la implantación del embrión o alterando los mecanismos que lo protegen contra el aparato inmune materno.**

La conclusión del autor fue que **los altos títulos de anticuerpos anticlamidias del tipo IgG se asocian con abortos espontáneos recurrentes.** El mecanismo puede implicar la reactivación, daño endometrial por una infección pasada o una respuesta inmune a un epítotope compartido por un antígeno bacteriano y fetal.

Quinn y col, detectaron **una alta prevalencia de anticuerpos anti-*C. trachomatis* en el 57,6% de las pacientes con abortos recurrentes comparado con el 33,7% de las embarazadas normales (p<0,01).** Ninguna de las parejas infértiles tuvo cultivos positivos para *C. trachomatis*. El autor considera que la presencia de anticuerpos en pacientes con cultivos negativos, refleja la exposición previa a *C. trachomatis* o un sistema inmune alterado pero no, necesariamente, una asociación con el AH.

Stray Pedersen y col. aislaron *U. urealyticum* más frecuentemente del endometrio de mujeres con AH (28%) que del endometrio del grupo control (7%).

Driscoll y col. reportaron embarazos a término después del tratamiento antibiótico en mujeres que estaban colonizadas por este germen y tenían historia de AH. Más recientemente, Quinn publicó los resultados de un estudio prospectivo realizado a 62 parejas con antecedentes de AH y cultivos positivos para micoplasmas, ya sea, urinarios o genitales; donde observó que el tratamiento pre-concepcional con doxiciclina redujo la tasa de aborto al 48% en comparación con el 98% en las "no tratadas".

Existen varios trabajos donde se reporta que se ha aislado *U. urealyticum* a partir de fetos de abortos espontáneos y de partos prematuros con mayor frecuencia que en el caso de abortos inducidos y recién nacidos a término normales.

También se ha publicado que, al nacer, los niños de madres que han sufrido abortos recurrentes presentan tasas de anticuerpos anti-*U. urealyticum*, cuatro veces más elevadas que los recién nacidos de mujeres sin abortos.

Estos hallazgos sugieren que la infección subclínica por micoplasmas es una importante causa de aborto espontáneo, especialmente abortos repetidos. Sin embargo queda aún por aclarar si estos microorganismos actúan como agentes únicos o acompañando a otros.

Govender y col. en 1996, estudiaron a 168 embarazadas, en las que investigaron **vaginosis bacteriana** en la primera consulta que debía ser anterior a la semana 30, con el objeto de evaluar el rol de la misma en las complicaciones gestacionales. Hallaron diferencias significativas entre las pacientes con VB y aquellas que tenían otras infecciones o no presentaban infección alguna, pero esta diferencia fue con relación al parto prematuro, rotura prematura de membranas e infección intrauterina; no así para abortos y morbilidad neonatal. Si esto último se debe a que la muestra ha sido pequeña, no está claro.

Por otra parte, existen otros estudios, en los que se encontró **un aumento en el riesgo de aborto en el 2º trimestre en asociación con vaginosis bacteriana.**

Es necesario esperar los resultados de estudios prospectivos con mayor número de pacientes, antes de asignarle un rol definitivo a cualquiera de las infecciones del T.G.I. citadas precedentemente, con relación al aborto recurrente

VI. Diagnóstico

Se aconseja efectuar a toda paciente que tenga descarga vaginal, medición del pH, prueba de aminas y presencia de "clue cells"; así como investigar *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en cultivos de moco endocervical. En el mismo material se detectará por cultivo y/o mediante serología a *Listeria monocytogenes*, dado que no está confirmada ni descartada su participación en el AH.

Colposcópicamente puede observarse asociada a la infección por clamidia una ectopía hipertrófica, edematosa y sangrante; como así también la presencia de metaplasia escamosa inmadura en la zona de la ectopía, tal como ha sido descripto por Paavonen.

Una muestra del material de **biopsia de endometrio** efectuada en la segunda fase del ciclo para realizar el fechado endometrial, debe ser separada para cultivo, con el objeto de buscar microorganismos en la cavidad uterina.

Stephenson llegó al diagnóstico de **endometritis crónica** mediante la presencia e identificación persistente de **células plasmáticas** en dos biopsias endometriales realizadas en la fase lútea. Dado que una infección endometrial crónica por *Mycoplasma hominis* o *Ureaplasma urealyticum* se caracteriza por una reacción inflamatoria, incluyendo células plasmáticas, optó por biopsias endometriales en vez de

cultivos como evaluación del factor infeccioso, por considerarlo menos propenso a la contaminación desde el cérvix.

Sólo se investigará toxoplasmosis en aquellas pacientes con historia de AH que sean portadoras de HIV. Se desaconseja la búsqueda rutinaria de virus, otras bacterias diferente a las mencionadas, protozoos, hongos dado que, hasta el presente, no ha podido demostrarse su participación en el aborto recurrente.

Resumiendo, a toda mujer que consulta por AH, se debería solicitar:

* Investigación en endocervix y/o de: material de raspado de endometrio	<i>C. trachomatis</i> <i>U. urealyticum</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>L. monocytogenes</i>
* Investigación en fondo de saco vaginal	Complejo GMM
* Investigación serológica de:	<i>C. trachomatis</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

VII. Prevención

Es el punto en el cual, sin lugar a dudas, debe centrarse nuestra atención.

Si bien el tema que nos ocupa es el AH de causa infecciosa y, hasta la fecha no existen trabajos concluyentes que demuestren una relación causa-efecto, no se debe por ello, minimizar las consecuencias físicas y psicológicas que puede acarrear un único aborto debido a una infección. Por tal motivo se debe instruir a las pacientes sobre las distintas medidas preventivas, a las que puede acudir, según el momento de la consulta.

Cuando la consulta es preconcepcional, debe investigarse si han recibido las vacunas pertinentes para la prevención de difteria, poliomielitis, tétanos, rubéola, parotiditis, sarampión y hepatitis. De no ser así, se les sugerirá que lo realicen previo al embarazo y, en el caso particular de la rubéola, por lo menos 3 meses antes.

Deben tratarse las ectopías, sobre todo en adolescentes, ya que es un factor que aumenta la susceptibilidad a la infección por *Chlamydia trachomatis*, al quedar numerosas células columnares expuestas a los receptores o adhesinas del microorganismo. También deben efectuarse los cultivos selectivos imprescindibles ante una cervicitis, pesquisando infecciones cérvico-vaginales endógenas (vaginosis bacteriana) y ETS (*C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, etc.).

Se debe informar a las pacientes acerca de las medidas higiénico-dietéticas que deben observarse para prevenir listeriosis y toxoplasmosis, tales como: cocinar bien las carnes, lavar bien frutas y verduras, evitar tocarse las membranas mucosas de la boca y de los ojos cuando se manipula carne cruda, lavándose inmediatamente las manos; evitar el contacto o usar guantes cuando se manipulan elementos potencialmente contaminados con heces de gato.

Se instruirá a aquellas pacientes que pudieran tener contacto con ovejas, sobre la infección por *Chlamydia pecorum*. Si bien la misma es rara en embarazadas, puede causar aborto espontáneo, por lo cual deberá evitarse todo acercamiento a dichos animales, especialmente en la época de cría. No se sabe aún exactamente qué rol juega en el AH.

Es necesario poner en conocimiento de las adolescentes que nos consultan, que ellas constituyen la población de mayor riesgo para las ETS, debido a las múltiples parejas y al uso de contraceptivos orales.

Se fomentará la utilización del preservativo para prevención de las mismas.

Cuando la consulta se produce durante el embarazo: se investigarán los microorganismos mencionados, ante toda mujer con descarga vaginal y si tiene el antecedente de uno o mas abortos espontáneos, aún siendo asintomática, se procede de la misma forma.

VIII. Bibliografía Sugerida

1. Reindollar, R.H. Recurrent spontaneous abortion. Amer Fertility Society, FLASEF y SAEF. Nuevos conceptos en medicina reproductiva. 1994: 99-102.
2. Roman, E. Fetal loss rates and their relation to pregnancy order. J Epidemiol Community Health 1984; 38: 29-35.
3. Regan, L. Spontaneous and recurrent abortion: Epidemiological and immunological considerations. In: Chapman, M.; Grudzinskaas, G.; Chard, T; eds. Implantation: Biological and clinical aspects. Berlin. Springer - Verlag, 1988; 183:19
4. Stray-Pedersen, B; Stray-Pedersen, S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior

- history of habitual abortion. Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 148: 140-6.
5. Hill, J.A. Sporadic and recurrent spontaneous abortion. Curr. Probl. Obstet. Gynecol. Fertil. 1994; 17: 114-62.
 6. Stephenson, Mary D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. Fertility and Sterility. Vol. 66, Nº 1, July 1996, 24-29.
 7. Vanrell, J.A.; Calaf, J.; Balasch, J.; Viscasillas, P. Infertilidad de causa infecciosa. Fertilidad y Esterilidad Humanas. Masson Salvat 1992; p.463-464.
 8. (DIAGEN -GENOS (Diagnóstico y asesoramiento genético)
 9. Jacobs, P.A.; Hassold, T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and liverbirths. In: Vogel F, Sperling K, editors. Human genetics. Berlin: Springer-Verlag, 1987:233-44.
 10. Poland, B.J.; Miller, J.R.; Jones, D.C.; Trimple, B.K. Reproductive counselling in patients who have a spontaneous abortion. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977; 127: 685-91.; 183:19
 11. Schoeneck, F. Pregnancy patterns and fetal salvage. Obstet. Gynecol. 1953; 1:610.
 12. Speert, H. Pregnancy prognosis following repeated abortion. Am. J. Obstet. Gynecol. 1954; 68: 665.
 13. Goldzieher, J.W.; Benigno, B.B. The treatment of threatened and recurrent abortion: A critical review. Am. J. Obstet. Gynecol. 1958; 75: 1202.
 14. Stephenson, Mary D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. Fertility and Sterility. Vol. 66, Nº 1, July 1996, 24-29.
 15. Romero, R.; Mazar, M.; Spulveda, W.; Auila, C.; Copeland, D.; Williams, J. Tumor necrosis factor in preterm and term labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166:1576-87.
 16. Phung-Thi-Tho; Byrd-JR; McDoonough-PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. Fertil-Steril. 1979 32: 3889-95.
 17. Tulppala, M.; Palosuo, T.; Ramsay, Y.; Miettinen, A.; Salonen, R.; Ylikorkala, O. A prospective study of 63 couples with history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. Hum-Reprod. 1993 8: 764-70.
 18. Mandell, Bennett, Dolin. Enfermedades infecciosas. 4a. Edición. Editorial Panamericana 1997.
 19. David Charles. Infecciones víricas. Manual de Enfermedades Infecciosas, Enfermedades Obstétricas y Perinatales. 1a. edición. Edit. Mosby/Doyma libro. 1994. 11:113-148.
 20. Gleicher, Norbert. Infecciones bacilares gramnegativas durante el embarazo. Medicina clínica en obstetricia. 1a edición. Edit. Panamericana. 1989: 541.
 21. Poole, P.M., Whitehouse, Gilchrist M.M.: A case of abortion consequent upon infection with *Brucella abortus*, biotype 2. J. Clin. Pathol. 25:882-884, 1972.
 22. Sarram M, Feiz J, Foruzandeh M et al.: Intrauterine fetal infections with *Brucella melitensis* as a possible cause of second trimester abortion. Am. J. Obstet. Gynecol. 119:657-660, 1974.
 23. Gleicher, Norbert. Cólera. Medicina clínica en obstetricia. 1a edición. Edit. Panamericana. 1989:554.
 24. Capuzzo E; Spinillo A. Le infezione genitali quali causa di aborto nel primo trimestre di gravidanza, Revisione della letteratura. Minerva Ginecol. (Italia). Dec. 1995- 47 p 557-60.
 25. Witkin-SS; Ledger-WJ. Antibodies to *Chlamydia trachomatis* in sera of women with recurrent spontaneous abortions. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993 Aug; 169(2 Pt 1):434-5.
 26. Quinn-PA; Petric-M; Barkin-M; Butany-J; Derzko-C; Gysler-M; Lie-KI; Shewchuck-AB, Shuber-J; Ryan-E; et al. Prevalence of antibody to *Chlamydia trachomatis* in spontaneous abortion and infertility. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987 156:291-6.
 27. Stray-Pedersen B, Eng, J, Reikvam T.M.: Uterine T-mycoplasma colonization in reproductive failure. Am. J. Obstet. Gynecol. 1978, 130-307.
 28. Driscoll SG, Kudsin RB, Horne HW, et al.: Infections and first trimester losses: possible role of mycoplasmas. Fertil Steril. 20:1017, 1969.
 29. Quinn PA, Schewchuk AB, Shiber J., et al. Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples with genital mycoplasmas. Am. J. Obstet. Gynecol. 145:239, 1983.
 30. Izraeli, S.; Samra, Z.; Sirota, L.; Merlob, P. y Davinson, S. Genital mycoplasmas in preterm infants: prevalence and clinical significance. Eur. J. Pediatr. 150:804-807, 1991.
 31. Farinati, A.E.; Jugo, M.; Villar, H.; Contreras, G.; Baserni, M.; Bernaldo de Quirós, I.G.. Prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* en recién nacidos. Evolución de los colonizados. II Simp. Int. Ped. y I Congr. Interamer. Inf. (Abst) Córdoba, Argentina, 1994.
 32. Horowitz, S.; Landau, D.; Shinwell, E.S.; Zamora, E.; Dagan, R.. Respiratory tract colonization with *Ureaplasma urealyticum* and bronchopulmonary dysplasia in neonates in Southern Israel. Pediatr. Infect. Dis. J, 1992 11:847-851.
 33. Infectious Diseases of the female genital tract. Second edition. Sweet, R.L. and Gibbs, R.S.
 34. Genital Mycoplasmas: 39-44. 1990.
 35. Govender, L.; Hoosen, A.A.; Moodley, J.; Moodley, P.; Sturm, A.W.. Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. International J. Gynecol & Obstet. 1996; 55 :23-28.
 36. Llahicamp, J.M.. Association of bacterial vaginosis with history of second trimester miscarriage. Human Reproduction 7-1996. 11:1575-78.
 37. Hai, P.E. Longitudinal study of Bacterial vaginosis during pregnancy. British Journal of Obstet. Gynecol. 1994. 101: 1048-53.
 38. Paavonen J. y cols.: Colposcopic manifestations of cervical and vaginal infections. Obstet. Gynecol. Surv. 43:373, 1988.

CAPITULO 24

INFECCIONES RELACIONADAS A ESTERILIDAD

Mario Borghi

I. Introducción

Las enfermedades que alteran la fertilidad son de etiología variada y múltiples. Lamentablemente en la gran mayoría de los casos la paciente se entera luego de haber sufrido la misma y cuando las secuelas han dejado una lesión a veces irreversible del aparato reproductor, lo que hace difícil o imposible la recuperación de la anatomía y la fisiología del o los órganos afectados. El impacto socioeconómico de las infecciones del aparato reproductivo es muy importante, ya que no sólo está presente el costo inicial del momento de la infección (cuando esta se logra diagnosticar), sino también el costo de los tratamientos posteriores tanto médicos como quirúrgicos, la fertilización asistida de alta complejidad en los casos que así lo requieran, y el costo día-cama de internación asociado al lucro cesante.

Otras dificultades que se plantean en relación a estas infecciones son:

1. No se indican los antibióticos adecuados o no se administran por tiempo suficiente
2. No se utilizan los métodos adecuados de diagnóstico.
3. No se realiza el tratamiento de la pareja, olvidando que las infecciones de transmisión sexual incluye a ambos integrantes (en los casos en que éstas sean la causa de la esterilidad)
4. No se realiza la prevención en grupos de alto riesgo

Todo esto nos obliga a realizar una **estrategia educativa** para que las pacientes conozcan la importancia de la prevención de las infecciones, así como una mayor conciencia en los médicos en realizar un **diagnóstico y tratamiento adecuado**, teniendo en cuenta el futuro reproductivo de las mismas.

(Para completar este tema sugerimos remitirse al capítulo de Enfermedad inflamatoria pélvica)

II. Incidencia

La organización mundial de la salud (OMS) estima en 60-80 millones la cantidad de parejas estériles.

Las infecciones del tracto reproductivo (cervicitis, endometritis, endosalpingitis, etc.) producen esterilidad por obstrucción tubaria y adherencias. La incidencia del factor tubo-peritoneal se modifica de acuerdo al nivel socioeconómico de las diferentes áreas. En países desarrollados está presente en el 36% de las pacientes estériles, que alcanza el 39% en Asia, 44% en Latinoamérica y 85% en Africa. En nuestro país aunque no existen estadísticas oficiales, los valores oscilan entre el 30% y el 38% de acuerdo a la población de centros de reproducción privados u hospitalaria.

La introducción de bacterias o virus patógenos en el tracto genital de la pareja puede resultar en una infección temporaria, una infección crónica asintomática o una pérdida completa de las capacidades reproductivas, tanto en el hombre como en la mujer.

Gracias a la tecnología hoy en día algunos de estos factores se pueden obviar, eludiendo la causa que produce la esterilidad, aunque la enfermedad de base no pueda curarse.

La frecuencia anual de salpingitis es del 1 % en todas las mujeres en edad reproductiva. De ellas un 15 % tendrán secuelas y un 2.5 % serán estériles a los 35 años.

En un estudio realizado por Westrom en 415 pacientes con EPI confirmada por laparoscopia diagnóstica se encontró una incidencia de **esterilidad** involuntaria del 21.2% después de una o más infecciones (las no gonocócicas eran las más comunes) de las cuales el 17.3% fue por obstrucción tubaria. También pudo observar **dolor crónico pelviano** en 18.1% contra el 5% en las no infectadas previamente y que la probabilidad de un **embarazo ectópico** es de 9.1% contra el riesgo en el grupo control de 1.4 %.

Luego de comprobada la obstrucción tubaria bilateral, la incidencia de embarazo ectópico fue :

Nº episodios	Incidencia de embarazo ectópico
1	12.8%
2	35%
3 o más	75%

Lo mas notable es que luego del primer episodio, el 51.5% tuvo un segundo dentro del primer año
Las recidivas dentro de las 6 semanas siguientes representan en general una **falla en la terapéutica instaurada.**

III. Etiología

Recordemos que como en la mayor parte de las infecciones del tracto genital femenino la etiología obedece a múltiples agentes microbianos ya sea solos o asociados.

Los más frecuentes son: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (Ct), bacterias anaerobias, bacilos gramnegativos facultativos, y *Mycoplasma spp.*

a. *Chlamydia trachomatis*

Dentro de estos microorganismos, Ct es la que se asocia aproximadamente en un **64% a los casos de salpingitis**. Hasta hace unos años, el 70% de los casos era producido por el gonococo, pero esta incidencia se ha ido modificando con el tiempo .

Paavonen y col. encontraron que el 91% de las pacientes con histerosalpingografía anormal tiene títulos positivos de anticuerpos para Ct, comparado con el grupo de pacientes estériles con trompas normales (50%) y mujeres embarazadas (29%).

Los cultivos en trompas no se correlacionan con estos títulos, por lo tanto surge la hipótesis que Ct puede ser un patógeno asociado, más que el agente causal.

Podría especularse también que los títulos altos obedezcan sólo a la persistencia de antígenos, que continúen desarrollando alteraciones tisulares (respuesta inflamatoria de tipo crónico).

Cuando el agente causal de la salpingitis es Ct, la microscopía óptica y la electrónica muestran el lumen ampular distendido, disrupción, obliteración y aplastamiento de la mucosa y células secretorias sin microvellosidades, así como extensas áreas de deciliación.

Ct es una bacteria de reproducción intracelular que normalmente es transmitida por vía sexual y puede manifestarse en una variedad de síndromes como **uretritis, cervicitis, endometritis, salpingitis y perihepatitis** (sugerimos remitirse al capítulo correspondiente a *C. trachomatis*).

El problema más importante que presenta es que en el **60%-80% de los casos su presencia es asintomática**, debido a esto es la bacteria más agresiva, ya que su diagnóstico es tardío y las lesiones que produce son de largo alcance.

En el hombre es la causa más frecuente de uretritis y prostatitis no gonocócicas. Aunque los cultivos sean positivos sólo en el 10% al 15% de las formas asintomáticas, en las mujeres parejas de estos varones la positividad se observa en el 45% a 68% .

Debemos agregar que los espermatozoides presentan también fenómenos de autoinmunidad que también llevan a la esterilidad.

Los experimentos realizados demuestran que **la reinfección por Ct, produce una respuesta inflamatoria mucho mayor que la primera**. La inoculación repetida lleva a una infiltración linfocitaria extensa con daño epitelial severo. Esto explicaría los resultados obtenidos por Westron, antes citado.

Se ha demostrado que la proteína 60kDa y de Ct (*hsp60*), con una secuencia similar a la proteína 60kDa «*heat-shock protein*» de *Escherichia coli* induce una respuesta inmune hipersensible tardía, caracterizada por un infiltrado celular submucoso de linfocitos y macrófagos mononucleares. Presumiblemente las infecciones repetidas estimulan la respuesta celular inmune a la *hsp60* y la *hsp70* de Ct, llevando a una inflamación crónica y a sus secuelas deletéreas.

No es del todo claro aun el rol de Ct dentro de la célula luego del tratamiento. Aparentemente habría cambios en el ADN lo cual permitiría la persistencia y el desarrollo aberrante de una nueva inoculación.

Todo esto sugiere que Ct puede persistir en una forma viable pero irreconocible para el diagnóstico, con alteración de sus características, haciendo al patógeno menos susceptible al tratamiento antibiótico.

b. *Trichomonas vaginalis*

Son protozoarios flagelados que se adhieren fácilmente a las membranas mucosas; actuarían como vectores en la diseminación, al igual que los espermatozoides que son capaces de transportar microorganismos (*Ct*, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma spp.*). Se pueden encontrar dentro de la trompa de Falopio cuando la infección está presente en la vagina, facilitando por ejemplo la entrada de Ct en la mucosa tubaria.

c. *Mycoplasma spp.*

El rol de los micoplasmas en el tracto genital femenino es aún discutido, especialmente *M. hominis* y *Ureplasma urealyticum*, aunque este último se encuentra con mayor frecuencia en mujeres estériles 21%

y 47% respectivamente de un total de 38% encontrado en pacientes con factor tubo-peritoneal. Se asocian mas al aborto habitual e infecciones del tracto genital inferior pero no a salpingitis. Lo que si esta demostrado es que la infección en el varón produce esterilidad **por disminución de la movilidad de los espermatozoides(astenospermia), aumento de viscosidad del semen y potenciales cambios en la morfología del zoide (teratospermia)**. Los micoplasmas atacan al espermatozoide y pueden destruir la superficie de la membrana en el epidídimo como también el epitelio germinal de la célula de Sertoli.

d. *Mycobacterium tuberculosis*

La tuberculosis pelviana, aunque es una entidad poco frecuente debe ser tenida en cuenta. Se encuentra en el 0.7% al 9.3% dependiendo de los países afectados por esta enfermedad. Lamentablemente no poseemos estadísticas fidedignas en el nuestro. **En general es secundaria a una infección sistémica y extremadamente raro el origen genital primario.** La menarca aumenta la vulnerabilidad de las mujeres a la infección. Así como en las infecciones por *Mycoplasma* spp, los estrógenos favorecen el desarrollo de la enfermedad. La salpingitis, por los estudios hematológicos, se produciría al corto tiempo de la aparición del complejo primario, llevando a una destrucción total de la cito-arquitectura tubaria. El diagnóstico temprano, así como el correcto tratamiento de la enfermedad evitan la posibilidad de una esterilidad irreversible.

e. Otras etiologías

Dentro de las enfermedades infecciosas que producen esterilidad de causa tubaria, encontramos la salpingitis por: **lepra, actinomicosis, eschistosomiasis (biliarosis), y otras no infecciosas como la sarcoidosis.** También pueden aparecer salpingitis por *Entamoeba histolytica* y *Oxyurus vermicularis*. Estas salpingitis aunque no son frecuentes en nuestro país, más bien una rareza, no podemos ignorarlas en el diagnóstico de la patología infecciosa tubaria en esterilidad.

IV. Fisiopatología.

La salpingitis la clasificamos en:

- Aguda
- Sub-aguda
- Crónica

Dentro de las salpingitis no debemos olvidar las que merecen especial mención, ya que son diferentes en cuanto a su etiología evolución y pronóstico, estas son :

- Tuberculosa
- Istmica- nodosa

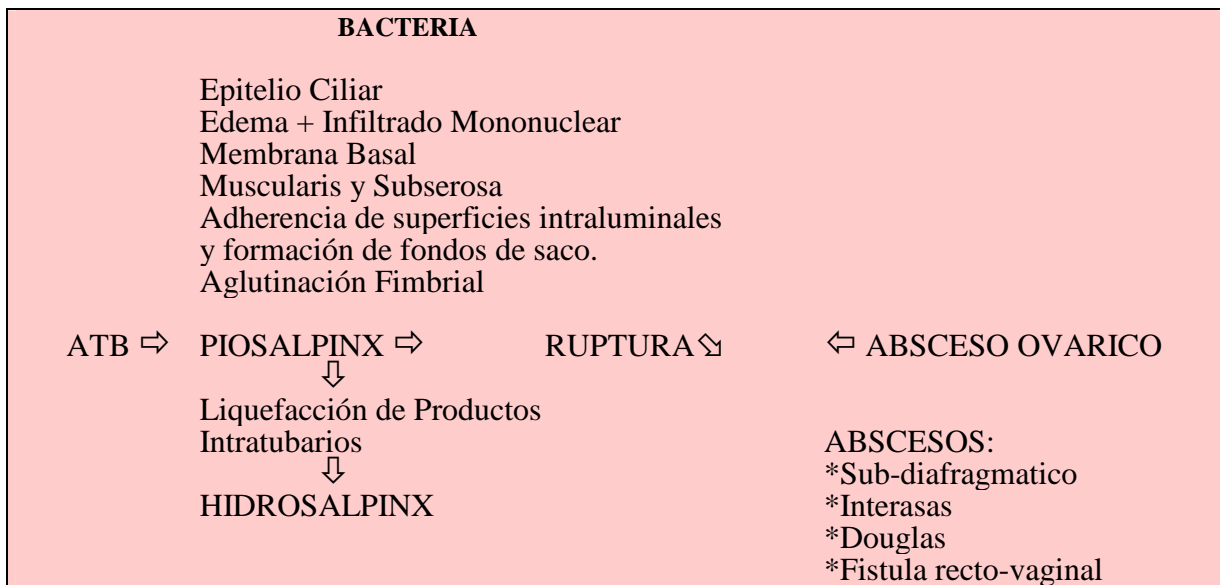
El mecanismo de acceso bacteriano puede ocurrir desde:

- **Otros órganos infectados** (apendicitis, diverticulitis).
- **Vía hemática** desde otros focos distantes (tuberculosis).
- **Transuterina:**
 - Por maniobras médicas (biopsia de endometrio, DIU, etc.)
 - Unido a espermatozoides o *Trichomonas vaginalis*.
 - Menstruación retrógrada
 - Presión negativa (succión abdominal durante el coito)
- **Vía linfática** (*Mycoplasma* spp.).

A medida que las bacterias penetran en la pared de la trompa y atacan los epitelios se van sucediendo una serie de eventos que concluyen en la destrucción total de la misma (Fig.1)

De acuerdo al momento que se detenga la invasión, serán los resultados en la complicación y el pronóstico de las trompas de Falopio.

Cuadro 1. Esquema de la producción de salpingitis y absceso ovárico



*Salpingitis aguda y sub-aguda

En la **salpingitis aguda** la característica fundamental esta dada por la aparición del **infiltrado de polimorfonucleares**, mientras que en la fase **sub-aguda** hay predominio de **plasmocitos**, con pequeñas modificaciones de la cito-arquitectura y restos de fibrina y material de desecho tisular. **Habitualmente se presentan bilateralmente**, excepto en los casos de diseminación desde órganos contiguos como el apéndice, donde suele ser unilateral.

*Salpingitis crónica

La salpingitis crónica ocurre en el momento que la evolución de la salpingitis aguda la lleva al piosalpinx, con el cierre de la porción distal del ampulla, conglutinación fimbrial y formación del posterior del **hidrosalpinx**, una vez que la infección a pasado su momento inicial, quedando en el interior de la trompa gran cantidad de detritus y liquido inflamatorio y de secreción endotubaria. Este líquido, libre de bacterias, es el que dilata las trompas alisando la superficie mucosa. Hemos podido observar que **si han pasado mas de 2 años desde la formación del hidrosalpinx, la recuperación de la trompa luego de la salpingostomía es de peor pronóstico** desde el punto de vista reproductivo; inclusive cuando el embarazo ocurre es mas alta la probabilidad de un embarazo ectópico. El líquido intraluminal es rico en factores de necrosis tumoral, citoquinas y prostaglandinas, acorde con su origen infeccioso e inflamatorio. Algunos de estos hidrosalpinx funcionan con un fenómeno de válvula a nivel proximal del istmo, eliminando a intervalos su contenido hacia la cavidad uterina. **Los efectos tóxicos que estas sustancias tienen sobre el embrión y el sitio de implantación hacen que en los casos en que estas pacientes realicen una fertilización asistida se decida la salpingectomía o el cierre completo de la porción proximal por laparoscopia, previa al procedimiento.**

En la salpingitis la infección y los fenómenos inflamatorios afectan no solo a la trompa sino también a los órganos *próximos*, creando **gran cantidad de adherencias**, lo que lleva a la esterilidad por la alteración de la relación anátomo-espacial de la trompa y el ovario.

La infección produce inflamación y disminución del potencial de óxido reducción de los tejidos, lo cual aumenta el exudado inflamatorio y la disminución de la actividad fibrinolítica, con la consiguiente formación de adherencias.

La salpingitis crónica produce deformaciones esencialmente distales: **hidrosalpinx, fimosis, aglutinación fimbrial y dilatación tubaria** con aumento del espesor de la pared y disminución de la flexibilidad parietal. A nivel peritoneal produce **adherencias** epiploicas, velamentosas o superficiales, extrínsecas o intrínsecas y la característica del ovario encapsulado.

La salpingitis crónica evolutiva, no depende de los factores etiológicos, depende de la antigüedad de la lesión, se caracteriza por adherencias densas y muy vascularizadas y es influenciada favorablemente por la antibioticoterapia . La práctica de **hidrotubaciones** que antiguamente se

realizaba y hoy en día en algunos lugares todavía se realiza , tienen un **efecto nefasto sobre las trompas de Falopio**.

De acuerdo a la histología, las secuelas de la salpingitis las clasificamos en:

- | |
|--|
| <p>a. forma cicatrizal: *hidrosalpinx simple o multilocular
*atrófico-regresiva con estenosis arrosariada.</p> <p>b. esclero-evolutivas: persistencia de células inflamatorias adosadas perivascularmente con presencia de exudados fibrinosos ricos en IgM citotóxica.
Este último es el comienzo del proceso autoinmune.</p> |
|--|

*Salpingitis tuberculosa

Puede presentar dos formas:

1) exudativa: con abundante material caseoso necrótico, con dilatación de toda la trompa y exudado principalmente seroso

2) productiva: posee un engrosamiento de las paredes y aumento de la rigidez de las mismas con menor dilatación y fenómenos adherenciales y presencia de tubérculos en su superficie. Se observa destrucción de la cito-arquitectura, con pérdida de la luz tubaria .Los pliegues se adhieren entre si adoptando un aspecto adenomatoide; se encuentran células de Langhans con células gigantes multinucleadas, cristales y bacilos, aún ante la ausencia de caseum.

El intento de recuperación quirúrgica de estas trompas es nulo. Cuando se encuentra eventualmente sin diagnóstico previo, no es conveniente realizar la salpingoplastia, debido al riesgo de reagudización de la enfermedad.

*Salpingitis ístmica nodosa

La etiología de esta salpingitis no es del todo clara, pero se cree que **es la combinación de un proceso infeccioso sobre un foco de adenomiosis**, sumado al aspecto esclero-evolutivo anteriormente descrito. Se caracteriza por la presencia de nódulos en la porción ístmica de la trompa, formándose divertículos, conectados con la luz tubaria. Lamentablemente **el pronóstico reproductivo de la paciente es casi nulo**.

V. Cuadro clínico

Debemos aclarar en este punto **que las infecciones que producen esterilidad son diagnosticadas en general no por el cuadro agudo sino por sus secuelas**. En general la paciente concurre al especialista cuando la enfermedad ha hecho su evolución crónica y debemos tomar medidas terapéuticas para lograr un embarazo tratando de recuperar la anatomía y la fisiología así como la relación anátomo-espacial de la trompa y el ovario.

Lo que si es importante es conocer el cuadro clínico de las infecciones que producen su entrada y cuales son las vías de propagación.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, la infección por Ct es la más frecuente y la que más efectos deletéreos tiene sobre los órganos reproductivos, por lo cual nos referiremos a su cuadro clínico. La **cervicitis** por CT, puede ser sintomática o asintomática. La sintomática es la que presenta **secreción mucopurulenta con epitelio hipertrófico** y una **ectopia edematosa y sangrante**. La asintomática es en la que en general no hubo consulta previa por la ausencia de síntomas, presenta en la biopsia del cuello metaplasia escamosa inmadura lo cual es sugestivo de infección previa de Ct. En ambas los cultivos pueden ser negativos pero **existen más de 10 leucocitos por campo (respuesta inflamatoria positiva)** en endocervix, lo que hace sospechar la infección por Ct.

La **uretritis** debida a CT se caracteriza por: disuria, sedimento urinario infeccioso (piuria), **cultivos comunes negativos**, duración de 7 o mas días, ausencia de hematuria , polaquiuria y es **acompañada de cervicitis mucopurulenta en el 50% de los casos**.

La **endometritis** por CT, se encuentra **en el 50% de los casos de salpingitis** y el cuadro se presenta con menometrorragia y/o metrorragia y salpingitis. En la biopsia de endometrio podemos encontrar: infiltración del estroma, células plasmáticas y en la superficie endometrial abundantes neutrófilos.

La **perihepatitis** o **síndrome de Fitz-Hugh-Curtis** es un cuadro también originado por Ct (también puede estar producido por *N. gonorrhoeae*), y se caracteriza por un dolor abdominal brusco e intenso en cuadrante superior derecho, náuseas y/o vómitos, **salpingitis en el 60% de los casos** y puede aparecer hasta 14 días post salpingitis.

En el caso de un **absceso tubo-ovárico**, la paciente presenta dolor en el hipogastrio o localizado en fosas iliacas, dolor a la palpación y movilización uterina, cuadro febril, deterioro del estado general y

laboratorio con **leucocitosis y aumento de la eritrosedimentación.**

VI. Diagnóstico

Desde el punto de vista del diagnóstico clínico, en el momento agudo los signos y síntomas son los mismos que para la enfermedad inflamatoria pelviana (EPI) (ver capítulo correspondiente)

En la cervicitis, uretritis y endometritis, el diagnóstico se realiza a través de los hallazgos del cuadro clínico, en estos casos es conveniente efectuar :

- **Historia clínica** detallada de sintomatología y antecedentes de EPI.
- **Especuloscopia y examen ginecológico.**
- Toma de material para cultivo de gérmenes comunes en vagina y en endocervix: cultivo de *Chlamydia trachomatis* (o determinación de Ags.) *Mycoplasma spp.*
- **Biopsia cervical** en caso de cervicitis asintomáticas.
- **Biopsia de endometrio** para anatomía patológica y cultivo específico igual que la toma endocervical
- **Urocultivo**, tipificación, recuento de colonias y antibiograma (en el caso de uretritis) e hisopado endouretral con cultivos específicos.
- **Cultivo específico para *Neisseria gonorrhoeae*** (en todos los casos ante la sospecha clínica), por hisopado uretral, rectal, endocervical y de fauces.

Como método de diagnóstico la **ecografía transvaginal** puede aportarnos datos de interés cuando existe **absceso tubo-ovárico o hidrosalpinx** ya desarrollado y para el diagnóstico diferencial de la patología del anexo.

La laparoscopia es un método de diagnóstico diferencial y terapéutico, ya que en el período agudo nos permite el lavado de la cavidad abdominal y de las trompas, observando una franca mejoría de la paciente en menor tiempo, disminuyendo las secuelas propias de la infección.

En la laparoscopia observamos:

- Aspecto congestivo de la pelvis
- Existencia o no de adherencias epiploicas velamentosas y/o engrosadas.
- Presencia de líquido peritoneal citrino, sero-hemático, hemático o turbio.
- Presencia de granulaciones pseudo-quísticas de posible origen chlamydaceo.
- Aspecto de las trompas: normales, con obstrucción, con o sin dilatación.
- Existencia del síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.

El **líquido peritoneal** obtenido en la laparoscopia nos agrega otros datos, a parte del cultivo bacteriológico. Cuando están presentes polimorfonucleares nos habla de una infección aguda, la presencia de linfocitos nos indica una infección en proceso de estabilización, y si se encuentran histiocitos, es que la misma se ha estabilizado.

En general el diagnóstico de la enfermedad que llevan a la esterilidad es tardío, observando las alteraciones que esta ha dejado.

La **histerosalpingografía con prueba de Cotte** como método diagnóstico, se utiliza una vez que la paciente a pasado el proceso agudo de la EPI o cuando consulta por esterilidad. Nos permite observar el estado en que han quedado las trompas de Falopio, si hay obstrucción o no y, si existe **un factor adherencial**, aunque en este último punto es el que **posee mas falsos negativos**, ya que no es posible observar las adherencias del ovario y de otros órganos.

Su valor es diagnóstico y pronóstico, ya que si se observan en los hidrosalpinx restos de mucosa la paciente es pasible de salpingostomía microquirúrgica

VII. Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de salpingitis en el período agudo debe realizarse con:

- **Embarazo ectópico:** en estos casos la paciente puede presentar o no un atraso menstrual. No descartarlo aunque haya utilizado un método anticonceptivo, hasta obtener una subunidad beta de hCG cuantitativa. De acuerdo al estado evolutivo y tiempo del embarazo, la ecografía transvaginal nos puede mostrar la masa anexial.
- **Endometriosis pelviana:** en este caso la indicación es el diagnóstico laparoscópico, ya que si el dolor es agudo puede corresponder a la rotura de un quiste achocolatado.

- **Apendicitis aguda, absceso apendicular y divertículo perforado:** predominan los síntomas gastrointestinales y el estado general de la paciente esta más comprometido.

VIII. Tratamiento

Los tratamientos en el período agudo son los referidos a EPI. La importancia de la terapéutica y el diagnóstico precoz de las enfermedades de transmisión sexual radica en la prevención de las secuelas que determinarían la esterilidad a futuro. La antibioticoterapia adecuada y temprana de la pareja permitirá la detención de los cuadros agudos con restitución ad integrum del aparato genital.

Los tratamientos específicos de las secuelas postinfecciosas de la patología tubaria son de dominio de los especialistas en reproducción ya que deben emplearse **técnicas de microcirugía laparoscópica o laparotómica**. Debemos recordar que el primer acto quirúrgico es el que determina el futuro reproductivo de la paciente. Cuando no se obtiene la recuperación de la anatomía y fisiología tubaria deberá solucionarse con **técnicas de fertilización asistida de alta complejidad**

IX. Complicaciones.

Las complicaciones a futuro de las infecciones anexas están dadas principalmente por la aparición de **embarazo ectópico, salpingitis crónica, y factor adherencial o tubo-peritoneal** en pacientes que no recibieron el tratamiento adecuado y a tiempo

La **torsión del hidrosalpinx** es una patología infrecuente pero dependerá del tamaño y las adherencias periféricas.

Las maniobras iatrogénicas también pueden producir en el examen la rotura de un absceso tubo-ovárico y la destrucción de una o ambas trompas, cuando se realiza el abordaje quirúrgico del hidrosalpinx en período subagudo. **No debemos olvidar nunca los principios conservacionistas y microquirúrgicos que deben primar en pacientes en edad reproductiva**, aunque la solución definitiva requiera otra cirugía.

X. Prevención

Los fundamentos de la prevención son aquellos en los que debemos considerar que es una patología de la edad reproductiva y que de nuestro manejo dependerá el futuro de la misma. En pacientes de alto riesgo se deberán tomar mayores recaudos, se consideran en alto riesgo:

- Edad menor o igual a 25 años.
- Sexualmente activa.
- Promiscuidad.
- Utilización de anticonceptivos orales.
- Otras ETS asociadas (herpes, HPV, VIH, etc.)
- Nulípara.
- Ectopía cervical
- Cervicitis

Destacamos que en todos los casos se debe efectuar una observación clínica prolija y minuciosa así como el tratamiento empírico de la pareja. Todas las investigaciones microbiológicas y el estudio laparoscópico deberían estar en manos de especialistas idóneos. Las lesiones cervicales de alto riesgo infeccioso debe ser tratadas y si hay sospecha clínica de infección, aún con investigaciones negativas, la paciente tendría que ser tratada como si estuviera infectada por Ct.

(Para mayor información sobre prevención, sugerimos remitirse al capítulo de ETS).

XI. Bibliografía Sugerida

1. Faundes A. Reproductive tract infections. Int J Gynecol Obstet 1994; 46: 181-187
2. World Health Organization: Infections, pregnancies and infertility: perspectives on prevention. Fertil Steril 1987; 47:964-968
3. Westron L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. Am J Obstet Gynecol. 1980; 138:880-892
4. Termmerman M. Sexually transmitted diseases and reproductive health. Sex Trans Dis. 1994; 21:S55-S58
5. World Health Organization. Recommendations for the management of sexually transmitted diseases. WHO/GPA/STD 1993; 93:1
6. Eschembach DA, Buchanan TM, Pollock HM, . Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. N Engl J Med , 1975; 293: 166-171

7. Pauerstein C,. The fallopian tube : a reappraisal . Curr Concepts in :Obstetric and Gynecology , Ed Lea & Febiger. Ch 4 :69-91
- 8-Patton DL, Moore DE, Spadoni LR, Soules MR, Halbert SA , Wang SP. A comparison of the fallopian tube's response in over an d silent salpingitis. Obstet. Gynecol. 1989; 73:622-630
- 9.Czerwenka K , Heuss F, Hosmann J, Manavi M , Jelincic D, Kubista E: Salpingitis cause by *Chlamydia trachomatis* and its significance for infertility . Acta Obstet. Gynecol. Scand.1994; 73:711-715
- 10.Tait IA, Rees E, Hobson D . Chlamydial infections of the cervix in contacts of men with gonococcal urethritis Br.J Vener Dis 1980; 56:37-45
11. Paavonen J. Chlamydia trachomatis a major threat to reproduction . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993; 49:23-27
12. Beatty WL, Byne GI Morrison RP : Repeated and persistent infection with Chlamydia and the development of chronic inflammation and disease. Trends in Microbiol 2:94-98
- 13.Westrom LV: Sexually transmitted diseases and infertility. Sex Trans Dis. 1994 ; S32-S37
14. Munoz MG, Witkin SS. :Autoimmunity to spermatozoa . Asymptomatic *Chlamydia trachomatis* genital tract infection and T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility. Human Reprod. 1995;10:1070-1074
- 15.Dieterle S, Wollenhaupt J: Humoral immune response to the chlamydial heat shock proteins hsp60 and hsp70 in chlamydia-associated chronic salpingitis wiouth tubal occlusion. Human Reprod. 1996; 11:1352-1356
- 16.Grodstein F, Goldman M, Cramer DW, Relation of tubal infertility to history of sexually transmitted diseases. Am. J Epidemiol. , 1993;137: 577-584
17. Schinfeld JS : Impact of genital infections on fertility Obstet Gynecol Inf Dis J 1994; 24: 233-244
18. Reid I , Martinez MA, Biron M: *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en embarazadas e infértiles. Diferencias en patología tubaria Rev. Chil Obstet Ginecol. 1993; 58:349-354
- 19 Rosas J, Toca L, Nava J, Castañeda G: Identificación de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en pacientes con esterilidad de causa tubaria .Ginecol Obst. Mex. 1991; 59:349-354
20. Saracoglu OF, Mungan T , Tanzer F. Pelvic tuberculosis J Gynecol Obstet. 1992; 37:115-120
21. Billy-Brissac R, Foucan L Gallais A Wan -Ajohu G, Roudier M. Bilharziose genitale de la femme a *Schistosoma mansoni*; a propos de deux cas en Guadeloupe. Med TRp 1994; 54:345-348
- 22.Borghi M, Reisch B, Allami C, Gomez Giglio F, Hernandez J: Análisis de los resultados obtenidos con microcirugía de trompas de Falopio en pacientes con hidrosalpinx, de acuerdo a sus características anatómicas y el tiempo transcurrido. XXVII Jornadas del Hospital C.Durand, 1991
23. Sharara F, Scott R, Marat E, Queenan J: In vitro fertilization outcome in women with hydrosalpinx Human Reprod.1996; 11: 526-530
24. Allami C, Borghi M, Benzaquen S, Tutzer M , Flekner A.: Diagnóstico de de histerosalpingografía y laparoscopia en relación con los antecedentes en mujeres infértiles IX Jornadas de Obstetricia y ginecologia, Buenos Aires, 1991

CAPITULO 25

INFECCIONES MAMARIAS

Ruth Silvia Weinberg

I. Introducción

La patología infecciosa de la mama puede esquematizarse de la siguiente manera :

1. Patología infecciosa de la lactancia.
2. Patología infecciosa fuera de la lactancia.

La enfermedad infecciosa mas común de la mama es la mastitis puerperal y es a la que dedicaremos mayor atención. En segundo lugar interesa tratar **el absceso no puerperal recidivante** y la **galactoforitis crónica** y recién hacia el final del capítulo mencionaremos las entidades infecciosas poco comunes.

También trataremos en este capítulo la **mastitis a células plasmáticas**, ya que por su clínica pueden fácilmente confundirse con procesos infecciosos.

II. Patología infecciosa de la lactancia

Mastitis puerperal:

a.Epidemiología:

La mastitis aguda es una enfermedad del puerperio, que se presenta en el 2,5% de las madres que lactan, salvo presencia de una epidemia hospitalaria. Hemos efectuado una revisión de las mastitis tratadas en el Hospital Eva Perón y en los últimos 10 meses han consultado al Servicio de Urgencias 185 pacientes por afecciones mamarias (5.6%), sobre un total de 3327 consultas ginecológicas. De estos casos 48 pacientes presentaron mastitis, de las cuales sólo 5 (10%) debieron ser drenadas. Se trata de una enfermedad que es mas común en medios socioeconómicos de bajos recursos por dos motivos :

1. El cuidado y la higiene del pezón es deficiente
2. La lactancia es mas común en este medio.

Es una enfermedad que con el manejo adecuado cura sin dejar secuelas. Sin embargo, en manos no expertas puede tener complicaciones que derivan en secuelas o en mortalidad. Para el adecuado manejo de la mastitis puerperal es necesario el conocimiento de **la anatomía de la mama, la fisiología de la lactancia y la microbiología de la infección.**

b.Etiología :

El género *Staphylococcus* es el gran responsable en la mayoría de los casos de la mastitis puerperal, siendo *S. aureus* en primer lugar y luego *S. epidermidis* los más frecuentes dentro del género. La mayoría de los aislamientos son productores de penicilasa hecho que debe tomarse en cuenta en el momento de decidir el tratamiento antimicrobiano. En orden de frecuencia le siguen *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A (*pyogenes*) y recién, en caso de no tratarse de ninguno de ellos tenemos que pensar en gérmenes poco comunes como *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp*, *Bacteroides spp* u otros anaerobios, micobacterias o *Actinomyces spp*

c.Fisiopatología:

c.1 Infeccion exógena :

El estafilococo resistente a la penicilina se encuentra dentro del ambiente hospitalario (el 50-70% del personal de enfermería son portadores probables de estafilococos y fuente permanente de microorganismos resistentes a la penicilina).

El lactante se convierte primero en portador de los estafilococos en su nariz y su garganta y luego en una **segunda etapa en el propagador esencial de los estafilococos a la madre.**

Livinstone y col. efectuaron un estudio investigando la presencia de *S. aureus* en pezones lastimados, y concluyeron que las madres con niños menores de 1 mes que se quejaban de dolor moderado o grave del pezón y que tenían una solución de continuidad en el mismo, tenían un 64% de posibilidades de tener un cultivo positivo para estafilococo en su piel y un 54% de posibilidad de tener una colonización por dicho germen.

c.2 Infeccion endógena :

En un número menor de casos la entrada del germen se produce a través de una fisura de la piel del pezón permitiendo que los estafilococos que ya asentaban en la piel de la madre pueden penetrar en el tejido subcutáneo originando la infección. Para la instalación de una mastitis aguda **es necesario, además de la**

presencia del microorganismo, un fenómeno mecánico, que consiste en el mal ordeño de la mama en el momento del amamantamiento. El ordeño de la mama se debe efectuar desde la periferia hacia el pezón en momento en que el bebé lacta para evitar el estancamiento de la leche entre una y otra mamada; la evacuación incompleta es más frecuente en los primeros dos meses del puerperio porque el niño pequeño no alcanza a evacuar la glándula en forma completa en cada mamada; por eso es indispensable que en estos casos la madre complete después de cada mamada la evacuación mecánica como mejor arma de prevención de la mastitis aguda.

d. Cuadro Clínico:

Evolución natural de la enfermedad :

El primer síntoma suele ser la **fiebre**: temperatura axilar entre 38 y 40°C.

Luego aparecen los fenómenos locales de inflamación aguda con la triada de **TUMOR, CALOR Y RUBOR**, y de no mediar tratamiento inmediato, dentro de las 24-48 hs aparece el absceso. El **dolor es un síntoma constante, tanto en ausencia o presencia de absceso**, y es de tal magnitud que dificulta el examen clínico. El pezón puede presentar fisuras y la leche tener características purulentas. En la axila homolateral puede aparecer adenopatía móvil. Hay algunas situaciones en que la clínica no es tan clara y esto se debe a que la infección esta mas profundamente ubicada en la glándula. Existe una forma de presentación rara pero extremadamente grave que es la **mastitis flemonosa**, que se caracteriza por los **signos de flogosis aguda, marcada induración y ausencia de abscedación.**

De no mediar tratamiento en momento en que ya se produjo el absceso, este se fistuliza en forma espontánea e incompleta, llevando a una **mastitis crónica**. A partir de esta pueden aparecer los síntomas locales y sistémicos.

La **manifestación local** es la presencia de un proceso inflamatorio crónico flemonoso que se acompaña de la aparición de focos aislados de supuración.

La **manifestación general** se presenta con embolización en riñón, válvulas cardíacas o sistema nervioso central en caso del estafilococo o tromboflebitis profunda en caso del estreptococo β -hemolítico. **Cuando la mastitis es causada por estreptococo suele haber una manifestación local característica, que es la linfangitis superficial.**

e. Diagnóstico:

El cuadro clínico de la mastitis puerperal suele ser de fácil diagnóstico.

Sin embargo hay dos situaciones que pueden requerir alguna ayuda de un examen complementario:

e.1. Diagnosticar la abscedación, ya sea porque es incipiente o porque el absceso está localizado en la profundidad de la mama. En este caso apelamos a la ayuda de la **ecografía** o de la **punción con aguja fina**.

e.2. Cuando el cuadro no mejora con el tratamiento antibiótico elegido o ante la presencia de una mastitis flemonosa desde el inicio o ante la presencia de un shock tóxico, efectuamos cultivos de gérmenes tanto a partir de la secreción local obtenida por drenaje espontáneo del pezón o por punción, como también se debe investigar la diseminación sistémica, mediante hemocultivos.

f. Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico suele ser clínico y sencillo, sin embargo en raros casos puede confundirse con un **carcinoma inflamatorio agudo**. El diagnóstico diferencial en este caso se efectúa pasadas las primeras 48 horas, cuando al no presentarse mejoría con el tratamiento antibiótico empírico frente a los gérmenes habituales, tampoco hay tendencia a la abscedación.

El diagnóstico definitivo lo da el estudio histológico del tumor y la piel suprayacente.

g. Tratamiento:

Cuando el diagnóstico se hace muy al comienzo del proceso inflamatorio es posible que cure con tratamiento médico. **Este consiste en el ordeño efectivo acompañado del tratamiento antibiótico adecuado, que debe extenderse entre 48 y 72 hs.** después de la remisión del cuadro.

El **antimicrobiano empírico de elección** es una cefalosporina de primera generación o una aminopenicilina asociada a un inhibidor de beta lactamasa por la vía oral, que permite el tratamiento de *Staphylococcus spp.*, sea o no productor de penicilasa y de *Streptococcus pyogenes*. Si se comprueba la resistencia a la meticilina en los aislamientos de *Staphylococcus spp.*, **no se puede ni se debe utilizar ningún antibiótico beta lactámico, y el antimicrobiano se elegirá de acuerdo al antibiograma.** En estos casos a veces hay que recurrir a la vía parenteral. Una alternativa útil actualmente es un **macrólido** o un **azólido** de vida media prolongada, que dado su gran capacidad de penetración tisular, permite un adecuado manejo de abscesos y zonas necróticas infectadas.

En este caso es necesario **suspender la lactancia del niño en forma transitoria**, por el pasaje de los gérmenes y del antibiótico a la leche materna, pero **es indispensable efectuar durante este período el ordeño mecánico.**

Cuando el tratamiento médico no llega a tiempo para evitar la formación del absceso o cuando la consulta de la paciente se hace con el absceso ya instalado, **se hace imprescindible el drenaje quirúrgico.**

O'Hara y col. efectúan **drenaje del absceso con punción bajo control ecográfico** obteniendo buenos resultados. Berna y col. efectuaron en 12 casos de abscesos mamarios el **drenaje percutáneo a través de un catéter** con control ecográfico, con resultados similares.

Para hablar del drenaje quirúrgico debemos referirnos brevemente a la anatomía quirúrgica de la mama. Las unidades funcionales de la mama son los acinos, que están ubicados en la "zona glandular". Dicha zona es mantenida en su lugar por tractos fibrosos que la unen a la piel, que son los ligamentos de Cooper pero los mismos no rodean a cada acino sino a varios en grupos, por lo cual la zona glandular se encuentra tabicada por sectores, en un número aproximado de 20, denominados **lóbulos**. Desde los acinos la leche fluye hacia el pezón a través de los conductos galactóforos, también en número de veinte, es decir que por cada lóbulo hay un conducto galactóforo. Estos, antes de desembocar en el pezón sufren una dilatación ampular (ampolla o seno galactóforo).

Técnica del drenaje quirúrgico :

*La indicación quirúrgica debe efectuarse en el momento oportuno, **ni muy temprano ni muy tarde.**

*Se utiliza anestesia general

*Incisión: **periareolar, paralela a la aréola** siguiendo las líneas de Langer o **submamaria**; difícilmente es necesaria la incisión radiada. Es importante mencionar que **el tamaño de la incisión debe ser suficiente** para permitir un buen drenaje. Es común ver que médicos con poca experiencia efectúan incisiones demasiado pequeñas para evitar daño estético; esto es inadecuado para el drenaje, pero además una incisión de mayor tamaño no deja secuela estética pues la mama involuciona después del tratamiento y con ella la incisión.

***Evacuación completa y disección digital** llegando hasta el fondo del absceso y debridando todos los tabiques. Si es necesario por alguna duda se toma muestra de la pared del absceso para estudio anatomopatológico.

La incisión del tejido mamario debe ser siempre radiada siguiendo la dirección de los conductos

*El tratamiento quirúrgico se completa dejando un **tubo de drenaje** en el lecho quirúrgico. Es importante que **no se efectúen puntos de aproximación** de piel porque al igual que una incisión demasiado pequeña impide un buen drenaje. El único punto que puede ser necesario es el que fija el tubo de drenaje a la piel para evitar que se corra.

*En el momento en que se efectúa la apertura del absceso es importante disponer de una jeringa para la aspiración del contenido del absceso para **estudio microbiológico**. Es conveniente inocular lo antes posible el material extraído en los medios de transporte adecuados (ver apéndice).

*Es importante para la buena evolución el **cuidado postoperatorio: a las 24 hs suele extraerse el tubo de drenaje, pero éste debe ser** reemplazado por curaciones periódicas. Las curaciones deben constar de un primer paso que es la **antisepsia de la piel** y el segundo el **lavado mecánico del lecho**, con el objeto de arrastrar los gérmenes que quedan en el fondo del absceso. Esta curación debe repetirse por lo menos cada cuarenta y ocho horas y el procedimiento debe durar aproximadamente 21 días, que es el tiempo normal en que tarda en cicatrizar este proceso. Si la cicatrización se produce antes de los 14 días hay que sospechar que la cicatrización se produjo en la superficie y que queda un espacio muerto por debajo que puede dar lugar a recidivas. Si se sospecha esta situación es de buena práctica volver a abrir la herida y explorar en profundidad.

***Inhibición de la lactancia:**

Si bien no es necesario inhibir la lactancia en una mastitis incipiente que se trata con antibióticos, **es imprescindible inhibir la producción de leche cuando se ha instalado el absceso**. Esta decisión suele apenar a los médicos con menos experiencia pero no debe dudarse en este punto porque **la persistencia de la secreción láctea a la zona abscedada conduce a la instauración de una fístula láctea hacia la piel**.

Tratamiento quirúrgico de la mastitis flemonosa: es esta una situación particular, poco común pero muy seria y que requiere de un tratamiento quirúrgico diferente. En ausencia de un absceso único, pero ante la posibilidad de la presencia de microabscesos múltiples, y ante la certeza de una invasión completa de la glándula por los microorganismos causales, es indispensable un tratamiento quirúrgico. El mismo consiste en la abertura de la glándula mamaria de tal forma que permita el acceso a múltiples cánulas de lavado cuya función es arrastre de gérmenes. Esto se logra con incisiones múltiples, si no hay lesión se efectúa una abertura en cruz de la glándula y se colocan avasamientos múltiples para el ulterior lavado. Cuando la paciente acude a la consulta con la mama que drenó en forma espontánea **nunca debe dudarse en instaurar un drenaje quirúrgico**. De no efectuarse este procedimiento, la eliminación de los gérmenes acantonados va a ser indefectiblemente incompleta.

h. Complicaciones:

***Fístula láctea:** suele ser la consecuencia de no haber inhibido la lactancia en el momento de la aparición del absceso.

***Recidiva:** aparece como consecuencia de un incorrecto tratamiento quirúrgico.

***Embolización venosa:** a riñón, válvulas cardíacas o sistema nervioso central cuando el agente es el *S. aureus* y tromboembolismo en venas profundas cuando el agente es *Streptococcus pyogenes*.

I. Prevención:

La mejor prevención es el amantamiento con ordeño completo en cada mamada, con asistencia mecánica en todos los casos que sea necesario. Esto ocurre cuando el bebé, por su peso aún no requiere tanta leche para su alimentación como su madre produce, que conduce como ya se mencionó a la mayor frecuencia de mastitis en el puerperio inmediato.

Otro elemento que ayuda a la prevención es el buen cuidado del pezón y el tratamiento precoz de toda lesión del mismo.

III. Patología infecciosa fuera de la lactancia :

A. Absceso subareolar recidivante :

Es la segunda enfermedad infecciosa de la mama en frecuencia y la más prevalente fuera de la lactancia.

a. Epidemiología

Es un proceso que se inicia con las características de ser localizado y crónico y con múltiples reagudizaciones periódicas. No es consecuencia de una mastitis aguda mal curada y suele aparecer en mujeres de 40 a 50 años con mayor frecuencia.

b. Etiología

En forma similar a lo que ocurre en la mastitis puerperal, en la no puerperal, los gérmenes más comunes de encontrar son en primer lugar el *Staphylococcus aureus* y en segundo lugar *Streptococcus pyogenes*. Rara vez una infección mamaria inespecífica se debe a otros agentes etiológicos. Sin embargo Edminston y col. en un estudio efectuado con punción sistemática de las pacientes que consultaron con esta patología, demostraron infección mixta primariamente anaerobia.

c. Fisiopatología :

Toda mujer con antecedente de embarazos previos y con mayor frecuencia si también ha lactado, tiene una cierta **ectasia ductal**; es decir que el conducto que ha contenido leche, al volver al reposo permanece lo hace con un remanente de tejido necrótico y cierta dilatación.

Cuando a este factor se agrega una **anatomía defectuosa**, como el pezón invaginado o una lesión de la piel del pezón y el **terreno inmunológico es apto**, se produce la infección de dicho conducto.

d. Cuadro clínico

El cuadro clínico comienza con **dolor** y presencia de una **zona inflamatoria subareolar**.

Poco a poco se constituye una colección purulenta que fistuliza hacia la piel y drena

espontáneamente. A partir de este momento desaparecen los signos de flogosis y el tumor disminuye su tamaño y tiende a desaparecer.

Después de un intervalo de tiempo mudo clínicamente, que puede oscilar entre alrededor de un mes y hasta un año, el cuadro clínico se repite.

e. Diagnóstico

En estos casos no es aconsejable realizar el estudio mamográfico por dos motivos: porque en los procesos inflamatorios agudos los hallazgos son poco claros y por el dolor importante que dicho estudio provocaría. Es de mayor utilidad la ecografía ya que permite diagnosticar la presencia de abscesos y además el seguimiento del cuadro, **en caso que no sea clínicamente evidente. En la práctica habitual a pesar de que no se realizan estudios microbiológicos de rutina en estas pacientes, sería aconsejable efectuarlos ya que permite conocer el agente etiológico en un caso en particular, y la prevalencia en general, como así también la resistencia a los antimicrobianos, sumamente útiles para establecer luego tratamientos empíricos.**

f. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico suele ser sencillo e inconfundible por la clínica.

g. Tratamiento

El tratamiento de la fase aguda se basa en el **uso de antimicrobianos**. Superado este momento puede suceder que no recidive en mucho tiempo o que si lo haga. En el primer caso consideramos el tratamiento completo. **En caso de recidivar, después de tratar nuevamente la fase aguda procedemos a la extirpación quirúrgica de la zona afectada.** Esta puede consistir en la extirpación del conducto enfermo o de todos los conductos galactóforos (operación de Urban). La decisión de cual operación elegir dependerá de la dimensión del proceso, sobre todo de la extensión de la perigalactoforitis y de si es una primera cirugía o si ha recidivado después de la cirugía inicial.

B. Galactoforitis crónica:

Puede suceder que la infección del conducto galactóforo se produzca en forma alejada del pezón. Esta infección se presenta como un **tumor duro**, de bordes irregulares, poco móvil, **sin signos de flogosis**, pero que puede, como único signo que demuestra su origen infeccioso, **drenar cierta secreción purulenta hacia el pezón.**

Como la secreción puede faltar y porque el tumor se asemeja clínica y radiológicamente a un carcinoma y la edad de aparición es similar, esta patología puede confundirse con el carcinoma. El tratamiento es siempre quirúrgico, porque es la única forma de hacer el diagnóstico diferencial con patología maligna. **Cuando sospechamos un proceso infeccioso crónico debemos elegir el estudio histológico diferido de la pieza porque los cortes por congelación se prestan a confusión.**

C. Mastitis a células plasmáticas:

Es una entidad anatomoclínica poco frecuente que aparece en mujeres postmenopausicas y cuya expresión clínica es **la presencia de un proceso flogístico agudo que abarca toda la mama, que aparece en forma abrupta y desaparece de la misma forma sin tratamiento alguno**, después de aproximadamente una semana.

La causa de este fenómeno se explica de la siguiente forma: la ectasia marcada de los conductos mamarios lleva a romperse al epitelio canalicular atrófico que los tapiza, permitiendo la extravasación del material lipídico que contienen; esto ocasiona como consecuencia de la irritación que produce el flujo de células plasmáticas. En este momento el cuadro cobra expresividad clínica, pero tiende a la curación espontánea en el preciso instante en que los plasmocitos finalizan su tarea de reabsorber el material lipídico.

D. Otras infecciones

***Tuberculosis mamaria:**

Esta forma de aparición de la tuberculosis hasta hace un tiempo poco frecuente, puede verse actualmente en mujeres con SIDA. Aparece más comúnmente en mujeres que en hombres, durante el embarazo y lactancia debido a la mayor vascularización, suele ser unilateral. En la clínica se observa por la presencia de un tumor. No es rara la presencia de adenopatía axilar homolateral. Por dichas características se desprende que el diagnóstico diferencial debe plantearse con el carcinoma mamario al igual que con la galactoforitis crónica mediante biopsia diferida. Una vez efectuado el

diagnóstico el tratamiento escapa al rol del ginecólogo.

***Candidiasis mamaria:**

La candidiasis mamaria que importa conocer en la práctica ginecológica es la candidiasis del pliegue submamario que se da fundamentalmente en mujeres obesas, diabéticas o caquéticas en reposo. La región inframamaria presenta una lesión erosionada y exudativa con bordes festoneados y una periferia delimitada por escamas y un borde circundante rojo intenso. El diagnóstico se establece mediante el examen microscópico y cultivo. El tratamiento se efectúa con preparaciones hidrosolubles de drogas antimicóticas porque los ungüentos tienen excipientes que aumentan la maceración.

IV. Bibliografía Sugerida

1. Monif, Gilles RG. Enfermedades infecciosas en Obstetricia y Ginecología. Editorial Salvat. 1985, 435-442.
2. Bland K, Copeland E. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Editorial Panamericana. 1993, 133-134.
3. Uriburu, J.V. y col. La Mama. Lopez Libreros, Tomo I. 1985, 391-432
4. Milligran D, Duff P. Puerperal mastitis en Obstetric and Gynecologic infectious Disease; Pastorek J.(Ed.). Raven Press. 1994, 445-451.
5. Edmiston CE, Walker AP, Krepel CJ, Gohr C. The nonpuerperal breast infection: aerobic and anaerobic microbial recovery from acute and chronic disease. J Infect Dis. 1990; 162 (3): 645-9
6. Haagensen, C D. Enfermedades de la Mama. Editorial Beta, Capítulo 10. 1973, 205-217.
7. O'Hara RJ, Dexter SP, Fox JN. Conservative management of infective mastitis and breast abscesses after ultrasonographic assessment. Br J Surg 1996 83 (10): 1413-14.
8. Livingstone VH, Willis CE, Berkowitz J. *Staphylococcus aureus* and sore nipples Can Fam Physician 1996; 42 : 654-9.
9. Berna JD, Garcia-Medina V, Madrigal M, Guirao J, Llerena J : Percutaneous catheter drainage of breast abscesses. Eur J Radiol 1996; 21(3) : 217-19

CAPITULO 26

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Ricardo Illia

I. Introducción

Se define como rotura prematura de membranas ovulares (RPM) a la salida de líquido amniótico por los genitales antes del inicio del trabajo de parto.

Se trata de uno de los diagnósticos más frecuentes y sus implicancias son absolutamente diferentes según este hecho ocurra a término o antes del mismo.

En el primer caso, ocurre RPM aproximadamente en el **10% de las pacientes**. Si bien existe riesgo de infección para la madre y el feto, este riesgo no es tan importante como cuando la RPM ocurre antes del término. Usualmente, entre el **70 y 80% de las pacientes de término con RPM iniciarán espontáneamente el trabajo de parto en las 24 horas subsiguientes** y en aquellas en las que no se inició espontáneamente se iniciará una inducción al parto superadas las 24 horas de espera iniciales. Algunos autores prefieren a término abreviar este período de tiempo de espera (**período de latencia**) iniciando la inducción al parto entre 12 y 24 horas luego de producida la RPM.

La RPM antes del término, ocurre globalmente en alrededor del **5%** de las embarazadas y está fuertemente asociada a nacimiento pretérmino en hasta el 30% de los casos. Además de la prematurez asociada, **la complicación más temible es la infección feto-neonatal** y en segundo término materna. La incidencia de **corioamnionitis** (infección intra-amniótica) **asociada a RPM** ha variado entre el 15 y 100% de los casos así como también **estas pacientes presentan una mayor incidencia de infección puerperal y postoperatoria.**

II. Etiología

Las membranas ovulares poseen algunas propiedades elásticas. En función del contenido de elastina, las membranas tienen la posibilidad de adaptarse a una deformación con recuperación de su estado original.

En función de exigir estas propiedades, debido a presión endógena por contracciones o por presión exógena por traumatismo o infección, las membranas se debilitan aumentando la posibilidad de su rotura. Se ha reportado que **el contenido de colágeno es menor** en pacientes con RPM que en aquellos sin RPM, de modo que una disminución en el contenido de colágeno de las membranas ovulares podría predisponer a la RPM.

Otros autores sugieren que no habría diferencia en el contenido de colágeno en las membranas de pacientes con y sin RPM. Proponen que en el caso de RPM, habría **un incremento de actividad colagenolítica**

También se ha propuesto que el surfactante presente en la cavidad amniótica proveería un efecto lubricante. En edades gestacionales tempranas, **la ausencia del surfactante en el líquido amniótico facilitaría la RPM.**

Se ha discutido acerca de que la infección es un factor etiológico importante en la RPM antes del término. Mediante cultivos de líquido amniótico se han demostrado gérmenes en un importante número de pacientes con RPM, incluyendo *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae* (SGB), *Bacteroides spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* y *Candida albicans* entre otros.

Varios estudios han analizado el rol de la infección ovular por *Chlamydia trachomatis* y su asociación con RPM. Se le ha adjudicado a esta bacteria un rol etiológico respecto al parto pretérmino y RPM. Luego de la infección, habría incremento de leucocitos con estimulación subsecuente de **fosfolipasa A2** por lisis de macrófagos, generando finalmente la activación del mecanismo de ciclooxigenasa **con aumento de prostaglandinas**. Este evento se relaciona con el aumento de la actividad uterina promoviendo RPM y parto pretérmino. Aclaremos también que en la actualidad esta secuencia de infección ovular y contracciones uterinas es un hecho relacionado con infección ovular de cualquier etiología.

En relación a estas infecciones se ha descrito la producción y liberación de **factor de necrosis tumoral e interleuquinas** por las células infectadas. El hallazgo de estos elementos en el líquido amniótico preanuncia un proceso inflamatorio en evolución. De hecho, **estas sustancias son tenidas en cuenta por algunos autores como elementos de diagnóstico precoz de la infección ovular.**

La finalización precoz del embarazo, desarrollo fetal inadecuado, sangrado, amenaza de parto pretérmino y RPM, podrían resultar de la colonización del tracto genital superior por *C. trachomatis*. Las citoquinas

liberadas podrían generar alteraciones inflamatorias en las membranas ovulares predisponiendo a la RPM. Se ha demostrado también una relación entre infección por *N. gonorrhoeae* y parto prematuro-RPM.

Diversos autores han documentado la asociación entre parto pretérmino-RPM y la infección ovular mediada por *Bacteroides spp.*, otros anaerobios gramnegativos y *Gardnerella vaginalis*. También se ha descrito claramente la asociación entre SGB y nacimiento pretérmino-RPM. En un estudio se halló una incidencia de RPM del 8.1% en la población general comparado con el 15.3% en la población colonizada. En el estudio realizado por Romero y col. el germen más frecuentemente asociado con infección ovular fue *Mycoplasma spp.* Las pacientes con RPM tuvieron una mayor frecuencia de infección por micoplasmas que las pacientes con trabajo de parto pretérmino, pero con membranas íntegras. Las pacientes con cultivos positivos para este germen, demostraron una mayor concentración de interleuquina 6 en líquido amniótico. En este estudio, las determinaciones de incremento en la concentración de **interleuquina 6** en LA, se mostraron como adecuados **predictores del resultado del cultivo de líquido amniótico** comparados con la **coloración de Gram**, leucocitos y glucosa en LA.

Bien es sabido que dado a su tamaño, los micoplasmas no pueden visualizarse mediante dicha coloración, otorgándole al procedimiento un alto valor de **falso negativo**.

Indirectamente el **pH vaginal se ha relacionado con la RPM** en aquellas pacientes con vagina no adecuadamente ácida. Esto predispone a las infecciones vaginales por los gérmenes antes mencionados con el consiguiente posible ascenso de los mismos a la cavidad ovular.

Ernest y cols. midieron el pH vaginal de 115 pacientes con riesgo de parto pretérmino. Hallaron un incremento de 3 veces de probabilidad de RPM entre pacientes con pH > 4.5 que en quienes el pH fue menor. Riedewald y cols. también observaron una elevada correlación entre incremento del pH vaginal y parto pretérmino.

Se ha mencionado una relación entre mayor incidencia de **prematurez-RPM** en pacientes con **déficit nutricionales**. Quizás el elemento más importante es el **zinc**, al que se le atribuye **propiedades antibacterianas y antivirales** en el líquido amniótico. Pareciera que el zinc combinado con otros elementos se constituye en uno de los principales mecanismos antibacterianos del líquido amniótico.

El **tabaquismo** también se asocia a mayor frecuencia de RPM. **Se ha hallado relación entre mayor probabilidad de RPM y el fumar más de 10 cigarrillos diarios**.

Harger y cols. analizaron la relación entre RPM y tabaquismo y sangrado vaginal. **Prematurez previa, tabaquismo y sangrado vaginal se asociaron significativamente a RPM**. Proponer Harger como causa del sangrado a un desprendimiento de placenta de evolución crónica, de modo que la sangre produciría irritabilidad uterina con aumento consiguiente de la presión intraamniótica, contracciones y separación placentaria. En función a la vasoconstricción arteriolar causada por la nicotina, se la propone como agente causal del sangrado.

La **incompetencia ístmico-cervical** también tiene un rol en el nacimiento pretérmino-RPM. El mecanismo sería que la dilatación cervical progresiva pone en contacto las membranas ovulares y la flora vaginal. Se produciría un ascenso de gérmenes ocasionando la infección ovular y la expulsión final del contenido uterino. Nótese **la similitud de antecedentes obstétricos de pérdidas perinatales a repetición en edades gestacionales tempranas de aquellas pacientes con tracto genital superior colonizado y los de pacientes con incompetencia ístmico cervical**. Esta similitud permite suponer que se ha ofrecido como alternativa terapéutica el cerclaje cervical a casos que en la realidad presentaban infección ovular reiterada. Y esta suposición se sustenta en que ha habido casos de pacientes que luego de un embarazo con cerclaje, han llegado a término en el siguiente sin cerclaje.

De todos modos, es interesante destacar que **el cerclaje cervical es una alternativa válida como adyuvante en el manejo de estas situaciones** dado que el cierre cervical mantiene al tapón mucoso en su lugar aislando la cavidad ovular de la flora vaginal.

III. Fisiopatología

Los gérmenes pueden acceder a la cavidad amniótica utilizando alguno de los siguientes mecanismos:

- 1) **Vía ascendente desde vagina y cérvix.**
- 2) **Diseminación hematogena a través de la placenta.**
- 3) **Diseminación retrógrada desde la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio.**
- 4) **Introducción accidental mediante procedimientos invasivos tales como amniocentesis, cordoncentesis, aspiración de vellosidades coriales.**

Hay evidencia que la vía más frecuente es la ascendente. Esta evidencia se basa en:

*La corioamnionitis histológica es más común y severa en el sitio de rotura de las membranas que en otras localizaciones.

*Las bacterias identificadas en caso de infección congénita son similares a las halladas en el tracto genital.

*En el embarazo doble, la corioamnionitis histológica es más común en el saco del primer feto y no se ha demostrado su existencia solo en el segundo saco.

Romero ha propuesto 4 estadios que conducirían a la infección intrauterina.

1.El primer estadio consiste en **un excesivo crecimiento de gérmenes facultativos o la presencia de gérmenes patológicos en la vagina y/o cervix**. La vaginosis bacteriana puede ser una de los ejemplos del estadio I.

2.Una vez que los gérmenes ganan acceso a la cavidad uterina y se localiza en la decidua, estamos en el estadio II. Aparece una **deciduitis** y luego la **corioamnionitis**.

3.La infección puede invadir vasos fetales (**coriovasculitis**) o acceder a la cavidad amniótica (**amnionitis**) determinando el estadio III.

4.Una vez en la cavidad amniótica, los gérmenes pueden **acceder al feto** (estadio IV).

La aspiración del líquido infectado por el feto puede conducir a **neumonía congénita** y eventual diseminación produciendo **bacteriemia y sepsis**.

Los mecanismos responsables de la RPM pueden estar asociados en la infección ascendente. Una infección localizada en la unión coriodesidual puede conducir a la RPM y también puede resultar de un estadio III.

Los gérmenes más comúnmente hallados en el estudio de Romero en pacientes con trabajo de parto pretérmino y membranas íntegras fueron *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium* y *Mycoplasma hominis*. Las dificultades en cuanto a definir el rol de *C. trachomatis* en la etiología de la invasión microbiana e infección intrauterina, **pueden deberse a que este microorganismo sólo se recupera en cultivos en líneas celulares y nunca en los medios de cultivo tradicionales**. Asimismo, las pacientes con cultivo de LA positivo en general no se presentaron con evidencia clínica de infección, pero desarrollaron mayor incidencia de corioamnionitis. También fueron refractarias a la tocolisis y presentaron RPM con mayor frecuencia que las pacientes con cultivo negativo.

En pacientes con RPM, se halló cultivo positivo en el 27.9%, cifra que subestima la verdadera prevalencia de la infección intraamniótica. Datos recientes revelan que **pacientes con RPM y líquido amniótico severamente reducido tienen mayor incidencia de infección intraamniótica**. Como en estos casos es dificultoso obtener material por amniocentesis, este sesgo subestima la prevalencia de infección ovular.

La biosíntesis de prostaglandinas puede ser estimulada por factores bacterianos o del huésped en respuesta a la presencia de gérmenes. La explicación más aceptada para el inicio del trabajo de parto en presencia de infección es que **productos bacterianos estimulan la síntesis de prostaglandinas**. Varios investigadores han demostrado que los productos bacterianos son una fuente de fosfolipasa A2 y C y puede estimular producción de prostaglandinas.

Se ha demostrado que el 28 a 33% de pacientes con RPM tienen infección intraamniótica sin trabajo de parto, **por lo tanto la sólo presencia de gérmenes en la cavidad amniótica no es suficiente para desencadenarlo**.

Romero propone un modelo en el cual la iniciación del parto en presencia de infección es controlado por el huésped. Infecciones maternas sistémicas como **pielonefritis** o infecciones localizadas como **deciduitis** pueden gatillar el parto **vía el sistema monocitos macrófagos**. De acuerdo a esto, el parto pretérmino puede considerarse un evento que ocurre cuando el medio ambiente uterino o materno es hostil para el bienestar fetal.

Las citoquinas pueden participar en la RPM. La fisiopatología de la RPM podría ser similar a la del parto pretérmino. **La infección bacteriana puede inducir la liberación de proteasas desde macrófagos u otras células, las que degradan las membranas y producen su rotura**. La razón por la que algunas pacientes con infecciones intrauterinas finalizan en parto pretérmino y otras en RPM debe aclararse. Romero considera estos hechos como diferentes expresiones del mismo problema: **activación del sistema de macrófagos del huésped**.

La infección parece importante, pero no el único eslabón de esta cadena de eventos

IV. Clínica

Cuando la RPM es claramente manifiesta, la paciente refiere explícitamente la salida de líquido por genitales que se constata al colocar un espéculo y observar líquido amniótico en fondo de saco vaginal.

Hay situaciones en cambio algo confusas, donde la paciente refiere que le impresiona que pierde líquido

pero el signo no es ostensible.

En ese caso, la **colocación del espéculo y la movilización del contenido uterino** mientras se observa la vagina puede provocar la salida de líquido por el cérvix aclarando el diagnóstico.

La embarazada puede o no presentar contracciones uterinas y en ausencia de infección no hay más datos que la referencia constatada de pérdidas de líquido por los genitales.

En cambio, **si la RPM se asocia a infección ovular, el signo más importante es la presencia de contracciones uterinas que no ceden a la tocolisis**. Se ha mencionado también hipertermia materna, taquicardia materna y fetal, leucocitosis (> o igual a 15000 leucocitos por ml., con desviación izquierda de la fórmula) líquido purulento, etc.

Ninguno de estos elementos (excepto líquido purulento) posee la sensibilidad diagnóstica que le cabe a la presencia de contracciones uterinas que no ceden a la uteroinhibición como indicio de probable infección ovular. Además, como ya se ha mencionado, la incidencia de infección es mayor en los casos de RPM con oligoamnios severo constatado ecográficamente.

En aquellos casos en los que la signosintomatología es dudosa, la referencia clara de la madre de pérdida de líquido por genitales asociado a la observación ultrasonográfica de disminución de la cantidad de líquido amniótico debe ser tenida en cuenta como sugestiva de RPM.

V. Diagnóstico

Enumeraremos a manera de resumen los elementos que orientan o afirman el diagnóstico:

- a **Observación de LA en fondo de saco vaginal mediante especuloscopia.**
- b **Si no es claro que el material observado sea LA, tomar una muestra para objetivar la cristalización en hojas de helecho.**
- c **Si el material observado contiene sangre, lavar la vagina con Dextrosa 5% (el Cl Na también cristaliza) y luego intentar la cristalización.**
- d **Utilizar papel de nitrazina para verificar el cambio de coloración al ponerse en contacto con el contenido vaginal (si hay LA en vagina, su pH deja de ser ácido produciendo el cambio de coloración).**
- e **Evaluar el volumen de LA por ecografía. Su disminución asociada a los métodos descritos en c y d, sugiere fuertemente el diagnóstico.**

La confirmación de los puntos A y/o B, afirman el diagnóstico.

VI. Diagnóstico diferencial

Hay pocas situaciones que pueden confundir el diagnóstico, pero las hay. La paciente puede referir que siente la eliminación de escaso material acuoso por vagina. La especuloscopia no demuestra presencia de LA en vagina y la cristalización es negativa. Si además el volumen de LA estimado por ecografía no se ha alterado, lo más probable es que se trate de **secreción vaginal** que conviene evaluar y tratar, pero no se trata de RPM. No obstante, la observación estrecha de cada caso permitirá rectificar o ratificar la impresión diagnóstica.

En segunda instancia, a veces por algún movimiento o reacomodación fetal, es **comprimida la vejiga**, la que si se encuentra plena de orina, puede tener un **vaciado parcial** referido por la paciente como la brusca eliminación de líquido por genitales. El cese de toda pérdida superado el episodio abona en favor de pérdida de orina y no de LA. Cuando se ha producido RPM, la paciente continúa perdiendo líquido ininterrumpidamente.

VII. Tratamiento

Para el enfoque del tratamiento y seguimiento de los casos de RPM, a continuación expondremos la norma de seguimiento para la RPM en distintas edades gestacionales vigente en el Servicio de Obstetricia del Hospital Alemán de Buenos Aires.

a. Embarazo de menos de 20 semanas.

Embarazo extramembranoso. Las posibilidades para el feto son mínimas. Se indica cobertura antibiótica materna con ampicilina-sulbactam 750 mg cada 12 horas durante 10 días y azitromicina 500 mg día durante 72 horas. Estos cursos de antibióticos podrán reiterarse de considerarse necesario.

Si la paciente inicia espontáneamente la expulsión, no se administrarán drogas uteroinhibidoras.

b. Embarazo de 20 a 26 semanas

Cuanto mayor es la edad gestacional dentro de este segmento, mayor es la probabilidad de sobrevida fetal. Se procede a cultivar material endocervical, vaginal y anal orientado a detección de aerobios y anaerobios,

especialmente: *Mycoplasma-Ureaplasma-Chlamydia*, SGB y Vaginosis bacteriana.

Luego se inicia la administración de ampicilina-sulbactam 750 mg cada 12 horas durante 10 días y azitromicina 500 mg día 72 horas.

Finalizado este curso, si el primer cultivo resultó positivo para SGB, se recultiva para evaluar la situación. Si el primer cultivo o este último es negativo para esta bacteria, no se reitera el curso de ampicilina-sulbactam. Las series de azitromicina, se repiten durante 72 horas cada 7 días.

A partir de las 24 semanas de edad gestacional, se inicia la inducción a la maduración pulmonar fetal con betametasona, 24 mg en 48 horas en dos aplicaciones de 12 mg cada una (6 mg acetato y 6 mg fosfato) y luego un refuerzo semanal. Independientemente del momento de la dosis de ataque o refuerzo, si la paciente inicia el trabajo de parto, o antes de la inducción en embarazos de menos de 34 semanas, se indica una nueva dosis de betametasona y 400 mg de TRH endovenoso en Dextrosa al 5 % a 20 gotas por minuto.

Si comienza con dinámica espontánea antes de las 24 semanas, se deja evolucionar espontáneamente. Luego de las 24 semanas, se intentará la tocolisis con beta miméticos endovenosos durante 12 horas e indometacina (vía oral cada 12 horas o vía anal cada 24 horas) durante 72 horas.

c. Embarazo de 27 a 34 semanas

Se seguirá el mismo esquema antibiótico y el mismo procedimiento según los cultivos que en el caso anterior. También se utilizará similares esquemas para la inducción de la maduración pulmonar fetal.

Si se instala dinámica uterina espontánea, se implementa igual sistemática tocolítica, agregando beta mimético oral de sostén.

d. Embarazo de más de 34 semanas

Si el caso proviene con RPM de edades gestacionales menores, a las 34 semanas se suspenden los tocolíticos, los corticoides y se mantiene el esquema antibiótico adoptado. Luego de 72 horas de cumplidas las 34 semanas, se indica la inducción al parto. Si la paciente ingresa con RPM y edad gestacional entre 34 y 36 semanas, se realizan los cultivos, se inicia la antibióticoterapia y a las 48 horas de la RPM se indica inducción al parto.

Si ingresa con RPM a edad gestacional entre 36 y 37,6 semanas, se inicia antibióticoterapia e **inducción** al parto a las **24 horas de la RPM.**

Si ingresa con RPM y edad gestacional igual o mayor que 38 semanas, la **inducción** se indica entre las **12 y 24 horas desde la RPM.**

Seguimiento en general

*Control en forma diaria (3 veces al día) la **temperatura axilar** materna.

*Solicitar **recuento de blancos cada 48 a 72 horas. Deberá tenerse en cuenta el incremento en el número de G.B. que se producirá luego de la administración de corticoides.**

Si este es el caso y la paciente se encuentra afebril, en ausencia de dinámica uterina se efectúa una curva de evolución de G.B. en frecuencia diaria. En ausencia de infección ovular, se observará un descenso del recuento en 48 a 72 horas. Si este descenso no se produce, se considerará como probable la infección ovular, se procederá a discutir en el ámbito del equipo perinatal la decisión a adoptar.

* **Proscripción de tactos vaginales.**

* Indicar reposo absoluto.

***Evaluación ecográfica semanal del volumen de líquido amniótico** y luego de la semana 26 simultáneamente se evaluarán movimientos respiratorios fetales (Técnica de Manning).

*A partir de la semana 30, se agrega el **monitoreo fetal anteparto semanal.**

*Si la paciente presenta cultivo positivo para SGB, recién nacido anterior con internación en UTI por sepsis debida a este germen o la embarazada presenta hipertermia intraparto, se iniciará **ampicilina endovenosa al comenzar el trabajo de parto en dosis inicial de 2 gramos y luego 1 a 2 gramos cada 4 a 6 horas hasta el nacimiento.**

Para mayor información en relación a este tema remitirse al capítulo de infecciones perinatales.

VIII. Complicaciones

Como se ha mencionado en otras partes de este capítulo, **la principal complicación asociada a la RPM es la infección perinatal.** Sin embargo, hay otras complicaciones también de importancia que comenzaremos a analizar. (En cuanto a las complicaciones maternas remitirse al capítulo sobre infecciones puerperales).

***Prematurez**

Hay una fuerte asociación entre RPM y nacimiento pretérmino. Según el estudio de Verber, la incidencia de RPM fue de 3% luego de las 32 semanas, 28% entre 28 y 31 semanas y 31% antes de las 28 semanas

de edad gestacional. Otros autores han hallado asociaciones similares.

El grado de prematuridad del recién nacido no sólo se asocia a mayor mortalidad neonatal a menor edad gestacional, si no que debe considerarse la morbilidad asociada a la prematuridad extrema. Según Hack y cols., se consideró morbilidad neonatal seria a los casos con por lo menos uno de los siguientes factores: enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante o una hemorragia intraventricular de Grado III o IV. La incidencia de morbilidad en sobrevivientes en función del peso al nacer fue 55% en RN de menos de 751 gramos, 39% en RN de entre 751 y 1000 gramos, 26% de 1.001 a 1.250 gramos y 14% entre 1.251 y 1.500 gramos.

***Hipoplasia pulmonar y deformaciones fetales**

Estas son complicaciones asociadas al oligoamnios prolongado. Según el estudio realizado por Thibeault y cols. en las pacientes con oligoamnios severo y deformidades posicionales, 20 de 21 casos tuvieron hipoplasia pulmonar con una frecuencia de mortalidad del 86%. En total, la mortalidad en el grupo sin deformidades posicionales resultó mucho menor (24%).

Finalmente, también estas pacientes se encuentran en riesgo de presentar accidentalmente prolapso de cordón (más frecuente si la presentación es pelviana o el feto se halla en situación transversa), mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta (especialmente en los casos donde la pérdida de líquido es sanguinolento) y alteraciones severas del crecimiento fetal .

IX. Prevención

Las medidas tendientes a disminuir la incidencia de RPM antes del término está directamente relacionadas con aquellas tendientes a aminorar la prematuridad relacionada con factores infecciosos.

En líneas generales es de importancia fundamental **el tratamiento adecuado de la Vaginosis bacteriana en la paciente ginecológica que puede embarazarse.**

La vaginosis bacteriana puede tratarse durante la gestación con imidazólicos vaginales y macrólidos por vía sistémica.

Para ampliar este tema ver el capítulo de vaginosis bacteriana

No tomar esta conducta, significa dejar a la paciente en riesgo de adquirir alguna de las complicaciones tratadas en este capítulo.

En el momento actual de la obstetricia y perinatología, buena parte de las complicaciones asociadas a la prematuridad, con membranas íntegras o rotas, se asocian con factores infecciosos y con un grupo determinado de gérmenes. **No existe hasta el momento ningún estudio que haya documentado un efecto perjudicial generado por la antibioticoterapia con macrólidos.** En opinión del autor, no hay datos que justifiquen privar de los potenciales efectos benéficos de este tratamiento a pacientes embarazadas en alto riesgo de infección por *Mycoplasma*, *Ureaplasma* o *Chlamydia*.

Para el caso puntual de SGB, deben seguirse los lineamientos de cultivo y tratamiento fijados en la normativa de seguimiento en la intención de prevenir la transmisión vertical de esta infección.

X. Bibliografía Sugerida

- 1- Illia R. Norma para la asistencia de la rotura prematura de membranas ovulares. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. 1995. Hospital Alemán. Servicio de Obstetricia 1996.
- 2- Guinn D, Goldemberg R, Hauth J et al. Risk factors for the development of preterm premature rupture of the membranes after arrest of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1310-5.
- 3- Egarter C, Leitich H, Karas H et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: A metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 589-97.
- 4- Romero R, Quintero R, Oyarzun E et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 661-66.
- 5- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 553-84.
- 6- Grandi C, Fuksman R, García H y cols. Relación anatomoclínica entre infección ovular y parto prematuro. Rev. del Hospital Materno Infantil R. Sardá. Vol XII N° 1. 1993: 13-16.
- 7- Lavery J, Miller C. Deformation and creep in the human chorioamniotic sac. Am J Obstet Gynecol 1979; 134: 366.
- 8- Topozada M, Sallam N, Gaafar A, et al. Rol of repeated stretching in the mechanism of timely rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1970; 108; 243.
- 9- Skinner S, Campos G, Higgins G. Collagen content of human amniotic membranes: Effect of gestational length and premature rupture. Obstet Gynecol 1981; 57: 487.
- 10- Hills B, Cotton D. Premature rupture of membranes and surface emergency: Possible role of surfactant. Am J Obstet Gynecol 1984; 149; 896.
- 11- Schoonmaker J, Lawellin D, Lunt B, et al. Bacteria and inflammatory cells reduce chorioamniotic membrane integrity and tensile strength. Obstet Gynecol 18989; 74: 590.
- 12- Mc Gregor J, Schoonmaker J, Hunt D. Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening. Obstet

Gynecol 1990; 76: 124.

13- Gauthier D, Meyer W. Comparison of Gram stain, leukocyte esterase activity and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1092-5.

14- Romero R, Yoon B, Mazor M et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin 6 and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 839-51.

15- Sweet R, Lauders D, Walder C, et al. *Chlamydia trachomatis* infection and pregnancy outcome. Am j Obstet Gynecol 1987; 156: 824.

16- Mc Gregor J, French J. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 164 (suppl): 6.

17- Elliol B, Brumham R, Laga M, et al. Maternal gonococcal infection as a preventable risk factor for low birth weight Infect Dis 1990; 161: 531.

18- Minkoff H, Grunebaum A, Schwarz R, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture the membranes: A prospective study of the vaginal flora in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984; 150; 965.

19- Gravett M, Nelson P, De Routen T, et al. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. JAMA 1986; 256: 1899.

20- Ernest J, Meis P, Moore M, et al. Vaginal pH: a marker of preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1989; 74: 734.

21- Riedewald S, Krentzman I, Heinde T, et al. Vaginal and cervical pH in normal pregnancy and pregnancy complicated labor. J Perinal Med 1990; 18: 181.

22- Sikorski R, Juskieowicz T, Paszkowski T. Zinc status in women with premature rupture of membranes at term. Obstet Gynecol 1990; 76: 675.

23- Haaley C, Main D, Gabb S. Risk factors for preterm rupture premature of the fetal membranes. Am J Perinal 1990; 7: 374.

24- Harger J, Hsing A, Tunola R, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes. A multicenter case-control study. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 130.

25- Romero R. Mator M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 553-584.

26- Romero R, Gomez R, Baumann y cols. The role of the infection and cytokines in preterm parturition. Basic mechanisms controlling term and preterm birth.

27- Verber I, Pearce J, New L et al. Prolonged rupture of the fetal membranes and neonatal outcome. J Perinat Med 1989; 17: 469.

28- Hoekstra R, Jackson J, Myers et al. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. Pediatrics 1991; 88: 10.

29- Hack M, Horbar J, Mallor M et al Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. Pediatrics 1991; 87: 587.

30- Thibeault D, Beatty E, Hall R et al. Neonatal pulmonar, hypoplasia with premature rupture of the fetal membranes and oligohydramnios. J Pediatr 1985; 107: 273.

31- Illia R, De Diego A, Dinerstein A. Análisis de parámetros bioquímicos y clínicos para el diagnóstico de infección ovular en la rotura prolongada de membranas ovulares. Toko Gin Pract 1994; 53: 98-101.



SEGANTINI, La diosa del amor

CAPITULO 27

ABORTO INFECTADO Y ABORTO SEPTICO

Juan Osvaldo Mormandi.

I. Introducción

Aborto es la interrupción del embarazo antes de la viabilidad del embrión. Puede ser **espontáneo** (lo que sucede en el 5 a 10% de los embarazos) o **provocado**, cuya incidencia es imposible de afirmar con precisión en países donde el aborto provocado es ilegal (en Argentina, país que cuenta con 35 millones de habitantes, se estima una cifra que supera los 300.000 abortos provocados clandestinamente por año.⁽¹⁾

Para el tema que nos toca desarrollar, cobra especial relevancia el aborto provocado ilegalmente, ya que la casi totalidad de las infecciones que complican a un aborto son producto de intervenciones clandestinas.

En efecto, en el aborto espontáneo, la única complicación orgánica que cabe esperar es la hemorragia, siendo la infección excepcional. En el aborto provocado, las complicaciones posibles son la hemorragia y la infección. Esta última no es la complicación mas frecuente pero sí la mas grave, ya que puede conducir a la muerte materna.⁽²⁻³⁾

El aborto provocado "legalmente", excepcionalmente es complicado por una infección, ya que, como cualquier práctica quirúrgica, es realizado por especialistas y en ambientes quirúrgicos adecuados. Se ha relatado un 5 % de infecciones por *Chlamydia* y EPI postaborto debida a gérmenes de la vaginosis bacteriana⁽⁴⁻⁵⁾

El aborto ilegal, por tal condición es realizado habitualmente en clínicas clandestinas, en consultorios o casas particulares, por médicos frecuentemente no idóneos, por paramédicos y a veces por las mismas mujeres embarazadas. La precariedad es mayor cuanto mas bajo es el nivel socioeconómico de la mujer que se somete a un aborto clandestino. Ello explica que la causa mas frecuente de internación en los servicios de ginecología y obstetricia de gran parte de los hospitales públicos sea el aborto complicado por hemorragia e infección.⁽⁶⁾

II. Definiciones. Clasificación

Aborto infectado: es aquel que ha sido complicado por una infección. Esta infección puede estar limitada al contenido uterino (restos ovulares, placentarios, decidua) o haber pasado los límites de la cavidad uterina (miometrio, parametrios, anexos, peritoneo, sistema venoso u órganos alejados).

Para no englobar todas estas situaciones bajo el rótulo común de **aborto infectado**, se han propuesto diversas clasificaciones para diferenciar la gravedad clínica de la infección que complica al aborto. Así se habla de "**aborto febril**" con temperatura menor de 38°C y "**aborto séptico**" con temperatura mayor de 38°C, lo que consideramos un disparate fisiopatológico, ya que la magnitud de la hipertermia no necesariamente es paralela a la gravedad. También se ha dividido el aborto infectado en grados, correspondiendo a mayor grado mayor gravedad.

En general, las clasificaciones en grados otorgan al **Grado I** la localización de la infección en el útero y su contenido, al **Grado II** corresponde infección de anexos y parametrios, al **Grado III** infección del peritoneo pelviano y/o abdominal, y al Grado IV la infección venosa profunda y/o de órganos distantes.

Estas clasificaciones tienen una lógica anatómica y quizá anatómoclínica indiscutibles y su aplicación puede ser clarificadora en el sentido de ubicar a terceros en el momento por el que atraviesa la enfermedad.⁽²⁻⁷⁾

Sin embargo, es necesario resaltar que el **hito que marca la diferencia entre una infección fácilmente controlable y otra potencialmente grave y aún mortal** (cuando de aborto infectado se trata), es la **propagación de la misma fuera de los límites de la cavidad uterina.**

En tal sentido, hemos preferido dividir al aborto infectado en **aborto infectado simple** (cuando la infección se halla localizada dentro de la cavidad uterina) y **aborto infectado grave o aborto séptico** (cuando la infección ha pasado los límites de la cavidad uterina, sea cual fuere su localización), resumiendo:

Aborto infectado: a. Aborto infectado simple. b. Aborto infectado grave o aborto séptico.

a. Aborto infectado simple.

Aquí se ha infectado el **contenido uterino** (embrión, placenta, membranas, decidua), es decir que la infección no ha avanzado mas allá de la puerta de entrada (**foco primario**).

En esta etapa, la paciente no tiene otra manifestación clínica que el cuadro de aborto y un síndrome febril

de diversa magnitud.

Si no se procede a un tratamiento precoz y adecuado (antimicrobianos y evacuación del contenido uterino), la infección puede propagarse, siguiendo las vías clásicas de propagación de las infecciones del aparato reproductor femenino: canalicular, linfática y/o hemática.(Cuadro 1)

Cuadro 1. Vías de propagación de la infección del contenido uterino.

Canalicular:	endometritis→ salpingitis→ pelviperitonitis→ peritonitis difusa.
Linfática:	miometritis→ parametritis→ flemones y abscesos del ligamento ancho → abscesos tuboováricos.
Hemática:	tromboflebitis pelvianas → embolias sépticas.

b. Aborto infectado grave o aborto séptico.

Es el aborto infectado en el cual la infección ha pasado los límites de la cavidad uterina, asumiendo caracteres de gravedad clínica relacionados con la propagación canalicular, linfática y/o hemática.

Esta definición equipara en gravedad real o potencial a infecciones grávidopuerperales aparentemente localizadas (como la miometritis, parametritis o salpingitis) y a las claramente propagadas (como la peritonitis y las tromboflebitis) ya que, una vez traspuestos los límites de la cavidad uterina, la posibilidad de bacteriemia y diseminación a distancia de la infección es inminente.

Etiología.

Los microorganismos que penetran en la cavidad uterina para infectar su contenido, pueden provenir de la flora vaginal (endógenos), de los elementos utilizados para provocar el aborto (exógenos) o de ambas fuentes. Si como consecuencia de las maniobras instrumentales se produjo la perforación de un asa intestinal, a lo anterior se sumarán los microorganismos del contenido intestinal.

Tales motivos hacen que la infección deba considerarse multimicrobiana. Por lo tanto, para decidir el tratamiento empírico inicial, habrá que pensar en agentes etiológicos variados y utilizar esquemas terapéuticos aptos para enfrentar a todo el espectro microbiano, es decir, a gérmenes aerobios y anaerobios, gram positivos y gram negativos.

Los eventuales informes del laboratorio microbiológico posteriormente confirmarán cuáles fueron los principales gérmenes responsables de la infección. Ello, sumado a la respuesta clínica al tratamiento, permitirá inferir si la terapéutica empírica inicial fue la adecuada o debe ser modificada por falta de cobertura o resistencia.⁽⁶⁻⁸⁻⁹⁾

III. Cuadro clínico del aborto infectado

Aborto infectado simple.

En el aborto infectado simple, el cuadro clínico corresponde al de **cualquier estadio evolutivo del aborto (en curso, inminente, incompleto o completo), al que se le suma un síndrome febril** no relacionado con infecciones claramente independientes del embarazo (infección urinaria, vías aéreas superiores, etc.).

Es decir que, para hablar de aborto infectado simple, debe descartarse previamente la presencia de signos de propagación de la infección fuera de la cavidad uterina. Así, no habrán signos de propagación al miometrio (dolor hipogástrico constante), ni a los parametrios (dolor parauterino y movilización cervical dolorosa), ni a los anexos (empastamientos, tumores y dolor parauterino), ni al peritoneo (signos de irritación peritoneal), etc.

b. Aborto infectado grave o aborto séptico.

Lo habíamos definido como aquél en que la infección pasó los límites de la cavidad uterina, utilizando cualquiera de las vías de propagación de las infecciones (canalicular, linfática o hemática).

La clínica se ocupará de encontrar **signos de localización de la infección propagada (focos secundarios) y signos o indicadores de la gravedad de la enfermedad.**

• Síndrome febril.

Su importancia es fundamental, pero **no para indicar gravedad, sino para denunciar la presencia de infección.** Es decir que el hallazgo de fiebre, nos alertará sobre la existencia de infección, primariamente o a pesar del tratamiento (focos persistentes y/o secundarios).

El síndrome febril debe ser buscado entonces constantemente, pero no para deducir gravedad clínica

según su magnitud. Sean cuales fueren los valores ellos no indicarán nada más (ni nada menos), que la existencia de infección.

- **Indicadores clínicos de localización de la infección propagada.**

- * *Signos y síntomas abdominopelvianos.*

Características del útero y anexos: El exámen ginecológico (especuloscopia y tacto vaginal uni y bimanual), permitirá apreciar alteraciones de la forma, el tamaño, la consistencia, permeabilidad del canal cervical, presencia de restos ovulares, sangre, pus, etc. y el estado de los anexos, parametrios, fondos de saco, etc.

Dolor: espontáneo o provocado, localizado o difuso, en hipogastrio, fosas ilíacas, regiones anexas, etc., indica propagación de la infección al tejido celular pelviano, anexos, pared uterina, asas intestinales, etc.

Reacción peritoneal (defensa, rebote, contractura): denota que hay compromiso del peritoneo pelviano, peritonitis difusa, abscesos pélvicos, entre asas, perforaciones de vísceras huecas, etc.

Tumores o masas palpables: pueden corresponder a colecciones supuradas o flemones (piosálpinx, abscesos tuboováricos, abscesos del fondo de saco de Douglas, flemones y abscesos del ligamento ancho, etc.).

- * *Signos y síntomas respiratorios.*

El aparato respiratorio tiene respuestas que pueden ser rápidamente objetivables, tanto ante problemas generales como ante problemas locales o de vecindad.

Así puede detectarse **taquipnea o bradipnea** como una manifestación del síndrome febril y/o de trastornos metabólicos.

Dolor torácico, matidez y opacidades radiológicas, pueden indicar la presencia de tromboembolismo pulmonar, neumonía, derrame pleural, abscesos subfrénicos, etc.

- * *Diagnóstico por imágenes.*

Ecografía. El carácter no invasivo del ultrasonido, convierte a la ecografía en un valioso complemento de la clínica, al agregar datos sobre el presunto contenido uterino, el tamaño y características del útero (sobre todo cuando el exámen clínico despierta defensa) y la presencia o ausencia de colecciones líquidas extrauterinas. La normalidad ecográfica no necesariamente indica ausencia de infección, pero tanto la falta de imágenes patológicas, como la presencia de las mismas, pueden ser de gran utilidad no solo para el diagnóstico inicial, sino también para el control evolutivo de la misma, si la enfermedad se prolonga.

Radiografías. *La exploración radiológica del abdomen,* que debe realizarse con la paciente en posición de pie y acostada, sigue teniendo amplia vigencia no solo por su sencillez y bajo costo, sino por tratarse de otro método no invasivo, que puede detectar la presencia en la cavidad abdominopelviana, de imágenes líquidas, gaseosas, hidroaéreas, e incluso cuerpos extraños, sugiriendo el diagnóstico de íleo, peritonitis, perforación de víscera hueca, etc.

El complemento con *la radiología del tórax* es indispensable para descartar las patologías pulmonares que pueden complicar al aborto séptico (tromboembolismo pulmonar séptico, neumonía, empiema, etc).

*La tomografía computada (TAC), y la resonancia magnética nuclear (RMN) pueden ser útiles en situaciones especiales en que la clínica y la imagenología convencional no son suficientes para aclarar el cuadro. Una de estas situaciones es la tromboflebitis de las venas ováricas y de la vena cava inferior que pueden ser diagnosticadas por TAC y RMN, además de las clásicas indicaciones para colecciones y tumores abdominopelvianos intra y/o retroperitoneales*¹⁰⁻¹¹⁾

La flebografía radioisotópica, si está al alcance de nuestras posibilidades, puede aclarar el diagnóstico, cuando se sospecha la existencia de una tromboflebitis pelviana.

- **Indicadores de gravedad clínica de la enfermedad.**

Estos indicadores, de índole más general, sumados a los descritos anteriormente, permiten deducir la gravedad de la sepsis, los órganos afectados y la magnitud de la afección. Orientan además, la conducta terapéutica inicial y sus eventuales correcciones en el tiempo.

Hemorragia externa e interna: debe valorarse la magnitud de la hemorragia genital y la posible presencia de hemorragia digestiva por stress y de hemorragia interna por perforación o rotura de víscera hueca.

Alteraciones cutáneomucosas.

La inspección y la palpación permitirán verificar el **estado de la piel** (fría, caliente, seca, húmeda, pálida, rojiza, cianótica, amarilla, petequias, equimosis, hematomas, edemas localizados o generalizados) **y de las mucosas conjuntival y oral,** que pueden estar congestivas, pálidas, ictéricas, deshidratadas, etc.

De estas simples observaciones, se pueden inferir diagnósticos tan diversos como shock endotóxico o exotóxico, hipovolemia, vasoconstricción periférica, hemólisis intravascular, coagulopatías, embolias sépticas, tromboflebitis pelviana, abscesos glúteos, flebitis en venopunturas, etc.

Alteraciones hemodinámicas.

En la gran mayoría de los casos, las alteraciones hemodinámicas que se pueden detectar en pacientes con aborto séptico, son manifestaciones de estado de **hipovolemia**. Puede llegarse fácilmente a la hipovolemia por *pérdida de sangre* (hemorragias externas y/o internas), *pérdida* y "*secuestro*" de líquidos con mayor o menor contenido proteico y salino (peritonitis, colecciones supuradas, íleo, etc), vómitos, diarreas, transpiración y también por *insuficiente aporte de líquidos* ya sea por vía oral o parenteral.

La hipovolemia desencadenará mecanismos compensatorios para preservar la circulación en órganos nobles (taquicardia, vasoconstricción periférica), que son fácilmente detectables, en tanto se los busque (relleno venoso, relleno capilar, alteraciones del pulso y del ritmo cardíaco, alteraciones de la tensión arterial.)

En situaciones especiales, puede haber un *excesivo aporte de líquidos* por vía parenteral (iatrogenia), o una *incapacidad del corazón para manejar la volemia*. En la práctica, ambas situaciones configuran un estado de **hipervolemia**, que puede ser evaluado y corregido mediante el auxilio de la medición de la presión venosa central (PVC).

Alteraciones de la diuresis horaria (función renal)

En el aborto séptico, como en toda sepsis grave, es necesario registrar el *volúmen* de orina emitida y el *aspecto* de la misma. Así, podrán detectarse oliguria, anuria, poliuria, hematuria, hemoglobinuria, coluria, etc. Estas alteraciones permitirán deducir a su vez, la presencia de alteraciones hemodinámicas (hipovolemia, hipervolemia, vasoconstricción periférica, etc), parenquimatosas (hígado y riñón de sepsis) y de la crisis sanguínea (coagulopatías, hemólisis, etc).

La insuficiencia renal aguda (IRA) como complicación del aborto infectado ha disminuído en los últimos años, pero continua siendo elevada. El 25 a 75% de los casos de IRA que ingresan a centros especializados, son complicaciones del aborto infectado.

Entre las causas de la IRA figuran la hipoperfusión renal por hipovolemia, los agentes nefrotóxicos endógenos (productos derivados de la hemólisis intravascular) y agentes nefrotóxicos exógenos que se pueden agregar, muchas veces usados en la terapia antimicrobiana inicial (aminoglucósidos, etc).⁽¹²⁾

Alteraciones psíquicas.

El padecimiento de un aborto y las circunstancias que llevaron a su complicación infecciosa tienen, por sí solas, suficiente entidad como para justificar **manifestaciones psicoafectivas** (ansiedad, angustia, depresión, etc).

Sin embargo, situaciones clínicas como la deshidratación y la hipovolemia, debidas a hemorragias, sepsis, transpiración profusa, vómitos, falta de ingestión de líquidos, etc., provocarán reacciones hemodinámicas compensatorias, entre ellas la vasoconstricción, que afectará primero a los tegumentos y luego a los riñones y al SNC. Al disminuir la perfusión del Sistema Nervioso Central (SNC), pueden manifestarse como indiferencia en una primera etapa, excitación después y por último depresión y coma.

No deben minimizarse estas manifestaciones clínicas con interpretaciones psicológicas "ligeras" (histeria, neurosis, etc.), sobre todo en el período de indiferencia y excitación, pues pueden ser una señal todavía oportuna para intentar corregir un medio interno en progresivo deterioro.

IV. Metodología diagnóstica

La rápida progresión de la infección y la tendencia a afectar múltiples órganos y sistemas, determina que deba seguirse una **metodología diagnóstica sistemática y dinámica**, reiterada con una periodicidad adecuada a la gravedad del cuadro (si es posible, horaria) y sustentada en el siguiente trípode:

Cuadro 2. Metodología diagnóstica

1. Estudio del foco séptico.
2. Estudio de la diseminación hemática.
3. Estudio del compromiso sistémico.

El foco séptico primario se localiza en la cavidad uterina. Los restos ovulares, placentarios y/o deciduales infectados por vía exógena (la más frecuente), endógena o por ambas vías, se estudiará *clínicamente* (exámen ginecológico), *por imágenes* (fundamentalmente ecográficas), *histopatológicamente* (una vez extraído los restos intrauterinos), y *microbiológicamente* (mediante el cultivo de muestras del contenido uterino).

La diseminación hemática es de fácil acceso para los **gérmenes** que infectan el contenido uterino, debido a la enorme irrigación del útero gestante. Se estudiará mediante *hemocultivos*, que permitirán, al

correlacionar sus resultados con el resto del cuadro clínico, confirmar o descartar el diagnóstico de bacteriemia o septicemia.

Recordemos que puede no haber bacteriemia, pero si una toxemia; ya sea endotoxemia producida por bacterias gram-negativas o una exotoxemia, producida particularmente por *Clostridium perfringens* y otras especies anaerobias a partir del foco séptico primario.

El compromiso sistémico, se evaluará dinámicamente, en forma horaria o con la periodicidad que la gravedad del cuadro determine, analizando sistemáticamente todos los indicadores clínicos mencionados anteriormente, a fin de tener una idea siempre actualizada del estado de los distintos sistemas y órganos (fiebre, signos abdominopelvianos, respiratorios, hemodinámicos, urinarios, hepáticos, hematológicos, cutáneomucosos, SNC, etc.)⁽⁶⁻⁹⁻¹²⁻¹⁴⁻¹⁷⁾

V. Metodología terapéutica

La metodología terapéutica transcurre en forma paralela a la metodología diagnóstica, con la que se influye recíprocamente. Es sistemática y es dinámica, debiendo actualizarse de acuerdo a los cambios que genere.

Puede ser resumida en el siguiente cuadro:

Cuadro 3. Metodología terapéutica

• Tratamiento del foco séptico primario.	Evacuación del contenido uterino. (raspado, aspiración-succión, etc.)
• Tratamiento de la diseminación hemática.	Antibioticoterapia parenteral. (para infección multimicrobiana)
• Tratamiento del compromiso sistémico.	Individualizado y dinámico. (<u>Restitución de la volemia. Alimentación oral o parenteral. Diálisis precoz en oligúricas</u>)
• Tratamiento de focos persistentes.	Reevacuación del contenido uterino Exploración quirúrgica. Evacuación de colecciones supuradas

La lucha contra los agentes microbianos se centrará en dos pilares fundamentales:

a) *antibióticoterapia.*

b) *eliminación del foco séptico por extirpación y/o drenaje.*

a) Tratamiento médico del aborto séptico

1- Antibióticoterapia.(Tratamiento de la diseminación hemática)

Actualmente es posible confeccionar numerosos esquemas terapéuticos con antimicrobianos de alta eficacia, de baja toxicidad o toxicidad controlable y de diverso costo.

Nunca se ha demostrado que un esquema de antibióticoterapia fuera definitivamente mejor que otro.

El conocimiento de la sensibilidad de los gérmenes del medio en que se vive a los antimicrobianos, permitirá iniciar un tratamiento empírico de ataque con altas posibilidades de éxito.

El riguroso control clínico de la respuesta al tratamiento y el ajuste del esquema antibiótico elegido según la respuesta clínica y los resultados de los cultivos, serán colaboradores imprescindibles de la ya referida indicación quirúrgica adecuada y oportuna, para lograr el propósito de eliminar la infección.⁽³⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁾

En el Cuadro 4, mostraremos una síntesis de los esquemas de antibióticoterapia más utilizados para el tratamiento del aborto séptico.

Cuadro 4. Esquemas de antibióticoterapia del aborto séptico.

- *Imipenem.* (1.000 mg cada 8 a 12 horas, I.V.)
- *Imipenem + Aminoglucósido* (Amicacina, 500 mg cada 12 horas, I.V.)
(Gentamicina, 3,5 a 5 mg/Kg/día, I.V.)
- *Piperacilina tazobactama* (2 a 4 gramos cada 6 a 8 horas, I.V.)
+ *Aminoglucósido.*
- *Ampicilina sulbactam ó ác. Clavulánico* (2 gr de Ampicilina c/6 hs))
+ *Aminoglucósido.*
- *Penicilinas + Aminoglucósido +*
Cloranfenicol (500 mg cada 8 hs, I.V.)
ó Metronidazol (30 mg/Kg/día, I.V.)
- *Ceftriaxona* (4 gr./día, I.V.) + *Metronidazol ó Clindamicina.*
- *Clindamicina* (600 mg cada 6 horas, I.V.) + *Aminoglucósido.*

2) Tratamiento del compromiso sistémico.

Todos o algunos de los sistemas pueden estar afectados en el aborto séptico. Ello puede ser consecuencia de la hipovolemia (por hemorragia externa y/o interna, transpiración, vómitos, falta de ingestión de líquidos, tercer espacio, etc) y/o de la presencia de bacterias y/o sus toxinas (bacteremia, toxemia, etc). Hipovolemia, vasoconstricción hemólisis intravascular diseminada, fenómenos tromboembólicos, etc., son sinónimos de **mala perfusión de los parénquimas** (hepático, renal, pulmonar, sistema nervioso central, etc.).

El adecuado diagnóstico y tratamiento del compromiso sistémico es un pilar fundamental en la tríada terapéutica del aborto infectado.

Por ello, no debe descuidarse la **restitución de la volemia**, mediante **hidratación parenteral evaluada clínicamente** en los casos leves, o mediante el **control de la presión venosa central** en los casos graves o de difícil manejo de la volemia (riesgo de falla cardíaca, por ejemplo).

La **alimentación oral o parenteral** permitirá mantener o restituir el estado nutritivo en pacientes debilitadas ya sea por la infección o por sus condiciones nutricionales previas.

La **diálisis peritoneal debe considerarse precozmente en pacientes en insuficiencia renal aguda o en aquellas oligúricas que no responden a una correcta hidratación.**

De este modo, mediante un esquema de tratamiento antimicrobiano racional, una evacuación precoz del contenido uterino (foco séptico primario) y un minucioso tratamiento del compromiso de los sistemas afectados, puede salvarse la vida y la integridad de los órganos reproductivos de todas las pacientes con abortos infectados simples y de la casi totalidad de los casos de abortos sépticos graves.

Se incluye entre estos últimos a los que conforman el **síndrome de Mondor** (cianosis de piel, plasma icterico por hemólisis intravascular, hemoglobinuria, shock), en el cual la infección por microorganismos con intensa capacidad hemolítica (*Clostridium perfringens*, *Streptococcus* beta hemolíticos, etc) se difunde rápidamente por vía hemática desde la cavidad uterina hacia órganos distantes, sin ocasionar en su comienzo abscesos o lesiones de la pared uterina (ello descarta la **necesidad de la histerectomía en el síndrome de Mondor reciente**, aunque no descarta a la laparatomía si se demostrara la presencia de colecciones supuradas abdominopelvianas).

b. Tratamiento quirúrgico del aborto séptico.

El foco séptico primario se encuentra en la puerta de entrada de la infección, es decir, en la cavidad uterina, ocupada total o parcialmente con restos ovulares, placentarios, membranas o decidua en proceso de necrobiosis e infectados.

Los focos sépticos secundarios son aquellos que han transpuesto los límites de la cavidad uterina (abscesos miometriales, abscesos y flemones del ligamento ancho, abscesos del fondo de saco de Douglas, abscesos entre asas, abscesos subfrénicos, peritonitis pelviana, difusa, etc.).

Existiendo cualquiera de estos focos, **la indicación quirúrgica adecuada y oportuna, es definitiva para eliminar la infección**, a tal punto que será inútil apelar al uso de los más sofisticados antibacterianos, sin proceder a la eliminación concomitante de los focos sépticos aludidos.
(2-7-8-9-12-14-15-16)

- **Evacuación del contenido uterino.**

Los restos infectados y con fenómenos de necrobiosis que ocupan la cavidad uterina, deben ser eliminados rápidamente. Para ello, el mecanismo más expeditivo es el **raspado evacuador ó la aspiración-succión** seguida de raspado.

El raspado uterino es parte esencial del tratamiento del aborto infectado, pues, además de cumplir con la función de permitir una mejor contractilidad del músculo uterino y el cese de la metrorragia, al eliminar los restos infectados impide la diseminación del proceso infeccioso.

No debe posponerse el raspado evacuador uterino hasta "tener controlada la infección con antibióticos". Los restos ovulares necróticos e infectados, no difieren en la práctica de lo que sucede en un absceso o en lesiones con fenómenos de necrobiosis (p.ej. fractura expuesta). En estos casos, se tiene la certeza de que los antibióticos no llegarán en concentración suficiente al foco infeccioso, priorizándose por lo tanto, el drenaje o la eliminación (lavado y cepillado en la fractura expuesta)

Por lo tanto, **nuestra conducta en las tres últimas décadas, consiste en administrar una dosis intravenosa del esquema de antibióticoterapia elegido y proceder al raspado evacuador uterino a continuación**,⁽²⁾ esperando (si la magnitud de la hemorragia lo permite), el tiempo necesario para que los antimicrobianos alcancen **poder inhibitorio adecuado** (relación concentración tisular/CIM) que en términos generales nunca excede los 45 minutos.

De esta manera, sin posponer el inicio de la terapia antimicrobiana, se evacua el contenido seguramente necrótico e infectado de la cavidad uterina, en un momento en el que existe una adecuada concentración de antibióticos en la circulación sanguínea. Esta concentración es normalmente suficiente para combatir la eventual bacteriemia desencadenada por el raspado uterino, si el esquema de antibióticoterapia elegido y las dosis administradas fueron correctos.

- **Laparotomía.**

Si la antibióticoterapia, la evacuación del contenido uterino, el adecuado tratamiento sistémico y la revaloración y eventual corrección de las medidas precedentes no fueron suficientes para resolver el proceso, queda el recurso de apelar a la laparotomía con fines diagnósticos y terapéuticos.

Como se ve en el Cuadro 5, los objetivos de la laparotomía, además de **explorar minuciosamente la cavidad abdominopelviana** (desde el diafragma hasta el fondo de saco de Douglas), los órganos intraperitoneales y el retroperitoneo (sin descuidar los grandes vasos) consisten en proceder al drenaje de colecciones supuradas (*incluyendo entre éstas a los macro o microabscesos uterinos cuya evacuación implica la histerectomía*); a la reparación de heridas viscerales y a las ligaduras venosas (*es decir ligadura de la vena cava inferior y de la vena ovárica izquierda*), cuando haya fracasado la anticoagulación en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar primario o recidivado).⁽²⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹²⁻¹⁵⁾

Cuadro 5. Objetivos de la laparotomía

• <i>Drenaje de colecciones supuradas.</i>	Anexiales Douglas. Entre asas. Subfrénicas. Uterinas (miometrales)
• <i>Reparación de heridas viscerales.</i>	
• <i>Ligaduras venosas.</i>	Tuboováricas. Cava inferior.

VI. Síntesis y conclusiones

Podemos sintetizar todo lo expresado en relación a la clínica y tratamiento del aborto infectado, en el Cuadro 6, que expresa todos los pasos que deben seguirse desde el primer contacto con la paciente afectada por un aborto infectado:

Cuadro 6 – Aborto infectado. Conducta inicial

- 1) Anamnesis.
- 2) Exámen físico. Exámen ginecológico.
- 3) Punción venosa. (*Primera muestra para hemocultivo, laboratorio de rutina, hidratación parenteral*)
- 4) Sonda vesical. (*Muestra para urocultivo. Diuresis horaria*)
- 5) Especuloscopia. (*Cultivo de endocérvix y de cavidad uterina*).
- 6) Punción venosa. (*Segunda muestra para hemocultivo. Comienzo de antibióticoterapia*)
- 7) Raspado evacuador uterino o aspiración - succión.
- 8) Protocolo de control horario ("Protocolo séptico")

Una vez cumplidos todos los pasos diagnósticos y terapéuticos iniciales, la paciente será evaluada periódicamente (con una frecuencia que estará relacionada con la gravedad del caso y que será horaria en los casos severos). Todos los datos relacionados con la evolución y las correcciones al tratamiento inicial serán consignados en el "Protocolo séptico", del que se desprenderán las siguientes posibilidades:

1) Curación o mejoría antes de las 24 horas.

2) No mejoría antes de las 24 horas.

3) Agravamiento local o general.

1- Si dentro de las primeras 24 horas, la paciente evidenció **mejoría objetiva o remisión total de signos y síntomas ("curación")**, se espaciarán los controles horarios y se mantendrá el esquema de antibióticoterapia por lo menos hasta que hayan transcurrido 72 horas sin signos de infección.

2- **Si no hubo mejoría dentro de las primeras 24 horas**, debe reconsiderarse el correcto tratamiento del foco séptico primario, de la diseminación hemática, del compromiso sistémico y de los posibles focos sépticos secundarios (Cuadro 7). 3- **Si el cuadro se agravó, pese al tratamiento correcto**, se debe sospechar la presencia de focos sépticos secundarios (abscesos anexiales, abscesos entre asas, abscesos del Douglas, heridas viscerales, abscesos o microabscesos miometrales, tromboflebitis profundas, etc.). Cualquiera de estas situaciones tiene suficiente entidad como para justificar una inmediata laparotomía para extirpar o drenar las colecciones supuradas detectadas. Esta laparotomía la llamamos precoz, si se efectúa antes de las 12 horas de detectarse el agravamiento del cuadro séptico.

Si la gravedad del cuadro justifica suponer la presencia de abscesos y ellos no son hallados en una exhaustiva y prolija laparotomía exploradora, es lícito suponer que los abscesos o microabscesos se hallan en la pared uterina (por su vecindad con el foco séptico primario, que se hallaba en la cavidad uterina), aunque las características del útero no sean patognomónicas de órgano con abscesos.

En estos casos, de difícil solución, queda a criterio del cirujano la decisión de realizar la histerectomía. Sólo cuando es producto de un razonamiento clínico minucioso, riguroso, sistemático y dinámico, que incluya la autocrítica y la reevaluación de las conductas seguidas con la paciente, el cirujano tendrá la autoridad científica y moral para practicar una histerectomía realmente útil y "salvadora" de la vida de la paciente.

Un criterio excesivamente "intervencionista", puede histerectomizar innecesariamente a una paciente joven con un útero sano, dejando una secuela de esterilidad definitiva. Pero un criterio excesivamente "conservador", puede terminar con la vida de la joven paciente, al dejar, después de realizar la laparotomía, un útero con abscesos inadvertidos, punto de partida para la diseminación de la infección y fuente de embolias sépticas.

Cuadro 7. Protocolo séptico – Posibilidades

- 1) **Curación**
- 2) **No mejoría. Reconsiderar:**
 - Foco séptico primario → 2º raspado.
 - Diseminación hemática → Esquema de antimicrobianos.
 - Compromiso sistémico → Tratamiento médico de sistemas.
 - Focos persistentes → Laparotomía (precoz, si es antes de 24 hs.)
- 3) **Agravamiento local o general** → Laparotomía (precoz, si es antes de 12 hs.)

Concluyendo, se puede afirmar que el aborto infectado es siempre una complicación potencialmente grave del aborto, que puede afectar la salud, la fertilidad y la vida de mujeres en edad fértil.

Una conducta diagnóstica y terapéutica racional, dinámica y comprometida, puede lograr la curación del 100 % de los abortos infectados simples.

El aborto infectado grave (Aborto séptico), continúa siendo un problema, no solo por implicar la posibilidad de diversos tipos de secuelas, sino por tener una alta mortalidad **potencial**.

Mediante la conducta propuesta hemos podido disminuir la mortalidad por aborto séptico grave en el Hospital Castex (Provincia de Buenos Aires), del **71%** en el año 1979 al **7,6 %** en la actualidad.

VII. Bibliografía Sugerida

- 1- Paxman J, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin América. Study in Family Planning, Vol. 24, N° 4, The Population Council, USA 1993
- 2- Calandra D, del Valle E, Olivares D, Regueira C, Mormandi O. Aborto: Estudio clínico, psicológico, social y jurídico. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1973.
- 3- Figueroa Damian R, Arredondo García J, Conceptos actuales en la patogénesis y tratamiento del aborto y choque séptico. Parte I. Epidemiología, patogénesis y manejo del aborto séptico. Ginecol Obstet Mex, 1993;61:305.
- 4- Wein P, Kloss M, Garland S. Postabortal pelvic sepsis in association with Chlamydia trachomatis. Aust. N.Z.J. Obstet Gynaecol. 1990 Nov; 30(4): 347-50
- 5- Eschenbach D. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric- gynecologic infection. Clin Infect Dis. 1993;16 Suppl 4:s282-7
- 6- Grimes D, Cates W, Selik R. Fatal septic abortion in the United States, 1975-1977 Obstet Gynecol 1981; 57:739
- 7- Mormandi J.O, Comolli R, Demichelis C, Casellas J. M, Farinati A, Fernandez M. Tratamiento antibiótico del aborto infectado. Ginecología y reproducción 1990; 2: 3
- 8- Ledger W. Infecciones de la pelvis femenina. En Mandell G, Douglas G, Bennet J, Principles and practice of infectious diseases. New York, Churchill Livingstone Inc, 1990.
- 9- Stubbenfield P, Grimes D. Septic Abortion. N. Engl. J. Med. 1994;331(5):310-14
- 10- Janky E, Cambon D, Leng J, Cormier P, Baste J. Thrombophlebite des veines ovariennes. A propos d'un cas. Review de la litterature. Rev Fr. Gynecol Obstet. 1990;85(11):615-7
- 11- Ruhmland B, Reiher H, Randow H. Ein fall von septischer ovarialvenenthrombose. Zentralbl Gynakol. 1990;112(6):383-6
- 12- Aguilar L, Esteban M. Aborto Séptico. En "Terapia Intensiva" Soc. Arg. de Terapia Intensiva. De. Med. Panamericana 2ª de, 1995
- 13- Zambrano D. Clindamycin in the treatment of obstetric infections: a review. Clin Ther. 1991; 13(1):58-80
- 14- Firmat J, Zucchini A, Martin R, Aguirre C. A study of 500 cases of acute renal failure (1978-1991) Renal Fail. 1994;16(1):91-9
- 15- Fackow E, Astiz M. Pathophysiology and treatment of septic shock. J.A.M.A. 1991;266:548
- 16- Soper D, Brockwell N, and Dalton H. The importance of wound infections in antibiotic failures in the therapy of postpartum endometritis. Surg. Gynecol. Obstet. 1992;174:265
- 17- Comolli R, Lattes J, Combi A, Cristiano B, Santos C, Tortonese J, Farinati A, Casellas J.M, Aborto Séptico Grave.
- 18- Obstetricia y Ginecología Latinoamericanas 1979;36(5-6):144-149



VERMEER, Joven ante el clavicordio

CAPITULO 28

INFECCION PUERPERAL

Alicia Calvo Izquierdo y Alicia Farinati

I. Introducción

La infección puerperal ha sido históricamente la “página negra” de la obstetricia en particular y de la medicina en general. Se comportó hasta el siglo pasado casi como una epidemia de tal manera que recibió la denominación de “azote de la sala de maternidad”, y siendo responsable hasta 1880 de una tasa de mortalidad materna del 20%. A partir de esa fecha, gracias a las observaciones de Gordon (1795: Aberdeen) Watson (1842: King’s College de Londres) Oliver Wendell Homes (Boston; Decano de Harvard 1843) y Semmelweis (1846: Viena) que descubrieron la transmisibilidad de la enfermedad de paciente a paciente, a la que se sumaron en 1967 los preceptos de Sisler sobre antisepsia y el aislamiento de los gérmenes responsables. Por Luis Pasteur en 1879 se logra, una caída espectacular de la incidencia de la enfermedad con un descenso de la mortalidad al 2%.

II. Definición

La referencia clásica de infección puerperal data de 1930:

“Proceso febril de origen genital que aparece después de las 24 horas del parto, habitualmente dentro de los 10 días posteriores al mismo”
(Joint Committee on Maternal Welfare)

Esta definición presenta numerosas falencias ya que excluye las primeras 24 horas, en las que existen bacteriemias a punto de partida de una corioamnionitis previa o de infección debida a *Streptococcus pyogenes* β , que tienen grandes posibilidades de evolucionar al shock séptico en pocas horas, como también a púerperas que están infectadas, en ocasiones severamente y no llegan a manifestar hipertermia de acuerdo a lo que establece la definición, dando lugar a retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Otra de las dificultades estriba en que no discrimina entre las infecciones genitales y aquellas otras de diferente origen, en realidad sería a nuestro criterio mas correcto emplear el término de **Síndrome febril postparto** con el agregado del probable origen:

- a. Infección puerperal “genuina o propiamente dicha”
- b. Infección puerperal no genuina pero de localización genito-mamaria
- c. Infecciones maternas no génito-mamarias
- d. Etiología no infecciosa

III. Frecuencia

A pesar que su frecuencia fué descendiendo espectacularmente, en principio con la introducción de medidas de asepsia a fines del siglo pasado y luego con el advenimiento de los antibióticos a mediados del actual, **la tasa de infecciones puerperales se mantiene como promedio en el orden del 7%**, elevándose en los partos operatorios y en los sectores definidos de la sociedad, siendo en la actualidad **responsable del 15% de las muertes maternas**.

Un 5-10% de las pacientes con Síndrome febril postparto no cursan un cuadro infeccioso o este corresponde a infecciones maternas no génito-mamarias.

IV. Factores de riesgo

La severidad y extensión de la enfermedad dependerá de la relación huésped-parásito, para lo cual se pondrán en juego la virulencia del germen y la resistencia del huésped

Existen en la embarazada y la púerpera una serie de **factores de riesgo generales y locales** íntimamente ligados al origen de la infección puerperal.

Al primer grupo pertenecen factores condicionados por **el bajo nivel socioeconómico, la malnutrición, la anemia y los trastornos inmunitarios**, en tanto que los **factores locales** están dados por una serie de entidades y circunstancias aisladas o relacionadas entre sí, que se enumeran a continuación:

Cuadro 1. Factores de riesgo locales

Presencia del lecho placentario Corioamnionitis Monitoreo fetal interno Rotura prematura de membranas Partos prolongados Exámenes vaginales frecuentes.	Presencia de restos placentarios Heridas del canal genital Hematomas Vaginosis bacteriana Necrosis tisular en la línea de sutura
--	---

La morbilidad infecciosa es diferente en el parto vaginal y en la cesárea, y puede ser de hasta el 1% en el primer caso y superior al 30% en el segundo. Esta última cifra en paciente de alto riesgo y sin una profilaxis adecuada, puede superar el 60%. El riesgo relativo de infección endometrial en las cesáreas, supera a 10 respecto al parto vaginal, y el riesgo es **aún mayor si se trata de un embarazo múltiple, pero se puede reducir a menos de 1 con el uso de AM profilácticos** (ver capítulo sobre profilaxis quirúrgica).

V. Fisiopatología

La infección puerperal tiene como punto de partida las heridas infectadas del aparato genital, cuyos procesos inflamatorios podrán quedar limitados a su sitio de origen o bien extenderse mediante diferentes **vías de propagación: hemática, linfática o por contigüidad** (ver capítulo aborto infectado).

La infección puede estar localizada en:

- La superficie interna de desprendimiento placentario, cubierta por una decidua muy delgada y numerosos trombos, apta para el desarrollo bacteriano.
- Desgarros cervicales.
- Heridas de vagina.
- Heridas de vulva.
- Heridas de perineo.

Los agentes causales habituales de infección **son microorganismos provenientes de la flora endógena** tanto cervicovaginal, intestinal como de la piel, o bien ser de **origen exógeno**, aunque esto último ocurre con menor frecuencia.

A semejanza de lo que ocurre con otras infecciones del tracto genital femenino, **se trata de una infección polimicrobiana en la mayoría de los casos.**

Las pacientes que presentan determinados microorganismos en el líquido amniótico, tienen mayor probabilidad de complicaciones sépticas postparto:

Staphylococcus aureus
Streptococcus β hemolítico grupo A (*pyogenes*)
Streptococcus β hemolítico grupo B (*agalactiae*)
 Enterobacterias
Clostridium spp
Bacteroides spp
Mycoplasma hominis

Con respecto al *Mycoplasma hominis* se lo describe como una causa de fiebre postparto y se lo ha logrado recuperar en un 8-12% a partir de los hemocultivos de púerperas febriles. Sin embargo creemos que aún queda por dilucidar su verdadero rol en estos casos.

De acuerdo a la forma en que se disemina la infección, a partir de la puerta de entrada, se originan los siguientes cuadros:

ENDOMETRITIS Y ENDOMIOMETRITIS
CELULITIS PELVIANA
ABSCEOS PELVIANOS
PERITONITIS
TROMBOFLEBITIS.

VI. Clínica

Las manifestaciones clínicas de la infección puerperal variarán notablemente de acuerdo a la severidad y localización de la misma.

La hipertermia de características y magnitud variable es un signo común a todas las localizaciones.

El estado general no sufrirá modificaciones excepto un ligero malestar en aquellas pacientes afectadas por

una infección leve y localizada, en tanto que se hallará un severo deterioro del mismo en las que padezcan una infección fulminante y/o generalizada.

Es frecuente observar taquicardia como único signo, en tanto que la taquipnea y la hipotensión estarán presentes en los casos severos.

En situaciones extremadamente graves son frecuentes las alteraciones del sensorio.

Los signos pelvianos varían desde la autoinvolución uterina, en las afecciones limitadas al endometrio, hasta el dolor de la compresión del útero cuando existe compromiso miometral.

Los loquios pueden presentar olor fétido en las infecciones debidas a gérmenes anaerobios o gram negativos; en tanto que en aquellas debidas a otros gérmenes sobre todo cuando el responsable es *Streptococcus pyogenes*, los loquios permanecen claros, escasos y no olorosos.

Cuando la infección se extiende a los parametrios (celulitis pelviana), el examen de la pelvis manifestará dolor a ambos lados del útero, fijeza o desplazamientos del mismo, dolor con la movilización y eventualmente palpación de abscesos pélvicos a través de los fondos de saco.

Si la infección se ha generalizado a todo el abdomen (peritonitis) hay que tener presente que **los signos clínicos en la púérpera son en ocasiones difíciles de interpretar siendo los hallazgos: hiperestesia, defensa e ileo progresivo sin estar presente la rigidez abdominal de otras peritonitis quirúrgicas.**

El cuadro clínico de infección puerperal puede presentarse ya sea como una endometritis leve que es lo más común o una endomiometritis severa. Para hacer el diagnóstico diferencial hay que tener cuenta la hipertermia, características de los loquios, dolor uterino y/o abdomino pelviano y compromiso del estado general.

Sintomas	Endometritis leve	Endomiometritis severa
Hipertemia	< 38°	>38°
Loquios	fétidos	fétidos
Dolor uterino y/o pelviano	ausente o leve	presente con o sin reacción peritoneal
Compromiso del estado general	ausente	presente
Tratamiento	puede ser ambulatorio	hospitalizada

Una entidad que puede observarse, aunque con baja frecuencia, es la **tromboflebitis pélvica séptica** que se caracteriza por la presencia de fiebre “en picos” sin foco aparente y que no suele responder a la antibioticoterapia empírica convencional.

VII. Metodología diagnóstica

A.Laboratorio

1.Hemograma: la leucocitosis con desviación hacia formas inmaduras debe ser interpretada cuidadosamente dentro del contexto general de la paciente, ya que es un hallazgo normal en la púérpera. El hematocrito en descenso y la presencia de hemólisis constituyen un indicador de infección grave.

2.Velocidad de eritrosedimentación: Si bien está acelerada en la embarazada y en la púérpera en condiciones normales, es un dato de utilidad en el seguimiento de la evolución y tratamiento de los abscesos pelvianos.

3.Ionograma , hepatograma y gasometría arterial: indicado sólo en los casos de severidad clínica.

4.Estudios microbiológicos: se deben estudiar tanto los microorganismos aerobios, facultativos y anaerobios, a partir de muestras provenientes de: heridas, restos placentarios, abscesos, cavidad uterina, etc.

Orina: es conveniente efectuar también el estudio de la orina para descartar o confirmar infección urinaria.

Hemocultivos: deben obtenerse por lo menos dos muestras antes de comenzar la antibioticoterapia.

B. Imágenes:

1.Rx de abdomen: útiles para descartar o confirmar la presencia de íleo intestinal.

2.Ecografía: Método no invasivo de inestimable valor cuando se sospechan restos placentarios o abscesos abdominopelvianos.

3.TAC abdomino pelviana: útil en la localización de abscesos y trombos pelvianos.

4. Resonancia magnética nuclear: útil para el diagnóstico de tromboflebitis séptica.

VIII. Entidades asociadas al síndrome febril postparto

Existen además de los cuadros clínicos descritos otros trastornos genitales que ocasionan síndrome febril en el postparto. Se enumeran en el siguiente cuadro:

Cuadro 2. Síndrome febril postparto

Infección puerperal “genuina o propiamente dicha”	Endometritis. Endomiometritis Tromboflebitis. Peritonitis
Infección puerperal no genuina pero de localización genito-mamaria	Mastitis. Infección urinaria. Infección de la episiotomía. Infección de pared Hematomas o laceraciones genitales infectados Torunda o cuerpo extraño Fasceitis necrotizante Celulitis pelviana asociadas a anestesia regionales
Infecciones maternas no genito-mamarias	Infecciones respiratorias altas y bajas Infecciones del tracto gastrointestinal Sacroileitis séptica Otras infecciones sistémicas
Etiología no infecciosa	Fiebre medicamentosa Infusión EV contaminada Laceración vaginal Laceración cervical. Hematoma paravaginal Estasis láctea o inicio de la lactancia Atelectasia

IX. Tratamiento

Comprende tres aspectos fundamentales

1. Antibioticoterapia
2. Medidas de apoyo
3. Eliminación quirúrgica del foco infeccioso

1. Antibioticoterapia: Para efectuar una terapia antimicrobiana empírica correcta es necesario tener en cuenta que:

- a- se trata de **una infección polimicrobiana,**
- b- los microorganismos facultativos (principalmente enterobacterias y *E.coli* en particular) y los bacilos **anaerobios gram negativos son productores de beta lactamasas,**
- c- la presencia de enterococos puede dar lugar a complicaciones tardías si no hay una cobertura inicial adecuada, aunque es discutible su patogenicidad como microorganismo único en estas infecciones;
- d- si hay infecciones de piel y de partes blandas, es posible la presencia de ***Staphylococcus meticilino resistentes*** en centros donde la prevalencia de esta bacteria es elevada
- e- Hay esquemas que pueden seleccionar determinados tipos de microorganismos, sobre todo a nivel institucional y deben ser utilizados con cautela.

Los esquemas terapéuticos que se pueden utilizar en forma empírica varían según la gravedad clínica:

Tabla.1 Endometritis leve

Antibiótico	Dosis e intervalo	Vía	Duración	Ventajas y Desventajas
Aminopenicilina + Inhibidor de β-lactamasa	1 gr. de la AMP cada 8 hs.	oral	3 a 7 días	Poca capacidad de selección (salvo microorganismos multirresistentes y <i>C. difficile</i>) Efectos colaterales gastrointestinales
Cefalosporina de 1° o de 2° Generación	500 mg.cada 6 Hs.	oral	3 a 7 días	Selecciona Enterococos No ofrece cobertura adecuada para anaerobios Buena tolerancia
Aminopenicilina + Metronidazol	1 gr. de AMP cada 6-8 hs.+ 500 mg. De MZ Cada 12 Hs.	oral	3 a 7 días	Puede seleccionar enterobacterias productoras de β lactamasa Interrupción transitoria de la lactancia
Clindamicina+ Aminoglucósido*	600 mg.cada 12mg.	oral	3 a 7 días	Selecciona Enterococos y eventualmente <i>C. difficile</i>

* en monodosis diaria de gentamicina (3,5 mg/Kg/día) o ampicacina (500 mg.) por vía parenteral

Tabla. 2 Endometriosis severa

Antibiótico	Dosis e intervalo	Vía	Duración	Microorganismo que selecciona
Piperacilina tazobactama	2 a 4 gramos cada 6 a 8 horas	IV	48 a 72 Hs.*	Puede no cubrir enterobacterias multirresistentes
Piperacilina tazobactama + Aminoglucósido	2 a 4 gramos cada 6 a 8 horas (AMK 500 mg cada 12 horas) Gentamicina, 3,5 a 5 mg/Kg/día, I.V.)	IV IV	48 a 72 Hs.*	No ofrece mayores problemas para su uso hospitalario. Eficacia terapéutica superior al 90%.
AMP+ sulbactama ó ácido clavulánico	1 a 2 grs. de AMP cada 6 Hs Idem.	IV	48 a 72 Hs.*	Puede no cubrir enterobacterias multirresistente Con el agregado de un aminoglucósido, se amplia el espectro para gramnegativos
AMP + Aminoglucósido + Metronidazol	Idem Idem 500 mg. cada 8 Hs.	IV	48 a 72 Hs.*	No ofrece mayores problemas para su uso hospitalario. Debe suspenderse la lactancia en forma transitoria

*luego puede continuarse por vía oral con otro esquema.

2.Medidas de apoyo: En infecciones severas se requerirá el control de la homeostasis y el equilibrio ácido base con reposición de volúmenes y electrolitos de acuerdo a PVC. Ocasionalmente serán necesarios transfusiones de sangre en casos de anemia por sangrado o bien por hemólisis

3.Cirugía:Esta conducta se impone cuando no hay una respuesta favorable a la antibioticoterapia adecuada causada por la presencia de **restos placentarios infectados, microabscesos extensos miometriales o abscesos pélvicos o de abdomen inferior.**

1. Restos pacentarios retenidos	Legrado
---------------------------------	---------

2. Absceso maduro y fluctuante que protruye en el fondo de saco posterior	Colpotomía y drenaje
3. Absceso que protruye en la ingle	Drenaje extraperitoneal abdominal inferior
4. Absceso intraperitoneales	Laparotomía y drenaje más posible histerectomía
5. Infección que no responde al tratamiento médico adecuado	Laparotomía más probale histerectomía más drenaje
6. Gangrena Gaseosa	HT y drenaje
7. Shock séptico sin respuesta al tratamiento médico y medidas de apoyo	HT y drenaje
8. Infección uterina con dehiscencia de la incisión de la cesárea	HT y drenaje

X. Bibliografía Sugerida

- 1-Charles D y Charles J Infección Posparto. En Infecciones Obstétricas y Perinatales. En Kass Manual de Efermedades Infecciosas. 1994. Mosby/Doyma. Barcelona. 61-85
- 2-.Sweet R y Gibbs R.. Pospartum infection and Wound and episiotomy infections Infectious Diseases of the Female Genital Tract, 3rd. 1995. Ed. Willians & Wilkins. 578-616
- 3-Galask RP y Larsen B. Infectious Diseases in the Female Patient. 1986. Ed. Springer-Verlag New York
- 4-Gibbs RS. Endometritis Postparto. En Monif Gilles RG. Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología. 1985. Ed. Salvat. Barcelona. 367-378
- 5-Faro S. Postpartum endometritis. En Pastorek JG. Obstetric and Gynecologic Infectious Disease. 1994. Raven Press Ltda. Ed. New York: 427- 433
- 6-Mercer LJ. Infectious Complications of Episiotomy. En Pastorek JG. Obstetric and Gynecologic Infectious Disease. 1994. Raven Press Ltda. Ed. New York: 435-443
- 7-42. Mensa J, Gatell JM, Gimenez de Anta MT, Pratts G, Endometritis. En: Guia de *Terapéutica Antimicrobiana*. 7ma edición, Masson. 1997; 294.295

CAPITULO 29

TOXOPLASMOSIS Y EMBARAZO

Juan Hirt y Ricardo Durlach

I. Introducción

Es la infección causada por un parásito unicelular, un coccidio, *Toxoplasma gondii* (Frenkel, 1973).

Los **huéspedes naturales** son los felinos y los demás homeotermos son **huéspedes intermediarios**. En los primeros, preferentemente en el transcurso de la primoinfección, a nivel del epitelio del intestino delgado se puede observar un ciclo evolutivo que culmina con la formación de **ooquistes**, los cuales caen a la luz intestinal y son eliminados con las materias fecales. Estos maduran, esporulan y se mantienen infectantes durante más de un año, al tiempo que son resistentes a los desinfectantes químicos. Este período latente dura unas 3 semanas, en el transcurso de las cuales se eliminan varios millones de ooquistes que **contaminan pastos, verduras y frutas** que crecen en contacto con la tierra, y **constituyen la fuente de infección de herbívoros y de omnívoros**. En los huéspedes intermediarios, al infectarse, se observa un **ciclo de reproducción intracelular asexual** en el que se distinguen los **seudoquistes** (*etapa aguda*), con los **taquizoítos** (del griego *taqui*, rápido) en su interior, y los **quistes** con los **bradizoítos** (del griego *bradi*, lento). Los quistes alojados en los tejidos constituyen la forma **quiescente** del agente (*etapa latente*). **Constituyen la fuente de infección de carnívoros y omnívoros**.

La infección toxoplasmática conduce a un estado de inmunidad de infección, la cual persiste de por vida.

II. Patogenia

Producida la infección, habitualmente por la ingestión de ooquistes o de quistes tisulares, los esporozoítos o bradizoítos son liberados en el intestino. Los toxoplasmas invaden el epitelio del intestino delgado formando pseudoquistes. El pseudoquiste se desintegra y los taquizoítos liberados invaden células vecinas hasta lograr el acceso a vasos sanguíneos y linfáticos, produciéndose **linfadenitis regional** y **parasitemia**. Esta es habitualmente de duración limitada, pauciparasitaria y, en condiciones inmunitarias normales, privativa de la primoinfección.

Coincidiendo con la aparición de los anticuerpos, los toxoplasmas se enquistan. En sujetos **normoinmunes** la desintegración de los quistes con la liberación de los toxoplasmas (mecanismo aún poco conocido), **es un proceso circunscrito y autolimitado**, y con excepción de la úvea, sin traducción clínica. En embarazadas inmunocomprometidas (SIDA, lupus eritematoso, etc.) con infecciones toxoplasmáticas de antigua data se ha observado el nacimiento de niños con infección prenatal, hechos estos que estarían condicionados a parasitemias subclínicas. (Mitchell 1990).

III. Epidemiología

La toxoplasmosis es la antropozoonosis más difundida que se conoce. **La prevalencia aumenta con la edad y presenta por grupo etario amplias variaciones regionales.**

(Dubey, 1988).

En la década del sesenta, en el Hospital Alemán el 55% de las embarazadas eran serológicamente positivas. (Hirt, 1976). En 1993, en el mismo Hospital, la prevalencia entre las gestantes había descendido al 31,9%. Este fenómeno, que no tiene explicación satisfactoria, también fue observado en Europa. (Smith, 1996).

La frecuencia de la toxoplasmosis prenatal en una región determinada depende de la incidencia de la primoinfección en la edad de procrear. El costo de un plan de profilaxis secundaria depende de la prevalencia. Fuente y col., (1996), en el Hospital A. Posadas de Haedo hallaron en las gestantes una seroprevalencia del 58,9%. En nuestro medio, la incidencia de la primoinfección durante la gestación es del 5 por mil (Hirt y col., 1997).

IV. Manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis

En el huésped inmunocompetente, en menos del 10% de los casos la infección toxoplasmática causa síntomas (Sabauste 1996).

Entre las manifestaciones clínicas se destacan las **linfadenitis**, de preferente localización cerviconucal. Se la considera como un proceso linfoproliferativo autolimitado. En casos extremos puede causar enfermedad grave e incluso mortal con compromiso de diversos órganos (encefalitis, miocarditis, neumonitis intersticial, etc.).

La **retinocoroiditis** es causada por este agente en un elevado porcentaje. Es por lo general una manifestación tardía (hasta 30 o más años después del nacimiento) de una infección prenatal. En estos

casos las lesiones suelen ser bilaterales y son frecuentes las reactivaciones que pueden conducir a la ceguera (Smith, 1983; Rothova, 1993). **Todo parece indicar que el tratamiento de los niños infectados intraútero durante el primer año de vida reduce la aparición de manifestaciones lesionales tardías.** (Remington 1995).

• **Toxoplasmosis y embarazo**

En condiciones inmunitarias normales, únicamente durante la primoinfección están dadas las condiciones necesarias (**la parasitemia**) para que los toxoplasmas puedan llegar a la placenta, etapa previa a la invasión del fruto (Thalhammer, 1957). La placentitis resultante constituye una fuente persistente de infección para el fruto y al parecer no es raro que el pasaje suceda subparto.

- * **La infección preexistente a la concepción no representa riesgos para el niño, y en la vida de una mujer inmunológicamente normal el daño del fruto es un hecho único e irrepetible.**
- * **La toxoplasmosis no es causa de abortos iterativos así como tampoco de embriopatías**

Desmonts y Couvreur (1974) comprobaron que la frecuencia de la colonización placentaria está en relación con el **momento del embarazo en que la gestante se infecta** y aumenta del primero al tercer trimestre. Hay una estrecha correlación entre el aislamiento de toxoplasmas de la placenta y la infección del fruto. La recuperación del parásito de la placenta indica infección del fruto (5% de falsos positivos). La ausencia de toxoplasmas la excluye con un 15% de falsos negativos.

Los autores citados observaron que **la transmisión vertical de la infección también se incrementa del primero al tercer trimestre** (25%, 54% y 65%, respectivamente). Más adelante, Desmonts sostuvo que en el primer trimestre el riesgo sería solo de un 10 %, mientras que la infección materna en las dos últimas semanas se acompaña de compromiso fetal del 90%.

En términos generales, el 40% de los niños cuyas madres se primoinfectan durante la gestación están infectados (5% con lesiones graves, 5% lesiones leves y 30% infecciones asintomáticas). Si bien predominan las infecciones asintomáticas al nacer, el 85% de estos niños desarrollan tardíamente manifestaciones secuelas, preferentemente oculares.

Los neonatos con manifestaciones clínicas tienen un pronóstico reservado. Eichenwald (1960) comprobó 12% de mortalidad, 85% de retraso mental, 75% de convulsiones y 50% de disminución de la agudeza visual. Roberts y Frenkel (1990) en niños con infecciones asintomáticas al nacer verificaron posteriormente manifestaciones neurológicas en el 10% al 38%, y un 10% a un 30% de hipoacusias.

Entre la infección de la madre y la del niño hay cierto intervalo; es el **período de incubación prenatal** de Thalhammer. Este lapso, que se acorta del primero al tercer trimestre, permite hacer un diagnóstico oportuno e instituir un tratamiento adecuado, con probabilidades curativas por no haberse producido aún la invasión del feto.

• **Infección prenatal**

Con punto de partida en los **focos de placentitis**, una vez invadidos los vasos de la circulación fetoplacentaria, se produce la **parasitemia fetal**. Si el fruto sobrevive a esta agresión, curan primero los focos inflamatorios viscerales, los órganos menos diferenciados y, con cierto atraso, las lesiones encefálicas y oculares. Por lo tanto, el niño puede nacer con manifestaciones de **sepsis toxoplasmática**, o bien, superada ésta, con un cuadro de **encefalitis**. Si todas esas etapas transcurren dentro del útero, el niño nacerá, y ello es lo más frecuente, con **secuelas postencefalíticas que habitualmente son subclínicas**. El seguimiento prenatal del feto infectado debe realizarse por ecografía, buscando signos de sepsis y de encefalitis.

Manifestaciones clínicas de la infección prenatal

T O X O P L A S M O S I S INFECCIÓN PRENATAL		
	Generalización	Generalización ↓ Encefalitis
Parto		Parto
<p style="text-align: center;">Generalización</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Hepato y esplenomegalia • Ictericia • Miocarditis, edema • Neumonía • Exantema • Miositis • Linfadenitis <p style="text-align: center;">↓ Encefalitis ↓ Secuelas</p>	<p style="text-align: center;">↓ Encefalitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • LCR: toxoplasmas hiperproteíorraquia - pleocitosis • Convulsiones • Apatía • Parálisis • Hidrocefalia interna (calcificaciones) • Enturbiamiento del humor vítreo • Iridociclitis • Retinocoroiditis <p style="text-align: center;">↓ Secuelas</p>	<p style="text-align: center;">↓ Secuelas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmas • LCR: hiperproteíorraquia • Convulsiones • Retardo mental y físico • Hidro/microcefalia • Calcificaciones • Catarata • Hipoacusia • Retinocoroiditis • Recién nacido infectado, aparentemente sano
Thalhammer, 1967		

Pautas para la evaluación del recién nacido cuya madre se primoinfectó durante el embarazo

<p>Examen clínico del niño</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación neurológica 2. Examen del fondo del ojo 3. Hemograma con recuento de plaquetas 4. Hepatograma: bilirrubinemia y dosaje de d-glutamyltranspeptidasa 5. Examen de orina 6. Creatinina 7. Reacciones de Sabin - Feldman, de fijación del complemento, ISAgA anti - IgM, IgA e IgE en la sangre del cordón 8. Punción lumbar: examen del LCR. Además, Sabin - Feldman, ISAgA anti- IgM. 9. TAC de cerebro con y sin medio de contraste 10. Evaluación auditiva por potenciales evocados del tronco cerebral para 20 dB <p style="text-align: right;"><i>(CENTRO DE TOXOPLASMOSIS DEL HOSPITAL ALEMÁN, 1997)</i></p>

V. Diagnóstico

a. En el feto

Por la difusión pasiva trasplacentaria de las IgG, el diagnóstico serológico de infección toxoplasmática en el recién nacido aparentemente sano, en ausencia de IgM, IgA o IgE específicas, puede ser una empresa difícil. Con los métodos más sensibles para detectar IgM, el **ISAgA anti -IgM** y el **doble sándwich ELISA para IgM (Ds-ELISA IgM)**, en el 25% de los niños infectados aquellas no son evidenciables.

Se acepta que concentraciones de IgM en la sangre del cordón superiores a los 20 mg/dl son sospechosas de infección fetal. No obstante, es de destacar que **valores normales de IgM en la sangre del cordón no excluyen la infección del feto.** Una situación similar se presenta con la búsqueda de IgA e IgE específicas. Estos hechos obligan a recurrir al aislamiento de toxoplasmas por inoculación de placenta, de sangre del cordón y de líquido amniótico al ratón. Desmonts (1985) introdujo la **amniocentesis y la cordocentesis** para el diagnóstico prenatal de la infección toxoplasmática intrauterina. La cordocentesis está gravada con 1 a 2% de mortalidad fetal, motivo por el cual su empleo se ha restringido.

El aislamiento de toxoplasmas del líquido amniótico y de sangre fetal obtenidos por amniocentesis y cordocentesis y de la placenta confirman la infección del niño. Esta es sospechada por signos indirectos como plaquetopenia, eosinofilia y aumento de las IgM totales, de la d-glutamyltransferasa y de la láctico-deshidrogenasa en la sangre fetal.

El hecho de que en el 52% de los neonatos con infecciones subclínicas se puedan aislar toxoplasmas

de sangre del cordón y de la placenta pone de relieve su valor para el diagnóstico de la toxoplasmosis en el recién nacido.

La reacción en cadena de la polimerasa (“polimerase chain reaction” PCR) efectuada en material ovular abre nuevas y promisorias posibilidades de diagnóstico. **Por ahora la inoculación al ratón sigue siendo el “gold standard” para el diagnóstico por métodos directos de la infección prenatal.**

b. Métodos indirectos en la madre

Se basan en la puesta en evidencia de la respuesta inmunitaria humoral y celular del organismo frente al *Toxoplasma gondii*. A los 5 a 10 días postinfección es posible detectar anticuerpos del tipo IgM y casi coincidentemente IgG. Los primeros alcanzan su máxima concentración al mes. Según el método empleado para su detección, **las IgM tienden a desaparecer a los 6-12 meses** (inmunofluorescencia anti-IgM, test de Remington), o **bien pueden mantenerse en concentraciones elevadas más allá de los 12 meses** (ISAgA anti - IgM). Es infrecuente comprobar la aparición de IgM específicas en infecciones de antigua data. Pueden ser indetectables en el neonato infectado.

Las IgG específicas incrementan rápidamente su concentración trazando una curva empinada y alcanzan dentro de las primeras 4 semanas valores $\geq 1:16.000$. Estos valores se mantienen durante meses para decaer lentamente y estabilizarse en valores bajos 1:256 que persisten de por vida. El rápido ascenso de la concentración de las IgG específicas al inicio de la infección explica el motivo por el cual **es infrecuente registrar un incremento significativo de los títulos en muestras pareadas.**

Por la prolongada persistencia de las IgM e IgG en valores significativos puede ser difícil precisar el inicio de la infección y definir el riesgo para el fruto. Ello obliga recurrir a una batería de reacciones que determinan anticuerpos de fase temprana (IgA e IgE específicas) y tardía de la infección. Dado que, a pesar de ello la zona gris es amplia, se recomienda realizar el primer control serológico de la embarazada tan pronto como se haga el diagnóstico de la preñez.

***La reacción patrón, el Sabin - Feldman test (SF)**, está únicamente al alcance de laboratorios especializados. Con ciertas limitaciones, **puede ser reemplazado por la inmunofluorescencia indirecta anti - IgG (IFI IgG).**

Los sueros se diluyen en múltiplos de 4. **Se consideran títulos bajos 1:4 - 1:256; medianos 1:1.000 - 1:4.000; altos 1:16.000 y 1:64.000. Se estima como variación significativa de un título su ascenso o su disminución a más del cuádruple.**

La OMS ha recomendado el uso de unidades internacionales, lo cual no ha logrado imponerse. Un título ≥ 300 UI/ml sería compatible con infección aguda.

***La reacción de fijación del complemento (RFC)** con “light antigen” permite detectar anticuerpos de la fase aguda. Se torna positiva a la 3° a 5° semanas postinfección. La seroconversión en la RFC o un incremento significativo del título en conjunción con el SF o la IFI IgG alta señalan infección reciente. **Los anticuerpos detectados caen a valores no significativos (<1:10) entre los 12 y 18 meses postinfección.**

*La **hemaglutinación indirecta** (Jacobs y Lunde, 1957) y la **prueba ELISA** detectan anticuerpos (IgG e IgM) dirigidos preferentemente contra antígenos somáticos. Por este motivo la seroconversión se produce muy tardíamente, más de 2 meses postinfección. **Se desaconseja su empleo en la embarazada y en el neonato.**

***La reacción de aglutinación directa** (Fulton y Turk, 1959, modificada por Desmonts y col.) cualitativamente es sensible y específica, y ha demostrado utilidad como método de tamizaje.

***La cutireacción con toxoplasmina** (Frenkel, 1948) determina **inmunidad celular**. Esta se torna positiva entre las **4 semanas y los 6 meses postinfección y persiste en el individuo inmunocompetente de por vida.**

En el gráfico 1, se ha representado esquemáticamente el perfil serológico de la infección toxoplasmática en el inmunocompetente (Hirt, 1994).

De la combinación de los títulos obtenidos con las diferentes reacciones aplicadas al diagnóstico de la toxoplasmosis se pueden extraer las siguientes conclusiones (tabla 1):

Tabla 1. Diagnóstico de toxoplasmosis

SABIN FELDMAN	RFC	IFI-IGM	ISAGA	C.R.	CONCLUSIONES
-	-	-	-	-	No hay infección - Período preserológico
+	-	+	+	-	Infección reciente de menos de 1 mes de evolución
+	+	+	+	-	Infección reciente, probablemente de menos de 6 meses de evolución
+	+	+	+	+	Infección de más de 6 mes y menos de 18 meses de evolución
+	+	-	+	+	Infección de más de 5 meses y menos de 12 meses de evolución
+	-	-	-	+	Infección de larga data

RFC: Reacción de fijación del complemento.

IFI IgM: Inmunofluorescencia anti - IgM

ISAGA: ISAgA - IgM,

C.R.: Cutirreacción

c. En el neonato

La **recuperación del parásito de la sangre del cordón** es prueba concluyente de infección fetal, como ya fue mencionado. La **presencia de IgM específicas en la sangre de cordón**, salvo su contaminación con sangre materna, es un dato categórico de **transmisión vertical** de la infección.

El test de Remington, lo mismo que el ELISA para IgM, pueden dar resultados **positivos falsos** por la presencia del **factor reumatoideo** y del **factor antinúcleo**. La existencia de elevadas concentraciones de IgG específicas, por un mecanismo competitivo, puede traducirse en resultados negativos falsos. Estos inconvenientes se obvian con los ISAgA y con el Ds-ELISA IgM.

Durante la gestación, los anticuerpos IgG maternos difunden pasivamente al feto. Por lo tanto, **en el caso de una embarazada con infección toxoplasmática, en la sangre del cordón hallaremos una concentración de IgG específicas similar a la de la madre. Estas IgG de origen materno caen en el transcurso de los primeros meses para desaparecer de la sangre fetal a más tardar a los 12 meses. La persistencia de IgG específicas después de este lapso obliga aceptar la infección fetal.**

El diagnóstico de la toxoplasmosis prenatal frente a la falta de manifestaciones clínicas requiere habitualmente el concurso de una batería de reacciones que determinan distintos tipos de anticuerpos específicos. A pesar de ello, el diagnóstico de infección puede ser incierto y únicamente la persistencia de IgG específica más allá del año confirma la sospecha clínica.

Los materiales que se requieren para el diagnóstico de la toxoplasmosis prenatal en el neonato son descriptos en el **apéndice**.

VI. Prevención de la toxoplasmosis neonatal

La prevención primaria se basa en alertar a la embarazada con riesgo (seronegativa) respecto de las fuentes de infección y los mecanismos de transmisión. Un programa educacional preventivo fue implementado en Bélgica en 1983 con aparente buen resultado (Foulon, 1988).

Los consejos destinados a la mujer embarazada para evitar la toxoplasmosis se incluyen en el **apéndice**.

La profilaxis secundaria se basa en la identificación de la embarazada que se primoinfecta para tratarla tempranamente, en una etapa previa a la invasión del fruto. La profilaxis se completa medicando al niño con infección adquirida intraútero -sea ésta sintomática o no - durante el primer año de vida.

El tamizaje serológico de la gestante exige ciertas premisas: a) métodos de diagnóstico confiables; b) laboratorios idóneos; c) correcta interpretación de los resultados por parte de los médicos, y d) medicación adecuada.

Un programa de screening requiere de centros especializados capaces de practicar amniocentesis y cordoncentesis, así como también de laboratorios de referencia idóneos para estudiar adecuadamente los especímenes (Hilson, 1980, Frenkel, 1981).

Las embarazadas sin anticuerpos deben ser controladas en forma periódica para detectar la seroconversión, prueba de primoinfección. En la gestante con riesgo, un único control carece de sentido.

VII. Tratamiento

Tiene por objetivo **sanear los focos placentarios**, fuente de infección del feto, y en el caso de que los toxoplasmas ya lo hubieran invadido, mitigar la acción lesional en el mismo.

La evaluación de la eficacia del tratamiento prenatal y posnatal se ve dificultada porque la infección es generalmente subclínica, su diagnóstico resulta dificultoso y las manifestaciones lesionales son de gravedad dispar y de aparición tardía.

El tratamiento de la toxoplasmosis en la gestante y en el niño es empírico y no hay unanimidad en cuanto a cuál esquema farmacológico es el óptimo. Si bien se han publicado trabajos bien fundados que sustentan la eficacia de un tratamiento con **pirimetamina** y **sulfadiazina**, no se realizaron estudios prospectivos debidamente controlados. Sin embargo, los beneficios del tratamiento de la gestante primoinfectada han demostrado ser lo suficientemente convincentes que no sería ético privar de la medicación eficaz a un grupo de gestantes con primoinfección (grupo placebo). (Remington 1995).

***Drogas**

La pirimetamina junto con la sulfadiazina (P+S) es la combinación más eficaz para el tratamiento de la toxoplasmosis. Con ella se logra reducir en un 70% la infección del feto. Ambas drogas interfieren en el metabolismo de los folatos y deterioran la síntesis del ADN del parásito.

La pirimetamina atraviesa la placenta y alcanza valores terapéuticos en los tejidos fetales, concentrándose en el cerebro y en la retina. La acción depresora sobre la médula se manifiesta por **plaquetopenia, neutropenia y anemia**, lo cual obliga a un estrecho monitoreo hematológico. Se la puede prevenir administrando ácido fólico (leucovorina cálcica), pero esto no exime de realizar **hemograma con estudio de plaquetas cada 3 a 7 días**. El recuento no debe ser menor de 100.000 plaquetas/mm³.

Si bien experimentalmente se ha logrado producir **teratogenia** con la pirimetamina en animales de laboratorio, **en el ser humano no ha sido comprobada** (The Lancet, 1983). La OMS (1988) aprobó el libre uso de la pirimetamina como profiláctico y para el tratamiento de la malaria en la embarazada. A pesar de estos conceptos, se prefiere **recurrir a la pirimetamina después de finalizada la organogénesis (16-20 semanas)**. (OMS, 1990, Aspöck, 1994; Remington, 1995).

Entre las sulfamidas goza de preferencia la **sulfadiazina**. Para evitar la cristaluria es aconsejable asegurar una abundante diuresis y, eventualmente, alcalinizar la orina. No se conoce acción teratogénica en el feto (Spielmann, 1992) y el kernicterus es infrecuente (Briggs, 1990).

La **espiramicina** es droga de **segunda elección**. Su mecanismo de acción en el *Toxoplasma gondii* es poco conocido. Su concentración en la placenta resulta cinco veces superior a la hemática. Por el contrario, en la sangre fetal alcanza sólo el 50% de la materna. **No atraviesa las barreras hematoencefálica y hematoacuosa**. Su tolerancia es buena y **no hay riesgo de acción teratogénica**.

Experimentalmente, han demostrado ser activos la **clindamicina**, las **azalidas**, la **dapsona**, el **interferón gamma**, etc., pero no hay estudios en la embarazada o en el recién nacido infectado. (Sabauste, 1996).

La combinación de **trimetoprima- sulfametoxazol se desaconseja para el tratamiento de esta parasitosis**.

***Tratamiento de la embarazada primoinfectada**

Todas las embarazadas primoinfectadas, aun en ausencia de manifestaciones clínicas, deben ser tratadas. Se dará espiramicina hasta confirmar la infección del feto. Demostrado el compromiso placentario y/o fetal, se prosigue después del fin de la organogénesis (16/20 semanas) con series de 4 semanas de duración de P + S, las que se alternan con cursos de 4 semanas de espiramicina hasta finalizar la preñez.

Por la posible acción tóxica de la P + S en el feto en tratamientos prolongados, debemos ser cautos en su indicación, intentando el diagnóstico prenatal de la infección. Dada la elevada frecuencia de la transmisión vertical en las infecciones adquiridas después de las 20 semanas de gestación es lícito indicar tratamiento en estos casos, aun en ausencia de la confirmación del compromiso fetal.

Las drogas que integran el arsenal terapéutico en uso son las siguientes:

Pirimetamina: 1 mg/kg/día en una dosis oral; control hematológico cada 3 días. En la gestante se dan diariamente 25 mg comenzando con una dosis de carga de 75 mg. Niños: 1mg/kg/día, sin pasar los 25 mg/día, en una toma diaria. Preparar en poción gomosa.

I. Sulfadiazina: 85 mg/kg/día en cuatro tomas. Adultos: 4-6 g/día, comenzando con una dosis de carga de 2 g. Preparar sellos de 0,5 g. Niños: 100 mg/kg/día en dos tomas. Preparar en papeles .

II. Espiramicina: 100 mg/kg/día. Adultos: 3 g diarios en tres dosis, preferentemente con el estómago vacío. Niños: 100 mg/kg/día en dos tomas.

III. Corticoides (prednisolona): en el niño, 1-1,5 mg/kg/día en dos dosis hasta que cedan las manifestaciones flogísticas de la retinocoroiditis y se normalice la hiperproteínoorraquia. La administración de corticoides en estas dosis (inmunodepresoras) debe realizarse bajo la protección del tratamiento antiparasitario y prolongarlo más allá de la suspensión.

IV. Ácido fólico (leucovorina cálcica): en el niño, 5 mg cuatro veces por semana. En el adulto 15 mg, tres o más veces por semana. No hay riesgo de sobredosificación.

Tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo

Hecho el diagnóstico serológico de toxoplasmosis aguda durante el embarazo, se indica el esquema A hasta la confirmación del diagnóstico por amniocentesis.

CON DIAGNÓSTICO PRENATAL		SIN AMNIOCENTESIS
POSITIVO ↓ PLAN B	NEGATIVO ↓ PLAN C	SEROCONVERSIÓN ↓ PLAN B
		IgG + IgM ALTAS EN EL 1er. TRIMESTRE* ↓ PLAN A
		IgG + IgM ALTAS EN EL 2º Y 3er. TRIMESTRE** ↓ PLAN B
* Bajo riesgo de transmisión vertical. ** Alto riesgo de transmisión vertical.		Aspöck, 1994

PLAN A. Hecho el diagnóstico de toxoplasmosis aguda, hasta las 16-20 semanas de gestación: espiramicina, 3 g diarios. Control serológico. Replanteo del diagnóstico. Eventualmente, plan B.

PLAN B. En forma alternante, durante 4 semanas, espiramicina 3 g diarios, y luego pirimetamina + sulfadiazina + leucovorina cálcica hasta el parto.

PLAN C. Espiramicina 3 g diarios como monoterapia hasta el parto.

Cómo debe tratarse al neonato

A. Toxoplasmosis prenatal clínicamente manifiesta.

Duración del tratamiento: hasta el año de edad en dos etapas.

Etapa a, (1er. semestre): medicamentos I+II+V.

Etapa b, (2º semestre): series de medicamentos I+II+V, 4 semanas que alternan con series de 4 semanas de III.

B. Toxoplasmosis prenatal con manifestaciones flogísticas (retinocoroiditis) o LCR con hiperproteínoorraquia (> 1 g/dl): como en A+medicación IV.

C. Infecciones toxoplasmáticas subclínicas: medicación I+II+V, 6 semanas, seguida de medicación III durante 6 semanas. Luego en forma alterna, 4 semanas medicación I+II+V y 6 semanas medicación III. Tratarlos hasta el año de edad.

VIII. Bibliografía Sugerida

1. Aspöck, H., Husslein, P., Janisch, H., Möse, J. R. y col: Toxoplasmose. Empfehlungen zur Behandlung der Toxoplasma-Erstinfection in der Schwangerschaft und der konnatalen Toxoplasmose. Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch .34:50-51, 1994.

2. Briggs, G. G., Freeman, R. K., Yaffe, J. S. (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990.
3. Desmonts, G. and Couvreur, J.: *Congenital Toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies*. *N. Engl. J. Med.* 290:1110-1116, 1974.
4. Desmonts, G., Forestier, F., Thulliez, Ph., Daffos, F. y col.: *Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis*. *Lancet*, 8427, 500-504, 1985.
5. Dubey, J. P., Beattie, C. P.: *Toxoplasmosis of Animals and Man*. CRC Press Inc. Boca Raton, Florida, 1988.
6. Eichenwald, H. F.: *A Study of Congenital Toxoplasmosis*. Citado por Stray-Pedersen, 1993.
7. Foulon, W., citado por Stray-Pedersen, 1993.
8. Frenkel, J. K.: *Toxoplasmosis: parasite, life cycle, pathology, and immunology*. In: *The Coccidia: Eimeria, Isospora, Toxoplasma, and related genera*. Hammond, D.M. and Long, P.L. (eds), págs. 343-410. University Park Press, Baltimore, 1973.
9. Frenkel, J. K.: *Congenital Toxoplasmosis: Prevention or Palliation?* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 141, 4, 359-361, 1981.
10. Fuente, M. C., Bovone, N.S., Cabral, G.E.: *Profilaxis de la toxoplasmosis prenatal*. *Medicina*: 57, 155-160, 1997.
11. Hirt, J. y col.: *Toxoplasmosis Editorial "El Ateneo"*, Buenos Aires, 1976.
12. Hirt, J., Carral, L., Durlach, R., Kaufer, F.: *Diagnóstico de la Toxoplasmosis*. *Pren. Méd. Argent.* 81:378-384, 1994.
13. Hirt, J., Cabral, L., Di Bartolo, I., Durlach, R. y col.: *Prevalencia e incidencia de la toxoplasmosis en una cohorte de embarazadas*. *Actas XII Congreso Latinoamericano de Parasitología*. Santiago - Chile 1995
14. Hirt, J., Di Bartolo, I., Fritches, C., Durlach, R. y col.: *Prevención de la Toxoplasmosis prenatal* *Actas 2º Congreso Arg. de Infect. Pediátrica*, Buenos Aires, 1996.
15. Hirt, J., Carral, L., Di Bartolo, I., Durlach, R. y col.: *Prevalencia e incidencia de la toxoplasmosis en un estudio de cohorte en embarazadas*. *Actas I Cong. Internacional de Infectol. y Microbiol. Clínica*, Buenos Aires, 1997.
16. Mitchell, C. D., Erlich, S. S., Mastrucci, M. T., Hutto, S. C. y col.: *Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1*. *Pediatr. Infect. Dis. I*: 9:512-518, 1990.
17. WHO publication: *Report of the WHO consultation on the Public Health Aspect of Toxoplasmosis*. WHO/CDS/VPH 74:2-14, 1988.
18. WHO: *Model Prescribing Information Drug used in Parasitic Diseases*. 53-60, Ginebra, 1990.
19. Remington, J. S., McLeod, Rima, Desmonts, G.: *Toxoplasmosis*. En Remington and Klein,
20. *Infection Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. H. B. Saunders Comp. Philadelphia, 4 a. ed. págs. 140-267, 1995.
21. Roberts, T. and Frenkel, J. K.: *Estimate income losses and other preventable costs caused by congenital toxoplasmosis in people in the United States*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196 (2): 249-256, 1990.
22. Rothova, A.: *Ocular involvement in toxoplasmosis*. *Br. J. Ophthalmol.* 77:371-377, 1993.
23. Sabauste, C. S., Reminton, J. S.: *Toxoplasmosis*. En Cecil: *Textbook of Medicine*, 20 a. ed., págs.1907-1910. W. B. Saunders. Philadelphia, 1996.
24. Smith, R. E., Nozik, R. A.: *Uveitis. Klinik, Diagnose, Therapie. Ein Leitfaden für die Praxis*, págs. 159-166. Springer, Berlín, 1983.
25. Smith, K. L., Wilson, M., Hightower, A. W., Kelley, P. W. y col.: *Prevalence of Toxoplasma gondii. Antibodies in U.S. Military Recruits in 1989: comparison with data published in 1965*. *Clin. Infect. Diseases* 23:1182-3, 1996.
26. Spielmann, H., Steinhoff, R., Schaefer, C., Bunjesi, R.: *Taschenbuch der Arzneimittelverordnung in der Schwangerschaft und Stillperiode*, págs. 81-83. Editor. G. Fischer - Stuttgart, 1992.
27. Stray - Pedersen, B: *Toxoplasmosis in pregnancy* *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, Vol 1, N°1 107-137, 1993.
28. Thalhammer, O.: *Toxoplasmosis bei Mensch und Tier*. Editor W. Maudrich. Viena, 1957.
29. *Lancet*. Editorial *Pyrimethamine combination en Pregnancy*. *Lancet*, ii:1005-1007, 1983.
30. Wilson, Ch. B., Remington, J. S.: *What can be done to prevent congenital toxoplasmosis?* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 138,357-363, 1980.

CAPITULO 30

ENFERMEDAD DE CHAGAS Y EMBARAZO

Rodolfo Viotti

I. Introducción

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una parasitosis causada por el *Trypanosoma cruzi*, que afecta a 15 millones de habitantes de América Latina, 2 millones de ellos nacidos en la República Argentina. Su vía de infección principal es a través del contacto con los triatomídeos, conocidos vulgarmente como *vinchucas*. Las intensas corrientes de migración interna hacia las grandes ciudades han generado una nueva presentación de la enfermedad, originalmente denominada “endemia urbana”. **Esta endemia urbana se produce en ausencia del triatomídeo pero con la presencia de un gran número de infectados, que supera con frecuencia a los residentes en zonas endémicas.** Esta realidad social y demográfica favorece otras vías de infección, como la **transfusional y transplacentaria**, cuyas medidas de control no se encuentran en la actualidad desarrolladas en forma integral como para evitar nuevos casos de la enfermedad.

Durante el embarazo y en el recién nacido existen dificultades diagnósticas y terapéuticas que se intentarán aclarar en el presente capítulo para responder a:

1. **¿Qué embarazada tiene la enfermedad?**
2. **¿Qué conducta médica se debe adoptar en esos casos?**
3. **¿Qué efectos clínicos produce el *T. cruzi* sobre la embarazada y el feto?**
4. **¿Qué debe hacerse con los recién nacidos de madres chagásicas?**

II. Epidemiología

La prevalencia de Enfermedad de Chagas en embarazadas oscila en Argentina entre 4 % y 52 %, según la provincia, el área estudiada, el barrio estudiado en determinada ciudad, y como resulta lógico, el nivel socioeconómico y cultural de la población estudiada. Los datos de un relevamiento realizado en dos barrios carenciados del conurbano bonaerense (centro de la endemia urbana) mostraron un 14 % de embarazadas con diagnóstico certero de la enfermedad. En los países limítrofes los porcentajes también son variables, por los mismos motivos enumerados, entre 3 % y 51 %.

El estudio de los recién nacidos de **madres con serología positiva para Chagas** (fase crónica) muestra una **incidencia de Chagas congénito de 1 % al 4 %**. **La prevalencia de infección por *T. cruzi* en abortos es del 1 %**, el índice de prematurez en recién nacidos de madres chagásicas es del 5 %, y de dismaturez del 9 %.

III. Etiología y fisiopatogenia

Trypanosoma cruzi es el agente etiológico de la enfermedad, pero este microorganismo cumple un ciclo dentro de los tejidos liberando hacia el torrente sanguíneo el llamado **tripomastigote, responsable de la invasión del huésped y de la posibilidad de realizar el diagnóstico por su visualización en el microscopio**. Por lo tanto, **para que se produzca el chagas congénito debe existir parasitemia**. La parasitemia es marcada en la fase aguda de la enfermedad, y si bien son pocos los casos publicados, un alto porcentaje (71 %) de los recién nacidos contraerán la enfermedad en esta situación. En la **fase crónica** (casi todas las embarazadas), la enfermedad se caracteriza por el **escaso número de parásitos circulantes** y por la variación intrapaciente de ese número de parásitos a lo largo del tiempo, concepto definido como *pauciparasitemia*. *T. cruzi* llega al feto por vía sanguínea, pasando por un mecanismo activo a través de la placenta y alojándose en las **células de Hofbauer**, donde se multiplica hasta ser liberado nuevamente como tripomastigote; **el tripomastigote atraviesa el trofoblasto aún antes del 4° mes de embarazo** produciendo la infección del embrión. Para algunos autores debe existir una lesión previa en el trofoblasto, mientras que para otros no es necesaria la lesión previa. No existe una clara relación, sin embargo, entre el parasitismo de la placenta y la infección del neonato, y se han encontrado casos de chagas congénito con severas manifestaciones clínicas sin parásitos en placenta, y por el contrario, placentas parasitadas sin infección neonatal. Es factible que se produzca un incremento de la parasitemia durante el embarazo, en especial en el último trimestre, pero varios estudios experimentales enfatizan la importancia de la cepa de *T. cruzi* para que aparezca la infección congénita..

En resumen:

No se conoce el por qué se produce la infección en algunos y no en todos los hijos de madres chagásicas, y como consecuencia de ello debemos investigar la presencia del parásito en todos ellos.

IV. Cuadro clínico

Se deben considerar el estado clínico de la embarazada y del recién nacido.

Embarazadas: la gran mayoría de las mismas se encuentran en la fase crónica de la enfermedad, **están asintomáticas y no muestran signos clínicos ni electrocardiográficos de cardiopatía** (principal manifestación de la Enfermedad de Chagas crónica). Esto se debe a que **la cardiopatía se manifiesta por lo general luego de los 40 años de edad** y la población de embarazadas se encuentra por debajo de esa edad. Cuando presentan cardiopatía se suelen observar **bloqueos de rama del haz de His**, sin repercusión clínica, o arritmias ventriculares que requieren tratamiento sólo en casos excepcionales.

En resumen,

La embarazada suele ser solo portadora asintomática de una serología positiva para la enfermedad

Neonatos: casi todos los casos de chagas congénito no presentan signos ni síntomas de enfermedad. En nuestra serie de 39 niños con diagnóstico de certeza, en ninguno de ellos se detectó manifestación clínica alguna, si bien la evaluación fué realizada por los pediatras de cabecera antes de conocer el diagnóstico parasitológico. En raros casos se describe un cuadro inespecífico caracterizado por compromiso del estado general, hipotonía muscular, fiebre, y el signo más importante, **hepatoesplenomegalia** (similar a cualquier caso de chagas agudo). Más infrecuente aún es la aparición de **miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca y de meningoencefalitis con crisis convulsivas.**

En resumen,

El neonato con chagas congénito presenta parásitos circulantes con manifestaciones clínicas infrecuentes.

V. Diagnóstico

Nuevamente, se deben considerar en forma separada la embarazada y el neonato.

Embarazada: por la importancia epidemiológica en la transmisión de la enfermedad, **toda embarazada, en especial las nacidas en medio endémico, deberían tener una serología que incluya la combinación de dos o tres test: inmunofluorescencia, hemaglutinación indirecta e inmunoensayo enzimático.** El diagnóstico se confirma si al menos dos pruebas son reactivas, sin ser necesarios métodos para la detección directa del parásito.

Neonato: el plan diagnóstico es diferente según los meses de vida del lactante o niño. **Hasta los 6 meses** el sistema inmunitario no produce anticuerpos propios en contra del *T. cruzi*, encontrando títulos de anticuerpos provenientes de la madre chagásica; **una serología positiva en esta situación no establece el diagnóstico de la enfermedad; el hallazgo del agente etiológico debe ser el objetivo en estos primeros meses de vida,** utilizando métodos para la observación directa del parásito como el **microhematocrito** (recomendado) o el **xenodiagnóstico**. Esta última al igual que la inoculación en ratón lactante y hemocultivo, si bien son procedimientos muy sensibles, tienen las desventajas de los requerimientos técnicos y un tiempo entre 15 y 60 días para obtener un resultado definitivo.

Cuando los resultados son negativos o el niño se presenta en forma tardía a la consulta, se debe realizar una **serología diagnóstica completa luego de los 6 meses**, con lo cual es suficiente para confirmar o descartar la enfermedad; en esta situación los métodos de observación directa adquieren importancia, no como diagnóstico, sino para la evaluación del resultado terapéutico. En la tabla 1 se resumen los pasos diagnósticos.

Tabla. 1 . Diagnóstico perinatal de enfermedad de Chagas

DIAGNÓSTICO	Serología (3 pruebas)	Visualización directa del parásito
Embarazo	recomendado	opcional
Recién nacido < 6 meses	no recomendado	recomendado
Recién nacido > 6 meses o niños	recomendado	para evaluación terapéutica

VI. Diagnóstico diferencial

Durante el embarazo y en niños mayores de 6 meses, el diagnóstico se realiza en forma indirecta utilizando test serológicos para detectar anticuerpos específicos contra el *Trypanosoma cruzi*. En este sentido, un solo test serológico positivo se considera una prueba dudosa, y es muy importante realizar la serología completa, **confirmando la Enfermedad de Chagas cuando por lo menos 2 test resulten reactivos.**

En recién nacidos menores de 6 meses el diagnóstico depende de la visualización directa del parásito en sangre periférica, y por lo tanto, se plantea el diagnóstico diferencial con otras **leishmaniasis** (muy raras en nuestro país) y con el *Toxoplasma gondii*. El *Trypanosoma cruzi* puede ser reconocido en sangre periférica (tripomastigote sanguíneo) por la forma en C, los movimientos irregulares y sin dirección, y la presencia del flagelo. En estos casos la diferenciación dependerá de la experiencia del observador.

VII. Tratamiento

El tratamiento parasiticida debe realizarse precozmente, una vez confirmado el diagnóstico. La única droga de reconocida eficacia disponible en Argentina y Brasil es el **Benznidazol**, que se utiliza en dosis de 7 a 10 mg/Kg/día durante 30 días. Con el uso de Nifurtimox, se han informado 94% de negativización con tratamiento antes de los 6 meses, 80% de negativización entre 7 y 12 meses, y 83% de negativización entre los 13 y 24 meses.

En nuestra experiencia con el uso de Benznidazol, todos los enfermos tratados antes de los 3 meses presentaron títulos de anticuerpos contra *T. cruzi* negativos en las pruebas realizadas luego de los 6 meses de vida, es decir que en estos casos (4/4 pacientes) no hubo una negativización sino que el sistema inmunitario de los pacientes no detectó ningún componente antigénico del parásito. Considerando el total de tratados antes del año de vida, el porcentaje de negativización fue de 87,5% (7/8 pacientes). El tratamiento indicado entre los 2 y 5 años no logró la negativización, al año de seguimiento, en ninguno de los enfermos (4/4 pacientes con serología positiva). **En conclusión, el Benznidazol logró un alto porcentaje de curación, que se relaciona a la precocidad con que es administrada.**

Sobre 39 niños con diagnóstico certero de Enfermedad de Chagas congénito tratados, solo observamos reacciones adversas leves: un caso de excitabilidad psicomotriz que cedió espontáneamente y un caso de rash cutáneo leve en un niño de 9 años.

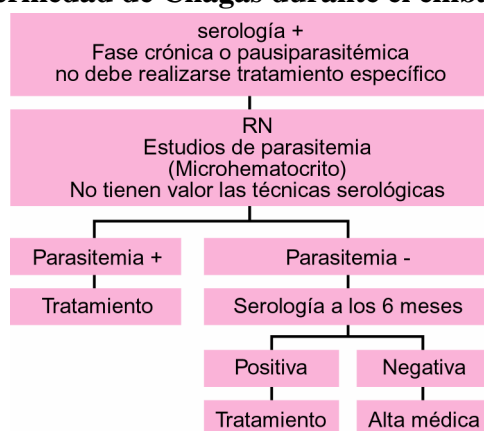
VIII. Complicaciones y prevención

El diagnóstico de enfermedad en la madre y el diagnóstico de certeza y tratamiento precoz en el lactante constituyen medidas básicas de prevención secundaria que permiten conocer la aparición de casos nuevos y conseguir la cura parasitológica en un alto porcentaje de ellos.

Las complicaciones atribuibles a la Enfermedad de Chagas, tanto en embarazadas como en neonatos, son muy infrecuentes y ya han sido comentadas. En nuestra serie de 39 pacientes con Chagas congénito no observamos complicaciones en la fase aguda ni en el seguimiento alejado.

Gráfico 1. Enfermedad de Chagas durante el embarazo. Algoritmo de decisiones

Enfermedad de Chagas durante el embarazo



IX .Bibliografía Sugerida

1- Moya E, Moretti R, Paolasso R y col. *Enfermedad de Chagas neonatal. Diagnóstico de laboratorio en el primer año de vida.* Medicina. 1989; 49: 595-599.

- 2- E. Tuli, J. Teruel. *Enfermedad de Chagas-Mazza y embarazo*. Cuarta sesión científica, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires, 1978.
- 3- Lautrec J, Martinez F, Marchese C y Votta R. *Estudio de recién nacidos hijos de madres chagásicas*. Obstetricia y Ginecología Latinoamericanas, 1975.
- 4- Moya P, Paolasso R, Blanco S y col. *Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida*. Medicina. 1985; 45: 553-558
- 5- Freilij H, Altchek J, Storino R *Chagas congénito*. En: Enfermedad de Chagas, Rubén Storino-José Milei, Mosby, 1994, pag. 267-278.
- 6-. Meckert P, Chambo G, Laguens R. *Enfermedad congénita secundaria a la infección crónica del ratón con Trypanosoma Cruzi. Modelo experimental de la enfermedad de Chagas congénita* Medicina. 1980; 40(supl. 1): 40-44
- 7- Chuster M, Ezagui D. *DoenVa de Chagas no ciclo grávido-puerperal*. En: CanVado, J.R.; Chuster, M. *Cardiopatía Chagásica*, 1985.
- 8- Freilij H. *Enfermedad de Chagas congénito: clínica, diagnóstico y tratamiento*. Medicina. 1997; 57 (supl III)
- 9- Armenti H, Viotti, R, Lococo B, Vigliano C, Lapuente, A. *Chagas urbano en dos barrios carenciados del conurbano bonaerense*. Congreso Argentino de Cardiología, 1997.
- 10- Viotti R., Vigliano. C, Armenti H, Segura E.. *Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up*. American Heart Journal, 127: 151-162.

CAPITULO 31

INFECCIONES VIRALES EN EL EMBARAZO

Guadalupe Carballal

Introducción

Los virus presentes en la madre pueden invadir al feto o al recién nacido por diversas vías (Tabla 1). La infección puede adquirirse “**in utero**” a través de la viremia materna, por ejemplo en las infecciones congénitas por rubéola, citomegalovirus, parvovirus o VIH 1; VIH 2.

Otra forma de adquisición de la infección viral **es la vía perinatal** que puede ocurrir por: **1) durante el pasaje por el canal del parto por contacto con secreciones infectada; 2) por contacto con sangre durante el parto; 3) por lactancia; 4) por contacto con secreciones faríngeas de la madre infectadas.**

Los virus que están presentes en el canal del parto con: Citomegalovirus, Herpes simplex, Papilomavirus, VIH. Los virus de Hepatitis B, Citomegalovirus y VIH, presentes en sangre y en leche materna, pueden infectar al niño durante el parto o la lactancia.

La reactivación de virus latentes en la madre que puede producirse debido a la inmunodepresión relativa durante el embarazo, puede ser fuente de infección para el feto, aunque esto ocurre con mucha menor frecuencia que durante la primoinfección materna. Los virus latentes que pueden reactivarse durante el embarazo son Citomegalovirus, Epstein Barr, Poliomavirus (JC y BK).

Las infecciones congénitas son más frecuentes durante la primoinfección materna (rubéola, Citomegalovirus, Parvovirus) debido a la presencia de viremia materna (presencia de virus en sangre). Los virus pueden así atravesar la placenta e invadir tejidos fetales. Si la infección ocurre durante la organogénesis, se produzcan efectos teratogénicos, por ejemplo en la rubéola congénita.

Por el contrario, en las reinfecciones maternas la infección fetal es escasa o nula debido a la existencia de anticuerpos maternos que neutralizan la viremia.

Dependiendo del estadio del desarrollo fetal y del inóculo viral (es decir, la cantidad de virus infectante), la infección viral puede producir aborto o recién nacido vivo con patología.

Tabla 1. Infecciones virales congénitas y perinatales

Congénitas (“in utero”), por viremia materna:

*Rubéola, Parvovirus, Citomegalovirus, VIH 1-2, Hepatitis B y Hepatitis C, Varicela Zoster

Perinatales:

- por secreciones cervicales o vaginales: Citomegalovirus, Herpes Simplex, Papilomavirus
- por sangre durante el parto: VIH, Hepatitis B y C, HTLV
- por secreciones faríngeas: Citomegalovirus
- por leche: Citomegalovirus, VIH, Hepatitis B, HTLV

Hasta hace pocos años, el diagnóstico de la mayoría de las infecciones virales se realizaba solamente por detección de anticuerpos en la sangre materna o la del recién nacido. Actualmente, se cuenta con nuevas técnicas para documentar la infección fetal tales como métodos de detección de los genomas virales por hibridación o por PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

Estos procedimientos de alta sensibilidad pueden emplearse en muestras de vellosidades coriónicas, en líquido amniótico o en sangre fetal obtenida por cordocentesis. Asimismo, los estudios serológicos (detección de Ig M específica) pueden realizarse en sangre fetal obtenida por cordocentesis.

Otros métodos no virológicos como estudios por ultrasonido o detección de alfafetoproteína permiten orientar el diagnóstico.

En este capítulo presentaremos en forma breve las infecciones por Rubéola, Citomegalovirus, Parvovirus, Herpes simplex, Varicela zoster, Hepatitis B y C y E.

Las infecciones por VIH 1-2 y Papilomavirus serán tratadas en otros capítulos.

A- Rubéola

1. Etiología

La rubéola es una enfermedad de distribución mundial producida por un *Togavirus* del género rubivirus: el virus rubéola. Este virus fue aislado en 1962 por Pakman y col. aunque su potencial teratogénico había

sido ya descrito en 1941 por el oftalmólogo australiano N. Gregg, quien publicó sus hallazgos de carararas congénitas y malfomaciones cardíacas en niños cuyas madres padecieron rubéola durante el embarazo.

El virus rubéola posee envoltura lipoproteica y por ello es lábil a temperatura ambiente, a la desecación, a detergentes y solventes de lípidos. Por esta razón se requiere contacto interhumano directo y continuo con el paciente fuente para adquirir la infección. **La rubéola es altamente contagiosa y se transmite por secreciones faríngeas.**

2. Epidemiología

En 1964 una epidemia de rubéola en USA produjo 12 millones de casos y dejó un saldo de 30.000 abortos y 20.000 niños con malformaciones. En 1967, sólo 7 años después del aislamiento del virus se obtuvo la primera vacuna. Su aplicación a niños prepúberes disminuyó la incidencia de rubéola en USA en un 98 %.

En países sin campañas de vacunación para rubéola, la enfermedad es endemoepidémica. Se detecta todo el año, todos los años, con brotes en primavera y comienzos del verano. Las epidemias suelen ocurrir cada 10-30 años.

En Argentina, los estudios sobre rubéola son escasos. Se cuenta con un registro nacional desde 1991. Se han observado casos todos los años con mayor frecuencia en primavera. En los años 1965, 69,76, 83 y 88 se registraron ondas epidémicas.

Los estudios mas importantes sobre rubéola en el país fueron realizados por M. Zapata y Col en la Pcia de Córdoba donde se registró un brote epidémico en 1976 y 1988. Durante los años inter-epidémicos la incidencia fue mayor en edad pre-escolar, mientras que en los años epidémicos lo fue en edad escolar. La seroprevalencia de anticuerpos anti-rubéola para 1976-77 en mujeres en edad fértil fue del 91.5%.

No existen datos publicados sobre incidencia de embriopatía rubeólica en Argentina.

Estudios del hemisferio norte sobre seroprevalencia en mujeres en edad fértil indican 94,3% de serología positiva en Suiza y 88% en Italia y esos autores destacan que consideran la inmunización de ese grupo es aún insuficiente.

3. Fisiopatología

El virus replica en mucosa respiratoria y en su tejido linfoide. Se produce luego una diseminación por viremia. El virus se puede detectar en secreciones faríngeas y en sangre desde 7 días antes del exantema y hasta 3 días después. La principal fuente de contagio la constituyen los niños en edad escolar o preescolar (1-14 años) ya que en ellos es elevada la incidencia de rubéola.

Otra fuente de contagio son los niños con rubéola congénita quienes pueden eliminar el virus por fauces u orina hasta 1 año después del nacimiento.

La rubéola constituye un problema médico cuando la primoinfección ocurre durante el embarazo ya que el virus puede invadir a través de la viremia los tejidos fetales y ser teratogénico.

Si la primoinfección materna ocurre durante el primer mes de gestación, el riesgo de daño fetal es del 33%; para el 2º mes es del 25% y para el 3er mes disminuye al 9%.

El virus puede colonizar la placenta y producir vasculitis y necrosis endotelial, lo que altera los órganos en desarrollo. Además, disminuye el número de mitosis lo que contribuye a la reducción del número de células. También puede producirse una infección persistente de los tejidos fetales. Las consecuencias de la infección se muestran en Tabla 2.

Tabla 2. Consecuencias de la primoinfección con rubéola durante el embarazo

- Aborto
- Prematurez, recién nacido de bajo peso
- **Síndrome de Rubéola congénita:**
Alteraciones en:
Visión: cataratas, microftalmía, retinopatía pigmentaria, glaucoma
Oído: sordera
SNC: microcefalia, meningoencefalitis, retraso mental
Cardiovascular: ductus arterioso persistente, estrechez aórtica o pulmonar,
Comunicación interventricular, miocarditis
Otros: púrpura trombocitopénica, hepatoesplenomegalia, hepatitis, diabetes
Insulino dependiente, osteopatía.

4. Cuadros clínicos

Es de destacar que la rubéola post-natal en menores de 15 años se presenta un forma totalmente asintomática en el 50% de los casos. Esto hace muy difícil su diagnóstico así como identificar a los contactos. En cambio, en mayores de 15 años, sólo el 10% de los casos es asintomático.

El período de incubación es de 14 a 21 días. El cuadro clínico es leve (fiebre, adenopatías retroauriculares, exantema y eventualmente artralgias transitorias).

Habitualmente cursa en forma benigna y los anticuerpos protectores que se generan duran de por vida.

5. Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico virológico de certeza de rubéola post-natal es importante ya que frecuentemente puede confundirse el cuadro clínico, especialmente en períodos interepidémicos, con otras patologías exantemáticas.

Dentro de los diagnósticos diferenciales deben considerarse sarampión, eritema infeccioso o 5ª enfermedad (parvovirus), exantema súbito (Herpes 6), infecciones por enterovirus, Epstein Barr, Adenovirus, reacciones a drogas, toxinas bacterianas, sífilis, etc.

6. Diagnóstico etiológico

El diagnóstico de certeza de infección reciente por rubéola se realiza por serología. Se pueden detectar anticuerpos específicos Ig M en muestra única de período agudo o bien seroconversión para Ig G en 2 muestras pareadas obtenidas la 1ª en período agudo y la 2ª a los 14-21 días.

Actualmente, las técnicas que se emplean son ELISA (enzimoinmunoensayo). MEIA (enzimoinmunoensayo con micropartículas), más sensibles y de más fácil realización que la clásica técnica de Inhibición de Hemoaglutinación.

Debido a que el virus rubéola es de difícil cultivo no se realiza diagnóstico por aislamiento en rutina.

El diagnóstico de infección congénita se realiza por detección de Ig M específica en suero del neonato. Estos niños suelen eliminar virus por fauces y por orina por períodos muy prolongados, lo que constituye una fuente de infección.

Antes del nacimiento, puede documentarse la infección fetal por métodos directos de detección del genoma viral tales como hibridación “in situ” o por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en muestras de vellosidades coriónicas. También puede emplearse la detección de Ig M específica en sangre fetal obtenida por cordocentesis, aunque estos métodos no son de rutina.

El diagnóstico de certeza de rubéola durante el embarazo enfrenta al médico con un problema no sólo diagnóstico sino ético y psicológico.

La detección de una Ig M antirubéola positiva en una única muestra durante el embarazo debe ser confirmada. Deben descartarse en ese suero la presencia de factores reumatoideos ya que pueden dar falsos resultados positivos.

Además, se recomienda investigar la seroconversión para Ig G en muestras pareadas para observar la cuadruplicación de los títulos de anticuerpos y realizar también un análisis de la historia clínica.

Es de importancia establecer la fecha probable del contacto aunque esto no siempre es posible ya que el 50% de los casos de rubéola en menores de 15 años puede ser asintomática. Si la fecha de contacto puede ser establecida y nuestra paciente concurre al laboratorio antes de transcurridos 7 días desde el contacto, la detección de Ig G específica en ese suero se considera que se debe a una infección anterior.

Contrariamente, si el estudio se realiza después de los 7 días del contacto, la detección de Ig G antirubéola en una sola muestra no permite definir un diagnóstico y resulta imprescindible investigar la Ig M específica.

Las reinfecciones asintomáticas que pueden ocurrir en la edad adulta en pacientes vacunadas en la infancia no presentan habitualmente riesgo para el feto. Sin embargo, puede existir una Ig M específica detectable. Si esto ocurre durante el embarazo, plantea el problema del diagnóstico de infección reciente o de reinfección. Este último sólo podrá realizarse si se detecta simultáneamente Ig G en el suero que presenta Ig M y si la curva de Ig G en muestras posteriores se mantiene estable. En estos casos, podría estar indicado la búsqueda de genoma viral en vellosidades coriónicas por RT-PCR.

Otra posibilidad, son los ensayos de afinidad de Ig M e Ig G ya que los anticuerpos de baja afinidad se detectan típicamente en la primoinfección mientras que los de alta afinidad se encuentran en las reinfecciones. Estos estudios no se realizan de rutina.

Tabla 3. Diagnóstico de rubéola

POST-NATAL (niños o adultos)
<ul style="list-style-type: none">• Detección del estado inmune: muestra única de suero para Ig G específica• Detección de infección reciente:<ul style="list-style-type: none">* Ig M específica en muestra de período agudo* Seroconversión para Ig G en dos muestras pareadas (agudo y convalescente)• Diagnóstico de infección congénita:<ul style="list-style-type: none">• Ig M específica en suero del neonato• PRENATAL<ul style="list-style-type: none">• Hibridación• RT-PCR en vellosidades coriónicas o líquido amniótico• IgM en suero fetal por cordocentesis

7. Profilaxis

Dado que una vez adquirida la infección no existe tratamiento, la prevención mediante vacunación es el principal recurso para evitar la embriopatía rubeólica.

Existen vacunas seguras y eficaces a virus vivo y atenuado (cepas RA 27/3 o Cenderhill). Dado que son a virus vivo y por lo tanto replican en el huésped, pueden producir viremia y atravesar la placenta. Por ello, están absolutamente **contraindicadas durante el embarazo. Es mas, se recomienda a las mujeres en edad fértil que reciben la vacuna practicar algún método anticonceptivo hasta tres meses después de su aplicación.**

Las vacunas actuales inducen inmunidad protectora con altos títulos de anticuerpos por lo menos durante 20 años.

Como complicación de la vacunación se han descrito aunque con muy baja frecuencia artritis y mialgias transitorias. Los escasos casos reportados de fallas en la inmunización se detectaron en pacientes con deficiencias inmunológicas previas.

Existen diferentes esquemas de vacunación para rubéola. En USA, vacunan a niños a los 15 meses con la vacuna triple viral MMR (“measles, mumps, rubella”) para sarampión, paperas y rubéola con el objetivo de disminuir la circulación del virus y revacunan al ingreso a la escuela primaria o secundaria. En Inglaterra, con el objeto de reducir la incidencia en grupos de riesgo vacunan a partir de los 12 años y a toda mujer seronegativa en deseo quedar embarazada.

En nuestro país, hasta 1997 la vacunación para rubéola no era obligatoria. Actualmente, se está implementando la aplicación masiva de MMR a los 15 meses de edad.

Cualquiera sea el esquema adoptado, **es de fundamental importancia realizar el control del estado inmune de las mujeres en edad fértil. Si son seronegativas deberá indicarse la vacunación antes del embarazo. Se recomienda solicitar este estudio en el consultorio del pediatra dedicado a adolescencia, en el del médico de familia o bien en la primer consulta ginecológica.**

Si la embarazada es seronegativa, está indicado repetir el estudio serológico en el 2^a y 3er trimestre y, de continuar siendo negativo indicar la vacunación inmediatamente después del parto.

En USA, con la aplicación de la vacuna anti-rubéola a partir de 1969, se logró una disminución del 96% en el número de casos de esta enfermedad y del 80% en el número de embriopatías por este virus, demostrándose así los beneficios de la vacunación.

8. Seroprevalencia de anticuerpos anti-rubéola en mujeres en edad fértil de Buenos Aires

En un estudio reciente, se analizaron en forma retrospectiva sueros de 2.364 pacientes atendidas en un hospital privado de Bs Aires (CEMIC) desde 1991 a 93. La media de edad de la población fue de 28 años. De estas pacientes, 1.069 estaban embarazadas (45%), 212 eran adolescentes (9%) y 1.083 (46%) eran adultas no embarazadas con una edad promedio de 35 años.

La detección de Ig G e Ig M específica se realizó por ELISA (Rubezyme, Abbott).

La seroprevalencia de Ig G antirubéola en el total de la población estudiada fue del 92%. El 95 % de las embarazadas presento Ig G específica mientras que el 5% fue negativa. La presencia de IgM anti-rubéola fue detectada en el 2% de la embarazadas estudiadas por este método.

En las adolescentes, se observó una seroprevalencia de anticuerpos del 86%. La diferencia entre las dos poblaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

El 90% de las adultas no embarazadas presentó Ig G específica.

Los resultados obtenidos señalan que el 5 % de la embarazadas y el 15 % de las adolescentes carecían de anticuerpos anti-rubéola y por lo tanto están en riesgo de contraer la primoinfección durante el embarazo. Si analizamos las 1.016 embarazadas, dado que el 5% son seronegativas, resulta que 51 pacientes presentan riesgo de adquirir la primoinfección durante la gestación. Si, hipotéticamente consideramos que estas 51 mujeres contraen la primoinfección durante el primer trimestre (riesgo de embriopatía = 33%), el número estimado de niños con infección congénita podría ser de 19 ($51 \times 33: 100 = 19$). En este cálculo no incluimos al 2 % de embarazadas que presentaron Ig M positiva dado que se analizaron en el grupo anterior ya que eran seronegativas para Ig G.

El elevado costo social y en atención médica que significarían estos niños con rubéola congénita justifican el costo del estudio del estado inmune antes del embarazo y de la vacunación de las pacientes seronegativas.

9. Bibliografía Sugerida

- 1- Centers for Disease Control: Summary of notifiable diseases. United States 1988. MMWR 1989, 37: 3
- 2- Marquéz A, Zapata M. Comportamiento epidemiológico de la rubéola en la Pcia de Córdoba, Argentina. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 1984, 97 (1) 14-15
- 3- Morgan-Capner P. Diagnosing rubella may be difficult in patients without symptoms. Br Med J 1989, 299; 338-9
- 4- Mellinger Ak, Cragan JD, Atkinson WL et al. High incidence of congenital rubella syndrome after an rubella outbreak. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 573-8
- 5- Bosna TJ, Corbett KM, Eckstein MB et al. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. J Clin Microbiol 1995; 53: 1881-7
- 6- Zapata MT, Nates S. Familia Togaviridae: Género Rubivirus ; Rubéola. En “ Virología Médica “. Carballal G, Oubiña JR. Ed El Ateneo, 1996 2ª edición Cap 10 ; 203-11
- 7- Glujosvky, D Franco P, Carballal G. Seroprevalencia de anticuerpos anti-rubeola en mujeres en edad fértil. Enviado para publicación 1997.

B- Citomegalovirus

1. Etiología

El Citomegalovirus (CMV) es un miembro de la familia *Herpetoviridae*, donde también se incluyen otros virus productores de infecciones frecuentes en el ser humano como Herpes simplex tipo 1 y 2 y Epstein Barr.

El CMV se incluye en la subfamilia *betaherpesvirinae* que se caracteriza por un ciclo replicativo prolongado, crecimiento lento en cultivos celulares, agrandamiento de las células infectadas y latencia en linfomonocitos, glándulas salivares, riñón y endotelios vasculares.

2. Epidemiología

La mayoría de los humanos se infecta con CMV en algún momento de la vida. **La primoinfección se adquiere habitualmente en la infancia por transmisión horizontal por vía faríngea.**

Dado que este virus posee envoltura lipoproteica, es lábil a temperatura ambiente y antisépticos comunes y a la desecación por lo que la transmisión requiere de contacto directo con secreciones infectadas.

En países desarrollados, entre el 60 a 80% de los donantes de sangre han tenido contacto con el virus en algún momento de su vida. Estas cifras son más elevadas en países en vías de desarrollo ya que la adquisición del virus está relacionada a hábitos de higiene, nivel socio-económico, promiscuidad sexual, etc.

En Argentina, existen solamente 3 trabajos sobre prevalencia de anticuerpos anti-CMV. En hospitales públicos de Buenos Aires, Berria y col **demostraron una seroprevalencia del 81% en donantes de sangre, 89% en embarazadas y 95% en recién nacidos.** Por el contrario, en un hospital privado de Buenos Aires (CEMIC), Damilano, Carballal y col. determinaron que el 55% los niños recién nacidos presentaban anticuerpos Ig G anti-CMV en sangre de cordón, dato que indica que solamente el 55% de las madres había tenido contacto previo con el virus. En niños de 13 meses a 15 años, la seroprevalencia de anticuerpos ascendía al 72%, lo que demuestra la transmisión del virus en edad pre-escolar o escolar .

En adultos de la misma institución, se observó que la seroprevalencia de anticuerpos anti CMV aumenta a medida que aumenta la edad, llegando a los 50 años al 88%. **En pacientes renales o VIH positivos se detectaron anticuerpos en el 100 % de los casos. Datos similares se registran en países desarrollados.**

3. Fisiopatogenia

La infección con CMV puede adquirirse por vía vertical (trans-placentaria o perinatal) o bien por vía horizontal, siendo esta última la más frecuente (tabla 1).

El virus está presente en sangre y se elimina por secreciones (faríngeas, semen, secreciones cervicales, lágrimas y orina).

Las vías de transmisión son: **sanguínea** (de la madre al feto por viremia, o por transfusiones); perinatal durante el parto o por lactancia o secreciones faríngeas; **faríngea, sexual, o por trasplantes de órganos.**

La primoinfección en individuos inmunocompetentes es generalmente asintomática.

Como todos los integrantes de la familia Herpetoviridae, la primoinfección lleva a la **latencia viral**. El CMV queda latente en células linfomononucleares. En esta infección, la inmunodepresión, ya sea fisiológica (embarazo) o por tratamiento inmunosupresor o infección con el virus VIH, conduce con frecuencia a la reactivación del virus latente y a la enfermedad activa.

En pacientes con trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea, la enfermedad por CMV constituye la mayor causa de morbilidad y mortalidad y está asociada al rechazo del trasplante.

La infección activa puede resultar de la reactivación del virus latente endógeno o por adquisición de un virus exógeno por el órgano recibido o por transfusiones.

En los pacientes con trasplante renal, la infección activa ocurre en el 40 a 70% de los casos .

La morbimortalidad por CMV es elevada en los pacientes con trasplantes de allí la importancia del diagnóstico virológico rápido de infección activa para instituir en forma precoz el tratamiento con Ganciclovir.

4. Cuadros clínicos

La primoinfección en el paciente inmunocompetente es generalmente asintomática. Se producen anticuerpos anti-CMV que duran de por vida. Ocasionalmente, en la primoinfección puede producirse un cuadro similar a la Mononucleosis infecciosa (“Mononucleosis-símil”) que podrá diagnosticarse por la detección de Ig M específica anti-CMV y la ausencia de marcadores serológicos de infección por Epstein Barr.

Los cuadros clínicos más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos son: neumonitis, enfermedad febril debilitante, esofagitis, colitis, hepatitis y retinitis o encefalitis.

Tabla 1. Transmisión de Citomegalovirus

1) HORIZONTAL VIA FARINGEA	NIÑO ADULTO	→ →	NIÑO O ADULTO ADULTO
2) HORIZONTAL VIA SEXUAL			
3) VERTICAL			
INTRAUTERINA	→		CONGENITA
PERINATAL	→		CANAL DEL PARTO LECHE, SECRECIONES FARINGEAS
4) TRANSFUSIONES O TRASPLANTES			

5. Infección congénita

En USA, se ha detectado infección congénita por CMV del 0.5% al 2% de los nacidos vivos. Para nuestro país no existen datos publicados.

Dependiendo de la seroprevalencia de anticuerpos en la comunidad, **en países o áreas con alto nivel socioeconómico y adecuados hábitos de higiene, hasta el 50% de las mujeres en edad fértil pueden ser susceptibles al virus. En cambio en países en vías de desarrollo o áreas de bajo nivel socioeconómico sólo el 15 % de ellas serán susceptibles.**

La infección congénita es más frecuente cuando una madre seronegativa adquiere la primoinfección con CMV durante el embarazo debido a la viremia. La reactivación del CMV latente durante el embarazo rara vez produce infección congénita

La infección congénita puede producir el cuadro clínico característico de Enfermedad de Inclusión Citomegálica (hepatoesplenomegalia, bajo peso al nacer, plaquetopenia, trastornos del SNC (hidro o microcefalia o presencia de calcificaciones cerebrales). Sin embargo, son más frecuentes las manifestaciones tardías de la infección congénita. Estas se presentan en edad preescolar o escolar y

consisten en sordera, corioretinitis, alteraciones en la dentición o retardo mental. El CMV es la primera causa de retardo mental en los países desarrollados.

Tabla 2. Infección congénita por CMV

- Por primoinfección materna
- Por reactivación del virus latente (menos frecuente)
- Ocurre en el 0.5 al 2.5 % de los nacidos vivos en USA
- 5 al 10% presentan al nacimiento Enfermedad de inclusión citomegálica
- 5 al 20 % tendrán manifestaciones tardías (visión, audición, neuromuscular)

Tabla 3. Infección por CMV y embarazo

MADRE CON	
SEROLOGIA POSITIVA	SEROLOGIA NEGATIVA
↓	↓
INMUNE	SUSCEPTIBLE
↓	↓
<ul style="list-style-type: none"> • Puede transmitir el virus por reactivación del virus latente 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede transmitir el virus por primoinfección durante la viremia
RIESGO DE TRANSMISION AL FETO	
< 10%	30- 40%
0 a 1 % de recién nacidos con enfermedad aparente o secuelas	90% de recién nacidos infectados asintomáticos 10% con manifestación clínica

Tabla 4. Infección congénita y perinatal por CMV

- INFECCION CONGENITA**
- RECIEN NACIDO SINTOMATICO**
- HEPATOSPLENOMEGALIA
 - EXANTEMA PETEQUIAL
 - BAJO PESO
 - TRANSAMINASAS AUMENTADAS
 - PLAQUETOPENIA
 - SNC: HIDRO O MICROCEFALIA, CALCIFICACIONES
 - COMPLICACIONES TARDIAS: SORDERA, RETARDO MENTAL, CORIORETINITIS, DEFECTOS EN DENTICION
- RECIEN NACIDO ASINTOMATICO**
- SORDERA (TRASTORNO MAS FRECUENTE)
 - ALTERACIONES EN LA DENTICION
- INFECCION PERINATAL**
- HABITUALMENTE ASINTOMATICA

6. Diagnóstico Etiológico

Es de importancia descartar que el diagnóstico clínico de enfermedad por CMV no es posible y que para un diagnóstico de certeza **es imprescindible el diagnóstico virológico.**

El diagnóstico indirecto por serología para detección de Ig M específica o bien por seroconversión para Ig G en muestras pareadas es un método clásico.

La detección de Ig G específica para CMV en una única muestra de suero permite realizar diagnóstico de "estado inmune". Es importante realizarlo como control antes del embarazo. Ante la sospecha de primoinfección la detección de Ig M anti-CMV o la seroconversión para Ig G en muestras pareadas permite realizar un diagnóstico de infección reciente. La detección de Ig M específica en sangre de cordón

permite realizar un diagnóstico de certeza de infección congénita.

En los pacientes inmunocomprometidos, la serología tiene un valor limitado dada la inmunosupresión y, además no permite diferenciar claramente infección latente de activa, excepto en el caso de poder detectar IgM específica, la cual puede elevarse o no en las reinfecciones.

Las técnicas que se emplean actualmente son el enzimoimmunoensayo (ELISA o MEIA) o la inmunofluorescencia. Como en todo método de detección de Ig M es imprescindible descartar la presencia de factores reumatoideos, que pueden dar falsos resultados positivos.

El aislamiento en cultivos celulares es otro método clásico de diagnóstico.

Se realiza en tubos con fibroblastos de prepucio humano y constituye el "gold standart" del diagnóstico. Las muestras pueden ser sangre, orina, líquido amniótico, hisopados faríngeos o de cuello uterino, semen, etc. Presenta el inconveniente de su alto costo, alta complejidad y lentitud ya que no pueden descartarse los cultivos como negativos hasta los 30 días post-inoculación.

La detección directa de antígenos virales en orina, lavado broncoalveolar, líquido amniótico o biopsias es también un método útil pero con una sensibilidad del 70 %.

Por histología, las características inclusiones en ojo de buho, permiten el diagnóstico retrospectivo en piezas de autopsia o biopsia.

7. Diagnóstico Rápido

En los últimos años, se desarrollaron dos métodos rápidos. El "shell vial" o cultivo rápido es un procedimiento que **combina el aislamiento en cultivo con la detección por inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales de antígenos tempranos** que el virus expresa en las células infectadas (antígenos p72) antes de la aparición del efecto citopatogénico. Las muestras a utilizar son las mismas que para el aislamiento por método clásico.

Este método significó una revolución en el diagnóstico de CMV ya que permite un diagnóstico rápido a las 24 o 48 horas de obtenida la muestra.

Otro método reciente es la detección de "antigenemia" en leucocitos de sangre periférica. Tiene una sensibilidad y especificidad similar al cultivo rápido y presenta la ventaja de que puede ser cuantitativo, lo que permite determinar en forma indirecta la "carga viral" contando el número de células infectadas en la preparación. En este caso, se identifica una fosfoproteína de matriz (proteína estructural de 65 kd) del CMV.

Es de más fácil realización que el cultivo rápido ya que no se requieren cultivos celulares. Este procedimiento es de gran utilidad en el seguimiento de los pacientes con trasplantes para el diagnóstico rápido de una infección activa por CMV, lo que indicará la necesidad de un tratamiento con ganciclovir.

Métodos Moleculares

La reacción en cadena de la polimerasa (P.C.R) es una técnica de Biología Molecular con alta sensibilidad y especificidad en la cual pequeñas cantidades de ADN o ARN viral, presentes en la muestra clínica pueden ser amplificadas y detectadas posteriormente por electroforesis en agar. Su aplicación al diagnóstico rápido en virología tiene enormes ventajas (rapidez, posibilidad de ser usada aún cuando la muestra no ha sido bien conservada para aislamiento, etc).

Sin embargo, su costo es elevado y su realización debe seguir normas estrictas a los efectos de evitar contaminaciones. Para diagnóstico de CMV, se pueden amplificar fragmentos del gen de la p65 (fosfoproteína de matriz), de la p 72 o bien de la polimerasa viral.

La PCR puede realizarse en numerosas muestras incluyendo líquido amniótico o sangre fetal obtenida por cordocentesis.

Tabla 5. Diagnóstico de CMV

<p>* METODOS DIRECTOS</p> <ul style="list-style-type: none">• DETECCION DIRECTA DE ANTIGENOS En: sangre ANTIGENEMIA pp 65 En orina VIRURIA En otras muestras: LBA, líquido amniótico, biopsia, autopsia• AISLAMIENTO EN CULTIVO CELULAR EN TUBOS EN CULTIVO RAPIDO “SHEEL VIAL“: Aislamiento mas identificación de antígenos tempranos a las 24 y 48 hrs. Muestras: sangre (Viremia) orina (viruria), otras muestras• DETECCION DEL GENOMA PCR directa, con hidridación; RT-PCR; hibridación Muestras: todas incluyendo estudio de vellosidades coriónicas• HISTOLOGIA: Autopsia, biopsia• METODOS INDIRECTOS O SEROLOGICOS Seroconversión para Ig G en muestras pareadas Detección de Ig M específica en suero del recién nacido u obtenido Por cordocentesis.

LBA= Lavado Bronco Alveolar

8. Prevención

No existen aún vacunas licenciadas para CVM si bien hay cepas atenuadas en estudio (Cepa Town). En el caso de embarazadas seronegativas, y por lo tanto en riesgo de primoinfección durante el embarazo están indicadas medidas de higiene y evitar la exposición.

Se recomienda la detección del estado inmune antes el embarazo.

9. Tratamiento

Los tratamientos con Ganciclovir, que son efectivos en las infecciones activas en pacientes con transplante o con infección por VIH **están totalmente contraindicados durante el embarazo debido a toxicidad.** También están contraindicados en el recién nacido con infección congénita.

10. Bibliografía Sugerida

- 1- Berria MI y col. Medicina (Bs As) 38: 365, 1978
- 2- Bitsch A et al. The J of Infectious Dis 167: 740-743, 1993
- 3- Bitsch A et al. Transplantation 56: 108-113, 1993
- 4- Buffone G et al. Transplantation 56: 324-347, 1993
- 5- Buller SR et al J of Clinical Microbiology, 30: 2620-2624, 1992
- 6- Damilano G, Carballal G y col Medicina (BsAs) 52: 116-118, 1992
- 7- Gozlan J et al J of Clinical Microbiology 31: 1943-45, 1993
- 8- Kenny J et al Virology 200: 220-235, 1994
- 9- Kidd M et al. Transplantation 56:867-71, 1993
- 10- Rowley A et al Transplantation 56: 1028-33, 1991
- 11- Saltzman RL et al J of Clinical Microbiology, 81: 75-81, 1988
- 12- Smith K British J of Heamotology 84: 187-190, 1993
- 13- Van Dorp TW et al. Transplantation 54: 661-664, 1992
- 14- Van den Berg et al Transplantation 48: 991-995, 1989
- 15- Wolf G Transplantation 54: 330-334, 1993

C. Parvovirus

1. Etiología

El parvovirus humano B 19 es un virus pequeño a ADN, que pertenece a la familia *Parvoviridae* y fue

descubierto recién en 1974 por Cossart y col.

El virus B 19 afecta solamente al ser humano y **se transmite habitualmente por vía respiratoria.**

2. Epidemiología

Es un virus de distribución universal. La mayoría de las infecciones se transmiten por vía respiratoria y la infección es común en la infancia (5 – 15 años). En el hemisferio norte, aproximadamente el 60 % de los adultos tiene anticuerpos contra parvovirus B 19. Se carece de datos para nuestro país.

Debido a la intensa viremia se puede producir la invasión del feto y también se postula que este virus puede transmitirse por vía hemática.

3. Fisiopatogenia

La replicación viral ocurre en células en mitosis por ello la replicación será más eficiente en células en rápida división como el tejido hematopoyético.

La infección productiva ocurre en células de **estirpe eritroide**, de allí la **eritroblastopenia transitoria característica de la enfermedad**. La viremia alcanza títulos elevados. En etapa aguda se produce reticulocitopenia pero la anemia se observa sólo en pacientes con anemias previas (anemias hemolíticas, talasemia, sickle cell anemia, etc) ya que es necesaria una vida media acortada de los eritrocitos para evidenciar la disminución en la eritropoyesis. También se observan neutropenia y trombocitopenia.

4. Cuadros clínicos

El parvovirus B 19 puede producir diversos cuadros clínicos, desde infecciones asintomáticas, cuadros respiratorios leves hasta graves crisis de anemia aplásica en pacientes portadores de anemias hemolíticas. Un resumen de los cuadros producidos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Infecciones por Parvovirus B 19 en el ser humano

- INFECCIONES ASINTOMATICAS
- INFECCIONES RESPIRATORIAS DEL TRACTO SUPERIOR
- 5° ENFERMEDAD, ERITEMA INFECCIOSO, MEGALOERITEMA
- CRISIS DE ANEMIA APLASTICA: en pacientes con anemias hemolíticas, crónicas, sickle cell anemia, talasemia, etc
- INFECCION PERSISTENTE EN INMUNOSUPRIMIDOS
- ABORTO ESPONTANEO
- "HYDROPS FETALIS"
- ARTRALGIA Y ARTRITIS

Las mujeres que no contrajeron al primoinfección durante la infancia son susceptibles de adquirirla durante el embarazo y el curso de la enfermedad materna puede ser subclínica o leve. Sin embargo, la transmisión transplacentaria del virus puede ocurrir. Según el momento de la infección durante la gestación se han observado abortos (1er trimestre), mortinatos (2° y 3er trimestre), hepatitis, anemia e hidrops fetal.

El feto se comporta en forma similar a un individuo con anemia hemolítica crónica. Como resultado de la anemia y de la miocarditis resulta falla cardíaca. Se registran ascitis, derrame pleural, edema tisular y a veces polihidramnios.

5. Diagnóstico

El diagnóstico clínico de parvovirus B 19 es relativamente fácil en el curso de una epidemia de eritema infeccioso. Sin embargo **es muy difícil en los casos aislados y en los cuadros inespecíficos.**

Se pueden observar reticulocitopenia, normo o leucopenia con neutropenia y trombocitopenia.

El **diagnóstico de certeza** se realiza por métodos virológicos (tabla 2)

El parvovirus B 19 es de difícil cultivo por lo que el aislamiento no se emplea de rutina. **Los métodos de elección para diagnóstico de infección reciente son las diversas técnicas de PCR para amplificación del genoma viral o bien la serología para detección de Ig M específica en muestra única o la seroconversión para Ig G en muestras pareadas.**

Tabla 2 Diagnóstico de parvovirus en el embarazo

- ECOGRAFIA, ALFA FETOPROTEINA
 - METODOS VIROLOGICOS DIRECTOS:
 - Detección del genoma: PCR, NESTED PCR, HIBRIDACION
 - * Detección de la partícula viral: microscopía electrónica
 - Muestras: suero, líquido amniótico, ascitis, tejidos fetales o adultos
 - METODOS VIROLOGICOS INDIRECTOS:
 - Muestras: suero materno o fetal (cordocentesis) o del recién nacido
 - Técnicas: Inmunofluorescencia o Enzimoimmunoensayo (ELISA)
- *Ig M en muestra única de suero
*Ig G en muestras pareadas (seroconversión)

6. Tratamiento

No hay terapia antiviral específica ni vacunas disponibles. En la infección fetal con anemia se puede emplear en centros especializados la transfusión “in utero”.

7. Profilaxis

Dado que el virus es ubicuo es difícil prevenir la exposición, mas aún cuando los contactos pueden ser asintomáticos. En pacientes con riesgo de complicaciones (embarazadas, inmunosuprimidos, anémicos) se recomienda evitar el contacto con individuos potencialmente virémicos.

8. Bibliografía Sugerida

- 1- Grose C, Itani O, Weiner P. Prenatal diagnosis of fetal infections: advances from amniocentesis to cordocentesis-congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus varicella, parvovirus and human immunodeficiency virus.
- 2- *Pediatr Infect Dis J* 8:459-468, 1989
- 3- Carballal G, Oubiña RJ. P. Parvovirus en “ *Virología Médica* “. Ed. El Ateneo, 2º Edición 1995. Cap 23: 439-444.
- 4- Naides Stanley J. Parvovirus. *Clinical Virology Manual*. 2º Ed. Specter Steven and Lancz Geral. Elseiver.
- 5- Naides Stanley J. Antenatal diagnosis and palliative treatment of non immune hydrops fetalis secondary to parvovirus B 19 infection. *Prenatal diagnosis vol 9*: 105-114, 1989.
- 6- Török T, Wang Gi Y y col. Prenatal diagnosis of intrauterine infections with parvovirus B 19 by the polymerase chain reaction technique. *Clin Infect Dis* 14: 149-155, 1992
- 7- Gratacos E Torres Pj y co. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995, 171: 1360-1363.

D. Herpes simplex tipo 1 y 2

1. Etiología

La familia *Herpetoviridae* incluye virus que causan con frecuencia patología en el ser humano. Una característica de esta familia es producir infecciones latentes, las que meses o años luego de la primoinfección pueden reactivar y producir patología.

Todos los miembros de esta familia poseen ADN lineal de cadena doble, simetría icosaédrica, un tegumento y una envoltura lipoproteica. Se inactivan rápidamente a temperatura ambiente y con solventes lipídicos.

Existen dos tipos de Herpes simplex, el tipo I de transmisión oral y el tipo II de transmisión sexual. Ambos virus comparten muchas características y la homología de sus genomas es del 50%.

2. Epidemiología

Las infecciones por Herpes simplex presentan una amplia difusión. Aproximadamente el 80% de los adultos presentan serología positiva para Herpes simplex tipo I.

La primoinfección con Herpes tipo 1 se adquiere habitualmente en la infancia y el virus puede reactivar en cualquier momento de la existencia. Las recurrencias se observan en el 20 –40% de los casos .

La infección con Herpes simplex tipo II se adquiere habitualmente durante la actividad sexual. La prevalencia de serología positiva para este virus es mayor en individuos de bajo nivel socioeconómico y promiscuidad sexual.

La reactivación del herpes genital se observa en el 60% de los casos.

Actualmente, se cuenta con técnicas que permiten discriminar entre anticuerpos contra tipo I o II. Asimismo, mediante estudios con enzimas de restricción es posible clasificar las cepas aisladas en tipo I o II, lo que permite realizar estudios epidemiológicos.

No están disponibles datos sobre seroprevalencia de anticuerpos contra estos dos virus en Argentina.

3. Fisiopatología

Las características de la familia herpetoviridae son: **primoinfección, latencia y reactivación.** La primoinfección es por vía mucosa. El virus replica en células epiteliales y produce lesiones mucocutáneas. Desde allí ingresa por vía neural (axón, células de Schwann) a las neuronas sensitivas donde establece latencia.

El Herpes tipo I establece latencia en el ganglio trigémino y el tipo II en ganglios sacros. Durante la latencia (replicación bloqueada) el virus no replica y por lo tanto las células no expresan antígenos virales en su superficie, escapando así a la vigilancia del sistema inmune.

Diversos estímulos pueden reactivar la infección latente: injuria neural, neurectomía, estímulo sobre el epitelio innervado tales como luz solar, luz ultravioleta, cambios sistémicos hormonales (menstruación, corticoides) o bien cambios psico-neuroendócrinos (stress, ansiedad, etc).

En la reactivación existe producción de nuevos viriones que migran hacia el epitelio con la producción de lesiones cutáneo- mucosas.

4. Cuadros clínicos

La primoinfección por Herpes tipo I es habitualmente una gingivostomatitis, la recurrencia es un herpes labial. Si la primoinfección es a nivel ocular, se observará una queratoconjuntivitis.

La primoinfección por Herpes tipo II puede producir vulvovaginitis, lesiones en glande o prepucio y raramente en ano. Si bien las infecciones genitales herpéticas son habitualmente producidas por Tipo II, ultimamente también se detecta Tipo I.

• Infecciones herpéticas en neonatos

La mujer con primoinfección activa del tracto genital puede transmitir al recién nacido el virus, el cual puede desarrollar **una infección grave generalizada y/o encefalitis. La recurrencia del herpes genital en la madre produce infección en el recién nacido con menor frecuencia,** dado el pasaje de anticuerpos maternos.

Datos de USA indican que la incidencia de herpes en neonatos es de 1/2.500 a 1/10.000 partos/año. Para Argentina no existen datos publicados.

Los cuadros que pueden observarse como consecuencia de la primoinfección durante el embarazo se detallan en la tabla 1

Tabla 1 Primoinfección herpética durante el embarazo:

- Aborto
- Prematuros: distress respiratorio, infecciones bacterianas
- Retardo del crecimiento intrauterino
- El niño puede ser asintomático al nacer
- Infección localizada: piel, ojos, boca
- Herpes diseminado: mortalidad 80%
- Compromiso del SNC: 50% (secuelas)

• Encefalitis herpética

Es la primera causa de encefalitis esporádica en países desarrollados, correspondiendo al 2-13 % de todas las encefalitis. En Inglaterra se registran aproximadamente 100 casos por año. Se carece de datos para nuestro país.

La encefalitis herpética puede ocurrir por primoinfección materna habitualmente por herpes tipo II y con menor frecuencia por reactivación del virus latente en la madre.

Generalmente afecta los lóbulos orbito frontal y temporal. El cuadro se presenta con fiebre, trastornos de conciencia y/o conducta y signos focales de instalación rápida.

El LCR presenta aumento de proteínas, pleocitosis a predominio linfocitario y glucosa normal. El aislamiento del herpes a partir de LCR no es un método sensible ya que es positivo en sólo el 4% de los adultos y en el 50% en los neonatos.

Antes de contarse con métodos moleculares para el diagnóstico, estaba indicada la biopsia de cerebro ya que en esa muestra es posible detectar antígeno viral o realizar el aislamiento en cultivos celulares. También se realizaba estudio de la síntesis intratecal de Igs específica anti-herpes mediante el índice de Tourtellotte o de Klapper que comparaba los títulos de anticuerpos en LCR y en suero mediante una fórmula, aunque este método no permite un diagnóstico rápido.

Actualmente, el diagnóstico por PCR en LCR permite un diagnóstico precoz, ya a las 24 hs de comenzado el cuadro, lo cual permite iniciar el tratamiento específico con un diagnóstico de certeza.

Otros procedimientos que contribuyen al diagnóstico son la resonancia magnética de cerebro que puede ser positiva ya a las 24 hrs; el EEG y la TAC aunque esta puede ser negativa hasta el 5° día post-infección.

5. Diagnóstico

El diagnóstico virológico puede realizarse por métodos directos o indirectos. Dentro de los directos se encuentran la citología (celulas gigantes multinucleadas con inclusiones); la detección directa de antígenos virales en células de la base de las vesículas por técnicas de inmunomarcado con anticuerpos monoclonales (inmunofluorescencia o peroxidasa) o bien el aislamiento en cultivo celular (células Hep- 2).

La detección de antígeno o el aislamiento son los métodos de elección cuando existen lesiones vesiculares. En caso de detección de antígeno puede obtenerse un diagnóstico a las 3 horas y el cultivo demora 2-3 días.

La detección del genoma viral por PCR está indicada en las muestras de LCR en caso de sospecha de encefalitis herpética, ya que en ese caso los métodos antes mencionados no presentan sensibilidad adecuada.

Los métodos indirectos, detección de Ig M específica o seroconversión para Ig G pueden emplearse en caso de primoinfección.

Tabla 2. Diagnóstico virológico de herpes simplex

<p>Métodos directos</p> <ul style="list-style-type: none"> * Detección de antígeno en hisopados o raspados de base de vesículas * Aislamiento del virus en cultivo celular + identificación por IF * PCR en LCR <p>Métodos Indirectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ig M específica en única muestra Seroconversión para Ig G en muestras pareadas

Tabla 3. Conducta en herpes genital y embarazo

Primoinfección cercana		Reactivación	
Al parto			
↓		↓	
Riesgo 50%		Riesgo < 8 %	
↓		↓	
Bolsa íntegra o rota antes de 6 hrs	↔ bolsa rota más de 6 hrs	sin lesion* bolsa rota más 6 hrs	↔ con lesión bolsa íntegra o rota menos 6 hrs
↓	↔	↔	↓
CESAREA	PARTO VAGINAL		CESAREA

* lesión macroscópica (vesículas) en la madre

6. Tratamiento

La conducta ante herpes genital y embarazo se resume en la tabla 3.

Con respecto al manejo del recién nacido de madre con primoinfección con herpes genital está indicado realizar cultivos de piel, conjuntiva y faringe antes de las 48 hrs del nacimiento. El tratamiento de la infección neonatal se realiza con aciclovir en dosis de 30 mg/kg/día vía endovenosa. Con este tratamiento se disminuye la mortalidad y secuelas.

La utilización del aciclovir durante el embarazo no está indicada ya que es una droga clasificada por la FDA como perteneciente al grupo C.

El tratamiento de las lesiones mucocutáneas fuera del embarazo es con aciclovir 200 mg 5 veces por día por vía oral hasta que las vesículas estén en período de costras. En pacientes inmunosuprimidos las dosis son mayores. El tratamiento de la encefalitis herpética es aciclovir, 10 mg/kg/cada 8 hrs vía endovenosa durante 14-21 días.

7. Profilaxis

Es importante detectar el herpes genital en la embarazada. Para ello es de valor la anamnesis y el estudio de las lesiones genitales por detección de antígeno o por aislamiento en cultivo. Los aislamientos por cultivo a partir de muestras de cervix no están justificados ya que no predicen la eliminación viral en el momento del parto.

Si existen lesiones macroscópicas en el momento del parto y han transcurrido menos de 6 hs de bolsa rota, existe indicación de cesárea para disminuir el riesgo de infección neonatal.

E. Varicela Zoster

1. Etiología: Virus varicella Zoster, de la familia herpetoviridae

2. Epidemiología

En USA, se registran infecciones por varicella zoster en 5 cada 10.000 partos. En la madre la enfermedad no es grave salvo que desarrolle neumonía.

La transmisión al feto puede ocurrir por vía congénita (por viremia materna) o por vía perinatal. Si al infección se detecta en menos de 10 días del nacimiento se considera infección congénita dado que el período de incubación de la enfermedad es de 10 a 23 días.

El 25% de las mujeres que presentan varicela en las últimas 2 o 3 semanas del embarazo tendrán un niño con infección congénita.

Si el exantema materno comienza 4 días antes del parto o menos, el porcentaje de niños infectados es del 17%. Estos pueden presentar enfermedad severa diseminada dado que no existen anticuerpos maternos. Puede observarse neumonía, lesiones cutáneas y hemorragias con una mortalidad del 30%.

Por el contrario, si el exantema en la madre ocurre desde 17 a 5 días antes del parto el niño podrá padecer una enfermedad leve con mínima mortalidad.

En la mujer embarazada en el primer trimestre no inmune expuesta a varicela el riesgo de infección congénita sintomática en el feto es el 5%.

Por el contrario, en caso de herpes zoster durante el embarazo parece no existir riesgo para el feto dado que existe alto título de anticuerpos maternos.

En la primoinfección en el primer o segundo trimestre puede ocurrir malformaciones (bajo peso, escaras cutáneas, hipoplasia o parálisis de miembros, retardo psicomotor, corioretinitis) y presentarse alta mortalidad.

3. Diagnóstico

El diagnóstico virológico se puede realizar por detección de antígeno viral en células de la base de las vesículas o por serología (Ig M específica o seroconversión para Ig G).

4. Tratamiento

El Aciclovir no está indicado durante el embarazo.

5. Profilaxis

Recientemente se ha desarrollado una vacuna a virus vivo y atenuado para varicela pero no está indicada durante el embarazo.

En las embarazadas no inmunes se recomiendan medidas de higiene y evitar el contacto con enfermos de varicela.

En caso de embarazada no inmune expuesta a contacto con varicela está indicado el tratamiento con suero hiperinmune.

6. Bibliografía Sugerida

Koskiniemi M, Happonen J y col. Neonatal herpes simplex virus infection: a report of 43 patients. *Pediatr Infect Dis J* 8: 30-35, 1989

F. Hepatitis B

1. Etiología

El virus de la Hepatitis B pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. Su genoma es de ADN. Presenta tres tipos de partículas: Partículas de 42 nm denominadas de Dane, que corresponden al virión ya que contienen el ADN viral; partículas de 22 nm y otras filamentosas. Estas dos últimas carecen de ADN.

La viabilidad del virus a temperatura ambiente es elevada, pudiendo conservarse hasta 7 días en superficies.

2. Epidemiología:

El reservorio lo constituyen los enfermos de hepatitis B y los portadores crónicos. Se estima en unos 300.000.000 el número de portadores del virus en el mundo.

El virus está presente en sangre, suero, saliva, calostro, secreción vaginal, semen, heces, orina.

La principal vía de transmisión es la exposición percutánea y de mucosas a fluidos corporales infectados. El ingreso por vía parenteral se produce principalmente mediante transfusiones de sangre o derivados (no debidamente testeados); hemodiálisis; por compartir agujas contaminadas para inyección de drogas; tatuajes, etc o bien pinchazos accidentales (accidentes de trabajo).

Otras formas de transmisión son la vía sexual y la vía vertical.

La prevalencia de Hepatitis B en Argentina es de aproximadamente 1%, por lo que nuestro país se ubica entre los países de baja prevalencia de Hepatitis B (< 2%).

En Argentina, se estima que existen 5.000 recién nacidos expuestos al virus por año.

La infección del neonato ocurre por vía perinatal en el 90 al 95% de los casos mientras que es por vía congénita en sólo el 5- 10%.

Si la madre es HBs Ag positiva y antígeno e positiva, el riesgo de transmisión es del 70 al 90%. Si la madre es HBs Ag positiva pero antígeno e negativa el riesgo se reduce a menos del 30%. Asimismo, si la madre presenta anticuerpos anti-e, el riesgo es menor.

Es de importancia destacar que entre el 80 y 90% de esos neonatos se convertirán en portadores crónicos del virus de hepatitis B. La detección de HBsAg es positiva en esos niños entre el primer y tercer mes de vida, aunque generalmente permanecen asintomáticos. El desarrollo de cirrosis o hepatocarcinoma se registra en aproximadamente el 25% de los casos.

Para evitar esas patologías está indicado el tratamiento de todo niño de madre con HBs Ag inmediatamente después del parto.

3. Cuadros clínicos

El curso de la hepatitis B durante el embarazo es similar al de la población general. Se observan en 33% de casos asintomáticos; en 33% de cuadros similares a gripe y un 33% de formas ictericas.

Las hepatitis fulminantes se registran en sólo el 1 al 3% de los casos.

El riesgo de malformaciones o abortos no está aumentado cuando la primoinfección ocurre en el primer trimestre, aunque puede aumentarse el riesgo de prematuridad en las infecciones durante el último trimestre.

5. Diagnóstico

Se realiza habitualmente por la detección de diversos marcadores serológicos (Hbs Ag, Ig M e Ig G anticore, antígeno e, anticuerpos anti-e, anticuerpos anti-Hbs). La detección del HBs Ag (antígeno australiano) permite realizar el diagnóstico de certeza de hepatitis B. **Si éste perdura en suero por más de 6 meses (en ausencia de enfermedad), se establece el diagnóstico de portador crónico.**

También están disponibles técnicas que permiten detectar el ADN viral por hibridación o por PCR.

Dada la extensión del tema del diagnóstico de las diversas situaciones en el curso de la infección con hepatitis B (infección aguda, período de ventana, infección crónica asintomática, hepatitis crónica) no consideramos adecuado tratarlo en este trabajo por lo que se recomienda consultar textos de virología o infectología.

Está indicado el estudio de toda mujer embarazada para la detección del antígeno HBs. Si éste es negativo pero la historia clínica es compatible con infección con virus de Hepatitis B, está indicada la búsqueda de anticuerpos anti-core Ig M o Ig G.

Si el HBs Ag es positivo, se indica el estudio de su pareja para vacunación en caso de ser susceptible. Asimismo, deberá ser tratado el hijo inmediatamente después del nacimiento.

Al recién nacido de madre HBs Ag positiva se le debe solicitar serología para HBs Ag, anti- HBs Ag al nacimiento y luego de completar el esquema de vacunación.

6. Tratamiento

En todo niño nacido de madre con presencia de HBs Ag en sangre está indicado el tratamiento antes de las 12 horas posteriores al nacimiento con vacuna y gammaglobulina hiperinmune en dos sitios separados.

Las vacunas de uso actual son de origen recombinante y contienen antígeno HBs Ag que estimularán una inmunidad activa con producción de anticuerpos anti- HBs Ag. Son muy seguras y eficaces. Las dosis para el recién nacido son 0,5 ml vía IM al nacimiento, al mes y a los 6 meses .

La gammaglobulina hiperinmune contiene anticuerpos anti- Hbs Ag lo que otorga una inmunidad pasiva transitoria. La dosis para el recién nacido es de 0.5 ml vía IM al día 0,30 y 60.

Con este tratamiento se logra disminuir significativamente el porcentaje de portadores crónicos y por lo tanto los riesgos de transmisión del virus, de hepatitis crónica y de hepatocarcinoma.

7. Bibliografía Sugerida

- 1- Lachaux A y col. Transplacental transmission of hepatitis B virus: a family case. *Ped Infec Dis J* 1995; 14: 60-3.
- 2- Stevens C. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection. *Sem Ped Infect Dis* 1991; 2: 135-39.
- 3- Edwards M. Hepatitis virus infections in the neonate. *Sem Ped Inf Dis*, 1994; 5: 65-9
- 4- Oubiña JR. Virus de Hepatitis. En “ Virología Médica “ Carballal G, Oubiña JR. Ed El Ateneo, 2ª Ed. 1996. Cap 22, 365-437.
- 5- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee Protection againts viral hepatitis. *Hepatitis B. MMWR* 1990; 39:5-22-

G. Otras Hepatitis

La hepatitis C se transmite habitualmente por vía sanguínea, homo y heterosexual, y otras no bien conocidas.

Se ha demostrado existencia de transmisión por vía vertical a través de la viremia materna en un tercio de los casos cuando existen niveles elevados de viremia, lo que habitualmente no es frecuente. Cuando la viremia es baja no se ha demostrado infección del feto.

La transmisión intrafamiliar también puede ser fuente importante de infección en niños que viven en zonas de alta prevalencia.

La Hepatitis E es de transmisión por vía fecal-oral. En embarazadas en el 3er trimestre se registra elevada mortalidad materna (20%) por coagulación intravascular diseminada. Asimismo, los niños nacidos de madre con Hepatitis E durante el 3er trimestre presentan elevada morbimortalidad.

CAPITULO 32

INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS EN EL EMBARAZO

Enrique Copolillo

I. Introducción

Es importante saber desde el comienzo si la infección por el virus de Papilloma Humano (HPV) y las lesiones que produce son simplemente una afección banal o una importante amenaza a la salud materno infantil.

Clásicamente se considera que las formas condilomatosas del tracto genital inferior (TGI) **se diagnostican más frecuentemente durante la gestación y que las mismas regresan después del parto.** Esto está relacionado con las modificaciones inmunitarias y hormonales producidas durante el embarazo. Las descripciones de las formas planas del HPV en la década del '70 renovaron el interés por el estudio, particularmente por su relación con las neoplasias del TGI, sus complicaciones en el embarazo, el parto y con patología neonatal e infantil.

Las lesiones exofíticas tienen durante el embarazo tendencia a crecer y extenderse, pueden infectarse, producir hemorragias y hasta ocluir el TGI. También se han informado sobre otras complicaciones posibles en el embarazo como corioamnionitis y rotura prematura de membranas. Durante el parto se describen desgarros, distocias e infecciones maternas y neonatales.

El HPV es considerado una infección sexualmente transmisible, pero como sucede con otros virus existen otras formas no sexuales de transmisión y esto puede ocurrir desde la vida fetal hasta la juventud. Hay resultados de investigaciones que avalan este concepto:

- En 66 parejas estudiadas con HPV, sólo el 23% tenían el mismo subtipo viral
- En 8 parejas con HPV tipo 16, el 50% no tuvo la misma secuencia viral
- En mujeres vírgenes el HPV se encontró en vulva en un 14.8% y a nivel cervical en un 31%
- Se detectó HPV en la cavidad oral en un 19% de niños menores a 6 años
- Se aisló HPV 16-18 en líquido amniótico de madres que tenían HPV cervical
- Se demostró la presencia de ADN- HPV en la sangre de cordón umbilical
- Existen informes sobre la aparición congénita de condilomas y evidencias suficientes de la transmisión temprana del virus

Por otra parte en relación a la infección materna debemos mencionar que se aisló del cuello uterino ADN-HPV en el 52.5% de las mujeres embarazadas.

La presencia de lesiones visibles (planas o exofíticas) en el TGI es muy variable en las diferentes poblaciones estudiadas y de acuerdo a la metodología empleada, varía del 10 al 27%. **Las lesiones exofíticas son producidas en la mayoría de los casos por los tipos virales 6 y 11** y se aislaron en un 32.7% de las pacientes embarazadas. Estos mismos tipos virales **están habitualmente relacionados con la papillomatosis respiratoria recurrente juvenil (PRRJ).** En un trabajo realizado en nuestro medio sobre PRRJ, sólo el 5% de las madres tenían antecedente de condilomas, pero la literatura extranjera señala este antecedente en un 55 a 65% de los casos.

Es notable el contraste entre la elevada cantidad de infecciones latentes y lesiones maternas con baja incidencia de PRRJ en menores de 14 años de edad (incidencia: 0.7 por 100.000).

La vía de finalización del embarazo parece tener importancia en su aparición. Hay posibilidades, aunque raras, de aparición en nacidos por cesárea. Se ha definido como un **grupo de riesgo para tener hijos con PRRJ las madres jóvenes, primigestas, con parto que presentaron lesiones producto de infecciones recientes por este virus.** Tendría importancia la presencia de lesiones exofíticas a pesar de lo señalado y no debe ser descartada la posibilidad de contagio postparto.

II. Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico durante la gestación son **el examen clínico, la citología, la colposcopia del TGI, la histopatología.** Las pruebas biológicas no tienen aplicación práctica por el momento durante el embarazo.

Las pacientes presentan citologías positivas para HPV en cifras que oscilan entre el 1 al 3%. **La colposcopia tiene un lugar destacado, ya que hay un porcentaje elevado de lesiones con citologías negativas.**

Las imágenes colposcópicas las clasificamos en **sobreelevadas o exofíticas, planas o combinadas.** Es

común observarse lesiones planas coexistiendo con lesiones sobreelevadas a lo largo del TGI. Los criterios clínicos e histopatológicos son considerados suficientes para realizar el diagnóstico. Es importante efectuar el estudio de la pareja mediante penoscopia, ya que en nuestra experiencia ésta resultó positiva en un 26.7% de los casos. Durante el embarazo se producen modificaciones en el TGI que debe tenerse en cuenta para realizar un correcto **diagnóstico diferencial** de las lesiones por HPV. Las más frecuentes son: la **deciduosis**, las **ectopías micropapilares** y el **relieve papilar**. También debe tenerse en cuenta los procesos infecciosos como cervicocolpitis micótica, lúes y linfogranuloma venéreo. La presencia de lesiones exofíticas extensas nos obliga a pensar en un tumor de Buschke Lowestein y la necesidad de efectuar una biopsia. En relación a la localización de las lesiones, el 80% se encuentran en cuello uterino, siendo planas la mayoría de ellas; un 3% se localiza en vagina y un 7% en vulva. La aparición de lesiones multicéntricas se verifica en un 10% de los casos. Creemos útil diferenciar como formas clínicas posibles de la infección por HPV en:

- *Infección latente
- *Infección mínima
- *Infección plana o subclínica
- *Infección exofítica o clínica

Las formas latentes por no presentar lesiones, sólo se pueden detectar por pruebas biológicas; y los tipos virales mas frecuentemente aislados durante el embarazo son el 16 y el 18. Las formas mínimas sólo tienen expresión citológica o pequeñas zonas blancas y poco definidas en el examen colposcópico. Las formas clínicas planas (subclínica) se asocian a HPV 6,11,16,18 y se encuentran vinculados a la neoplasia intraepitelial, particularmente de localización cervical. Esta asociación, en nuestra experiencia no ha demostrado mayor agresividad durante el embarazo. Por último las formas exofíticas (clínicas) se relacionan con las complicaciones de la gestación y el parto, y están asociadas en la mayoría de los casos con los mismos subtipos 6 y 11, responsables de la PRRJ. **Las formas de infección latente, mínima y las subclínicas no se correlacionan con complicaciones maternas.**

III. Conducta

Preferimos utilizar el término conducta porque no todas las mujeres con infección por HPV necesitan tratamiento durante la gestación. Hay pacientes que presentan lesiones que por sus características y localización sólo requieren un control periódico. El objetivo de los tratamientos cuando estos se realizan, **es evitar los riesgos de complicaciones maternas durante el embarazo o el parto y minimizar o eliminar los riesgos de infección neonatal.** Es necesario también señalar que en la indicación de cualquier tipo de tratamiento debe tenerse en cuenta las condiciones del embarazo y la evaluación de eventuales riesgos y beneficios de los mismos.

A los fines de poder racionalizar el manejo de estas lesiones hemos dividido a las mujeres gestantes con infección por HPV en 3 grupos:

Grupo A:

- 1- Pacientes sin lesiones pero que entre sus antecedentes tienen infecciones latentes, es decir con pruebas de hibridación molecular positivas para HPV, pero que no presentan lesiones visibles.
- 2- Pacientes con antecedentes de lesiones por HPV o SIL comprobadas y tratadas que mantienen curación clínica.
- 3- Pacientes con cuadros clínicos de infección mínima
- 4- Pacientes que presentan lesiones subclínicas pequeñas y planas de cuello uterino, vagina y vulva.

En este grupo de pacientes recomendamos simplemente un control periódico, ya que no existen riesgos de complicaciones maternas y los riesgos de infección fetal son desconocidos pero no han sido estimados como importantes.

Grupo B:

Son pacientes con lesiones planas cervicales, vaginales y vulvoperineales. Estas lesiones tampoco han sido relacionadas a complicaciones maternas. Con respecto a la infección fetal o neonatal según los resultados de investigaciones ya señalados, la contaminación puede producirse a través de lesiones cervicales, aunque aún no se conoce su relación con la aparición de PRRJ en el recién nacido.

Estas lesiones pueden estar asociadas a distintos grados de neoplasia intraepitelial (SIL de bajo o alto grado) y debe considerarse cada caso en particular antes de indicar una terapéutica, teniendo en cuenta que los riesgos no deben ser mayores que el potencial de la lesión (riesgo-benefico).

Grupo C:

Esta integrado por mujeres que presentan condilomas exofíticos o sobreelevados. **Este grupo de pacientes es el que presenta mayores posibilidades de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto.** Las lesiones de mayor extensión y de mayor tamaño son las que se asocian a complicaciones en el transcurso de la gestación como ser: hemorragias, infecciones corioamnióticas, rotura prematura de membranas y durante el parto se las relaciona con desgarros, hemorragias y distocias. Estas lesiones son las que requieren mayor atención en el momento de determinar conductas. En caso de optarse por el tratamiento se debe considerar la extensión y localización de las lesiones, como así también la presencia de complicaciones asociadas. Así mismo se deberá tener en cuenta la edad gestacional y la vía de terminación del embarazo.

El tratamiento está orientado a controlar o prevenir las complicaciones maternas, minimizar las neonatales y además disminuir el número de cesáreas con un canal de parto libre de lesiones.

No existen medios actuales para eliminar o evitar totalmente las posibilidades de contaminación fetal o neonatal.

Los tratamientos que se realizan son locales, con sustancias químicas o medios físicos, o los excisionales (cuadro 1)

Cuadro 1. Tratamientos locales propuestos durante el embarazo

A. Tratamientos destructivos locales: 1.Sustancias químicas: *ácido bicloroacético *ácido tricloroacético (ATCA) 2.Medios físicos: *Electrocoagulación *Crioterapia *Coagulación “fria” de SEMMS *Electrofulguración con equipo de alta frecuencia *Vaporización Laser
B.Tratamientos excisionales: 1.Resección quirúrgica 2. LEEP

La utilización de sustancias químicas durante el embarazo se encuentra limitada por los posibles efectos adversos sobre el feto y la madre. **Se encuentran proscriptos la utilización del interferón, el podofilino y el 5-fluoruracilo por sus posibles efectos teratogénicos.**

Con relación al podofilino, se han descripto casos de absorción materna con graves consecuencias para la madre.

La solución de ácido tricloroacético es la que más se utiliza en la práctica a concentraciones del 50 al 90% (habitualmente lo utilizamos al 85%), aplicándose 2 veces por semana durante 3 semanas. Si existe persistencia de las lesiones, se debe recurrir a un tratamiento destructivo físico o excisional.

La selección de la terapéutica debe ser individualizada teniendo en cuenta, como ya se mencionó, el cuadro clínico de la paciente (edad gestacional, factores de riesgo, presencia o no de complicaciones, tamaño y localización de las lesiones).

En nuestra práctica utilizamos, en condilomas exofíticos pequeños, ATCA al 85% con el esquema antes comentado. En los de regular tamaño recurrimos a la electrocoagulación o electrofulguración. Por último utilizamos la resección quirúrgica bajo anestesia en quirófano para las lesiones exofíticas extensas y de gran tamaño, **cuando por su localización y extensión garanticen su erradicación y permitan el parto vaginal.** Si esto no fuera posible es preferible realizar cesárea y evaluar posteriormente a la paciente para realizar el tratamiento definitivo.

Creemos necesario enfatizar la importancia de la **aspiración laringotraqueal del recién nacido de madres con condilomas en el TGI**, que hayan sido tratadas o no. Como en otras virosis la infección puede transmitirse al neonato también en el período puerperal.

Con las modificaciones hormonales y la restitución inmunitaria que acontece en el puerperio, hay algunas lesiones exofíticas que caen o desaparecen espontáneamente. Si las lesiones persisten en el puerperio deben ser tratadas. Y si las lesiones planas aún permanecen luego de los 3 meses del parto, deben ser tratadas como en la mujer no embarazada.

Aproximadamente el 60% de las pacientes con lesiones por HPV presentan neoplasias intraepiteliales en el TGI de diferentes grados, las que deben ser controladas y tratadas de acuerdo a los protocolos establecidos para ese tipo de neoplasia durante el estado grávido puerperal.

En las lesiones extensas, sobreelevadas o recidivantes es importante investigar la presencia de anticuerpos VIH.

Existen posibilidades futuras de incorporación de nuevos métodos diagnósticos como la **colposcopia digital** y la **captura híbrida**.

El desarrollo y utilización de vacunas abren expectativas favorables en prevención y tratamiento de esta patología.

IV. Bibliografía Sugerida

- 1- Maitland NJ, Bromidge T, Cox MF, Cane IJ, Prime SS, Scully C. Detection of human papillomavirus genes in human oral tissue biopsies and cultures by polymerase chain reaction *Br J Cancer* 1989;59:698-703.
- 2- Campion MJ, McCance DJ, Mitchell HS, Jenkins D, Singer A. Subclinical penile human papillomavirus infection and dysplasia in consorts of women with cervical neoplasia. *Genitorum Med* 1988;64:90-99.
- 3- Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H et al. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci* 1983;80: 560-563.
- 4- Shah K, Kashima H, Polk, BF Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986;68: 795-799.
- 5- Kunitake T, Kitamura T, Guo J et al. Parent-to-child transmission is relatively common in the spread of human polymanovirus JC virus. *J Clin Microbiol* 1995;33: 1448-1451.
- 6- Zazove P, Reed BD, Gregoire L et al. Presence of human papillomavirus infection of the uterine cervix as determined by different detection methods in a low risk community based population. *Arch Fam Med* 1993;2:1239-1248.
- 7- Reed BD, Zazove P, Gregoire L, Gorenflo DW, Lancaster WD, Ruffin MT. Factors associated with human papillomavirus infection in women encountered in community based offices. *Arch Fam Med*. 1993;2:1239-1248
- 8- Hippelainen MI, Yliskoski M, Syrjanen S et al. Low concordance of genital human papillomavirus lesions and viral types in HPV infected women and their sexual partners. *Sex Transm Dis* 1994;21:76-82.
- 9- Ho L, Tay S-K, Chan, S-Y, Bernard HU. Sequence variants of human papillomavirus type 16 from couples suggest sexual transmission with low infectivity and pliclonality in genital neoplasia. *J infect Dis* 1993;168:803-809
- 10- Jochmus-Kudielka I, Schneider A, Braun R et al. Antibodies against the human papillomavirus type 16 early proteins in human sera: correlation of anti-E7 reactivity with cervical cancer. *J Natl Canc Inst* 1989;81:1698-1704.
- 11- Ley C, Bauer HM, Reingold A et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Canc Inst* 1991;83:997-1003.

CAPITULO 33

INFECCIONES MATERNAS RELACIONADAS A INFECCIONES PERINATALES

Ignacio Gonzalez Bernaldo de Quirós

I. Introducción

A pesar de los importantes avances producidos en los últimos decenios en el área de la infectología perinatal (introducción de una gran cantidad de potentes antimicrobianos de amplio espectro, materiales descartables, nuevos antisépticos, nuevas tecnologías de detección precoz, etc.) **las infecciones siguen siendo una de las principales causas de morbimortalidad neonatal**. Si bien es cierto que esto es en gran parte debido a la sobrevida de prematuros cada vez más pequeños y con mayores requerimientos de asistencia intensiva con el consiguiente aumento de infecciones nosocomiales, aún se siguen produciendo un significativo número de casos de enfermedad, secuelas y muerte en recién nacidos de peso adecuado y no malformados, originados en infecciones maternas transmitidas antes, durante y aún después del parto.

II. Epidemiología

La incidencia real de infecciones neonatales es difícil de determinar y está probablemente subestimada por:

1. - **Los signos de sepsis en el recién nacido son complejos y se confunden con frecuencia con los de la patología de base.** Los cultivos sistemáticos post-mortem han demostrado la presencia de sepsis en recién nacidos fallecidos aparentemente por otras causas (Eisenfeld, 1983, Pierce, 1984).
2. - **Muchas infecciones adquiridas durante el embarazo o el período perinatal son asintomáticas** en el recién nacido manifestándose por enfermedad y/o secuelas tardías, por lo que no se diagnostican sino se sospechan. Ejemplo de esto son las agrupadas bajo la sigla **TORCH**.

Las cifras publicadas de incidencia de sepsis neonatal (menores de 1 mes de vida) son de 1 a 8 casos cada 1.000 RN vivos (Remington, 1995) con una mortalidad estimada entre el 10 y el 30%. La incidencia de infecciones crónicas congénitas es del 5 al 25 /mil.

Estimaciones recientes basadas en documentos de la OMS y ONU muestran que, en los países en vías de desarrollo, **nacen aproximadamente 126.377.000 niños por año, de los cuales el 20% (30 millones) va a desarrollar una infección neonatal y aproximadamente el 1% (1,5 millones) morirá de infección en el período neonatal** (Stoll, 1997).

III. Etiología y vías de contagio

La etiología de las infecciones neonatales relacionadas a infecciones maternas es muy variada y depende en gran parte del **momento y forma de transmisión de las mismas**. En base a ello las podemos clasificar en:

1.-Transmisión hematógena durante el embarazo (trans-placentaria): Los agentes causales más frecuentes son los agrupados bajo la sigla **TORCH** (a la que se le puede agregar una S final para incluir la sífilis). La sigla **TORCH** representa un grupo heterogéneo de agentes infecciosos capaces de producir infección fetal intrauterina y/o neonatal periparto (Nahmías, 1974). Originariamente representaba:

- T:** Toxoplasmosis
- O:** Otras
- R:** Rubéola
- C:** Citomegalovirus
- H:** Herpes virus

Desde la descripción inicial de Nahmías en el año 1974 algunos agentes han perdido importancia estadística (v.g. rubéola) mientras que el capítulo "otros" incluye patologías de impacto cada vez mayor (virus de varicela-zoster -VZV-, hepatitis B, HIV, parvovirus B19, enfermedad de Chagas, etc.). Otras agentes pueden infectar al feto por esta vía con frecuencia regional variable (TBC, Listeriosis, Malaria, algunas micosis, etc.).

Los mecanismos de transmisión trans-placentaria no están fehacientemente establecidos, pero hay 3 aspectos que parecen claros (Abramowsky, 1995): 1) el mecanismo es relativamente selectivo, ya que son pocos los microorganismos capaces de invadir por esta vía; 2) habitualmente requiere un pasaje previo por la sangre materna por lo que la invasión se suele producir durante la primoinfección materna y, en algunos casos, durante la reactivación de enfermedades latentes y 3) el porcentaje de transmisión materno-fetal, cumplidas las 2 condiciones anteriores, es variable y generalmente parcial.

2. Infección ascendente: se produce por microorganismos residentes en tracto genital inferior y periné de la mujer embarazada que invaden el saco amniótico. Dicha invasión está favorecida por varios factores reconocidos que incluyen **la rotura de las membranas amnióticas, el bajo nivel socioeconómico, la falta de higiene, la instrumentación en vagina (en especial tactos) y la presencia de ciertos agentes infecciosos.**

Los microorganismos responsables son parte de la flora vaginal y perineal materna y en general de baja virulencia y otros causantes de de las denominadas ETS. Son muy variables y dependen del área geográfica, la época del año, el hospital y factores individuales de la pareja. Los más frecuentes incluyen bacterias aeróbicas (gram negativas y positivas), algunos virus (ej. herpes virus), clamidia y micoplasmas.

El mecanismo de infección por esta vía comienza con el ascenso de los microorganismos hasta el endocervix, donde se encuentran con el tapón mucoso y el saco amniótico, barreras habitualmente suficientes para evitar su progresión ascendente. En caso de bolsa rota con pérdida del tapón mucoso, especialmente con cuello dilatado e instrumentación vaginal, invaden el líquido amniótico, la membrana corioamniótica y, eventualmente el feto. Algunas bacterias son capaces de superar la barrera del tapón mucoso y las membranas íntegras **mediante distintas enzimas (proteasas, fosfolipasa, etc.) y provocando una reacción inflamatoria del huésped** que produce el mismo efecto. De esa forma invaden el saco amniótico debilitando las membranas (siendo a veces la *causa* de la rotura de la bolsa) con riesgo de infección fetal (Cohen, 1996).

Cualquiera sea el mecanismo de invasión, en muchas ocasiones se dispara la activación inflamatoria de los derivados del ácido araquidónico provocando un parto prematuro.

3. Infección en el canal del parto: el recién nacido también puede adquirir su infección al tomar contacto con microorganismos presentes en la sangre o secreciones maternas del canal del parto. Como ejemplos típicos de esta vía de contagio se pueden citar al gonococo, herpes virus y papiloma virus.

La vía de penetración es habitualmente la mucosa, ya sea digestiva (por deglución), respiratoria (aspiración) o por contacto directo (ej. conjuntiva).

4. Infección post-natal: constituye la forma más frecuente de infección en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Sin embargo la mayoría de las mismas están relacionadas a **infecciones nosocomiales por manos del personal**, equipos de terapia intensiva y/o procedimientos invasivos (catéteres, vías, sondas, tubos endotraqueales, etc.).

Si bien la madre puede participar de esta forma de contagio (a través de sus manos o vía respiratoria) es muy infrecuente ya que no comparte el cuidado de otros recién nacidos. Sí existe la posibilidad de transmisión de algunas patologías infecciosas a través de la leche materna, en especial el VIH y la hepatitis B.

Fig. 1 Infecciones Fetales y Neonatales



IV. Fisiopatología

Para comprender la forma muy particular en que se expresan las infecciones en el feto y el recién nacido hay que previamente revisar los mecanismos de defensa contra las infecciones con que cuenta el mismo.

La defensa contra las infecciones incluye 2 grandes mecanismos: inespecíficos (no requieren experiencia previa con el antígeno para reaccionar) y específicos (requieren experiencia previa).

Cuadro 1 Mecanismos inespecíficos intra (IU) y extrauterinos (EU) y mecanismos específicos de defensa neonatal

INESPECÍFICOS	Barreras Físicas	IU: Membranas ovulares, tapón mucoso. placenta EU: Piel y mucosas
	Barreras químicas	IU: LA (Lisozima, β lisina, transferrina, etc) EU: En piel y mucosas
	Fagocitosis	Fagocitosis Adherencia Fagocitosis Lísis intracelular
	Complemento	Vía clásica Vía alternativa
ESPECÍFICOS	Celular Circulante	

Al requerir los *mecanismos específicos* de experiencia previa, su funcionamiento depende del grado de madurez del sistema y de su experiencia. En el recién nacido el sistema es relativamente *maduro* y con buena capacidad de generar una respuesta inmunológica adecuada aunque con algunas deficiencias específicas. Como ejemplo podemos citar que en el repertorio pre-inmune de inmunoglobulinas falta una población de células B que responde a antígenos polisacáridos, limitación que se prolonga por varios meses luego del nacimiento (Lewis, 1995). En cambio la *experiencia* previa del recién nacido con antígenos de agentes infecciosos es nula en condiciones normales, ya que la vida intrauterina se desarrolla en un ambiente estéril. La protección que cuentan el feto y el recién nacido deriva del pasaje transplacentario de **inmunoglobulinas maternas**. De ellas, **la única que atraviesa placenta es la IgG**. La IgG comienza a detectarse en el feto desde las 8 semanas de gestación aunque permanece en valores muy bajos (< de 100 mg %) hasta la semana 20. A partir de allí comienza a aumentar significativamente aunque recién a las 34 semanas llega a tener niveles adecuadamente protectores (similares o más altos que los maternos). Es decir que el feto sólo está protegido contra aquellos agentes infecciosos frente a los cuales la madre tiene niveles adecuados de IgG siempre y cuando tenga más de 34 semanas de gestación. La protección contra algunas bacterias gram negativas no depende de la IgG (*Salmonella*, *E. coli*) por lo que está desprotegido aún el RN de término.

Fig. 2. Niveles de IgG durante el embarazo



En cuanto a la inmadurez de los mecanismos inespecíficos constituye una de las principales deficiencias en los mecanismos inmunitarios del feto y el recién nacido. La misma trae como consecuencia la forma muy particular de presentarse las infecciones en el recién nacido (en especial el prematuro), caracterizadas en general por un amplio espectro de agentes causales, su gravedad habitual, su incapacidad de focalizar

la infección (“sepsis”), la limitación en los mecanismos de inflamación y su respectiva expresión clínica, su confusa expresión hematológica, etc.

De los mecanismos citados en el *cuadro 1* podemos citar que:

1) **Las barreras físicas y químicas son más débiles que en el adulto.** En la vida intrauterina la placenta, tapón mucoso, membranas y líquido amnióticos son relativamente eficientes mientras la bolsa esté íntegra y el cuello sea continente. En el recién nacido la fragilidad de su piel sumada a la exposición directa del espacio intravascular al medio ambiente (a través del cordón umbilical) y la debilidad de sus barreras químicas facilita el ingreso de microorganismos, aún de aquellos de baja virulencia y capacidad de penetración.

2) **Una de las deficiencias inmunológicas más claras del feto y del recién nacido es su capacidad de fagocitosis.** Los mismos tienen menor pool, capacidad de adherencia y migración de los neutrófilos, menor capacidad de fagocitosis y lisis intracelular (agravada en caso de falta de opsoninas específicas), menor quimiotaxis monocitaria y una aparente menor producción de citoquinas por los macrófagos tisulares.

3) **La actividad del sistema del complemento está moderadamente disminuida en el recién nacido** (y aún más en el prematuro), en especial la vía alternativa. Las consecuencias de este hecho no son enteramente claras pero pueden ser de suma importancia en algunos casos. Como ejemplo se puede citar algunas bacterias como *E. coli* K1 y es *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B o *agalactiae* (SGB) que, a través del ácido siálico de su pared, pueden protegerse de la vía alternativa del complemento con lo cual se torna indispensable la presencia de opsoninas específicas.

La consecuencia fisiopatológica de todo lo citado se manifiesta por:

1. Alta incidencia de infecciones en el feto y RN.
2. Gran variedad de agentes causales, aún aquellos presuntamente “no patógenos” y de baja virulencia.
3. Falta de focalización en la puerta de entrada de la infección con gran tendencia a la generalización y la siembra en múltiples órganos; alta incidencia de meningitis asociada.
4. Alta persistencia de los microorganismos.
5. Variable (habitualmente escasa) respuesta inflamatoria general (fiebre, leucocitosis, etc.).
6. Dificultad para erradicar el agente causal, aún con drogas antiinfecciosas activas “in vitro”.
7. Además de los mecanismos de daño causados por la limitada respuesta inflamatoria del RN, muchos productos microbianos lesionan o matan directamente las células del huésped (leucocidinas, exotoxinas, enzimas, derivados del ácido araquidónico, moduladores de endorfinas, etc.).

V. Cuadro clínico

El cuadro clínico de las infecciones fetales y neonatales **es muy variable y habitualmente inespecífico**. Su expresión depende del momento de la adquisición de la infección, el agente causal, la edad gestacional al momento del nacimiento, las características del huésped y los anticuerpos maternos que puedan haber atravesado placenta.

Las **infecciones congénitas** (aquellas adquiridas intraútero) se pueden manifestar por:

1. Asintomáticas:

- Algunas permanecen asintomáticas de por vida.
- Otras son asintomáticas en el momento del nacimiento y luego se expresan tardíamente, en general con daño neurológico, de los sentidos (visión y audición), hueso, esmalte dentario, etc. Ejemplo típico de estas infecciones de expresión tardía son la **sífilis**, **toxoplasmosis** y el **citomegalovirus**. La infección por virus HIV es habitualmente asintomática en el RN.

2. Sintomáticas:

- Retardo de crecimiento intrauterino
- Hepatoesplenomegalia
- Adenopatías
- Ictericia
- Púrpura
- Microcefalia
- Macrocefalia

- Convulsiones
- Calcificaciones endocraneanas
- Hipoacusia
- Coriorretinitis
- Cataratas
- Lesiones óseas
- Anemia, trombocitopenia
- Cardiopatía
- Otras

Si bien los distintos agentes causales pueden causar signos relativamente específicos, **es muy difícil el diagnóstico etiológico sin el auxilio de la serología**. Aún así los síntomas predominantes en las distintas patologías son:

Cuadro 2 Síntomas predominantes en las infecciones congénitas

Citomegalovirus	Sordera neurosensorial Hipoplasia del esmalte dentario Convulsiones Problemas de aprendizaje Microcefalia Coriorretinitis
Toxoplasmosis	Coriorretinitis Microcefalia Convulsiones Hidrocefalia Retardo mental
Sífilis	Sordera neurosensorial Queratitis intersticial Alteraciones óseas y dentarias Rinitis Neurosífilis
Rubéola	Sordera neurosensorial Endocrinopatías Glaucoma Retinopatía Retardo mental Cardiopatía congénita
Hepatitis B	Hepatitis crónica Carcinoma hepatocelular
HIV	Inmunopatía e infecciones oportunistas Mala curva de peso Anemia Encefalopatía Neumopatía intersticial Neuropatía periférica Nefropatía Miopatía

Modificado de Faix, 1996.

En cuanto a las **infecciones adquiridas** hay que diferenciar las de **comienzo precoz** (los primeros 5 días de vida) que se asocian en general a corioamnionitis y a ruptura prematura y/o prolongada de membranas, de las de comienzo tardío de origen habitualmente nosocomial.

Los signos y síntomas de las infecciones agudas neonatales, que se expresan como sepsis-meningitis, son:

1. Letargia
2. Irritabilidad
3. Rechazo del alimento
4. Fiebre/hipotermia
5. Cianosis

6. Ictericia
7. Púrpura
8. Dificultad respiratoria
9. Apneas
10. Shock
11. Distensión abdominal
12. Residuo gástrico/vómitos
13. Convulsiones
14. Hipertensión de fontanela
15. Hiper/hipoglucemia
16. Acidosis metabólica
17. Aumento inesperado de los requerimientos de ARM

VI. Diagnóstico

El diagnóstico de infección neonatal se basa en:

- A. Antecedentes:** dado lo inespecífico (y a veces confuso) del cuadro clínico de las infecciones neonatales y dadas la urgencia y gravedad que las mismas suponen, el interrogatorio y la lectura prolija de la HC obstétrica son los pilares fundamentales del diagnóstico. Los antecedentes del embarazo, los resultados serológicos maternos, crecimiento fetal, ecografías, etc., orientan el diagnóstico de infección intrauterina; la rotura prematura de membranas (antes del comienzo del trabajo de parto), más si esta es prolongada (mayor de 24 hs), los tactos frecuentes, los signos de corioamnionítis, la fiebre materna, la portación recto-genital materna de SGB y la prematuridad se asocian con alto riesgo de infección perinatal.
- B. Examen clínico:** Es importante un examen clínico exhaustivo y prolijo del RN. En principio, cualquier síntoma patológico que no pueda ser claramente explicado por otra causa, debe ser sospechoso de infección.
- C. Radiología:** El estudio radiológico es sumamente útil en el diagnóstico de algunas patologías infecciosas específicas. Como ejemplos podemos citar la Rx de cráneo en el diagnóstico de calcificaciones en las infecciones congénitas, la Rx osteoarticular en las osteoartritis, rubéola y sífilis, la Rx de abdomen en la enterocolitis necrotizante, la Rx de tórax en las neumonías, etc.
- D. Laboratorio: El diagnóstico de laboratorio es el “gold standard” del diagnóstico de infección feto-neonatal.** Confirma o descarta habitualmente la infección sospechada y determina en general el agente etiológico específico.
 - **Hematológico:** El diagnóstico hematológico de infección se basa en el estudio de la respuesta inflamatoria del organismo ante la penetración de un agente infeccioso extraño. Como ya se discutió anteriormente la respuesta inflamatoria del RN es sumamente limitada, por lo que los marcadores que se utilizan normalmente en los adultos son poco útiles. Por otra parte los valores normales del hemograma del RN cambian marcadamente durante las primeras 24 hs de vida, lo que dificulta aún más su interpretación. Se han diseñado distintos tipos de índices en un intento de mejorar la utilidad del estudio hematológico tradicional. De ellos el más utilizado es el **índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales** (Manroe, 1979), con un valor normal de hasta 0,16 las primeras 24 hs de vida. Este índice es relativamente sensible (entre 6 y 10% de falsos negativos) pero carece de especificidad (entre 30 y 70% de falsos positivos). La **microeritrosedimentación** es también muy utilizada en el diagnóstico de sepsis. Se efectúa con un capilar de microhematocrito y se lee a la hora: < de 5 mm se considera normal, entre 6 y 8 sospechoso y > de 8 mm sugestivo de infección neonatal. Otros índices utilizados son de utilidad más discutida: proteína C reactiva, haptoglobina, neutrófilos totales, recuento de plaquetas, orosomucoide, otros reactantes de fase aguda, glucemia, estado ácido-base, etc.
 - **Serología:** El estudio serológico es inestimable en el diagnóstico de infecciones congénitas crónicas. Para la confirmación serológica deben tomarse muestras apareadas con la madre. En general el diagnóstico se basa en **la demostración de anticuerpos específicos en el RN en aquellas pruebas basadas en la IgM (de gran especificidad pero baja sensibilidad), o en el hallazgo de títulos de IgG específicas en el RN al menos 4 veces mayores que los maternos.** De no darse de ninguna de las condiciones anteriores, y ante la sospecha clínica de infección congénita crónica, debe hacerse un seguimiento serológico, que puede variar entre 3 y 18 meses de acuerdo al caso.
 - **Bacteriología:** La importancia de la bacteriología en el diagnóstico de infecciones agudas neonatales radica en 3 hechos:

1. La baja especificidad y sensibilidad de los otros métodos de diagnóstico de sepsis.
2. La facilidad de recuperación de los agentes bacterianos en el RN.
3. Lo fundamental que es definir en la sepsis neonatal el agente causal, su sensibilidad y los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos.

Todo recién nacido con sospecha firme de sepsis debe ser “policultivado” antes de instituir un tratamiento antibiótico. La definición de lo que incluye un “policultivo” varía en los distintos centros pero debe incluir indiscutiblemente **el hemocultivo** (de ser posible 2).

La punción lumbar con cultivo de LCR debería ser rutinaria dado que el 20 al 30 % de las sepsis neonatales cursan con meningitis y que en el 10-15 % de las mismas el LCR es el único cultivo positivo. Puede postergarse si el RN está muy inestable y puede discutirse su indicación en el caso del RN asintomático que está siendo evaluado por sospecha de sepsis precoz (Donn, 1997) o en aquellos RN medicados por dificultad respiratoria precoz (habitualmente para cubrir el SGB) sin antecedentes sugestivos de infección.

El *urocultivo* es de poco valor en la evaluación de la sepsis precoz (raramente se aíslan gérmenes y prácticamente nunca como único aislamiento) pero debe efectuarse en la evaluación de la sepsis tardía. El método ideal de obtención es la *punción suprapúbica*. El sondaje vesical puede ser una alternativa razonable, aunque con mayor posibilidad de contaminación. La recolección con bolsa (y aún la recolección al acecho por chorro medio) debe ser descartada como método de recolección de orina para cultivo en el neonato, dado su alto grado de contaminación con consiguientes falsos positivos.

Otros cultivos no son de indicación rutinaria pero pueden ser de utilidad en condiciones especiales (coprocultivo, hisopados externos, aspirado traqueal, material de punción de colecciones purulentas, etc.). La identificación serológica del germen y el estudio de su sensibilidad por disco suele ser suficiente en condiciones normales, aunque en otros casos (especialmente en infecciones nosocomiales, brotes o gérmenes multirresistentes) se hace indispensable estudios más complejos (CIM, CBM, curvas de letalidad, poder bactericida del material enviado, concentración del ATB en sangre y/o LCR, fagotipificación, ribotipificación, etc.).

Los test rápidos de identificación de antígenos son especialmente útiles para la detección de SGB, incluso en muestras de orina de recién nacidos cuyas madres han sido tratadas con ATB.

- **Otros:** En casos específicos, otros estudios pueden ser de gran valor en el diagnóstico específico de la infección. Entre otros se pueden citar el estudio anatómo-patológico de la placenta, examen microscópico directo con distintas técnicas, reacción de la polimerasa en cadena, biopsia, estudios de inoculación en animales, etc.

VII. Diagnóstico Diferencial

Las **infecciones agudas** habitualmente progresan en forma rápida, producen severas alteraciones hemodinámicas y del medio interno (llevando incluso al fallo multisistémico) y pueden llevar a la muerte o al daño secuelar severo. Lamentablemente muchas patologías neonatales producen sintomatología tan grave e inespecífica como la infecciosa y se presentan con frecuencia asociada o concomitante con la sepsis neonatal. Entre las más características se encuentran **la asfixia perinatal, la prematuridad extrema, la hemorragia intraventricular, la dificultad respiratoria de cualquier causa, las metabopatías y la desnutrición fetal**. Esto lleva a que el diagnóstico presuntivo de sepsis debe ser planteado en una gran cantidad de patologías severas neonatales (sino todas) y muchas veces debe iniciarse un tratamiento empírico hasta la confirmación o descarte bacteriológico.

Las **infecciones crónicas** (congénitas) se presentan con frecuencia en forma asintomática en el neonato, por lo que no pueden ser diagnosticadas si no se sospechan. En el caso de las sintomáticas los diagnósticos diferenciales se plantean con aquellas patologías que pueden presentar síntomas similares a los específicos de cada infección (*cuadro 2*), aunque las que llevan a confusión con mayor frecuencia son **las patologías cromosómicas, las enfermedades genéticas no cromosómicas, las malformaciones congénitas de otras causas (incluidas las causadas por drogas), el retardo de crecimiento intrauterino de causa obstétrica, las enfermedades hematológicas, y las metabopatías**.

VIII. Tratamiento

Tratamiento antiinfeccioso:

- **Sífilis:** Debe tratarse todo RN con:
 1. Signos clínicos y de laboratorio compatibles con sífilis congénita
 2. Madre con serología positiva no tratada o con tratamiento desconocido
 3. Madre tratada con otra droga que no sea penicilina
 4. Madre tratada en el último mes de embarazo

El tratamiento de elección sigue siendo la Penicilina G sódica a 100.000-150.000 U/k/d. La duración e intervalos de las dosis dependen de la edad y cuadro clínico del RN.

- **Toxoplasmosis:** Debe tratarse todo RN con:
 1. Toxoplasmosis congénita sintomática
 2. Toxoplasmosis congénita asintomática confirmada por identificación del parásito y/o serología
 3. Sospecha de toxoplasmosis congénita hasta su confirmación o descarte

El tratamiento de elección es la **pirimetamida + sulfadiazina** con la **suplementación de ácido folínico**. No hay unidad de criterio con respecto a la duración y esquema del tratamiento aunque lo más aceptado es 1 año. La **espiramicina** puede ser utilizada en circunstancias especiales.

- **Herpes simplex virus:** Aciclovir EV a 10 mg/k/dosis, en infusión lenta c/8 hs, por 14 a 21 días.
- **Varicela-Zoster:** Si la madre desarrolla la enfermedad desde 2 días antes hasta 5 días después del parto (se supone el pasaje transplacentario del virus pero no de la inmunoglobulina específica) el RN debe recibir inmunoglobulina hiperinmune antivariela (125 u IM). La varicela congénita sintomática se trata con el mismo esquema que el herpes simplex (aciclovir).
- **Otros virus:** No hay tratamiento específico para otras infecciones virales neonatales. En algunos casos se indica profilaxis (inmunoglobulina y vacuna para la hepatitis B, zidovudina para VIH, etc.). El tratamiento del CMV con ganciclovir es aún experimental.
- **Sepsis bacteriana:** Su tratamiento requiere el uso de antibióticos parenterales de amplio espectro. Los antibióticos a utilizar dependen de la prevalencia y mecanismos de resistencia de los agentes infecciosos, y varían permanentemente en el tiempo, de región a región y aún dentro de los distintos hospitales de la misma región. Los esquemas más frecuentemente utilizados incluyen una combinación de un b-lactámico con un aminoglucósido. Los β -lactámicos más aceptados para uso neonatal son penicilina, ampicilina (sola o combinada con un inhibidor de β -lactamasas) y cefalosporinas de 1° y 3° generación. Los aminoglucósidos casi exclusivamente utilizados son la gentamicina y la amikacina. En casos seleccionados, especialmente en ante la aparición de cepas multirresistentes, se utilizan otros antimicrobianos, algunos de los cuales son aún de uso experimental y no aprobados para su utilización en neonatología. **Los ATB que se están utilizando actualmente en casos especiales incluyen** glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), cefalosporinas de 4° generación (cefepima), cefpiroma, acilureidopenicilinas (en especial piperacilina -sola o combinada con tazobactama-), carbapenemas (imipenem y meropenem), antianaerobios, macrólidos y quinolonas fluoradas.
No somos partidarios del uso indiscriminado en forma empírica de la combinación ampicilina+cefotaxima en sepsis neonatal, ya que hemos demostrado que si se trata una sepsis por SGB no se produce bactericidia adecuada.
- El tratamiento debe ser EV en caso de meningitis o mala perfusión tisular y la duración recomendada es de 7 a 14 días desde la negativización del hemocultivo para las sepsis (habitualmente 10 días) y de 14 a 21 día desde el 1° LCR estéril en casos de meningitis.

Otros tratamientos:

Varios tratamientos de “apoyo inmune” se han intentado como coadyuvantes del tratamiento antiinfeccioso específico. Estos incluyen interferón alfa, gamaglobulina EV, exsanguino-transfusión, transfusión de plasma fresco congelado, hemofiltración, transfusión de granulocitos, factor estimulador de las colonias de granulocitos/monocitos y otros “inmunomoduladores”. El éxito ha sido dispar y su uso es controvertido. De ninguna manera se puede recomendar la utilización sistemática de ninguno de estos tratamientos.

IX. Profilaxis

Siendo las infecciones congénitas y perinatales tan graves, muchas veces de diagnóstico difícil y con tan alta incidencia de secuelas (en especial neurológicas) la **prevención** adquiere en este caso un papel fundamental.

En el caso de las infecciones congénitas el diagnóstico precoz es la clave de la prevención ya que en todos los casos sin excepción existe una infección materna previa que, en caso de ser diagnosticada y tratada a tiempo, puede prevenir la infección fetal (sífilis) o atenuarla disminuyendo las posibilidades de transmisión materno-fetal (HIV, toxoplasmosis).

En el caso de las **infecciones perinatales** el conocimiento de la portación materna de ciertos patógenos puede ayudar a instituir medidas o tratamientos preventivos específicos de eficacia reconocida en la prevención de la enfermedad. **La indicación de operación cesárea puede ser eficaz en la prevención de la adquisición de infecciones residentes en el canal del parto (especialmente en herpes genital y probablemente también en HIV y papiloma virus)**. En otros casos existen medidas específicas de prevención de probada eficacia como ser: (1) **profilaxis de infección por SGB** en madres portadoras con partos prematuros y/o ruptura prematura de membranas (para ello se utiliza una dosis inicial a la madre de 2 g de ampicilina EV pre-parto y luego 1 g c/4 hs hasta el momento del nacimiento). Para identificar a las madres portadoras es recomendable el tamizaje universal de todas las embarazadas a las 26-28 semanas de gestación o, en su defecto, un test rápido en caso de amenaza de parto prematuro o bolsa rota antes de las 37 sem de gestación; (2) **profilaxis de la oftalmía neonatal** por gonococo con colirio antibiótico o nitrato de plata. También es importante conocer que algunos agentes infecciosos pueden transmitirse a través de la leche materna, lo que contraindicaría la misma. Esto es especialmente cierto para el HIV y las madres portadoras de hepatitis B con antigenemia positiva.

X. Bibliografía Sugerida

- 1- Faix, Roger G: Neonatal Infections: A Medico-Legal Perspective. En "Risk Management Techniques in Perinatal and Neonatal Practice. Futura Publishing. 1996.
- 2- Manroe, B. L., et al. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J. Pediatr., 95:89-98, 1979.
- 3- Donn, S.M: The Michigan Manual. A Guide to Neonatal Intensive Care. Pg. 151. Futura Publishing. 1997.



RENOIR, Mujer tocando la guitarra

CAPITULO 34

VULVOVAGINITIS EN NIÑAS

Rosana Graciela Corazza

I. Introducción

Las infecciones del tracto genital en las niñas **premenárquicas se limitan casi exclusivamente a vulva y vagina**, siendo ésta la patología de consulta más frecuente en ginecología infantil. La edad de presentación más común es **entre los 2 y 7 años**.

Si bien no representa una afección grave, los resultados terapéuticos no son siempre exitosos.

Para enfocar esta patología se requiere que el profesional conozca las diferentes maniobras de abordaje, como así también disponer de tiempo y paciencia para lograr una comunicación adecuada con la paciente, sus padres o sus familiares.

II. Factores predisponentes

a. Anatómicos:

- 1) La vulva en la recién nacida al igual que en la primera y segunda infancia tiene una posición vertical y anterior, y en la premenarquia y adolescencia al bascular la pelvis se hace más posterior y horizontal.
- 2) La mayor susceptibilidad de la mucosa vulvar a la inflamación debido a la proximidad entre recto y vagina
- 3) La ausencia de vello pubiano y presencia de un epitelio cuboidal y no queratinizado

b. Higiénicos:

Hábitos inadecuados de limpieza, que facilitan el arrastre y la llegada de microorganismos y detritus de la zona anal a la vulvovaginal.

c. Hormonales:

Ausencia de estrogenización epitelial que determina cambios en la microflora vaginal, ya que con la falta de actividad hormonal el epitelio se torna proclive a las infecciones, debido a ausencia o escasez de glucógeno y la falta de acidificación del pH vaginal.

III. Flora vaginal en las niñas premenárquicas

Un amplio rango de gérmenes se han cultivado a partir de vagina en niñas premenárquicas asintomáticas, varios de los cuales se han asociado como causa de vulvovaginitis.

En la recién nacida el epitelio vaginal, bajo el estímulo de los estrógenos maternos es rico en glucógeno, tiene un pH entre 4 a 5 y predomina *Lactobacillus* spp. Durante este período existe una abundante **secreción blanquecina fisiológica** (leucorrea fisiológica).

Hacia los 20 días de vida con la caída de los estrógenos maternos el epitelio se atrofia, desaparecen los depósitos de glucógeno y la vagina tiene un pH entre 7 y 7.5. Estas variaciones determinan la aparición de una flora polimicrobiana habitual:

**Streptococcus* alfa hemolítico (grupo *viridans*)
**E coli*,
**Klebsiella*
**Staphylococcus* coagulasa negativos
**Corynebacterium* spp.

Durante la pubertad temprana al aumentar el nivel de estrógenos reaparecen los depósitos de glucógeno y los lactobacilos.

En la fase premenárquica el desequilibrio producido en esta flora por noxas físicas, químicas, farmacológicas, o alteraciones inmunológicas podrán causar una vulvovaginitis por gérmenes habituales que bajo estas circunstancias se comportan como patógenos.

IV. Etiología y aspectos clínicos de las vulvovaginitis

a. Recién Nacida:

Son siempre específicas (por gérmenes que no forman parte de la flora habitual) y adquiridas en el canal de parto. Los gérmenes implicados habitualmente son *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp; las mismas se resuelven espontáneamente al desaparecer el estímulo estrogénico.

La transmisión vertical de *Streptococcus agalactiae* ocurre en el 62% al 72% de los casos de madres colonizadas. Si bien la vagina en el período neonatal puede sólo estar colonizada la importancia radica en que el 1% al 8% de los RN colonizados podrán presentar enfermedad invasiva grave por este microorganismo.

Un lugar de importancia lo representan también las recién nacidas de madres infectadas por *Chlamydia trachomatis*, ya que un 14% de las mismas podrían presentar infección asintomática en recto y vagina.

b. En niñas prepúberes:

b.1 Bacterianas no específicas

Son las observadas con mayor frecuencia en este grupo etáreo. Los gérmenes involucrados son los mismos microorganismos de la flora endógena que se tornan agresivos o virulentos frente a las alteraciones de la integridad de la mucosa secundarias a:

*Hábitos inadecuados de higiene:

Los gérmenes involucrados son bacterias del tracto genital bajo. En el 70% de los casos se encuentra implicada *E coli*

*Cuerpo extraño en vagina

Representa aproximadamente el 4% de los casos. Un hallazgo característico es la presencia de descarga mucopurulenta fétida e inflamación persistente., puede asociarse con flujo serohemático.

La simple remoción del cuerpo extraño determina la desaparición progresiva de los síntomas no requiriéndose muchas veces, tratamiento antimicrobiano.

*Asociada a afecciones de piel: impétigo, sarna, psoriasis, atopías

*Asociada a enfermedades sistémicas: varicela, escarlatina, mononucleosis, síndrome de Stevens-Johnson

b.2 Bacterianas específicas no ETS:

b.2.1. Asociada a patógenos respiratorios:

Streptococcus pneumoniae,
Streptococcus β-hemolítico grupo A (pyogenes)
Haemophilus influenzae tipo b y no b
Haemophilus parainfluenzae
Haemophilus spp.
Staphylococcus aureus
Neisseria meningitidis
Neisseria sicca
Moraxella catarrhalis.

**Streptococcus pyogenes*:

La incidencia en nuestro medio oscila entre el **10% al 12%**.

Se trata generalmente de una vulvovaginitis de presentación aguda, con flujo purulento que puede estar teñido con sangre y puede presentarse conjuntamente con lesiones impetiginizadas.

En un 20% de los casos se asocia a proctitis.

**Streptococcus pneumoniae*:

Representa el **3%** de los casos. Se asocia con relativa frecuencia a infección del tracto respiratorio, pasada o concomitante. Habitualmente se presenta con flujo mucopurulento y con cuadros vulvares con poca reacción inflamatoria, que con frecuencia determinan la postergación de la consulta.

**Haemophilus* spp.:

Representa entre el **8%-10%** de los casos. Se caracteriza por tener una presentación aguda que con frecuencia tiende a cronificarse por inadecuada respuesta terapéutica. Se caracteriza por presentar flujo mucopurulento filante, que a veces puede ser fétido.

***Staphylococcus aureus:**

De presentación aguda, frecuentemente asociada a lesiones en piel, como ser las dermatitis ampollares o ulcerativas,

b.2.2. Asociada a patógenos entéricos

***Shigella spp. (flexneri, sonnei) Son las más prevalentes**
***Yersinia enterocolitica**

Representa la causa más frecuente de vulvovaginitis sanguinolenta. Si bien su curso inicial es agudo, tiende a una evolución crónica pudiendo persistir semanas o meses antes del diagnóstico. La tendencia a la cronicidad se debe a fallas diagnósticas ante la ausencia de sospecha clínico-etiológica que dificulta el posterior aislamiento del germen al no cultivarse el material en medio específico. Raramente surge el antecedente de diarrea previa.

b.2.3. Otros microorganismos

***Ureplasma urealyticum:**

Al igual que ocurre en mujeres adultas, U.urealyticum puede formar parte de la flora habitual. Sin embargo se han observado vulvovaginitis con secreción mucosa y eritema a partir de las cuales sólo se recuperó dicho microorganismo. En estos casos únicamente habría que considerar el tratamiento correspondiente.

b.3 Bacterianas específicas. ETS

***Neisseria gonorrhoeae:**

Su hallazgo es un signo de alta sospecha de abuso sexual. Infecta el epitelio no cornificado del tracto genital, recto, orofaringe y conjuntiva.

En las niñas compromete recto en el 50% de los casos y orofaringe en el 20%.

Clásicamente la gonorrea aguda se asocia a descarga purulenta con vulvitis secundaria la que determina la sintomatología caracterizada por dolor difuso y disuria. La fase aguda se prolonga por 2-3 semanas para posteriormente desaparecer los síntomas inflamatorios y adoptar un curso crónico en los cuales la secreción es escasa de carácter seroso que cursa con episodios intercurrentes de descarga purulenta.

El diagnóstico durante este período de la vida, dadas las implicancias legales, deberá de realizarse por cultivo siendo de gran importancia diferenciarla de otras especies de *Neisseria*, mediante el empleo de las pruebas bioquímicas correspondientes.

Se deberá de tener en cuenta tomar muestras de flujo vaginal, hisopado rectal, y orofaríngeo con hisopos de dacron, NO de madera, ni de algodón común. La conservación del material es rigurosa, y se cultivará en medios especiales.

El Enzimoinmunoanálisis no sustituye al cultivo dado que puede presentar falsos positivos con *N.sicca* y *M. catarrhalis*.

***Trichomonas vaginalis:**

Es poco frecuente durante la infancia ya que prefiere epitelios ricos en glucógeno, su presencia obliga a investigar abuso sexual.

Se caracteriza por presentar flujo abundante, espumoso y purulento con olor característico. Las formas agudas son sintomáticas en el 90% de los casos y un 30% de las formas asintomáticas desarrollarán síntomas en los 6 meses posteriores, razón por la cual se sugiere siempre tratamiento.

El diagnóstico se realiza generalmente por la simple observación del material en fresco, poniéndose especial énfasis que muchas veces, a diferencia de lo que ocurre en mujer adulta, *T. vaginalis* puede aparecer con una forma redondeada, refringente, poco móvil y mas pequeña. Por ello es conveniente efectuar además coloraciones citológicas con Giemsa o bien con fluorocromos (naranja de acridina). Los materiales a estudiar son secreción vaginal y orina.. Eventualmente se realiza cultivo, reservándose para los casos de sospecha de abuso sexual o evaluación terapéutica de nuevos fármacos, posologías nuevas de viejos fármacos, o fracasos reiterados.

***Chlamydia trachomatis:**

Si bien su presencia debe de orientar a investigar abuso sexual dado que se la ha asociado en el 2% al 13% de las niñas abusadas. Se debe de tener en cuenta que ésta puede ser transmitida por contacto con secreciones conjuntivales u orofaríngeas infectadas.

Es de importancia destacar que se han observado formas asintomáticas en un 15% de niñas, hijas de mujeres con infección activa.

La forma de presentación más frecuente durante este período de la vida es la subaguda o crónica con presencia de interurrencias agudas e intermitentes.

El diagnóstico se deberá realizar por cultivo, ya que el enzimoimmunoanálisis posee baja sensibilidad pudiendo presentar reacciones cruzadas con *N. gonorrhoeae* y *Gardnerella vaginalis*.

b.4 Infecciones micóticas

***Candida spp:**

Es la infección micótica más frecuente, responsable del 80% al 95% de los casos.

Es típica su aparición durante el período de la perimenarca favorecida por la presencia de la descarga estrogénica.

En niñas premenárquicas se asocia frecuentemente a tratamientos previos con corticoideoterapia, antibioticoterapia o presencia de trastornos inmunológicos.

Se caracteriza por presentar intenso prurito, inflamación vulvar y vaginal, con flujo blanquecino espeso. Puede asociarse con ardor miccional al contactar la orina con excoriaciones de la vulva o de la uretra.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y el cultivo, dado que el examen microscópico directo revela el hongo solo en el 50% de los casos. El pH vaginal se encuentra dentro de límites normales a diferencia de las tricomoniasis.

***Torulopsis glabrata:**

Le sigue en frecuencia siendo responsable del 3% al 16% de los casos

b.5 Infecciones parasitarias no ETS

***Enterobius vermicularis.**

Las parasitosis intestinales representan una causa frecuente de vulvovaginitis inespecífica durante la infancia.

Enterobius vermicularis es uno de los agentes etiológicos más frecuentemente observados en esta afección.

La infección secundaria se debe a la migración del parásito desde ano a vagina, que permitiría a los mismos actuar como vehículo de enterobacterias. La vulvovaginitis, por lo tanto, se desarrollará cuando estos microorganismos son introducidos en la vagina conjuntamente con los parásitos.

Usualmente las niñas con vulvovaginitis asociada a parasitosis refieren al interrogatorio la presencia crónica de descarga vaginal con períodos de reagudización.

La examinación revela una inflamación de vulva y vagina de bajo grado.

El tratamiento consiste en erradicar al parásito. Todos los miembros de la familia se deben presumir como infectados y deberían de realizar el tratamiento. **La vulvovaginitis asociada a enterobacterias, se tratará de igual modo que las vulvovaginitis causadas por inadecuada higiene perineal.**

b.6 Infecciones virales

***Herpes Genital**

Herpes simplex puede producir lesiones vesiculares en el área vulvovaginal. La vía de ingreso se asocia a la autoinoculación a partir de otras lesiones, contacto con las lesiones maternas o por abuso sexual.

El diagnóstico se basa en la observación de las lesiones vesiculoulcerativas de bordes irregulares con aureola roja y la presencia de dolor intenso. Con frecuencia se refiere ardor miccional ocasionado por el contacto de la orina con la mucosa erosionada

*** Condiloma acuminado**

El agente etiológico es el Papilomavirus humano (HPV). El mecanismo de infección en las niñas premenárquicas es a través del contacto con lesiones infectadas por vía dígito-genital, canal de parto o sexual.

La infección por HPV es de carácter multicéntrico y de expresión clínica variada.

Con frecuencia se presenta como antecedente la presencia de lesiones por HPV en el entorno familiar.

***Molusco contagioso**

Es una infección viral de piel caracterizada por la presencia de lesiones pequeñas papulares y umbilicadas que pueden o no estar rodeadas por un halo eritematoso. Son típicamente asintomáticas pudiendo adquirirse por contacto con lesiones infectadas o por contacto con fomites contaminados.

V. Diagnóstico

Se realizará en base a una anamnesis minuciosa, examen físico, cultivo y exámenes complementarios cuando se considere necesario.

Las formas de obtención de material podrá realizarse con hisopo uretral obteniéndose material del tercio superior de la vagina, previamente se aconseja humedecer el hisopo en solución fisiológica estéril para evitar así el dolor ocasionado por la adherencia del mismo a las paredes vaginales, también se podrá realizar con pipeta de Papanicolau adosadas a una pera de Richardson obteniéndose el material del tercio inferior de la vagina. Actualmente se dispone de minipipetas de material sintético flexible.

En aquellos casos con presencia de lesiones de probable etiología viral, las tomas se realizarán directamente de la lesión.

Las tomas vulvares se obtienen por raspado de las lesiones con espátula de metal para solicitar así estudios citológicos o cultivos en medios específicos (líneas celulares).

Se deberán tomar muestras anorrectales en niñas asintomáticas o sintomáticas con sospecha de abuso sexual, del mismo modo se sugiere en estos casos la toma de muestra orofaríngea

Para ampliar el tema de infecciones y abuso sexual, remitirse al capítulo correspondiente (Capítulo n° 35).

V. Estudio Microbiológico

*Examen en fresco:

Permite detectar reacción inflamatoria, visualizándose también hongos y parásitos.

*Coloración de Gram:

Permitirá realizar conteo de leucocitos como así también, efectuar la presunción diagnóstica por las características de los gérmenes.

*Coloración Giemsa

Permite la visualización de tricomonas, como así también observar las células multinucleadas en el HSV o sospechar la presencia de *C. trachomatis* por aparición de células con inclusiones, aumento en el número de linfocitos o presencia de eosinófilos.

Obviamente, el diagnóstico de certeza en este periodo de la vida debe efectuarse mediante cultivo en líneas celulares y en este momento se discute la utilidad de las pruebas moleculares como la reacción de la polimerasa en cadena (PCR)

*Medios de transporte

Stuart modificado, Cary Blair o en el caso de *Chlamydia* se solicitarán los medios específicos.

Cultivo

Otros:

Candida

Test de latex con anticuerpos policlonales 80% sensibilidad y 95% especificidad.

HSV

Inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales, posee una sensibilidad del 50%, ELISA posee menor sensibilidad por aumento de falsos positivos

VI. Tratamiento

En el tratamiento adquiere gran importancia la adecuada higiene de la zona perineal, es conveniente remarcar la correcta técnica de limpieza y el evitar el uso de jabones irritantes. Se deberá aconsejar el uso de ropa interior de algodón no ajustada y de frecuente recambio.

*Vulvitis Aguda

Tratamiento local

- 1) Baños de asiento o apósitos húmedos con infusión con hojas de Malva o Manzanilla
- 2) Aplicación posterior de pasta al agua

El tratamiento Antibiótico se reserva sólo para los casos de vulvovaginitis bacterianas específicas

<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina 50.000 U/Kg/día Amoxicilina 50mg/Kg/día Eritromicina 50mg/Kg/día
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cefalexina 50-100mg/kg/día Cefadroxilo
<i>Shigella</i>	Furazolidona 8 mg/Kg/día (Alternativa TMS)
<i>Haemophilus influenzae</i> :	Amoxicilina Amoxicilina + inhibidores de β -lactamasa Cefaclor Axetil-cefuroxima
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona dosis única Menos de 45Kg: 125mg Más de 45Kg: 250mg
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Eritromicina 50mg/Kg/día Claritromicina Roxitromicina Azitromicina

Infecciones virales

• Herpes genital

El tratamiento es sintomático con jaleas anestésicas.

En los casos de infección primaria Acyclovir oral 10-15 mg/Kg/día, cada 6 Hs, el tratamiento con antiviral oral acorta el período del brote si se administra dentro de las 48Hs de iniciado el mismo.

• HPV

La respuesta al tratamiento guarda relación con el estado inmunitario del huésped y el mismo no está dirigido a la erradicación del virus sino a algunas de sus expresiones clínicas.

De acuerdo a las características de la lesión se podrá utilizar, ácido tricloroacético al 25% o al 85%, electrocirugía o criocoagulación.

• Infecciones micóticas

Nistatina o miconazol en forma de cremas tópicas durante 5 a 7 días, aplicadas después de cada micción.

En los casos de infecciones severas y recurrentes se podrá utilizar Nistatina VO 100.000U c/8Hs, Fluconazol 3 a 6 mg/Kg/día ó Ketoconazol 3 a 6 mg/Kg/día, éste se deberá utilizar únicamente en los casos justificados ya que las recaídas posteriores al tratamiento son frecuentes.

Infecciones parasitarias

• *Trichomonas*:

Metronidazol 15mg/Kg/día durante 10 días, en las niñas con peso superior a 45Kg metronidazol 2gr dosis única.

• *E.vermicularis*:

Mebendazol 100mg VO repetirlo en 2 semanas

Pamoato de pirantelo VO 11mg/Kg/dosis max 1gr repetirlo en 2 semanas.

VIII. Bibliografía Sugerida

- 1- Paradise J, Campos JN, Friedman HM Vulvovaginitis in premenarchal girls. Pediatrics 1982, 70:193
- 2- Zeiguer NJ, Muchnik GR, Guelfand L Vulvovaginitis in Argentinian children. Adolesc and Pediat Gynecol 1993,6,25
- 3- Jones JG, Yamauchi T, Lambert T, *Trichomonas vaginalis* infestation in sexually abused girls. AJDC 1995,139:486
- 4- Pena MJ, Campos-Herrero MI, Ruiz MC, Microbiological study of vulvovaginitis in premenarcheal girls. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996, 14 (5) 311-3
- 5- Stevenson L, Brooke DS. Vulvovaginitis in the prepubertal girls. J Pediat Health Care 1995, 9 (5) 227-8
- 6- Pierce AM, Hart CA. Vulvovaginitis: causes and management. Arch Dis Child 1992 67 (4) 509-12
- 7- Gonococcal Infections Committee on Infectious Diseases. AAP. Report of the Committee on Infectious Diseases-1991 22nd edition, pag 211-219

CAPITULO 35

ABUSO SEXUAL Y ENFERMEDADES SEXUALMENTE TRANSMISIBLES

Eugenia Trumper y Susana Gubbay

I. Introducción

La realidad del abuso sexual, así como la de otras formas de maltrato de menores, ha ido tomando posiciones en la conciencia de nuestra sociedad. Observada, estudiada y evaluada desde las diferentes vertientes que hacen al pensamiento médico, filosófico y ético, implica siempre la necesidad de **abordar este tema en forma ineludiblemente multi e interdisciplinaria.**

II. Epidemiología

Durante los últimos 15 años, distintas publicaciones de los EE.UU. dan cuenta de un incremento en el registro de situaciones de maltrato infantil, una de cuyas expresiones es el abuso sexual. En EE.UU., entre 1983 y 1984, se reportaron 1.007.658 casos de maltrato y en 1985, 1.700.000 casos. De éstos, en 1983 el 2% correspondió a abuso sexual, que en 1984 creció al 7% y en 1985 llegó al 13%. De acuerdo con una publicación de Aiken y colaboradores, 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 11 varones podrían ser abusados sexualmente durante la infancia.

Recorrer algunas de las diferentes definiciones de abuso sexual nos permite esclarecer las complejidades diagnósticas y de seguimiento de los casos.

III. Definición

Se considera abuso sexual, en la infancia y la adolescencia, a la actividad sexual de un menor inducida por un adulto o un adolescente por lo menos 5 años mayor, que se realiza sin el consentimiento de la víctima, por el uso de la fuerza o porque ésta no comprende plenamente el acto al cual ha sido sometido debido a su inmadurez psicofísica y/o a su nivel de comprensión (Kempe).

Mrazek y colaboradores definieron tres categorías de abuso sexual:

- **Tipo 1:** niños golpeados cuyas lesiones están primariamente en la zona genital.
- **Tipo 2:** niños que experimentaron intentos o verdadera relación sexual u otro contacto genital inapropiado con un adulto (por ejemplo, toqueteo o masturbación mutua).
- **Tipo 3:** niños que fueron inapropiadamente involucrados por un adulto en actividades sexuales no cubiertas por los tipos 1 y 2 (coacción para tomar parte en fotografías pornográficas).

También se incluyen en la definición otras formas de actividad sexual como penetración digital y contacto anal - oral - genital. Todas estas variantes que algunos autores incluyen bajo el concepto de “**abuso menor**” dejan a los niños desprotegidos, ya que al ser acciones reiteradas constituyen traumas que perturban el normal desarrollo psicofísico.

Kempe destaca 3 subcategorías:

- **Paidofilia:** Supone contacto sexual y consiste en manipulaciones, exhibición de genitales o contacto buco-genital.
- **Incesto:** Relaciones sexuales entre familiares de sangre. En términos más amplios está referido a todos aquellos vínculos familiares formales o informales considerados por nuestra cultura como un obstáculo para las relaciones sexuales.
- **Violación:** Acto de violencia y humillación que se expresa por medios sexuales.

El abuso sexual al menor se da a conocer poco en el ámbito social y legal, dado que representa una violación de los tabúes sociales que prohíben el sexo con los niños, las relaciones sexuales forzadas y el incesto.

Cuando detectamos estos casos podemos decir que algo en la estructura familiar ha fallado, un padre y/o una madre se han corrido de su función. Son familias en las cuales el abuso se instala como modalidad de funcionamiento.

El abuso sexual está profundamente ligado al concepto de incesto, ya que por experiencia sabemos que tiene lugar generalmente en el marco de la familia - entendiéndose por familia no sólo el grupo nuclear sino también los miembros más allegados que constituyen la **familia extendida.**

El diagnóstico de abuso sexual es sumamente dificultoso porque éste suele ser “el secreto mejor guardado”. El profesional de la salud, si no se halla lo suficientemente alertado y entrenado en el conocimiento y manejo de esta problemática, puede dejar pasar la posibilidad de una intervención oportuna, ya que el motivo manifiesto de consulta puede insertarse en un amplio abanico, tanto en síndromes bien definidos, como en síntomas físicos o psíquicos de imprecisa etiología.

En nuestro país no hay estadísticas a nivel nacional, sólo tenemos las realizadas por distintos grupos de trabajo. El Dr. Berra y sus colaboradores - Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”, 1991, señalan que sobre 52 pacientes abusados, **el 78% pertenece al sexo femenino y el 22% al masculino** y que la edad promedio en que ocurrió el abuso fue de 7,5 años.

En el mismo trabajo se constata el tipo de abuso sexual así como también la relación abusador - víctima (73% familiar directo - 27% ajeno al núcleo familiar)

<u>Tipo de Abuso Sexual</u>		<u>Relación Abusador - Víctima</u>	
• Contacto sexual no genital	24,5%	Padre	25%
• Penetración vaginal	22%	Padrastro	16%
• Penetración vaginal y anal	18,5%	Hermanastro	8%
• Penetración anal	7%	Abuelo	2%
• Masturbación	10%	Tíos	12%
• Intento de violación	6%	Otros parientes	10%
• Sin contacto	2%	Vecinos	17%
		Amigos	4%
		Cuidador	4%
		Desconocido	2%

En una investigación realizada en 1991 sobre una población universitaria de 416 estudiantes con una edad promedio de 23,2 años (59,4% de sexo femenino y 49,1% de sexo masculino) en relación con situaciones de abuso sexual, el Dr. Berra y sus colaboradores observaron los siguientes hallazgos:

- El 46% fue víctima de hechos abusivos antes de los 17 años
- El 12,8% de ellos fue victimizado antes de los 10 años
- En el 7% de los casos hubo contacto corporal abusador - víctima
- El promedio de edad al momento del abuso fue de 11,6 años (78% sexo femenino y 21,6% masculino).

En nuestra experiencia, -sección Adolescencia, Hospital Bernardino Rivadavia-, en una revisión realizada en un período de 24 meses (mayo de 1994 a mayo de 1996), sobre un total de 1157 historias clínicas, se constataron situaciones de abuso sexual en 56 casos (4,92%). La edad promedio de la consulta fue de 15,8 años (8-21 años) y la edad promedio al momento del hecho, 11,6 años. En el mismo trabajo se señala la relación abusador - víctima, que en el 89,93% (47 casos) resultó una persona conocida de la víctima.

Padrastro	17,9%	Tíos	7,1%	Padrino	1,8%
Padres	14,3%	Empleados	5,4%	Hermanastro	1,8%
Primos	14,3%	Amigos	5,4%	Cuñado	1,8%
Hermanos	7,1%	Vecinos	3,6%	Desconocidos	19,5%

IV. Incidencia de enfermedades sexualmente transmisibles

Las niñas y adolescentes víctimas de abuso sexual tienen riesgo de adquirir enfermedades sexualmente transmisibles. Hasta hace poco la atención estaba focalizada sólo en *Neisseria gonorrhoeae* y no se tenían en consideración las posibilidades reales de adquirir otras enfermedades de transmisión sexual, tanto bacterianas como virales, presentes en la población adulta.

La identificación de estos agentes siempre tiene connotaciones médico - legales. De ahí la importancia de un diagnóstico preciso de los mismos.

Existen dos cuestionamientos básicos:

1. ¿Hay indicadores específicos?

2. En el caso de identificación de una ETS, ¿cómo diferenciarla de una infección preexistente?

La preexistencia es posible en adolescentes con actividad sexual anterior al hecho. También lo es en niñas con infecciones que pueden presentar colonizaciones prolongadas durante el período perinatal. Además existen otras formas de infección que no obedecen exclusivamente a la vía de transmisión sexual (contagio indirecto). Por ello **es imprescindible para el médico el conocimiento de los períodos de incubación y latencia de los diferentes agente etiológicos, sus formas de transmisión (directa fomites - vertical), y de los métodos de diagnóstico específicos para cada uno de ellos así como del momento oportuno de la investigación.**

Siguiendo los conceptos preanunciados, pasaremos someramente revista a las ETS más frecuentes en nuestra población, ya que algunos de estos agentes se considera el el capítulo de vulvovaginitis en las niñas.

***Neisseria gonorrhoeae**

Es la infección más frecuentemente detectada en pacientes abusados. Fue detectada en el 5% de las niñas con sospecha de abuso sexual y el 20% - 25% de ellas era asintomática. El mayor número de lesiones asintomáticas fueron encontradas en tomas faríngeas y rectales.

Ante un cultivo positivo para *N. gonorrhoeae* el CDC (Centers for Disease Control) recomienda, dada la implicancia legal del hallazgo, la realización de un segundo procedimiento para confirmar el mismo.

***Chlamydia trachomatis**

Es la infección sexualmente transmisible más frecuente, cuya incidencia ha aumentado en forma alarmante en los últimos años en algunos países.

La recuperación de la clamidia por cultivo rectal, vaginal y/o faringeo **después de los 3 años es un indicador de certeza de abuso sexual.** En niñas menores de esta edad no se lo considera un marcador específico, ya que la transmisión pudo haber sido vertical.

S. K. Schwarcz halla una incidencia de cultivos positivos rectales y/o vaginales del 2 al 17% en pacientes abusadas, cuya mayoría es asintomática .

Dado que el hallazgo de *C. trachomatis* por cultivo “gold standard” es considerado legalmente diagnóstico de certeza de abuso sexual, el CDC aconseja la conservación de los cultivos a -70° para que puedan ser nuevamente utilizados en caso de duda para confirmar el diagnóstico.

Si bien el **linfogranuloma venéreo** es de baja frecuencia en la población adulta y no ha sido reportado en niños como consecuencia de abuso sexual, debe ser tenido en cuenta, dado que es una infección que se halla en incremento en zonas de grandes conglomerados urbanos, de acuerdo con recientes publicaciones de los EE.UU.

***Trichomonas vaginalis**

Como su forma de transmisión más frecuente es la sexual, cuando se detecta *T. vaginalis* deben ser investigados otros agentes de enfermedades sexualmente transmisibles.

La tricomoniasis puede ser transmitida a los neonatos durante el pasaje a través del canal del parto infectado y es adquirida así por un 2 a un 17% de la descendencia femenina de las mujeres infectadas.

El microorganismo puede sobrevivir durante varias horas en ambientes húmedos, como ropas mojadas, por ello **es aceptada la transmisión por fomites.**

Por lo expuesto, podemos considerar que el diagnóstico de tricomoniasis genital en un niño mayor de 1 año debe ser de alto valor sugestivo de abuso sexual y se deben investigar otras ETS que pueden presentarse concomitantemente.

***Vaginosis Bacteriana**

Es una infección producida por la asociación de *Gardnerella vaginalis*, anaerobios, *Mobiluncus spp* y *Mycoplasma spp.* (Complejo GAMB).

Gardnerella vaginalis se ha hallado en el 69% de las mujeres sin signos ni síntomas de infección y en un 13,5% de niñas. El microorganismo se observa en casi el 100% de las mujeres con vaginosis bacteriana. Bartley, en su estudio, aisló en el 15% de las niñas abusadas y en el 4% de las no abusadas.

Por ello, el hallazgo de vaginosis bacteriana **no tiene valor de presunción de abuso sexual.**

****Treponema pallidum***

La sífilis es una compleja enfermedad sistémica con manifestaciones clínicas proteiformes, causada por *Treponema pallidum*. Para su diagnóstico se utiliza la microscopía directa en campo oscuro y estudios serológicos.

Su curso natural está dividido en las siguientes fases :

- **Período de incubación** de 3 semanas.
- **Estadio primario** caracterizado por una lesión cutánea no dolorosa (chancro) asociado con linfadenopatías regionales y una bacteriemia temprana.
- **Estadio bacteriémico secundario o diseminado**, 3 a 6 semanas después de la aparición del chancro. Está caracterizado por lesiones mucocutáneas y linfadenopatías generalizadas.
- **Período de infección subclínica** (sífilis latente) sólo puede ser detectado por pruebas serológicas.
- **Estadio tardío o terciario** caracterizado por enfermedad progresiva, que involucra a la aorta ascendente, y/o al sistema nervioso central o a cualquier otro órgano del cuerpo.

Forma de transmisión : **contacto sexual, pasaje a través de la placenta** (sífilis congénita), **contacto directo** con personas con lesiones activas, o **inoculación directa accidental**. La mayoría de los casos se produce por **contacto sexual**.

No es común encontrarla en los casos de abuso sexual, pero cuando se presenta tiene la misma sintomatología y clínica que en el adulto.

Sobre 108 prepúberes, White detectó 6 casos con serología positiva, de los cuales sólo uno presentó únicamente el chancro primario, mientras que en los 5 restantes aparecieron además otras ETS.

Ante la sospecha de abuso sexual se deben realizar:

- * Microscopía directa en **campo oscuro**, si hay lesión primaria.
- * Serología: - A los 7 días, **FTA abs**.
- A partir de las 6 semanas, **VDRL**

***Papiloma Virus Humano**

Actualmente es la ETS viral más frecuentemente diagnosticada. En el 80% de los casos, es una infección multicéntrica. Además de la localización anogenital se han descrito lesiones en la mucosa de la uretra, la vejiga, la boca y el ojo.

Los subtipos virales pueden tener diferentes localizaciones concomitantemente con predilección por piel y mucosa. **Su prevalencia en la población adolescente se estima en un 38%.**

El período de incubación estimado desde la exposición al virus y hasta su manifestación clínica es de 3 a 6 meses, y se debe tener presente la posibilidad del prolongado período de latencia que presenta esta infección, que se puede manifestar varios años después, ante un cambio en la inmunidad celular.

La vía de transmisión del HPV es el contacto sexual y la **transmisión vertical** (canal del parto), admitiéndose también el contagio por **fomites**, mediante objetos contaminados (prendas íntimas, toallas, sanitarios infectados, etc.).

Determinar la vinculación entre la infección por HPV y el abuso sexual es dificultoso debido a su prolongado período de incubación, a su vía de transmisión sexual no exclusiva y a la necesidad de estudios de relativa complejidad -como vulvoscopía, colposcopía, biopsia de la lesión y estudio anatomopatológico- para confirmar el diagnóstico.

Dada su transmisión vertical, no debe ser considerada indicador de sospecha de abuso sexual hasta los 3 años de edad.

Por lo tanto, en niños mayores de 3 años, en razón de su largo período de incubación y de sus diversas vías de contagio, **no se lo considera indicador específico de abuso.**

***Virus Herpes Simple**

Las infecciones por HSV están entre las enfermedades más comunes que afectan a los seres humanos. Existe una subdivisión en HSV1 y HSV2.

Patrones de infección relacionados con la edad

- **Período de infección :**

- **HSV1:** principalmente en niños hasta la pubertad (los anticuerpos aumentan rápidamente durante la infancia).

- **HSV2 :** después de la pubertad y se relaciona con la transmisión sexual.

En población adulta, la infección genital por HSV2 se estima en un 90% y por HSV1 en un 10%. La infección por HSV1 en niños es generalmente debida a la autoinoculación oral - genital.

Por lo expuesto, podemos deducir que **la infección genital en niños por HSV2 tiene mayor poder de presunción de abuso sexual**, pero no obstante no se lo considera un indicador específico.

- ***Hepatitis B**

La importancia de la hepatitis B como enfermedad y sus consecuencias sobre la salud de la población mundial se pueden comprender si recordamos que ocupa el quinto lugar como causa de muerte entre las enfermedades infecciosas en el mundo.

Hoy la hepatitis B es considerada una ETS y la única prevenible por vacuna.

La vía de transmisión más importante es la **sexual**, responsable del 50% de los casos y luego la **vertical** -de la madre HBS Ag. positivo al recién nacido-, la **parenteral** y la **horizontal** -contacto estrecho entre convivientes-. Hoy en día la mayoría de los casos ocurren entre adultos jóvenes sexualmente activos, el 70% de las infecciones se adquieren entre los 20 y los 39 años. El CDC ha señalado como factores asociados a la transmisión heterosexual el antecedente de otras ETS, el número de parejas sexuales y la duración de la actividad sexual.

Por todo ello y teniendo en cuenta que el virus de la hepatitis B es cien veces más contagioso que el del SIDA -debido a la alta concentración en sangre y en otros fluidos corporales de infectados asintomáticos- se debe adoptar una conducta profiláctica.

Ante un abuso sexual, en una paciente no inmunizada, se indica profilaxis con **gammaglobulina específica** e iniciar en ese mismo momento el **plan de vacunación** anti hepatitis B indicado para su edad.

- ***VIH**

Ante la situación epidemiológica de la infección por HIV en nuestro país y fundamentalmente en los casos de violación realizada por una población con patología psicoemocional severa (marginados, drogadictos, ex -convictos), la conducta frente a la posibilidad de esta infección constituye un desafío para el abordaje médico.

Las grandes dificultades son el período de incubación de alta variabilidad, con una ventana inmunológica de 3 semanas a 7 meses promedio y la posibilidad de otras vías de contagio.

Se solicita test de VIH (Elisa) en la primera consulta y a los 3 y a los 6 meses. Si es (+), referirlo y si vuelve a dar (+), confirmar con la determinación específica de Western - Blott.

V. Diagnóstico de Abuso Sexual

Para arribar a un diagnóstico de certeza de abuso es necesario el trabajo interdisciplinario con una metodología precisa. Esta tarea requiere profesionales entrenados en la detección, ya que en la mayoría de los casos el motivo de consulta suele ser latente, no manifiesto.

En nuestra experiencia sobre abuso, el **motivo de la consulta fue manifiesto en el 26,78% de los casos y latente en el 73,22%**. La detección fue de 89,28% en la primera consulta, 8,92% en la segunda y 1,80% en el seguimiento. Lo manifestaron en la admisión conjunta médico - psicológica el 64,28%, sólo al médico el 12,5% y sólo al psicólogo el 23,21%.

Es por ello que ante una sospecha de abuso debemos seguir una determinada metodología:

- Entrevista médica con el paciente y sus padres o el adulto a cargo
- Examen clínico del paciente
- Examen ginecológico
- Toma de material y cultivos respectivos para la investigación de ETS
- Exámenes de laboratorio
- Entrevista psicológica
- Entrevista con el trabajador social
- Coordinación de acciones con otras instituciones (escuela, justicia y otros)
- Servicios de apoyo

El examen físico ginecológico se puede realizar preferentemente en dos posiciones, la **supina de rodillas** o la **genupectoral con tracción de los labios**. La primera posición permite la visualización del perineo sin distorsión de los tejidos; la segunda favorece una mayor apertura del introito vaginal con visualización de estructuras vaginales y evita las maniobras instrumentales. A través de este examen se pueden obtener hallazgos genitales que no son específicos de abuso, así como otras anomalías que son de alto valor sugestivo del hecho.

Hallazgos genitales no específicos

- borde himenal fino
- himen con injuria no específica
- dilatación uretral
- coalescencia de labios
- incremento del eritema en área genital
- incremento del pigmento perianal
- dilatación anal

Hallazgos genitales anormales: indicadores de sospecha

- laceración y/o sección himenal
- orificio himenal de más de 1 cm.
- granulación de la pared vaginal
- laceración de tejido perianal
- dilatación anal de más de 1 cm.
- ETS:
 - gonorrea
 - clamidia ⇒ fuera del período perinatal
 - sífilis
 - tricomonas

Diagnóstico de certeza

- Presencia de espermatozoides o semen
- Embarazo

Las pruebas para detección del semen son: investigación del Ag p 30 de origen prostático, detectable en vagina hasta 48 hs. después del coito, anticuerpos monoclonales, Elisa MHS - 5 para detectar semen. El examen colposcópico de la víctima es de valor ya que, si existen signos presuntivos de abuso, éstos se pueden documentar fotográficamente para ser utilizados con fines legales.

Colposcopia: - anillo himeneal afinado con zonas de engrosamiento.

Signos presuntivos de abuso:

- muescas y defectos angulares en el borde posterior del anillo himeneal
- orificio himeneal “like a keyhole”.

La metodología diagnóstica descrita tiene como finalidad poder **confirmar el abuso sexual** garantizando la seguridad física del niño.

Deben cumplirse uno o más de estos requisitos para arribar al diagnóstico de abuso sexual:

- relato espontáneo de la víctima
- signos físicos de certeza
- confesión del abusador
- relato de testigos presenciales
- información proveniente de instituciones oficiales

VI. Tratamiento

Frente a las dificultades propias del diagnóstico, sumadas a las de obtener los recursos específicos para arribar al mismo en muchos Centros Asistenciales, se aconseja realizar tratamiento sobre la base del mismo concepto que avalan las terapéuticas sindrómicas. La responsabilidad médica frente a la posibilidad de contraer ETS, algunas de severo pronóstico, tanto por el riesgo de enfermedad inmediata como de secuelas a largo plazo que comprometen no sólo la fertilidad sino también a la descendencia, impone una conducta terapéutica activa.

Los tratamientos de prevención con respecto al HIV merecen una consideración propia. Quienes son partidarios de una conducta activa tienen en cuenta que las violaciones son realizadas por población de alto riesgo y sugieren la realización de tratamiento antiviral inmediatamente posterior a la situación de abuso.

- Objetivos :**
- 1) Atención psicofísica inmediata
 - 2) Profilaxis de ETS
 - 3) Profilaxis de embarazo

1) Tratamiento de lesiones emergentes

- a) Examen y curación (según la magnitud de las lesiones, la edad y el daño emocional, se evaluará la necesidad de una anestesia general).
- b) Suero hiperinmune y vacunación antitetánica.
- c) Suero hiperinmune y vacunación antihepatitis B.
- d) Medicación ATB según necesidad.

2) Tratamiento según ETS identificada

Los tratamientos para cada ETS son tratados en los capítulos correspondientes

3) Tratamiento profiláctico ante la imposibilidad de confirmación microbiológica :

Es discutible su empleo rutinario, pero puede implementarse la cobertura de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum* y *T. vaginalis*, con el siguiente esquema propuesto para mujeres mayores de 12 años:

Ceftriaxona 250 mg (IM)+ azitromicina 1 gr. (oral) + metronidazol 2 grs. monodosis (oral)

En niñas menores se deben ajustar las dosis según peso.

4) Profilaxis de embarazo

En pacientes posmenárgicas, sin antecedentes de ingesta de anovulatorios, violadas a mitad del ciclo y antes de transcurridas las 72 hs., según tolerancia, usar:

- a) Estrógenos conjugados : comprimidos de 1,25 mg: 3/día x 5 días.
- b) Anticonceptivo oral combinado con 50 ug de etinil estradiol: 4 comp/ día durante 5 días.

5) Tratamiento Profiláctico antiviral del SIDA:

AZT, 3 TC e Indinavir.

AGREGAR

Seguimiento

1) **Psicoterapéutico** : (individual y del núcleo familiar según necesidad)

2) **Médico**: Control de las heridas en 24 - 48 hs.

En caso de maltrato en lactantes realizar Rx de parrilla costal a los 15 días, para detección del callo óseo, aún en ausencia de lesiones visibles en el estudio inicial.

3) **Laboratorio**

* **inmediato**

- exudado vaginal (toma exo y endocervical) toma rectal y de fauces según necesidad

- BHCG
- Investigación de semen
- VIH
- * 7 días** - FTA abs
- * 1-6 semanas** - BHGG: si la primera determinación fue negativa
- * 6 semanas** - VDRL cuantitativa
- * 0-3-6 semanas** - VIH

Es importante concluir este tema remarcando algunos puntos de gran valor para el correcto manejo de esta problemática.

El diagnóstico de certeza de abuso sexual es un acto médico de gran responsabilidad por sus implicancias legales. La detección de las enfermedades sexualmente transmisibles constituye siempre un signo de alerta, en la que el laboratorio juega un rol decisivo. Consideramos que el abordaje de esta problemática exige la presencia de un equipo interdisciplinario para atender al paciente en su real dimensión bio-psico-social.

VIII. Bibliografía Sugerida

- 1- Goldberg Diana B., K. de Kvitca., María Lea, "Maltrato Infantil. Abuso sexual". Ed. Urbano, Cap. 6, págs. 127-128.
- 2- Korin, Daniel y colaboradores, "Efectos de la violencia doméstica en la salud de las mujeres", en *New York Medical College*, 1995.
- 3- Berra, Jorge y colaboradores, "El espectro del abuso sexual infantil. Hallazgo de un equipo interdisciplinario", en *Archivos argentinos de pediatría*, 1991.
- 4- Berra y colaboradores, "Experiencias abusivas en estudiantes universitarios." VII Jornadas de la Sociedad de Ginecología Infanto Juvenil. 1º Congreso Argentino de Salud Integral del Adolescente, 1992.
- 5- Trumper, Eugenia y colaboradores, "Abuso sexual infantil. Incidencia en la población hospitalaria". IX Jornadas Argentinas de Ginecología Infanto Juvenil, 1996.
- 6- Hammerschlag, Margaret R., "Sexually transmitted diseases in children", en *Current Science* ISSN 0951-7375, 1992.
- 7- Mandell - Douglas - Bennetti, "Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas", Editorial Médica Panamericana, 3º edición, Tomo II, capítulo 190, págs. 1704-1721.
- 8- Mandell - Douglas - Bennetti, op. cit., capítulo 158, págs 1504-1515.
- 9- Schwarcz S.K., "Sexual assault and sexually transmitted diseases; detection and management". *Ped. Infect Dis* 1990, 12 5682-5690.
- 10 - Muller, M., Rein MF. "*Trichomonas vaginalis*", en: Holmes KK, Mardh P-A et al, eds. *Sexually Transmitted Diseases* - 2nd ed. New York : Mc. Graw - Hill.
- 11 - Al-Saliki FI, Curran J.P. Wong J. S., "Neonatal *Trichomonas vaginalis*: Report of 3 cases and review of the literature". *Pediatrics* 1974; 53:196.
- 12 - Totten P., Amset R. y colaboradores, et. al. Selective differential.."Human blood bilayer media for isolation of *Gardnerella vaginalis*". *J. Clin. Microbio.* 1982. 15:141
- 13 - Hammerschlag y colaboradores. et. al. "Microbiology or the vaginas in children: Normal and potentially pathogenic organisms". *Pediatrics* 1978 62:57-62.
- 14 - Bartley., Morgan, Rimsza, "*Gardnerella vaginalis* in prepuberal girls". *Am. J. Dis Child.* 1987. 141:1014
- 15 - Mandell, Douglas, Bennetti, op. cit., capítulo 213, pág. 1896.
- 16 - Kampmeier R., "Essentials of syphilology", 3ra. Edición, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1943.
- 17 - Stokes, J. H., "Modern Clinical Syphilology. Diagnosis - Treatment. Case Study", 3ra. Edición, Philadelphia, WB Saunders, 1945.
- 18 - White St. y colaboradores, "Sexually transmitted diseases in sexually abused children". *Pediatrics* 1983 - 72: 16-21.
- 19 - Palo y colaboradores, "Colposcopia y patología" TGI, Editorial Médico Panamericana, Argentina, 1991, págs. 147-149.
- 20 - Zeiguer - Zeiguer , "Vulva, vagina y cuello. Infancia y adolescencia", Atlas Color. Casos clínicos. Editorial Médico Panamericana, Buenos Aires, pág. 165-182.
- 21 - Stambouliau, "Newsletter hepatitis B", FUNCEI N° 1, 1995.
- 22 - Muram, D., "Letter to the Editor : Classification of genital findings in prepuberal girls who are victims of sexual abuse". *Adolesc. Pediatr. J.*, 1988; 1:151.
- 23- Zeiguer - Zeiguer , op. cit., pág. 393.
- 24 - "Postexposure Treatment of people exposed to the HIV through sexual contact or injection. drug use". *The New England Journal of Medicine.* 1997. 336:1097-1100.

CAPITULO 36

PROFILAXIS ANTIBIOTICA EN LA CIRUGIA TOCOGINECOLOGICA

Miguel Tilli

I- Introducción:

Las infecciones constituyen la principal causa de morbilidad luego de los procedimientos quirúrgicos, tanto programados como de urgencia, en tocoginecología.

Los primeros intentos en prevenir las infecciones posoperatorias estuvieron concentrados en las técnicas de asepsia y modificación de la técnica quirúrgica. Como la cirugía electiva se convirtió en una opción más segura, los cirujanos tomaron conciencia de la infección posoperatoria en estas intervenciones y el posible beneficio de los antimicrobianos (AM).

Los AM utilizados correctamente para la profilaxis antibiótica, pueden disminuir en forma significativa el número de infecciones en el sitio operatorio, reducir la morbilidad febril y acortar la estadía posoperatoria.

La profilaxis antibiótica quirúrgica (PAQ) es definida como el uso de AM para prevenir la infección posoperatoria.

Aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados reciben antibióticos(ATB), y de ellos más de la mitad recibe PAQ, por lo que su implementación debe ser cuidadosa, es decir, tener en cuenta particularmente el **tipo de microorganismo** y los principios básicos para la misma: **momento, duración, desventajas potenciales y AM a utilizar.**

Actualmente las investigaciones se concentran en definir la ventaja de utilizar esquemas monodosis para la PAQ, con el fin de disminuir la resistencia bacteriana, los posibles efectos adversos y finalmente obtener una óptima ecuación costo-beneficio.

Durante años se dudó del valor de los antibióticos utilizados en la prevención de las infecciones de incisiones quirúrgicas. El consenso en favor de su uso no surgió hasta que se establecieron los conceptos de **profilaxis e infecciones perioperatorias.**

Se demostró en primer lugar que a pesar del uso de técnicas de antisepsia adecuadas, podía aislarse regularmente *Staphylococcus aureus* del campo quirúrgico. Resultó evidente que la técnica aséptica **podía reducir pero no eliminar la contaminación bacteriana** del campo quirúrgico. El segundo hallazgo se relacionó con la importancia del **momento de la administración** de los antimicrobianos profilácticos.

En un modelo de experimentación sobre cobayos, Burke y col. a comienzo de la década del '60 demostraron la notable **brevidad de la "ventana" de eficacia profiláctica.** Observaron que los antibióticos administrados poco después o en el momento de la inoculación bacteriana al tejido subcutáneo del cobayo producían una notable disminución del grado de la posterior infección de la incisión, en comparación con lesiones en animales que no habían recibido profilaxis antibiótica. Si se demoraba la administración de los antibióticos en solo 3-4 hs, las lesiones resultaban de tamaño idéntico a aquellas de animales que no habían recibido profilaxis.

II- Microbiología de la infección luego de la cirugía en ginecología y obstetricia:

Es virtualmente imposible identificar los verdaderos patógenos de las infecciones pelvianas, porque los sitios involucrados son difíciles de evaluar la etiología es polimicrobiana, y la distinción entre patógenos, comensales y contaminantes es dificultosa.

Los cultivos realizados pre o intraoperatorio en pacientes sometidos a histerectomía no fueron exitosos. Los cambios en la flora vaginal detectados luego de 3-5 días de la cirugía fueron similares con o sin profilaxis ATB. En general se verificó un aumento de *E. coli*, *E. faecalis* y *Bacteroides* y disminución de *S. epidermidis* y *Streptococcus* spp..

Cuando se administraba placebo, se recuperaban más bacterias en los cultivos tardíos, comparado con mujeres que habían recibido ATB.

Un AM puede modificar los índices de infección postoperatoria a través de varios mecanismos: 1.**reducir el tamaño del inóculo bacteriano** que entra por la herida durante el procedimiento quirúrgico, 2. **alterar el medio de cultivo en el sitio quirúrgico** por lo que disminuye la capacidad bacteriana de replicarse, 3. **penetrar en el tejido del sitio operatorio y hacerlos menos susceptibles a la invasión microbiana** y por último, 4. **puede incrementar la capacidad de fagocitosis bacteriana de los leucocitos.**²

III- Determinantes de las infecciones de incisiones quirúrgicas;

Las avanzadas técnicas de asepsia se han asociado con una notable disminución pero no con la eliminación de la inevitable contaminación bacteriana, incluso en un quirófano con flujo laminar.

La capacidad de los tejidos para contener las bacterias contaminantes, evitando así el proceso infeccioso, se relaciona con procesos inmunes locales y sistémicos existentes. El ambiente de la incisión quirúrgica puede considerarse como un equilibrio de fuerzas opuestas. A medida que aumenta el número y la virulencia de las bacterias contaminantes, también lo hace la posibilidad del desarrollo de una infección postoperatoria. La importancia del inóculo microbiano en la determinación de la infección de una incisión se aprecia desde hace años.

Sobre la base del grado esperado de contaminación microbiana, históricamente los cirujanos y epidemiólogos hospitalarios han estratificado los procedimientos quirúrgicos en: **limpios, limpios - contaminados y contaminados** (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de heridas quirúrgicas por el nivel de contaminación bacteriana

Criterios de clasificación	% de tasas de infección	
	Antibióticos preoperatorios administrados de rutina	
	no	si
Herida limpia: Herida no traumática en la cual no se halla inflamación, efectuada sin transgresiones de la técnica y que no ha involucrado el aparato respiratorio, el tubo digestivo o las vías genitourinarias	5.1	0.8
Herida limpia-contaminada Herida no traumática en la cual ha ocurrido una transgresión menor de la técnica o en la cual ha estado involucrado el aparato respiratorio, el tubo digestivo o las vías genitourinarias sin una contaminación significativa.	10.1	1.3
Herida contaminada Herida traumática fresca de un origen relativamente limpio o herida quirúrgica en la cual ha habido una transgresión mayor de la técnica, contaminación grosera a partir del tubo digestivo o ingreso en las vías genitourinarias. Esto incluye incisiones que encuentran una inflamación aguda no purulenta. También se incluye en esata categoría contaminada heridas sucias, como las traumáticas de origen sucio, contaminación fecal, cuerpos extraños, una víscera desvitalizada o pus de cualquier origen.	21.9	10.2

Los datos de la columna sin ATB fueron obtenidos de un estudio multicéntrico efectuados entre 1960-1961.

Los de la columna con ATB, fué un estudio prospectivo sobre 20.000 incisiones efectuados en un sólo centro durante 5 años.

Sin embargo, desde que la profilaxis ATB perioperatoria se convirtió en un estandar de atención de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, esta categorización es menos significativa para estimar el riesgo de infección. Con profilaxis ATB, las tasas esperadas de infección han disminuido en forma notable para todas las categorías quirúrgicas, y otros factores de riesgo como el **grado de traumatismo quirúrgico** y la **presencia de material extraño** han asumido un papel mucho más importante como determinantes de infecciones de incisiones quirúrgicas, el viejo concepto de que "las técnicas quirúrgicas desprolijas predisponen a infecciones".

Factores de riesgo del huésped:

Una variedad de factores del huésped se ha asociado con un mayor riesgo de infección: **extremos etarios, diabetes mellitus, tratamiento esteroideo concomitante, severa obesidad o desnutrición y la**

presencia de una infección alejada en el momento de la cirugía. Recientemente el **tabaquismo** se ha agregado a la lista de factores de riesgo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

En estos momentos no debemos dejar de lado la **drogadicción**, como posible factor de riesgo de infección posoperatoria, independientemente de la infección por VIH que pueda acompañarla. Muchos adictos abusan de varios tipos de drogas además de opiáceos con posible capacidad inmunodepresora como la marihuana, fenciclidina y el alcohol. El alcohol tiene efectos directos sobre la función granulocítica en forma aguda y sobre la función de la médula ósea con el abuso crónico. El uso de antibióticos prescritos o autoadministrados, es común y puede alterar la flora bacteriana habitual y predisponer la aparición de cepas resistentes (*Staphylococcus aureus* meticilino resistente). También es común en estos sujetos la aparición de enfermedades asociadas (Hepatitis virales, cirrosis, etc.) que acentúa aún más la inmunosupresión. Finalmente, las condiciones de vida y el ambiente asociados con el abuso de drogas, incluyendo mala nutrición e higiene, frecuente falta de techo y encarcelamientos, son factores importantes en la exposición a agentes como *Mycobacterium tuberculosis*.

En las pacientes **VIH positivas** con recuento de CD4 <500, debería considerarse la profilaxis ATB, aún en cirugías de bajo grado de contaminación.

En el caso de las histerectomías, se han identificado como **factores que aumentan el riesgo postoperatorio de infección: bajo nivel socioeconómico, más de 2 hs. de duración de la cirugía, presencia de malignidad, y aumento en el número de procedimientos quirúrgicos. La obesidad, estado menopáusico, y la estimación de pérdida hématica durante la cirugía, no incrementan el riesgo de infección**, cuando se evalúa por análisis multivariado.

En el caso de las cesáreas segmentarias se han informado como factores que incrementan el riesgo de infección posoperatoria: **bajo nivel socioeconómico, tiempo prolongado de rotura prematura de membranas, trabajo de parto prolongado, gran número de tactos vaginales, y cirugía no electiva.** Otros factores aún en controversia son: monitoreo fetal interno prolongado, características raciales, anemia pre o posoperatoria, anestesia general, duración de la cirugía, inexperiencia del cirujano, edad materna, obesidad.

El siguiente cuadro muestra una ecuación que resume el riesgo de una infección postoperatoria; el mismo aumenta a medida que aumenta el **grado de contaminación bacteriana y la virulencia de las bacterias contaminantes.** La presencia de **material extraño y tejido altamente traumatizado** también potencia el riesgo de infección. En contraste, **un sistema inmune sistémico y local sano, y los antibióticos profilácticos** apropiadamente administrados son factores importantes para mantener una incisión libre de infección.

Cuadro 2 - Determinantes de la infección de una incisión quirúrgica

Concentración y virulencia microbianas	X	lesión de tejidos de la incisión	X	material extraño	= INFECCION DE INCISION QUIRURGICA
Inmunidad general y local del huésped		X		ATB perioperatorios	

IV- Vías de contaminación bacteriana:

La mayoría de las infecciones de la herida son adquiridas en la sala de operación de la propia flora del paciente. Las restantes son adquiridas a partir del personal presente en el quirófano y menos frecuente aún es la contaminación por objetos inanimados (ej. pisos, paredes y equipos quirúrgicos).

En el siguiente cuadro se resume las fuentes de contaminación microbiana de las heridas quirúrgicas.

Cuadro 3 - Fuentes de contaminación microbiana de las heridas quirúrgicas

Fuente	Frecuencia estimada
Inoculación directa En el momento de la cirugía <ul style="list-style-type: none"> Flora residual de la piel del paciente Manos de miembros del equipo quirúrgico Material quirúrgico contaminado Tejidos del huésped contaminados o infectados (durante procedimientos contaminados) Durante el período posoperatorio <ul style="list-style-type: none"> Drenajes y catéteres de irrigación Flora cutánea transitoria y residual del paciente Tejidos contaminados o infectados (después de procedimientos contaminados) 	Común Ocasional Rara Común Ocasional Rara Ocasional
Contaminación transmitida por el aire En el momento de la cirugía <ul style="list-style-type: none"> Piel, mucosas y ropas del paciente Piel, mucosas y ropas del personal del quirófano Ambiente inanimado del quirófano Equipo de filtración de aire Durante el período posoperatorio <ul style="list-style-type: none"> Teóricamente no importante, excepto en incisiones abiertas y quemaduras 	Ocasional Ocasional Rara Rara
Siembras hematógeno-linfática En el momento de la cirugía <ul style="list-style-type: none"> Infección preexistente de sitios diferentes del de la incisión (ej.: infección urinaria) Guias endovenosas Durante el período posoperatorio <ul style="list-style-type: none"> Guias endovenosas Infección posoperatoria que involucra sitios que no son el de la herida 	Rara Rara Rara Rara

La portación nasal de *S. aureus* se correlacionó en forma altamente significativa con incidencia de infecciones de incisiones postoperatorias. Al mismo tiempo que se verificó una reducción de las infecciones de incisiones con la eliminación de la colonización nasal de este microorganismo.

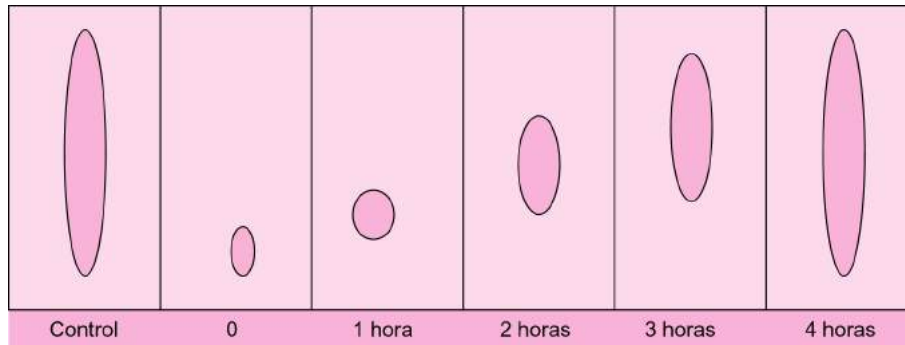
Se estima que la flora residual de la piel del paciente es una fuente común de infección de la herida, y a pesar de que se dispone actualmente de numerosos antisépticos que permiten eliminar la flora transitoria de la superficie cutánea, **no sucede lo mismo con la flora residente profunda que se halla ubicada en las glándulas sebáceas y folículos pilosos** y representan un 20% de la flora microbiana total de la piel.

V- Principios básicos de la profilaxis quirúrgica

a) Momento de la administración del ATB:

El trabajo de Burke a comienzos de la década de 1960 se centró en la importancia del momento de la administración de los antibióticos en la profilaxis de las infecciones de incisiones quirúrgicas. Descrito por primera vez por Howes en 1946, el "período efectivo" de actividad antibiótica profiláctica fue cuantificado por Burke como un estrecho lapso de 1 a 3 horas. Una vez ocurrida la contaminación bacteriana de los tejidos, **los antibióticos administrados después de este período efectivo tuvieron poca o nula eficacia profiláctica.**

Figura.1. relación entre el momento de la administración del antimicrobiano y la efectividad de la profilaxis, indicada por el tamaño de la infección de la incisión. Los tamaños se midieron como diámetro medio (mm) de induración desarrollada 24 hs. después de la inoculación intradérmica de *S. aureus* en cobayos. Burke y col.



Numerosos trabajos de investigación clínica con profilaxis antibiótica confirmaron que **la efectividad del antimicrobiano es mayor cuando se administra 0-2 horas antes de la cirugía comparado cuando se lo administra 2-24 horas antes o 0-24 horas después de la incisión quirúrgica.**

Para que la profilaxis antibiótica sea exitosa, el antibiótico debe administrarse de tal forma que haya buenos niveles tisulares en el momento del procedimiento y durante las primeras 3-4 hs. luego de la incisión quirúrgica.

No existe ni razón ni necesidad de iniciar una profilaxis antibiótica varios días previos, ni en los días posteriores, con excepción de la cirugía colorrectal.

Hay regímenes llamados **sobre llamada** -“on call”- en los cuales el ATB se administra a la paciente previo a ser trasladada al quirófano, habitualmente 1 - 1 1/2 hs. antes de la incisión y la otra modalidad es en el **momento de la inducción anestésica**, 15- 30 minutos antes del comienzo de la cirugía. Por ejemplo, cuando se administra una cefalosporina de vida media corta como la **cefotaxima**, debe administrarse en el momento de la inducción anestésica, y si la operación se prolonga más de 2-3 hs. debe repetirse la dosis del ATB. En contraste, con una cefalosporina de mayor vida media (**cefazolina**) permite mayor flexibilidad en relación al tiempo preoperatorio de administración y éstos agentes pueden utilizarse tanto en la forma sobre llamada como en la inducción anestésica.

b) Duración de la profilaxis:

Es un problema controvertido teniendo en cuenta el costo que representa la PAQ.

Existen pocas evidencias que sostienen el uso de antimicrobianos pasado la cirugía, basándonos en los trabajos de Burke y col. quienes habían enfatizado sobre el período efectivo no mayor de 3 horas luego de la contaminación tisular, y que la contaminación bacteriana suele terminar cuando se produce el cierre de la herida.

Este hecho se verifica en la práctica y ya numerosos trabajos prueban la utilidad de una única dosis de ATB administrados justo previo a la cirugía que permiten lograr niveles tisulares adecuados en: operaciones del tracto biliar, cirugía gástrica, histerectomía y cesárea.

En profilaxis colorrectal se recomienda comenzar la profilaxis 24 hs. previo a la cirugía.

En los procedimientos con duración prolongada se recomienda repetir la dosis intraoperatoria a fin de mantener los niveles sanguíneos e hísticos. Para tal fin las cefalosporinas de vida media corta se deben repetir cada 2-3 hs. y las de vida media prolongada cada 4 hs.

c) Microorganismos involucrados:

Los microorganismos potencialmente patógenos que pueden contaminar una cirugía tocoginecológica son los gérmenes provenientes de la flora endógena vaginal e incluye bacterias gram positivas y gram negativas aerobias y anaerobias, además de *Staphylococcus spp.* que coloniza la piel y produce infecciones de pared.

Un régimen profiláctico efectivo es aquél que está dirigido contra los microorganismos más comunmente involucrados en ese tipo de infección y no un antimicrobiano que cubra todos los agentes patógenos. Deben indicarse **esquemas que permitan tan solo disminuir el número total**

de patógenos permitiendo que las defensas del huésped actúen resistiendo a la infección clínica.

En un hospital dado, la administración de antibióticos puede seleccionar cepas resistentes.(ej. *S. epidermidis* **meticilino resistente**). Esto debe ser tenido muy en cuenta en los pacientes previamente tratados, ya que su flora pudo haberse alterado, por lo que debemos utilizar un antimicrobiano de mayor espectro. Los riesgos que acarrea el cambio de la flora habitual por la flora llamada “Hospitalaria” tendría que ser considerado cuando una paciente se hospitaliza varios días antes de la intervención.

d) Desventajas potenciales de la profilaxis antibiótica:

1) **Superinfección con un microorganismo resistente.** Este riesgo si bien constituye un grave problema, es muy poco frecuente si se utiliza la profilaxis al comenzar la cirugía y la misma no se extiende más allá de las 24 hs. Muchas veces la misma no es el producto de la PAQ, sino que la paciente llegó a la cirugía con tratamiento AM por alguna patología infecciosa previa.

2) **Toxicidad y alergia:** estas pueden aparecer cada vez que se utiliza un ATB, pero se suelen minimizar usando agentes seguros y por un período breve de tiempo.

3) **Costos:** Los antibióticos son caros y no deben utilizarse innecesariamente; sin embargo en pacientes con evidente riesgo de infección de la herida quirúrgica su administración puede disminuir los índices de infección. El costo de los antibióticos en éstos casos es mínimo en comparación con el costo ocasionado por una infección postoperatoria con prolongada hospitalización y riesgo de adquirir una infección intrahospitalaria.

Cuando se utiliza profilaxis debe elegirse el agente más efectivo y económico, utilizándolo por un período breve de tiempo.

4) Un **falso sentido de seguridad** puede crearse con la utilización de los ATB en forma profiláctica. **Los ATB no reemplazan las ventajas de una preparación correcta del quirófano, una cirugía meticulosa, además de los cuidados pre y postoperatorios de la paciente.**

e) Antimicrobianos utilizados en la profilaxis quirúrgica:

Estos agentes deben tener fundamentalmente cobertura para *S. aureus* y para los microorganismos del contenido cérvicovaginal, en los casos de posibilidad de diseminación al sitio quirúrgico (ej. histerectomía, cesárea con RPM de más de 6 hs., etc.)

1) **Cefalosporinas:** son las más utilizadas para la profilaxis quirúrgica en nuestro medio, por varias razones:

1.1.**Actividad de amplio espectro:** son activos contra las cepas de *S. aureus* R o S a la penicilina; también activos contra cepas de *S. epidermidis* y bacterias gramnegativas como *E.coli* y *Klebsiella spp.*.

1.2.**Escasos efectos adversos:** es el punto crucial de éstos agentes para la profilaxis

1.3.**Baja incidencia de reacciones alérgicas:** Con el uso breve de éstos agentes, raramente producen rash dérmicos u otros problemas de alergia. Pueden ser utilizados en pacientes con reacciones tardías por penicilina. Las reacciones de hipersensibilidad a cualquier cefalosporina, constituye un 2%: prurito, exantema, anafilaxia, fiebre, adenopatías, etc. La incidencia es inferior a la observada con la penicilina. Alrededor de un 10% de pacientes alérgicos a la penicilina, presentan alergia a las cefalosporinas. **No se recomienda el empleo de una cefalosporina, si existen antecedentes de anafilaxia.** No se dispone de pruebas cutáneas que permita predecir la existencia de alergia a las cefalosporinas.

¿Cuál cefalosporina utilizar?

Con la disponibilidad de numerosos agentes de 1°, 2° y 3° generación, la cuestión es que agente es preferible utilizar para la profilaxis quirúrgica. Dado que las de primera generación tienen actividad frente *S. aureus* y son las más económicas, **constituyen las de elección para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos** en ginecología y obstetricia, dado que pueden ser utilizadas en el embarazo y la lactancia.

a- **CEFAZOLINA:** tiene la ventaja adicional de su vida media prolongada, siendo la de elección en la mayoría de las cirugías tocoginecológicas.

b- **CEFOXITINA:** es activa sobre cocos grampositivos (con excepción de enterococos, como todas las cefalosporinas), anaerobios gramnegativos y enterobacterias, particularmente *E. coli*. Estas características, la hacen especialmente aptas para la profilaxis de aquellas cirugías que impliquen contaminación con el contenido intestinal o vaginal.(ej. histerectomías, prolapso, etc.).

Las cefalosporinas de 3° generación no deben ser utilizadas para la profilaxis antibiótica por su elevado costo, además de tener menor actividad antiestafilocócica que la cefazolina. **Su uso innecesario puede promover la selección de cepas resistentes de bacilos gramnegativos particularmente de la flora intestinal.**

¿Qué dosis emplear?

• inicial:

CEFAZOLINA: 1 g. (algunos sugieren 2grs). Por tener vida media más prolongada puede administrarse en protocolos sobre llamada.

Si se utiliza una cefalosporina de vida media corta (cefalotina) debe administrarse en quirófano previo a la anestesia, para asegurarse adecuados niveles séricos.

- **intraoperatoria para procedimientos prolongados:** en procedimientos con estas características es deseable mantener los niveles altos del antimicrobiano a nivel tisular; por lo tanto puede requerirse repetidas dosis del mismo durante el acto quirúrgico.

Cuando se utiliza cefazolina, la dosis deberá repetirse a las 4 hs. de iniciada la cirugía. Si por el contrario se utiliza cefalotina o cefoxitina, se deberá repetir la dosis cada 2-3 hs.

- **postoperatoria:** la dosis postoperatoria de ATB profiláctica **es innecesaria**, hay excepciones a esta regla como la cirugía colorectal, cirugía cardíaca, inserción de prótesis.

2) Aminopenicilinas + Inhibidores de betalactamasas (Ampicilina o amoxicilina + ác. clavulánico o sulbactama): tiene cobertura para *S. aureus* y muchos bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios, productores de beta lactamasas.

3) Vancomicina: En los centros donde la prevalencia de infecciones intrahospitalaria por *S. aureus* o *Staphylococcus* coagulasa negativo meticilino resistentes sea elevada se debe tener en cuenta que ninguna cefalosporina u otro beta lactámico tiene actividad frente a estos microorganismos. En dichos casos se debería considerar el uso de vancomicina o teicoplanina, que también son útiles en los casos de pacientes alérgicos a las cefalosporinas. Se utiliza a razón de 1g IV lento a pasar durante 3 hs.

4) Otros: si bien es poco frecuente el uso de otros AM, debe considerarse que en algunos centros se utiliza • **Clindamicina** 600 a 900 mg IV, en caso de alergia a los derivados beta lactámicos.

Otros han utilizado derivados nitroimidazólicos (NIZ): metronidazol (500 mg IV), tinidazol (2g oral 12 hs. previa), etc., como alternativa sólo o asociados con un aminoglucósido. **La ausencia de cobertura por parte de estos derivados de microorganismos aerobios y/o facultativos**, nos inclina al uso combinado con un aminoglucósido.

• **Trovafloxacin:** aprobada por la FDA para la profilaxis quirúrgica por vía oral en pacientes bajo histerectomía electiva en dosis única de 200 mg.

VI- Guía para la profilaxis antibiótica en la cirugía ginecológica y obstétrica

Resumiendo, cuando uno decide realizar una profilaxis antibiótica para una cirugía tocoginecológica, debe tener en cuenta que:

- 1- **El procedimiento debe estar asociado con un índice de infección** suficientemente alto que justifique la profilaxis.
- 2- **El procedimiento debe estar asociado a una alta probabilidad de contaminación microbiana.**
- 3- **El agente seleccionado debe:**
 - a-ser de baja toxicidad
 - b-tener una seguridad establecida en las pacientes
 - c-no ser utilizado rutinariamente para el tratamiento de las infecciones severas
 - d-tener un espectro de actividad que incluya los microorganismos que más frecuentemente causan la infección en el sitio operatorio
 - e-lograr una concentración útil en los tejidos relevantes durante la cirugía
 - f-ser administrados por un corto tiempo
 - g-ser administrados de tal forma que estén presente en el sitio operatorio en el momento de la incisión
- 4- **El beneficio del antimicrobiano debería ser mayor que el riesgo**
- 5- El hospital debería tener un **programa de control de infecciones** con permanente registro de la resistencia a los antimicrobianos, de los microorganismos que comunmente producen infecciones posoperatorias.

VII- Profilaxis antibiótica aconsejada para los procedimientos quirúrgicos en ginecología y obstetricia

Las operaciones tocoginecológicas que pueden tener un **riesgo aumentado de infección postoperatoria** incluyen en la actualidad: **histerectomía tanto vaginal como abdominal, cirugía de abscesos**

pelvianos, cirugía radical oncológica y en algunos casos de cesárea segmentaria. La mayoría de los procedimientos son considerados limpios y tienen por ende un bajo riesgo de infección postoperatoria (<5%).

En el cuadro 2 se resume nuestra propuesta de PAQ, teniendo en cuenta, los principios básicos para la profilaxis y el análisis de los estudios y meta-análisis disponibles hasta el momento.

Cuadro 2. Esquemas propuestos para PAQ en los procedimientos quirúrgicos más frecuentes en Tocoginecología.

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	REGIMEN PROFILACTICO ACONSEJADO
CESAREA	2 g de cefazolina o cefoxitina IV después de clamppear el cordón. En urgencias, RPM >6hs. y en pacientes de alto riesgo.* No es necesaria profilaxis en casos de cesáreas electivas, no complicadas.
ABORTO O DILATACION Y CURETAJE	No se aconseja profilaxis antibiótica en caso de dilatación y curetaje no complicados.(R.B.F. o fechado endometrial) aborto espontaneo no infectado: 2 g de cefoxitina o cefazolina o cefalotina IV en la inducción anestésica. Sería aconsejable repetir 1g a las 8 y 16 hs. Alternativa: AMP + IBL (Aminopenicilina + Inhibidor de β -lactamasa) en la inducción y luego repetir a las 8 y 16 hs.
HISTERECTOMIA VAGINAL O ABDOMINAL	2 g de cefoxitina o cefazolina o cefalotina IV en quirófano en la inducción anestésica. (luego de colocar la venoclisis y previo a la anestesia).
HISTEROSALPINGOGRAFIA O HISTEROSCOPIA	1 g de azitromicina oral 2 a 3 hs. previas
INSERCIÓN DE DIU	No requiere profilaxis. En pacientes con alto riesgo para ETS, 1g de Azitromicina oral 2 a 3 hs. previas. Es conveniente el estudio microbiológico cérvicovaginal previo para la detección de infecciones asintomáticas.
EXTRACCIÓN DE DIU	AMP + IBL (Aminopenicilina + Inhibidor de β -lactamasa), 3 hs previo y luego 2 dosis más a las 8 hs. y 16 hs
LAPAROSCOPIA CON HIDROTUBACION	2 gr de cefoxitina o cefazolina o cefalotina IV en quirófano en la inducción anestésica.
CIRUGIA ANEXIAL	No requiere profilaxis
CIRUGIA MAMARIA MENOR	No requiere profilaxis
MASTECTOMIAS	2 g de cefazolina o cefalotina IV en la inducción anestésica
PROLAPSO GENITAL	2 g de cefoxitina o cefazolina o cefalotina IV en la inducción anestésica.
CERCLAJE Y CONIZACION	2 g de cefoxitina o cefazolina o cefalotina IV en la inducción anestésica.
HISTERECTOMIA RADICAL	2 g de cefoxitina o cefazolina o cefalotina IV en la inducción anestésica y luego 2 dosis más a las 8 y 16 hs

En cuanto a la **PAQ para la cirugía colorrectal electiva**, que en algunos casos se utiliza en ginecología, **cuando se presume un riesgo de apertura intestinal** y eventual contaminación bacteriana (ej. tumores de ovario), se recomienda:

Día preoperatorio:

- 1) A las 10:00hs.:4 litros de solución de polietilenglicol (Colyte) por boca durante 5 hs.
- 2) Dieta líquida solamente
- 3) A las 13,14 y 22 hs: neomicina 1g más eritromicina base 1g (v.o.)
- 4)No administrar nada por boca después de las 24hs.

alternativa:

- 1) A las 13:00hs.:4 litros de solución de polietilenglicol (Colyte) por boca durante 5 hs.
- 2) Neomicina 2 g más metronidazol 2 g (v.o.) a las 19 y 23 hs.

La vía oral es tan efectiva como la parenteral, que sólo debería usarse para la cirugía colorrectal de emergencia.

En el cuadro 4 se resume las medidas que no constituyen PAQ y sin embargo han demostrado ser de utilidad en la reducción del riesgo de infección posoperatoria.

Cuadro 4. Medidas útiles para disminuir el riesgo de infección postquirúrgica

1. Maniobras para disminuir el inóculo bacteriano en el sitio operatorio

Factores preoperatorios

Evitar el uso preoperatorio de ATB

Minimizar la internación preoperatoria

Eliminar la colonización nasal de *S. aureus*

Tratar sitios alejados de infección

Evitar el rasurado o demorarlo en el sitio quirúrgico hasta el momento de la operación

Ducha o baño preoperatorio rutinario del paciente con un jabón conteniendo clorhexidina

Factores intraoperatorios o posoperatorios

Preparar con cuidado la piel del paciente con yodopovidona o una solución con clorhexidina.

Seguir en forma rigurosa técnicas asépticas de rutina

Mantenimiento adecuado de equipos de acondicionamiento y filtrado de aire

Aislar campos quirúrgicos limpios de los contaminados

Minimizar el uso de drenaje, si se usan deben extraerse a través de incisiones separadas.

Minimizar el uso de catéteres y vías intravasculares en el posoperatorio

Restringir el uso de sonda urinaria a cirugías que verdaderamente lo requieren

2. Maniobras para mejorar la respuesta del huésped

En el preoperatorio:

Resolver desnutrición u obesidad

Abandonar el tabaco u otras adicciones

Control adecuado de la paciente diabética

En el intra y posoperatorio:

Minimizar el espacio muerto, tejido desvitalizado y los hematomas

Mantener hidratación, oxigenación y nutrición adecuadas

Adaptado de Kaiser, AB

CONCLUSIONES

*Como casi todos los procesos infecciosos, la infección post quirúrgica es **multifactorial**.

*El uso de AM para la PAQ es **solamente un aspecto del problema** y nadie debe depositar en él, falsas expectativas de ausencia de riesgo para una infección, por el sólo hecho de utilizarlos.

*Su **uso incorrecto** puede ser un **grave inconveniente** para el diagnóstico de una complicación, sobre todo en el estado perinatal

*Hasta el momento **no existe un esquema único y absolutamente perfecto** en la PAQ, y la propuesta que hemos efectuado, surgen del conocimiento de la fisiopatología de estas infecciones, de los resultados de múltiples estudios efectuados por numerosos autores con diferentes esquemas y finalmente de la experiencia recogida en nuestro medio.

VIII- Bibliografía Sugerida

- 1- Stein GE. Patient costs for prophylaxis and treatment of obstetric and gynecologic surgical infections. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1377-80
- 2- Hemsell DL. Prophylactic antibiotics in gynecologic and obstetric surgery. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl 10): S821-41
- 3- Hirsch HA. Prophylactic antibiotics in obstetric and gynecology. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 6B):170-6
- 4- Ledger WJ, Gee C and Lewis WP. Guidelines for antibiotics prophylaxis in gynecology. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 1038-45
- 5- Kaiser AB. Infecciones posoperatorias y profilaxis antimicrobiana. En: Mandel GL, Gordon Douglas R y Bennett JE. *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica..* 1991. Ed. Panamericana. 2385-96
- 6- Burke JF. Identification the sources of staphylococci contaminating the surgical wound during operation. *Ann Surg* 1963; 158:898-904
- 7- Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50:161-8

- 8- Ledger WJ, Sweet RL, Headington JT. Prophylactic cephaloridine in the treatment of postoperative pelvic infection in premenopausal woman undergoing vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:766-74
- 9- Smith CV, Gallup DG, Gibbs RL, Labudovich M, Phelan JP. Oral doxycycline vs. parenteral cefazolin: prophylaxis for vaginal hysterectomy. *Infections in Surgery* 1989;99:64-7
- 10-Hemsell DL, Heard ML, Nobles BJ, Hemsell PG. Single-dose cefoxitin prophylaxis for premenopausal women undergoing vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1984; 63:285-90
- 11-Hemsell DL, Hemsell PG, Heard ML, Nobles BJ. Preoperative cefoxitin prophylaxis for elective abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:225-6
- 12-Ismail MA, Nalson KE, Larson P, Moses VK. Selective effect of cefoxitin prophylaxis on post-cesarean-section microbial flora. *J Reprod Med* 1990; 35:168-74
- 13-Aglietti P, Salvati EA, Wilson PD et al. Effect of a surgical horizontal unidirectional filtered air flow unit on wound bacterial contamination and wound healing. *Clin Orthop* 1974; 101:99-104
- 14-Ad Hoc Committee of the Committee on Trauma, National Research Council Division Of Medical Sciences. Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg.* 1964;160(2).
- 15-Olson M, O'Connor M, Schwartz ML. Surgical Wound Infections: A 5-year prospective study of 20.193 wounds at the Minneapolis V A Medical Center. *Ann Surg.* 1984;199:253-9
- 16-Elek SD, Coneh PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man. A study of problems of wound infections. *Br J Exp Pathol.* 1958;38:573-86
- 17-Nagachinta T, Stephens m, Reitz B. Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery. *J infect Dis.* 1987;156:967-73
- 18-Dobkin JF. Infecciones en drogadictos que utilizan vías parenterales. En: Mandel GL, Gordon Douglas R y Benett JE. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica.. 1991. Ed. Panamericana. 2417-21
- 19-Shapiro M, Muñoz A, Tager IB, Schoenbaum SC, et al. Risk factors for infection at the operative site after abdominal or vaginal hysterectomy. *N Engl J Med* 1982; 307:1661-6
- 20-Haley RW, Culver DH, Morgan WM, White JW, et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985; 121:206-15
- 21-Ketchan AS, Lierberman JE, West JT. Antibiotic prophylaxis in cancer surgery and its value in staphylococcal carrier patients. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:1-6
- 22-Yu VL, Goetz A, Wagener M. et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis: Efficacy of antibiotics prophylaxis. *N Engl J Med.* 1986;315:91-6
- 23-Postleth RW. Principles of operative surgery: Antisepsia, technique, sutures, and drains. In: Sabistan DC, ed. Davis-Cristopher. *Textbook of Surgery.* 11th. Philadelphia: WB Saunders; 1977.
- 24-Classen DC, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. *N Engl J Med.* 1992;326:281
- 25-Stone, HH et al. Prophylactic and preventive antibiotic therapy: Timing, duration, and economics. *Ann Surg* 1979;189:691
- 26-Di Piro JT et al. Intraoperative serum and tissue activity of cefazolin and cefoxitin. *Arch Surg.* 1985;120:829
- 27-Kaiser AB, et al. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N Engl J Med.* 1986;315:1129
- 28-Larsen B. Normal flora and endogenous infections. En: *Obstetrics and Perinatal Infections.* Charles D et al. London, ed.. Mosby. 1994; 3-9
- 29-Medical Letter. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther.* 1992;34:5
- 30-Reese RE, Betts RF. Prophylactic Antibiotics. En: Handbook of Antibiotics. 2nd edition, Little Brown and & Boston. 1993;48-78
- 31-Tanos V, Rojansky MD. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg.* 1994;179:593-600
- 32-Mensa J, Gatell JM, Gimenez de Anta MT, Pratts G. Cefalosporinas. En: *Guía de Terapéutica Antimicrobiana.* 7ma edición, Masson. 1997;18-9
- 33-Rijhsinghani A, Savopoulos SE, Walters JK, Huggins G et al. Ampicillin/Sulbactam versus ampicillin alone for cesarean section prophylaxis: a randomized double-blind trial. *Am J Perinatol.* 1995;12(5):322-4
- 34-Mensa J, Gatell JM, Gimenez de Anta MT, Pratts G. Profilaxis en cirugía. En: *Guía de Terapéutica Antimicrobiana.* 7ma edición, Masson. 1997;388-392
- 35-Mittendorf MD, Aronson MD, Berry RE, Williams MA, et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1119-24
- 36-Dhar KK, Dhall GI, Ayyagari A. Single dose tinidazole prophylaxis in vaginal hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet* 1993;42:117-120
- 37-Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford. Guide to antimicrobial Therapy.* 1997, 27th edition.:105
- 38- Tilli M. Profilaxis antibiótica en la cirugía ginecológica. En *Actualidad Ginecoobstétrica* 1997; 1:21-50

CAPITULO 37

INFECCIONES POSTOPERATORIAS EN GINECOLOGÍA

Juan Osvaldo Mormandi

I. Introducción

La complicación infecciosa, sobre todo la que se produce en los primeros días del postoperatorio, es la complicación más frecuente de la cirugía ginecológica.

En la mayoría de los casos, los microorganismos responsables de la infección postoperatoria son endógenos, provenientes de la piel y de la vagina. Así, es posible encontrar complicaciones infecciosas en la herida operatoria, en el tejido celular subcutáneo (celulitis), abscesos abdominopelvianos, flebitis, infecciones urinarias, etc., debidas a gérmenes de la piel (*Staphylococcus aureus* o *epidermidis*), o vaginoperineales (ver capítulo nº 5).

Otra fuente de microorganismos endógenos es el transporte de gérmenes de colecciones supuradas a tejidos vecinos o la diseminación de microorganismos del contenido intestinal por lesiones quirúrgicas detectadas o inadvertidas del intestino grueso o delgado.

Los microorganismos **exógenos** responsables de infecciones postoperatorias, siendo menos frecuentes como agentes causales, provocan cuadros infecciosos más graves, por ser habitualmente resistentes a los antimicrobianos usuales. Tal es el caso de las infecciones hospitalarias por *Pseudomonas*, *Enterobacterias*, *klebsiella*, etc.

La señal de alarma que alerta sobre la posibilidad de una infección, es la presencia de fiebre. Como no toda hipertermia indica infección, la detección de un cuadro febril postoperatorio debe desencadenar inexorablemente una evaluación exhaustiva, clínica, de laboratorio e imagenología, para determinar si realmente existe una infección y su eventual foco de origen.

Todo ello implica no solo un mayor costo económico por insumos e internación prolongada, sino una mayor probabilidad de morbilidad o de secuelas y a veces desagradables situaciones médico-legales.

La infección postoperatoria global puede oscilar entre el 4 % y el 7 % de los casos, según cifras de "Centers for Disease Control and Prevention" (EEUU) y cifras mucho mayores en países subdesarrollados o en desarrollo.

Existen posibilidades de minimizar estas cifras mediante la **prevención** (profilaxis antibiótica, asepsia y antisepsia, correcta técnica quirúrgica, etc.) y en su defecto realizando el **diagnóstico temprano** de la infección. (ver capítulo nº 36)

Brindaremos en este capítulo una breve descripción de las complicaciones infecciosas de la cirugía ginecológica, sus causas, su diagnóstico, su prevención y su tratamiento.

II. Incidencia

Las operaciones abdominopelvicas ginecológicas están expuestas fundamentalmente a infecciones urinarias (42%), infecciones de la herida operatoria (24%), neumonías (10%) bacteriemias (5%), y a infecciones de tejidos blandos y abscesos abdominopelvianos.

Las **manipulaciones urinarias** (sondas permanentes o sondajes intermitentes) y la presencia de catéteres intravenosos, son causa frecuente de **infecciones locales y de bacteriemias**. Su diagnóstico y resolución pueden prolongar notablemente la internación y aún ocasionar una mortalidad del 16 al 80% que estará relacionada no solo con las referidas manipulaciones, sino también con factores múltiples como la edad, el estado de las defensas, la enfermedad de base y las enfermedades concomitantes.

Las **neumonías** de origen intrahospitalario son causadas por microorganismos habitualmente multiresistentes (*bacilos Gram negativos -Pseudomonas en el 30% de los casos- y estafilococos en general meticilinoresistentes*), que dificultan el tratamiento, ocasionando una elevada mortalidad (hasta el 55% según Gross, 1980), que también dependerá de la enfermedad de base y de las enfermedades concomitantes.

La **infección de la herida quirúrgica** puede generar un incremento de la hospitalización de 3 a 7 días promedio. La magnitud de la prolongación de la estadía dependerá no solo de factores locales como la presencia o ausencia de celulitis, sino también de la existencia de enfermedades preexistentes (inmunosupresión, diabetes, etc.).

A los fines de establecer el posible riesgo de infección de la herida quirúrgica, el American College of Surgeons ha clasificado las mismas según su grado de contaminación en:

a- **Heridas limpias**, con una tasa de infección menor del 2 %.

b- **Heridas limpias contaminadas**. Es la situación más frecuente en la cirugía ginecológica. Se producen en los actos quirúrgicos en los que se ingresa a una víscera (en nuestro caso intestino o vagina),

pero sin derrame macroscópico de su contenido. Generan una tasa de infección del 3 al 5 %.

c- **Heridas contaminadas.** En ellas hay derrame macroscópico de contenido intestinal o urinario infectado. También se asocian a defectos en técnica de asepsia y esterilización.

d- **Heridas sucias o infectadas.** Cuando se drena una colección purulenta (absceso entre asas, piosálpinx, etc.), existe una celulitis o flemón, o se perfora una víscera hueca.

En cada uno de estos tipos de heridas, la tasa de infección tiene un rango muy variable que depende de la edad (mayor infección a mayor edad), de la duración de la operación (se duplica la tasa de infección con cada hora adicional de tiempo quirúrgico), de la necrosis tisular por abuso de disección, ligaduras o electrocauterio, de la presencia de hematomas, cuerpos extraños y de la estadía preoperatoria en el hospital.

Afortunadamente, los mecanismos de defensa del huésped, son habitualmente suficientes para evitar la infección postoperatoria. Cuando ésta ocurre, no se debe solo a la contaminación con microorganismos endógenos o exógenos, sino que además tienen que haber fallado las defensas normales del huésped.

Los distintos órganos, aparatos y sistemas del huésped tienen mecanismos específicos de defensa. Así, los aparatos urinario y digestivo tienen condiciones de pH apropiados, mecanismos de fagocitosis y necesitan la integridad del epitelio de revestimiento, no solo como barrera defensiva, sino también para proveer un flujo unidireccional que tiende a mantener estériles los tractos superiores.

El aparato respiratorio tiene como importantes elementos de defensa, el aporte de fagocitos, la depuración mucociliar y finalmente el reflejo y la acción de la tos.

Estos mecanismos pueden ser afectados por anestésicos generales, relajantes musculares y narcóticos. También por enfermedades preexistentes o relacionadas con la enfermedad de base, como la desnutrición, la diabetes, la insuficiencia renal, la inmunosupresión, etc.

El acto quirúrgico en sí mismo, al afectar la integridad de los tejidos y disminuir o interrumpir la circulación por incisiones, resecciones, atricciones por pinzas o ligaduras, no solo impide en muchos lugares el flujo sanguíneo con su aporte de elementos humorales y celulares de defensa, sino que crea zonas de tejidos necróticos que son excelentes caldos de cultivo para todo tipo de microorganismos endógenos y exógenos, fundamentalmente los anaerobios.

III. Diagnóstico

a- Fiebre. Existe consenso en considerar significativo para el diagnóstico de infección postoperatoria al registro de una temperatura igual o mayor a 38°C, en dos mediciones sucesivas, separadas por un intervalo de 4 a 6 horas, excluyendo las primeras 24 horas del postoperatorio para algunos autores y las primeras 48 horas para otros.

Dentro de las primeras 48 horas puede hallarse hipertermia en casi el 50% de los postoperatorios ginecológicos, no indicando este hallazgo ninguna evidencia de gravedad clínica. Por lo general estos episodios se resuelven espontáneamente, sin necesidad de tratamiento alguno ya que suelen tener un origen no infeccioso (inflamación de la herida operatoria, necrosis tisular y de los pedículos ligados, reabsorción de hematomas, exudados, sangre libre, fiebre inexplicable, etc).

Para llegar al diagnóstico de fiebre de origen no infeccioso debe haberse descartado antes el origen infeccioso de la misma. **En las primeras 24 horas del postoperatorio, las causas infecciosas de fiebre son: la infección urinaria, las neumopatías y las lesiones de vísceras huecas.**

Es decir que, aunque la hipertermia puede ser el primer signo que delata una infección, para realizar el diagnóstico positivo de la misma se necesita la coincidencia de la fiebre con la clínica y el laboratorio de infección.

Por el contrario, cifras térmicas menores a 38°C, obligan a iniciar la búsqueda de un foco séptico, cuando coexisten otros componentes del síndrome febril (sudoración, taquicardia, taquipnea, etc.)

La fiebre detectada o persistente después de las 48 horas del postoperatorio, tiene como causas infecciosas todas las descritas anteriormente, pero cobrando ahora mayor jerarquía la infección de la herida quirúrgica, del lecho operatorio (cúpula vaginal, parametrios, ligamentos anchos, etc.), las infecciones cutáneas por punciones o catéteres (abscesos glúteos, celulitis, flebitis, etc), neumonías, infecciones urinarias altas, diarreas por clostridium difficile y la fiebre por drogas.

b- Exámen clínico. Una vez detectada la hipertermia y/o el resto de los componentes del síndrome febril (taquicardia, taquipnea, sudoración, astenia, adinamia, inapetencia), debe procederse a un minucioso exámen clínico en busca del o los posibles focos sépticos.

Insistimos en que el examen clínico debe ser completo, pero también reiterado debido al carácter evolutivo y rápidamente cambiante de las infecciones postoperatorias. Con ésto se enfatiza el hecho de que un presunto foco séptico inaparente en un momento dado, puede ser descubierto mediante el mismo exámen clínico horas después.

Interrogatorio (anamnesis): El nuevo interrogatorio y la revisión de la historia clínica buscará datos relacionados con factores de riesgo y enfermedades preexistentes o concomitantes que pudieran haber sido omitidos al abrir la historia clínica. Aportará además, datos referentes a dolores y sus características, apetito, tolerancia a los alimentos, catarsis (falta de tránsito intestinal o diarreas), diuresis (disuria, polaquiuria), estado mental (depresión, excitación, indiferencia), etc.

Examen físico: Pretende encontrar el o los focos actuales de infección.

- *Piel y faneras:* además del clásico examen del color, temperatura, humedad, etc., se debe prestar especial atención a los sitios de punción por agujas y catéteres, buscando abscesos (glúteos, p.ej.), hematomas, flemones y flebitis. En este exámen, no debe nunca dejar de considerarse a los miembros superiores e inferiores, habitualmente castigados por punciones, catéteres, lesiones de decúbito, etc.

- *Orofaringe, rinofaringe y aparato respiratorio:* amigdalitis, rinofaringitis, bronquitis, neumonías y atelectasias pueden ser el origen del cuadro febril o un foco séptico secundario.

- *Abdomen y pelvis:* se investigará la presencia de dolor espontáneo o provocado, signos de irritación peritoneal, tumor, existencia o no de ruidos hidroaéreos, íleo, etc. Se examinarán los espacios costovertebrales y las fosas lumbares (riñones).

Por supuesto, se prestará **especial atención a la herida operatoria**, no solo mediante la observación sino también complementada con la palpación. En caso de haber drenajes por contrabertura, vaginales o catéteres urinarios, se verificará su estado y funcionamiento.

- *Examen ginecológico y mamario:* procurarán detectar secreciones purulentas, dolor, tumores inflamatorios (flemones de ligamentos anchos, abscesos de cúpula vaginal, colecciones pelvianas, mastitis, etc.)

Un único exámen clínico minucioso es insuficiente. La condición postoperatoria, por sus implicancias metabólicas, físicas y psíquicas, son muy cambiantes, más aún si existe una presunta o segura complicación infecciosa. Por tal motivo, el exámen clínico sistemático de ser reiterado cuantas veces sea necesario y nunca con menor frecuencia que dos veces por día.

c- Exámenes de Laboratorio. El estado postoperatorio complicado con una infección, genera habitualmente desequilibrios metabólicos por aumento de pérdidas (sudoración, vómitos, diarreas, colecciones serosas y hematomas, etc.), disminución de aporte de alimentos (inapetencia, dieta líquida, mala absorción) y toxicidad medicamentosa (nefrototoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, cardiotoxicidad, etc) debida al uso de anestésicos, analgésicos y antibióticos, que no siempre pueden ser resueltos empíricamente.

Por ello es necesario vigilar con exámenes de laboratorio la función renal, la función hepática, la volemia, los valores hemáticos y el ionograma, a fin de poder realizar la hidratación parenteral y el mantenimiento del medio interno en condiciones razonables. Ello evitará tener que pasar, por ejemplo, por el "accidente" de una complicación cardíaca por hipopotasemia, debida a falta de aporte de potasio, sumado a vómitos, diarreas y anemia.

El laboratorio de análisis clínicos relacionados con el diagnóstico y control evolutivo de la infección postoperatoria, comprende a la eritrosedimentación y/o PCR, la fórmula leucocitaria y de ser posible y necesario, los títulos de anticuerpos (IgG, IgM, IgA, etc), la captación de fibrinógeno, etc., a los que debe sumarse **el laboratorio de análisis microbiológicos**, que informará tanto los exámenes directos, como los desarrollos microbianos que fueran apareciendo en los materiales de hemocultivos, urocultivos y de muestras tomadas directamente de los focos sépticos.

d- Diagnóstico por imágenes. Infecciones localizadas en vísceras o tejidos profundos y/o el compromiso orgánico o funcional de órganos vecinos, pueden ser detectados mediante el diagnóstico por imágenes.

De ser posible, es conveniente recurrir primero a **métodos no invasivos** como la *ecografía*, la *radiología convencional* de tórax y abdomen (esta última con la paciente en posición de pié y acostada, a fin de observar las clásicas imágenes de niveles líquidos, revoque o gas), la *TAC* y la *resonancia magnética*.

Por último, puede ser necesario valerse de métodos invasivos, como la *cirugía laparoscópica*, para verificar el carácter séptico de una colección, obtener muestras directas del foco para su estudio microbiológico y de corresponder, proceder a la evacuación del mismo a través del laparoscopio o mediante una laparotomía.

Hay que tener presente que el diagnóstico por imágenes informa sólo acerca de un momento de la

enfermedad, es decir, aporta literalmente una "fotografía" de la misma.

Por lo tanto, su resultado negativo no significa ausencia de enfermedad, sino falta de representación de la misma en esa "fotografía". Si el problema sigue sin ser resuelto, no debe dudarse en reiterar los estudios imagenológicos, en forma muy especial aquellos que no son invasivos.

IV. Infecciones postoperatorias más frecuentes en ginecología.

Clínica y tratamiento.

a- Infecciones del tracto urinario. Las infecciones urinarias (I.U.) fueron históricamente las más frecuentes de la cirugía ginecológica.

En los últimos años, la incidencia de I.U. postoperatoria, disminuyó, como resultado de la generalización del uso de profilaxis antibiótica.

Así, la histórica cifra de 40 % de infecciones urinarias postoperatorias en pacientes que no reciben profilaxis antibiótica, disminuyó al 4 % con el uso de profilaxis antimicrobiana.

La mayor parte de las I.U. postoperatorias son bajas. La cateterización continua o intermitente es la principal causa de la infección del tracto urinario, así como es la etiología más frecuente de bacteriemia postoperatoria.

Las bacterias adhieren a la superficie de los catéteres urinarios, desarrollándose dentro del biofilm que las protege de la acción de los antibióticos.

El tratamiento de una I.U. postoperatoria debe comenzar por la remoción del catéter si éste estaba presente y eventualmente su reemplazo por uno nuevo.

La *antibióticoterapia* comenzará empíricamente, teniendo en cuenta las características de los gérmenes habituales en el medio, para luego reemplazarlas (si es pertinente), por el antimicrobiano que demuestre mayor eficacia en los cultivos realizados.

La tríada terapéutica se completa con una adecuada *hidratación, oral o parenteral*, para asegurar un correcto flujo renal y arrastre bacteriano por la diuresis.

El análisis más detallado del tratamiento de la infección urinaria se expone en el capítulo correspondiente.

b Infecciones de la herida operatoria. Existe una marcada diferencia entre la tasa de infección de los distintos tipos de heridas quirúrgicas. En un extremo se encuentran las *heridas limpias*, en las que puede esperarse menos de un 2 % de infecciones. En el otro, las *heridas sucias*, con una tasa de infección vecina al 40 %.

Como se mencionó anteriormente, es conveniente recordar que la tasa de infección de la herida se incrementa con la duración de la cirugía, con la mala técnica quirúrgica (exceso de coagulación, necrosis, hematomas, hilos, cuerpos extraños, etc.) y con los microtraumatismos de piel ocasionados por rasurados preoperatorios.

A la inversa, la tasa de infecciones de la herida operatoria será menor con el acortamiento de la estadía hospitalaria, con la indicación sistemática de baños o duchas antisépticas preoperatorias, evitando el rasurado preoperatorio inmediato, cuidando la técnica quirúrgica y extrayendo los drenajes por contrabertura, lejos de la incisión operatoria.

Si no se descuidan todos estos detalles, el agregado de un uso racional de antibióticos para la profilaxis de infecciones quirúrgicas, será de gran utilidad para reducir las mismas a su mínima expresión.

La infección de la herida operatoria suele ser de etiología multimicrobiana. Los estudios prospectivos, siempre hallaron una prevalencia de *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, pero con una constante asociación con *E. Coli*, *Proteus*, *Streptococcus grupos A y B*, *Streptococcus faecalis* (*enterococos*), *enterobacteria*, *Klebsiella*, *Proteus* y/o *Pseudomonas*.

En cuanto a la asociación con gérmenes anaerobios, los más frecuentemente hallados fueron los *Streptococcus*, *bacteroides*, *clostridium* y *fusobacterias*.

Como en toda infección ginecológica, al momento de iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico, debe tenerse en cuenta el carácter multimicrobiano de la infección, la posibilidad de que existan gérmenes hospitalarios presentes y la sensibilidad actual de los mismos a los antimicrobianos. **Es importante además, establecer el carácter temprano o tardío de la infección, ya que en las infecciones tempranas cabe esperar una alta incidencia de *Clostridium* y *Streptococcus*, mientras que en las infecciones tardías los microorganismos responsables con mayor frecuencia, son los *Staphylococcus*, *Enterococos* y *Pseudomonas*.**

Las infecciones tempranas de la herida operatoria, detectadas antes de las 48 horas del postoperatorio, originan rápidamente una gran profusión de signos y síntomas, por ser los microorganismos habitualmente responsables (*Clostridios* y *Streptococcus del grupo A o B*), productores de toxinas

(colagenasa, proteinasa, hialuronidasa, hemolisinas, estreptoquinasa, etc), con gran capacidad para lisar los tejidos y difundir la infección tanto localmente (celulitis, mionecrosis, fascitis necrotizante), como a distancia (bacteriemias, septicemias).

La paciente presentará fiebre elevada, la piel del área operatoria estará eritematosa, con trastornos de pigmentación con frecuente coloración amarronada o bronceada, edematosa, con signos de celulitis y aún con crepitación.

La conducta terapéutica en estos casos consistirá en una rápida y enérgica remoción del foco séptico, mediante la resección del tejido comprometido, un amplio desbridamiento, recolección de muestras para exámen bacteriológico directo y siembra en medios para anaerobios. A continuación se iniciará un tratamiento intensivo con penicilina, a la que tanto clostridios como estreptococos son muy sensibles, pudiendo utilizarse también otros antianaerobios, como clindamicina o imidazoles.

El no cumplimiento estricto de estas pautas en tiempo y forma, puede llevar rápidamente a una propagación local y sistémica con coagulación intravascular diseminada, compromiso multiparenquimatoso, shock y muerte.

Las infecciones tardías, se manifiestan en el postoperatorio alejado, habitualmente después del 4º día.

El primer indicador de infección suele ser la fiebre.

En el examen dirigido a la zona operatoria, puede hallarse eritema, calor, dolor, edema, induración y frecuentemente una secreción purulenta o hematopurulenta espontánea o aparente al extraer uno o más puntos de sutura.

Si existe una colección, se facilitará el drenaje amplio de la misma, extrayendo los puntos necesarios para ese propósito y *evitando dejar recesos o fondos de saco* debajo de la pared. En este peligroso error se cae con frecuencia por el desagrado que puede causar tanto al médico como a la paciente, la ampliación de la reapertura de la herida operatoria. Como en tantas otras situaciones médicas, es bueno conocer los agentes etiológicos y su tratamiento antimicrobiano adecuado, pero todo ello es insuficiente cuando no existe un correcto drenaje de la colección purulenta. Podría decirse (con poco margen de error), que un absceso bien drenado puede curar espontáneamente sin antibióticoterapia, pero sería imposible afirmar lo inverso.

Una vez realizado el completo desbridamiento y limpieza del lecho de la herida hasta la aponeurosis (previo descarte de una evisceración cubierta), se procederá a la limpieza y curación del lecho dos a tres veces diarias, hasta que se observe la aparición de tejido de granulación limpio. En este punto, se permitirá que continúe la cicatrización por "segunda intención" o, según el criterio clínico, se procederá a reavivar los bordes de la herida y a la resutura de la misma.

Con respecto a la limpieza y desinfección de la herida, son múltiples las propuestas y opiniones. Éstas varían de acuerdo a las escuelas, instituciones y países.

Como regla general, puede afirmarse que tiene consenso el principio básico de eliminar los tejidos necróticos quirúrgicamente (con bisturí o tijeras) y/o mediante la acción facilitadora del agua oxigenada y el posterior lavado con abundante solución salina. Después de estas acciones de eliminación, se procede a la desinfección mediante el uso de soluciones antisépticas del tipo de la iodopovidona o la clorhexidina convenientemente diluídas.

Merece especial consideración el *uso terapéutico del azúcar* en las heridas infectadas, que es extensamente tratado en el capítulo nº 9.

c Celulitis pelviana. No es infrecuente la celulitis pelviana como complicación de la cirugía ginecológica, fundamentalmente de las histerectomías abdominales o vaginales.

La vagina es una zona contaminada, con una variada flora microbiana endógena, no siempre eliminable con la antiseptia vaginal preoperatoria. Si a ello se agrega la desvitalización y necrosis de las paredes vaginales, producto de la habitual sección de las mismas a la altura de los fondos de saco vaginales, de las ligaduras de los vasos cérvicovaginales, los puntos de sutura y a la acumulación de sangre de origen retroperitoneal, no sorprende la posibilidad de infección del manguito vaginal. Esta infección puede ser mínima, localizada a la cúpula vaginal y de fácil resolución espontánea o con la ayuda de una precoz antibióticoterapia. En caso contrario, se formará un absceso o hematoma infectado en el manguito vaginal o la infección se extenderá por el tejido celular retroperitoneal, en forma de flemones o abscesos del ligamento ancho.

El diagnóstico no ofrece mayores complicaciones, ya que la paciente presentará fiebre, leucocitosis, VSD elevada y dolor pelviano, acompañado o no de secreción purulenta o hematopurulenta proveniente de la cúpula vaginal. El examen visual y el tacto vaginal, confirmarán la induración del fondo vaginal y/o la presencia de la colección o tumor inflamatorio doloroso limitado a la zona de sutura vaginal o a los tejidos adyacentes.

El tratamiento se iniciará empíricamente con un esquema antibiótico apto para infecciones

multimicrobianas (Gram positivos, Gram negativos, aerobios y anaerobios), con tomas previas de muestras para cultivo, tanto hemáticas, como del foco.

Si se ha diagnosticado un absceso del manguito vaginal, el mismo debe ser abierto y cuidadosamente explorado mediante maniobras romas, a fin de no herir en el intento, vasos, uréteres, vejiga o asas intestinales adheridas. El orificio del fondo vaginal debe mantenerse abierto para facilitar el drenaje espontáneo o, de ser técnicamente posible, puede instalarse un tubo de drenaje vaginal, hasta el cese de la fiebre y de los síntomas pelvianos.

d. Abscesos abdominopelvianos. Los abscesos pelvianos o abdominales que complican a la cirugía ginecológica, pueden evidenciarse en los primeros días del postoperatorio o en el postoperatorio alejado. No constituyen una complicación común de la cirugía ginecológica limpia, pero puede observarse con una frecuencia cercana al 1% en casos de cirugías contaminadas con el lecho quirúrgico inadecuadamente drenado o como una complicación secundaria de hematomas abdominopelvianos.

En caso de tratarse de abscesos pélvicos, pueden ser accesibles al tacto vaginal o rectovaginal, pero frecuentemente se trata de colecciones altas (entre asas, parietocólicas, subfrénicas), difícilmente accesibles al exámen ginecológico y poco accesibles a la palpación abdominopelviana.

Cuando se lo sospecha, **por la aparición o persistencia de un síndrome febril, dolor abdominal o pelviano, eventual tumor o masa palpable, leucocitosis y VSD elevadas, el diagnóstico por imágenes será de gran valor para confirmar el diagnóstico.**

La TAC y la ecografía son los métodos no invasivos de mayor valor diagnóstico para esta situación.

La TAC es la técnica que, sin dudas tiene mayor exactitud para la localización de colecciones abdominopelvias, su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de abscesos intraabdominales, la transforman en el método de elección. Su limitación es el costo y la disponibilidad de equipos.

La ecografía se ha transformado en un método diagnóstico confiable, rápido, fácilmente repetible y de bajo costo. Por ello, pese a algunas limitaciones técnicas en el caso de abscesos entre asas con gran cantidad de gas en las mismas, es el método más utilizado para este tipo de complicaciones.

La conducta terapéutica para el tratamiento de los abscesos abdominopelvianos no difiere de la utilizada para los abscesos en general. Consiste en:

1) evacuación o drenaje quirúrgico del absceso. Los abscesos pélvicos bajos, como el absceso del fondo de saco de Douglas, son con frecuencia susceptibles de ser drenados por vía vaginal.

Los abscesos altos o profundos solo pueden ser drenados por vía percutánea o por drenaje quirúrgico a cielo abierto.

El drenaje percutáneo bajo guía de TAC, se considera actualmente el método de elección para la evacuación de los abscesos abdominopélvicos, siempre que se trate de abscesos unicavitarios, no tabicados y sin comunicación con el intestino. En estos casos, la tasa de éxito oscila entre el 85 y el 96%.

No obstante, el drenaje percutáneo bajo control de TAC, tiene la limitación de requerir alta tecnología y personal entrenado, ecuación difícil de hallar tanto en la mayoría de las instituciones de los países en vías de desarrollo, como en áreas de bajo nivel socioeconómico del mundo desarrollado.

El drenaje quirúrgico a "cielo abierto", realizado a través de una laparotomía, debiera estar reservado para los casos de abscesos múltiples, abscesos rotos, abscesos inaccesibles o de acceso riesgoso por vía percutánea o abscesos recidivados. La realidad socioeconómica condiciona -como se expresó en el párrafo anterior- un uso todavía masivo de la laparotomía.

Como esa es la realidad actual, cabe proponer un aprovechamiento integral de esta técnica cruenta. Esto es, realizar una exploración integral de abdomen y pelvis, buscando colecciones no detectadas clínicamente; tomar muestras para biopsia y cultivos; extirpar en lugar de drenar, lo que sea técnicamente extirpable; dejar más de un tubo de drenaje para que el mismo sea satisfactorio, controlando su ubicación adecuada para el fin buscado y para evitar lesiones de decúbito; por último, realizar un lavado profuso y completo de la cavidad abdominopelvica, con abundante cantidad de solución salina, procediendo después a un cierre muy prolijo de la pared, para minimizar el alto riesgo de infección de la herida operatoria.

2) toma de muestras para el laboratorio microbiológico, de sangre para hemocultivo, y del absceso para exámen bacteriológico directo y para cultivos.

3) administración parenteral de un esquema de antibioterapia empírico, apropiado para infecciones multimicrobianas: Ej. betalactámico + aminoglucósido + clindamicina o imidazólico o cloranfenicol, etc. (Ver capítulo nº 22)

e. Flebitis. Las infecciones relacionadas con la presencia de catéteres intravenosos son frecuentes en todo tipo de cirugía, pudiendo encontrarse si se las busca minuciosamente, en aproximadamente un 25% de los

casos.

Son numerosas las variables que pueden propiciar la infección asociada a catéteres venosos. Ellas podrían dividirse en: a) variables relacionadas con el acto médico, como los defectos de desinfección de la piel al punzar, la contaminación del material utilizado por fallas en la esterilización o por exceso de manipulación del mismo y el tiempo prolongado de uso del catéter.

b) variables relacionadas con las características de la paciente, como el estado de las defensas, enfermedades concomitantes, medicación inmunosupresora, edades avanzadas, defectos de la piel, etc.

Los signos de infección (fiebre, dolor local, eritema, edema) pueden observarse a nivel del orificio de entrada del catéter en la piel o en el tejido subcutáneo vecino al catéter y un tramo de la vena cateterizada, que se podrá ver y palpar como un cordón indurado.

Los microorganismos más frecuentemente responsables de las flebitis por catéteres, son los *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, y especies de *Candida*, aunque no puede descartarse la participación de otros gérmenes, particularmente las *Pseudomonas*.

La prevención de las flebitis por catéteres consistirá, además de la correcta técnica de inserción y manipulación, en la cotidiana observación del área cateterizada y del funcionamiento del sistema y **en el cambio frecuente de los catéteres, que no deben permanecer "in situ" por más de tres días.**

La conducta ante la instalación de la flebitis, consiste en:

a) *obtención de cultivos de muestras de sangre* obtenidas de sangre periférica y del mismo catéter.

b) *extracción del catéter* y de ser necesario, inserción de un nuevo catéter en otro sitio, alejado del área enferma. Puede evitarse la extracción inmediata del catéter en los casos en que la infección está limitada a la puerta de entrada del catéter en la piel, sin compromiso aparente de la vena.

c) *antibióticoterapia* empírica antiestafilocócica, hasta la identificación del germen responsable o la curación del proceso, que normalmente se produce dentro de los tres o cuatro días de tratamiento. El tratamiento antibacteriano no debe ser menor de 10 días y tratándose de una infección por *Pseudomonas* puede prolongarse hasta un mes

d) *antiinflamatorios y cuidados locales*, (calor, fomentos húmedos, etc.), pueden ser útiles para disminuir los síntomas, pero no está demostrado que cumplan un rol importante en el tratamiento de fondo.

V. Otras infecciones postoperatorias en ginecología.

• **Infecciones pulmonares.** Las infecciones respiratorias, fundamentalmente las neumonías, constituyen la tercera causa de infección postoperatoria en servicios quirúrgicos en general.

En la cirugía ginecológica la incidencia es mucho menor, debido a la habitual juventud y buen estado general de las pacientes sometidas a dicha cirugía. Las cifras aumentan cuando las pacientes son ancianas, postradas, debilitadas por enfermedades concomitantes, inmunodeficientes, con sondas nasogástricas o con afecciones neurológicas que dificulten la depuración de las secreciones rino y orofaríngeas.

La mitad de las neumonías adquiridas en el hospital son causadas por gérmenes Gram negativos (con alta prevalencia de *Pseudomonas*), pero también pueden estar involucrados Gram positivos y anaerobios.

Los microorganismos acceden al tracto respiratorio fundamentalmente desde la oro y nasofaringe, al ser aspiradas sus secreciones. La presencia de sondas nasogástricas, intubación traqueal, respiración asistida mecánicamente y el debilitamiento del relejo tussígeno por depresión farmacológica, dolor, íleo, etc, facilitan la diseminación de los microorganismos hacia el parénquima pulmonar. Estas situaciones son frecuentes cuando las pacientes deben ser internadas en unidades de cuidados intensivos.

El diagnóstico de la neumonía postoperatoria no ofrece muchas dificultades, ya que suele haber signos y síntomas que la denuncian. Fiebre, tos, dolor torácico, disnea, signos de consolidación en el examen físico pulmonar, llevarán a la realización de un estudio radiológico del tórax, que suele ser suficiente para confirmar el diagnóstico.

A los fines del diagnóstico etiológico, debe solicitarse un examen de esputo para su estudio microscópico directo (Gram) y cultivo. La toma de dos muestras de sangre para hemocultivo, completarán el estudio etiológico y permitirán descartar la presencia de bacteriemia.

El tratamiento de la neumonía postoperatoria, se basa en el siguiente trípole:

a) Drenaje postural, con inhalación de agentes mucolíticos y broncodilatadores.

b) Toilet pulmonar, con ejercicios fisioterápicos activos y/o pasivos.

c) Antibióticoterapia. Debe ser efectiva contra gérmenes Gram positivos y negativos y fundamentalmente contra *Pseudomonas*, especialmente en pacientes sometidas a intubaciones o a respiración asistida.

• **Fascitis necrotizante.**

Es un tipo de infección postoperatoria poco frecuente, caracterizada por una rápida progresión bacteriana

que involucra al tejido celular subcutáneo y a la aponeurosis.

Puede manifestarse en relación a traumatismos quirúrgicos y no quirúrgicos, quemaduras, laceraciones o como complicación secundaria de abscesos perineales o perirrectales.

La localización más frecuente de esta complicación es en las extremidades, pero la infección puede ocurrir en la cabeza, el cuello, el tronco o el periné.

Los pacientes más expuestos son aquellos comprometidos por enfermedades preexistentes, metabólicas (diabetes, obesidad), vasculares (hipertensión, aterosclerosis, vasculopatías periféricas), inmunológicas y adicciones severas (alcoholismo, drogas intravenosas).

La fascitis necrotizante es una infección polimicrobiana. Sus características hicieron sospechar en las primeras descripciones, la participación de clostridios o estreptococo hemolítico en su patogénesis. Actualmente se conoce la etiología polimicrobiana, que incluye gérmenes Gram positivos, Gram negativos, aerobios y anaerobios (*Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, bacteroides y peptoestreptococos), todos ellos formadores de gas, además de los clostridios.

Todos estos microorganismos son productores de enzimas como la lipasa y la hialuronidasa, que al ser eliminadas en el tejido celular subcutáneo producen una necrosis licuefactiva que destruye el tejido celular y la fascia. De progresar la enfermedad, ocurrirán fenómenos de coagulación intravascular, trombosis e isquemia del celular subcutáneo y la piel. Por último se producirá localmente la destrucción de nervios superficiales y del músculo subyacente y finalmente, shock séptico y compromiso multiorgánico.

Al comienzo de su evolución, la fascitis necrotizante es similar a una celulitis, con la piel edematosa y eritematosa. Sin embargo, desde el comienzo la paciente padece un dolor intenso, desproporcionado con la aparente banalidad de la celulitis.

A medida que progresa la enfermedad, son notorias las oscilaciones de la temperatura, que van desde la hipotermia a la hipertermia, acordes con ciclos de toxemia y de bacteriemia. El edema de piel se acentúa, el eritema se difunde y aparecen equimosis, cianosis, áreas negras, bullas y zonas de anestesia en la piel debida a necrosis de los nervios superficiales, acompañados de crepitación en el celular subcutáneo, todo ello relacionado con la acción de las toxinas bacterianas y la trombosis de los vasos dérmicos y subcutáneos

La presencia de gas en el celular subcutáneo puede detectarse por palpación y confirmarse mediante radiografías simples o TAC.

El diagnóstico se completará con la obtención quirúrgica de muestras del centro necrótico de la lesión que serán aprovechadas para realizar examen microbiológico directo, cultivo y si es posible la biopsia por congelación, que mostrará además de microabscesos e infiltrados inflamatorios, fenómenos necróticos y trombosis arteriales y venosas.

Las evidencias de necrosis dérmica y la crepitación son signos avanzados de celulitis, el tratamiento exclusivo con antibióticos será infructuoso, requiriéndose una inmediata exploración quirúrgica para realizar un completo desbridamiento.

La conducta terapéutica que puede salvar la vida ante esta grave complicación, consiste en el diagnóstico precoz de la entidad, la inmediata corrección del medio interno, restituyendo sangre y electrolitos, realizar un amplio desbridamiento mediante múltiples incisiones concéntricas si es necesario, hasta llegar al tejido periférico sano y bien vascularizado.

Simultáneamente se administrarán antimicrobianos parenterales eficaces para gérmenes aerobios y anaerobios, Gram positivos y Gram negativos.

En los pacientes más comprometidos, sobre todo en los que desarrollan gérmenes anaerobios en los cultivos puede ser de gran utilidad la terapia con oxígeno hiperbárico.

Una vez cumplidas las medidas de emergencia recién descritas y controlado el cuadro agudo, los esfuerzos deberán destinarse a la oclusión del gran lecho operatorio abierto, lo que puede lograrse mediante oclusiones biológicas temporarias (con membranas amnióticas por ejemplo), hasta que, con el lecho libre de infección y la aparición de tejido de granulación, pueda procederse a los injertos correspondientes.

VI. Bibliografía Sugerida

- 1- Brachman P, Dan B, Haley R, Hooton T, Garner J, Allen J. Nosocomial surgical infections: incidence and cost. Surg. Clin. North. Am. 1980; 60: 15-25
- 2- Haley R, Culver D, White J, Morgan W, Emori T. The nationwide nosocomial infection rate: A new need for vital statistics. Am. J. Epidemiol. 1985; 121:159
- 3- Haley R, Culver D, White J, Morgan W, Emori T. Identifying patients at high risk of surgical wound infection: A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. Am. J. Epidemiol. 1985b; 121: 206

- 4- Ledger, W. Infecciones en Obstetricia y Ginecología, pág 73. Edit. Panamericana, 1980.
- 5- Allen J, Rampone J, and Wheelles C. Use of a profilactic antibiotic in elective major gynecologic operations. *Obstet. Gynecol.* 39;218, 1972
- 6- Hemsell D. Infections after gynecologic surgery. *Obstet. Gynecol.Clin. North Am.* 1989; 16:381-5.
- 7- Kingdom J, Kitchner H, Mc Lean A,. Postoperative urinary tract infection in gynecology: implications for an antibiotic prophylaxis policy. *Obstet. Gynecol.* 1990; 76: 636
- 8- Cruse P, Ford R. The epidemiology of wound infection: a 10 year prospective study of 62.939 wounds. *Surg. Clin. North Am.* 1980; 60: 27-32
- 9- Brolin R, Flancbaum L, Ercoli F. Limitations of percutaneous catheter drainahe of abdominal abscesses. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1991; 173: 203.
- 10- Harkness G, BentleyD, Roghmann K. Risk factors for nosocomial pneumoniain the elderly. *Am. J. Med.* 1990;89:457-60
- 11- Umbert I, Winkelmann N, Oliver G, Peters M. Necrotizing fasciitis: a clinical, microbiologic and histopathologic study of 14 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989;20:774-81
- 12- Clayton M, Fowler J, Sharifi R, Pearl R. Causes, presentation and survival of fifty seven patients with necrotizing fasciitis of the male genitalia. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990;170:49-53
- 13- Wilkerson R, Paull W, Coville F. Necrotizing fasciitis: review of the literature and case report. *Clin. Orthop.* 1987;216:187-92



BOTTICELLI, Pallas y el centauro

CAPITULO 38

SIDA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Pedro Cahn

I. Introduccion y antecedentes históricos

La epidemia de HIV/SIDA representa un desafío sin precedentes en la historia de la humanidad. En pocos años, la epidemia se extendió por todas las regiones del planeta, generando repercusiones que exceden largamente el campo de la medicina.

Los primeros casos de SIDA fueron descritos en la ciudad de Los Angeles (EEUU), en junio de 1981.

Allí, el Dr. Michael Gottlieb y colaboradores describen la inusual aparición de enfermedades características de pacientes inmunodeprimidos en pacientes jóvenes previamente sanos. En otros términos, lo que llamó la atención de estos profesionales fue la presencia de infecciones oportunistas en cinco enfermos sin antecedentes que justificaran un déficit inmunológico subyacente. Estos pacientes presentaban una característica en común: eran homosexuales masculinos.

Este cuadro fue inicialmente interpretado de la siguiente forma: 1) **Todos presentan infecciones oportunistas**, por lo tanto debe existir un trastorno de la inmunidad, lo que ulteriormente se comprobó con pruebas específicas y 2) **Un agente infeccioso, sexualmente transmisible debe ser el responsable de esta nueva enfermedad.**

La creencia inicial acerca de que esta enfermedad se restringía a los homosexuales llevó a algunos autores a denominarla "*Gay Related Immunodeficiency Syndrome*", esto es "Síndrome de Inmunodeficiencia relacionada con los homosexuales". Este erróneo concepto generó a su vez la peligrosa idea de la exclusión de la mujer como candidata a contraer la enfermedad.

El aislamiento de un agente viral en material proveniente de un ganglio linfático de un paciente en París, por el equipo dirigido por el Dr. Luc Montagnier en 1983 fue corroborado meses más tarde por Robert Gallo en los Estados Unidos. El virus fue denominado HIV, por Human Immunodeficiency Virus.

A partir del año 1984 se desarrollaron las pruebas para el testeo serológico, esto es la investigación de anticuerpos circulantes anti-HIV, lo que abrió un nuevo campo para la prevención, los estudios epidemiológicos y clínicos, así como para el control de los bancos de sangre.

Los ensayos con Zidovudina (AZT), iniciados en 1986 abrieron las primeras evidencias acerca de la posibilidad de obtener un tratamiento para esta patología. Estas evidencias se vieron confirmadas con el surgimiento de otros compuestos antivirales. En 1991 AZT se vio acompañada por otras drogas activas contra HIV, que difieren de la primera en su toxicidad, lo que abrió el camino para los tratamientos combinados, que a la fecha permiten suprimir la replicación viral a niveles no detectables en una proporción importante de pacientes.

A fines de 1994 se conocieron alentadores resultados relativos al uso de AZT en el embarazo para reducir la transmisión vertical del virus.

Diversos ensayos de vacunas anti HIV están siendo desarrollados en diferentes centros de investigación en EEUU y Europa. Las estrategias de desarrollo apuntan a su uso como profilaxis para evitar el contagio en individuos HIV negativos, cuanto en el plano de la inmunoterapia en pacientes infectados, procurando evitar la progresión hacia etapas avanzadas de la enfermedad.

Sin embargo, aún superados los obstáculos para sintetizar una vacuna segura y efectiva, quedará por resolver el acceso igualitario a la misma. Obtenida una vacuna para el SIDA, la humanidad se verá enfrentada al desafío de ponerla al alcance de la población de todas las regiones del mundo, sin que razones de desarrollo económico o capacidad de compra interfieran con ese objetivo.

Aún en el caso que una vacuna estuviera masivamente disponible para todo el planeta en los próximos años, las generaciones actuales tendrán que seguir lidiando con las consecuencias de la actual epidemia por el resto de sus vidas.

El estudio de la pandemia resulta una base útil para volver a pensar nuestros enfoques acerca de la salud pública, los sistemas que están supuestamente a su servicio y las actitudes sociales frente a los fenómenos epidémicos. Tal vez de esta manera, la próxima epidemia, cualquiera que ella fuera, nos encontrará mejor preparados para enfrentarla.

II. Epidemiología

Desde el momento que la pandemia de SIDA fue reconocida como tal a comienzos de la década del 80, se planteó el problema de como establecer las dimensiones actuales y futuras de la misma.

Esta tarea se complica dadas las dificultades para establecer la **prevalencia** actual de la infección, así como la **incidencia** de la misma. Por otra parte, nuestros conocimientos son muy limitados en variables

tales como los diferentes comportamientos asociados a la transmisión del virus, así como la cantidad de personas involucradas en esas conductas. Resulta complejo determinar cuantas personas practican sexo no protegido, en especial con parejas diversas, que proporción de los adictos a drogas comparten sus instrumentos de inyección, entre otras incógnitas.

Para analizar la epidemiología del SIDA debemos recordar en primer lugar las formas de transmisión del virus VIH.

Solamente tres son las vías de contagio comprobadas:

- * Relaciones sexuales (vaginales o anales)
- * Inyección o transfusión de sangre, productos derivados, semen, tejidos u órganos contaminados con VIH. Este mecanismo incluye con carácter relevante el uso compartido de instrumentos de inyección en la población de drogadictos.
- * Transmisión perinatal, de madre a hijo, durante el embarazo, el parto y la lactancia.

Como se ve, son pocas y bien definidas las vías de contagio comprobadas, y en todos los casos involucran fluidos corporales como semen, secreciones vaginales, tejidos y órganos. De lo dicho se desprende que la vía sexual implica el contagio hombre - mujer, mujer - hombre y hombre - hombre. No existen a la fecha evidencias de contagio mujer - mujer.

La atención odontológica ha sido señalada como posible vía de transmisión en un consultorio en Miami, EEUU, en un reporte sumamente controvertido. No existen evidencias adicionales que confirmen que la atención odontológica sea una práctica de riesgo.

Finalmente, existen evidencias definidas que demuestran que si bien remota, es posible la transmisión producto de la exposición accidental del personal de salud, lo que por otra parte no es sino una forma especial de transmisión por sangre y fluidos corporales. **La adopción de las medidas universales de bioseguridad para la atención de todos los pacientes es la única manera de reducir el riesgo profesional a su mínima expresión.**

La eficiencia de las diferentes vías y su participación estimada en el total de los casos se describe en la tabla siguiente, tomada del Global Programme on AIDS, WHO/OMS:

Tabla 1. Transmisión del HIV- Resumen global a 1991

TIPO DE EXPOSICION	EFICIENCIA %	PARTICIPACION %
• TRANSFUSION SANGUINEA	> 90	3 - 5
• PERINATAL	30	5 - 10
• CONTACTO SEXUAL	0.1 - 1.0	70 - 80
* vaginal		(60 - 70)
* anal		(5- 10)
• DROGADICCION	0.5 - 1.0	5 - 10
INTRAVENOSA		
• ACCIDENTES LABORALES	< 0.5	< 0.01

Como puede verse, la vía de mayor eficacia es la transfusional, pero afortunadamente el número de casos adquiridos de esta manera es pequeño, dado el tamaño de la población expuesta y la implementación de controles en la sangre a transfundir. **El ejercicio de la medicina en los tiempos del SIDA obliga a reducir al mínimo indispensable el uso del recurso transfusional, dado el riesgo implícito en dicha práctica, referido no solamente a VIH, sino también a otros virus como los productores de hepatitis B y C, citomegalovirus, HTLV I (agente etiológico de la paraparesia espástica tropical y de la leucemia de células T y HTLV II (productor de la leucemia de células vellosas).**

La transmisión madre-hijo que plantea el principal mecanismo de adquisición del SIDA para los niños, constituye un problema de extraordinaria importancia, si se tiene en cuenta que las persona infectadas por HIV se agrupan mayoritariamente en la población sexualmente activa. Una madre VIH positiva que se embarace tiene una chance sobre tres de dar a luz a un niño infectado, el que a su vez presenta altas probabilidades de desarrollar la enfermedad en los primeros años de vida. Esta situación, mantenida en el tiempo, puede representar una verdadera catástrofe demográfica para algunos países, como los del Africa subsahariana, donde hasta un tercio de las madres que acuden a la consulta prenatal están infectadas por HIV.

La transmisión sexual, pese a su baja eficiencia, es responsable de 3 de cada 4 contagios de HIV. Esta aparente contradicción entre la baja eficiencia y la elevada proporción sobre el total de casos, se explica por la frecuencia de exposición. De los casos transmitidos por vía sexual (80% del total), se estima que 70% corresponden a exposición heterosexual y 10% a exposición homosexual. Diversos estudios parecen indicar una mayor probabilidad (estimada entre 2 y 20 veces) de contagio hombre a mujer, comparado con la transmisión de mujer infectada a hombre no infectado, salvo en presencia de enfermedad ulcerosa genital, la que equipara el riesgo. La tabla II resume algunos de los elementos que explican el riesgo diferencial.

Tabla 2. Transmisión heterosexual del VIH: el riesgo diferencial

<p>Causas biológicas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Rol receptivo en el coito• Mayor tiempo de contacto de los fluidos con el epitelio genital• Detección más tardía de soluciones de continuidad cutáneas y mucosas• Menor sobrevivencia del HIV en fluidos vaginales en comparación con el semen <p>Causas psicosociales:</p> <ul style="list-style-type: none">• Menor acceso a la información• Menor nivel de instrucción promedio• Dependencia económica de la pareja• Sometimiento sexual• Prostitución por necesidad de subsistencia• Prejuicios sociales sobre el uso de preservativos
--

Como surge de esta tabla, el mayor riesgo para la mujer depende de causas biológicas y psicosociales. Sobre algunas de las primeras es posible actuar estimulando el examen ginecológico periódico, detectando precozmente las enfermedades de transmisión sexual y utilizando sustancias que modifiquen el medio vaginal. Como se ve, **facilitar el examen ginecológico periódico y detectar precozmente las ETS no son medidas de orden exclusivamente "biológico", sino que requieren medidas de política sanitaria que faciliten el acceso de las mujeres, particularmente las pertenecientes a los sectores más carenciados, al sistema de salud.** Modificar las causas agrupadas como psicosociales requiere una profunda modificación de conceptos muy arraigados en nuestra sociedad sobre el rol y los derechos de la mujer. Mientras el uso de preservativos sea visto - en el mejor de los casos- con naturalidad en el varón y con sospecha cuando lo promueva la mujer, seguiremos condenando a un número creciente de mujeres en su mayoría jóvenes, a contraer el HIV. El riesgo de infección por HIV no depende necesariamente de "conductas especiales". Estudios efectuados en Africa revelaron que el 25% de las mujeres infectadas habían tenido solamente **una** pareja sexual en su vida: la actual.

*** Hacia dónde marcha la epidemia**

Un dato de particular relevancia lo constituye el hecho de que el crecimiento de la epidemia presenta una cierta tendencia a enlentecerse en los países centrales, mientras que exhibe la tendencia contraria en Asia, Africa y América Latina, por lo que hacia el año 2010, los países periféricos cargarán con el 90 % del total de infectados del mundo. Ya en nuestros días, el Africa sub-sahariana soporta el 60% de los infectados del mundo representando el 9.5% de la población mundial, .

De verificarse estas proyecciones, el SIDA puede constituirse en la principal causa de muerte entre los adultos de ambos sexos en la edad de máxima productividad, en los países del tercer mundo. Paralelamente, las estadísticas de mortalidad infantil verán crecer al SIDA desplazando a otras causas de muerte de los primeros puestos en diversas regiones del planeta.

El estado actual de la pandemia es el resultado de la sumatoria de diversas epidemias, a veces coexistiendo en un mismo país. La diversidad de las epidemias se refiere no sólo a la geografía, sino también a los diferentes tipos de poblaciones afectadas, a las variedades y frecuencias de las prácticas de riesgo puestas en juego y a las obvias diferencias económicas, sociales y culturales entre las diferentes regiones del mundo.

Inicialmente confinada a las grandes ciudades, la epidemia se va extendiendo también a áreas rurales. Limitada inicialmente a homosexuales masculinos y drogadictos, **progresivamente van aumentando los casos en heterosexuales, particularmente en mujeres, y con ellas los casos en niños contagiados por vía perinatal.**

Según encuestas efectuadas en países desarrollados, cerca del 50% de los jóvenes inician su actividad

sexual entre los 15 y los 16 años. Al ya mencionado mayor riesgo para las mujeres en la transmisión heterosexual, debe agregarse el hecho que las secreciones vaginales son más escasas y el cuello uterino más permeable a las infecciones en este grupo etario, a lo que debe agregarse el factor traumático de la ruptura del himen.

Mientras que en algunas regiones de los países desarrollados se exhibe una tendencia a estabilizar el crecimiento de la epidemia en los homosexuales masculinos y aún en algunas poblaciones de adictos a drogas, la infección se extiende sin control entre los heterosexuales y en un amplio sector de los usuarios de drogas.

La promoción de medidas preventivas, con especial énfasis en el uso de preservativos, resulta esencial en dirección a reducir el crecimiento del número de casos en mujeres y con ello la reducción del número de casos de HIV adquiridos por vía perinatal.

* La Situación en la Argentina

La información epidemiológica disponible en nuestro país es incompleta, debida a los crónicos problemas de subregistro de diferentes patologías. Sin embargo, el fenómeno sin precedentes de la epidemia de SIDA, permitió iniciar un registro de casos desde 1982, el que si bien en forma imperfecta, ofrece un panorama de las principales tendencias de la misma.

Al interpretar estos datos debe tenerse en cuenta que el registro existente en el nivel central {Programa Nacional de SIDA - Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación} es del número de casos de **SIDA**, es decir de aquellos pacientes en etapa avanzada de su enfermedad por VIH, que se corresponden con los criterios de la Clasificación CDC - WHO para el Grupo IV. Obviamente, estos datos no incluyen a los infectados ("portadores"). El número de los mismos puede inferirse a partir de las informaciones procedentes de los bancos de sangre, así como de la observación comparativa del comportamiento de la epidemia en otros países.

Información disponible

Casos de SIDA en la República Argentina al 31/07/97

Año	Casos Nuevos
1982	3
1983	4
1984	7
1985	28
1986	37
1987	92
1988	200
1989	294
1990	488
1991	723
1992	1103
1993	1417
1994	2042
1995	1676 (Información incompleta)
1996	2136 (Información incompleta)
1997	639 (Información incompleta)
TOTAL: 10.889	

La estimación del número real de casos de sida acumulados a mediados de 1997 en la Argentina está en el orden de los 15.000. Los datos provenientes de los bancos de sangre nos informan que entre el 1 y el 3 por mil de los donantes resultan VIH reactivos. Aplicando esta tasa al total de la población argentina, el número de infectados podría llegar a niveles de 33.000 a 99.000. Otras proyecciones estiman entre 80.000 y 130.000 el número de infectados.

Sin embargo, un estudio de vigilancia epidemiológica efectuado por Astarloa y col. detecta un **3.5%** de seropositividad en mujeres embarazadas en el partido de La Matanza, región densamente poblada y representativa de las condiciones económico-sociales del llamado "*segundo cinturón*" del Gran Buenos Aires, lo que de verificarse en otras regiones podría modificar absolutamente estas estimaciones.

Hasta 1987 no se habían notificado casos de SIDA en mujeres en la Argentina. **En 1988 la proporción era de 14 casos en hombres por caso femenino. En 1996 la razón hombre/mujer bajó a 3:5, lo que nos acerca progresivamente a la situación de África, que presenta en algunas regiones una razón de 0.9 hombres por una mujer infectada.** El 7% de los casos notificados en nuestro país corresponde a menores de 15 años, la mayoría por transmisión perinatal.

En el supuesto que se repitiera en la Argentina lo observado en las cohortes de Los Angeles, San Francisco y Zurich, por solo citar algunas, el 50 % de los infectados evolucionará al SIDA en un plazo de 10 años, lo que podría significar de 30.000 a 65.000 casos acumulados al comienzo de la próxima década. Dado que la mayoría de los infectados desconocen su situación, y ante la falta de esfuerzos sostenidos en el terreno de la prevención, es de esperar que el ritmo de crecimiento lejos de detenerse, se acelere.

En el Consultorio Externo de Infectología del Hospital Fernández, donde se diagnostican entre 15 y 20 nuevas infecciones por semana, se verifica un progresivo cambio en la población consultante. Así, se hace evidente el creciente peso de los adictos a drogas y los heterosexuales entre los nuevos infectados, lo que presupone la **creciente difusión de la epidemia a la población general, con especial participación de mujeres en mujeres en edad fértil y por lo tanto en niños.**

Los datos aquí presentados deben interpretarse con cautela, siendo necesario validarlos en estudios epidemiológicos en gran escala. Aún así, las perspectivas para el futuro distan de ser tranquilizadoras, por lo que resulta imperioso generar esfuerzos especiales desde todos los sectores de la comunidad en dirección a reducir en la mayor medida posible el impacto de la epidemia.

III. Patogenia:

El VIH ingresa al organismo humano y se anida en los linfocitos **CD4**. Hasta hace poco tiempo se consideraba que allí permanece en estado de latencia, durante un período variable de tiempo, que puede inclusive durar años. Sin embargo, dicha "**latencia**" es en realidad un fenómeno exclusivamente clínico, ya que durante este período virtualmente todos los pacientes presentan un deterioro gradual del sistema inmune manifestado por la depleción de linfocitos CD4, entre otros fenómenos. Durante esta etapa la carga viral es de 5 a 10 veces mayor en los órganos linfoides que en sangre periférica, produciéndose la replicación viral "**silente**" en esos territorios. Durante las etapas temprana e intermedia de enfermedad, los complejos de partículas de VIH ligadas a anticuerpos y complemento, son atrapados por las células dendríticas de los centros germinales de los ganglios linfáticos.

Nuestra comprensión de la enfermedad VIH/sida se basa en interpretar a la misma como un proceso continuo de replicación del VIH, altamente productivo desde etapas tempranas, proceso que se verifica tanto en plasma como en el sistema linforreticular, además de otros compartimentos orgánicos.

Esta replicación continua genera a su vez un progresivo deterioro del sistema inmune, reflejado en la caída de los valores absolutos y relativos (porcentuales) de los linfocitos CD4, marcadores principales (aunque no únicos) del compromiso inmunológico. **El descenso del nivel de linfocitos CD4 se asocia estadísticamente con la aparición de enfermedades oportunistas (infecciones y tumores).** Estas patologías comprometen la vida por sí mismas, agravan la enfermedad de base, afectan en forma transitoria o permanente la calidad de vida del paciente y constituyen un reservorio para la diseminación de otras infecciones a la comunidad, como en el caso de la tuberculosis. Algunas de estas enfermedades oportunistas no tienen tratamiento efectivo, otras disponen de tratamiento supresivo, en algunos casos de alto costo y efectividad limitada en el tiempo, con niveles diversos de toxicidad e interacciones medicamentosas, generadoras potenciales a su vez de morbimortalidad adicional.

Paralelamente, la activación de células B genera la liberación de citocinas tales como el Factor de Necrosis Tumoral alfa, interleukina -1, etc., potentes inductores de la replicación viral. La progresión de la enfermedad podría vincularse a la degeneración de la red de células dendríticas foliculares y a la pérdida de la habilidad de los órganos linfoides para atrapar las partículas virales, contribuyendo así al incremento de la viremia. Este fenómeno interpretado generalmente como un incremento de la carga viral podría en realidad corresponder a la recirculación de partículas virales liberadas del atrapamiento ganglionar inicial.

La replicación del VIH desorganiza al sistema inmunológico al comprometer las funciones de su "director de orquesta", el linfocito CD4. Se han citado diversos cofactores que contribuyen a estos cambios: desnutrición, otras infecciones como HTLV -I (Virus de la leucemia de células T del adulto, citomegalovirus, herpes virus 6, virus de Epstein Barr, hepatitis B y C, HPV, mycoplasmas, schistosomas, etc.). También se han postulado como cofactores a las reinfecciones por VIH, la depresión psíquica y el estrés.

Entre el ingreso del virus y las formas terminales de enfermedad existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas, las que han sido clasificadas con diferentes criterios, todos coincidentes en el

carácter evolutivo, progresivo de la enfermedad, a través del tiempo, y al compás del deterioro inmunológico.

Después de la exposición al VIH se produce entre las 2 y 4 semanas un cuadro agudo (Primoinfección), caracterizado por fiebre, ganglios inflamados, rash cutáneo, malestar y decaimiento. Todos estos eventos son de corta duración, no más de 14 a 21 días, luego de lo cual desaparecen. El cuadro de primoinfección coincide con el momento en que se hacen detectables en las pruebas de laboratorio los anticuerpos contra el virus. Este síndrome agudo de seroconversión debe ser sospechado en toda persona que presente un síndrome mononucleósico, particularmente si tiene exposición de riesgo reciente, y las pruebas serológicas para Epstein-Barr son negativas. El tratamiento del paciente en etapa de infección reciente constituye una oportunidad inigualable para intentar la erradicación viral, antes que la infección esté plenamente instalada, y cuando la diversidad genética del virus solo se ha expresado mínimamente.

En la gran mayoría de los pacientes, la seroconversión, marcada por la presencia de anticuerpos anti-VIH detectables en las pruebas de laboratorio se produce entre la 2^o y la 8^o semana de la exposición y, como ya hemos señalado, sólo una pequeña parte lo hace con expresión clínica. Algunos pacientes desarrollan niveles detectables de anticuerpos en etapas más tardías (hasta 6 o más meses). Este hecho fundamenta la inutilidad de los testeos preoperatorios ya que un resultado negativo no garantiza necesariamente la ausencia de infección, pudiendo generar una sensación de falsa seguridad en el equipo tratante.

A partir de la infección, el individuo permanece libre de síntomas, pero portando el virus, con capacidad de transmitirlo a terceros por las vías ya descritas (**portador asintomático**). En esta etapa, el paciente presenta como única anomalía su prueba de laboratorio, siendo su estado clínico indistinguible del de una persona no infectada.

Con frecuencia los ganglios aumentados de tamaño constituyen el primer signo de anomalía. La presencia de estas adenopatías carece de valor pronóstico.

Al transcurrir el tiempo y progresar la inmunodeficiencia, algunos pacientes comienzan a presentar manifestaciones inespecíficas, tales como alteraciones en la piel y las mucosas.

Estas alteraciones incluyen: dermatitis seborréica, psoriasis, prurito, herpes zoster, entre otras.

Lo descrito hasta este punto corresponde a una **etapa temprana**, donde los estudios de laboratorio que miden la actividad inmune se muestran normales o con pequeñas alteraciones no significativas. Un grupo de manifestaciones clínicas de gran importancia por la frecuencia de su presentación lo constituyen las lesiones orales, como la candidiasis oral y la leucoplasia vellosa, las que indican el pasaje a una **etapa intermedia** de enfermedad, donde puede presentarse pérdida de peso, fiebre, diarrea, sudores nocturnos y cansancio muscular, así como falta de iniciativa o dificultad para realizar tareas habituales. El laboratorio puede mostrar en esta etapa anemia, caída de plaquetas, aumento de gamma-globulinas, eritrosedimentación acelerada, los que pueden considerarse como marcadores inespecíficos de progresión de la enfermedad. Simultáneamente se verifica descenso del número de linfocitos CD4, tanto en sus valores absolutos cuanto en el porcentaje sobre los linfocitos totales, los que a su vez reducen su número en la medida que la enfermedad progresa. El indicador de progresión que ha demostrado mayor valor pronóstico es la medición de la carga viral.

La aparición de las llamadas enfermedades marcadoras señala el paso a la etapa de **enfermedad tardía o avanzada**.

Esta situación se corresponde con el cuadro de SIDA propiamente dicho. Son cuatro las situaciones clínicas que definen el SIDA en adolescentes y adultos mayores de 13 años:

- 1) **Enfermedad constitucional**
- 2) **Encefalopatía por HIV**
- 3) **Infecciones oportunistas mayores**
- 4) **Tumores marcadores**

La **enfermedad constitucional** se define por **pérdida de peso involuntaria mayor del 10%, acompañada de diarreas de más de un mes de evolución y/o debilidad crónica y fiebre documentada por más de 30 días, intermitente o constante, en ausencia de enfermedad concurrente que pudiera explicar estos hallazgos**. Como se ve, esta descripción corresponde a aquellos pacientes con severo deterioro físico, siempre que otra enfermedad (cáncer, tuberculosis, etc.) no esté simultáneamente presente.

La **encefalopatía por VIH**, también llamada Complejo Demencial asociado al SIDA o complejo SIDA - Demencia se define por hallazgos clínicos de trastornos cognitivos y/o motores que interfieren con las actividades diarias, o pérdida de las adquisiciones evolutivas en los niños; con progresión en semanas o

meses, en ausencia de condición ajena a VIH que pudiera explicar estos hallazgos. En otros términos, el complejo SIDA - Demencia da cuenta del daño cerebral inducido por el virus, el que puede ser mínimo en un comienzo, evolucionando en algunos pacientes hasta configurar una demencia subcortical, pudiendo llevar a la muerte.

El concepto de **infecciones oportunistas mayores** incluye un listado de enfermedades específicas, de diagnóstico infrecuente en el huésped normoinmune o que, de presentarse en éste, lo hace con formas mucho más leves que en el paciente inmunodeprimido.

La tabla 3 resume las enfermedades que son consideradas marcadoras de SIDA.

Tabla 3. Infecciones oportunistas marcadoras de SIDA

- NEUMONIA POR *Pneumocystis carinii*
- TOXOPLASMOSIS CEREBRAL
- CRYPTOSPORIDIOSIS INTESTINAL (Con diarrea > de 1 mes)
- ISOSPORIASIS (Con diarrea > de 1 mes)
- ESTRONGILOIDIASIS EXTRAINTestinal
- HERPES SIMPLEX MUCOCUTANEO CRONICO, > de 1 mes
- CITOMEGALOVIRUSIS, no limitada a ganglios o hígado
- LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA
- MYCOBACTERIOSIS ATIPICA (*Mycobacterium avium intracellulare*)
- TUBERCULOSIS, extrapulmonar, diseminada.
- SALMONELLOSIS RECIDIVANTE, extraintestinal
- CRYPTOCOCOSIS MENINGEA
- HISTOPLASMOSIS DISEMINADA
- CANDIDIASIS ESOFAGICA, BRONQUIAL O PULMONAR
- TUBERCULOSIS, Pulmonar
- NEUMONIA RECURRENTE (más de 1 por año)
- CANCER DE CUELLO UTERINO Invasivo
- RECUENTO DE CD4 INFERIOR A 200 ó PORCENTAJE INFERIOR A 14
- **TUMORES MARCADORES**
 - SARCOMA DE KAPOSI
 - LINFOMA NO HODGKIN de alto grado
 - LINFOMA PRIMARIO DE CEREBRO
- **OTRAS MARCADORAS**
 - ENFERMEDAD CONSTITUCIONAL (*Slim disease*)
 - ENCEFALOPATIA POR VIH

IV. Cuadros Clínicos:

Por orden de frecuencia, la **neumonía por *Pneumocystis carinii*** es la primera, siendo la **segunda en nuestro país la Tuberculosis**. Esta enfermedad, de alta prevalencia en la población general, se presenta con formas severas en la población de pacientes VIH reactivos, con una proporción inusitada de localizaciones extrapulmonares. Cuando afecta al pulmón, no suele presentar formas cavitarias, como reflejo de la inapropiada capacidad de montar una respuesta inmune adecuada. Si bien la respuesta al tratamiento clásico es apropiada en la mayor parte de los casos, es motivo de creciente preocupación la aparición de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes a las drogas disponibles, los que ya han generados brotes en los EEUU que han incluso afectado al equipo de salud.

La **toxoplasmosis cerebral** y la **meningitis producida por *Cryptococcus neoformans*** constituyen las patologías más frecuentes que afectan al Sistema Nervioso Central.

El **Sarcoma de Kaposi** es un tumor multicéntrico que afecta piel y mucosas, produciendo lesiones de color rosado o rojo vinoso que afecta casi exclusivamente a los homosexuales VIH reactivos. Por causas aún insuficientemente establecidas, este tumor es extremadamente infrecuente en mujeres y en hombres que contrajeron el VIH por vía transfusional, por uso de drogas o por contagio heterosexual. Una hipótesis probable es que el Sarcoma de Kaposi podría tratarse de una enfermedad sexualmente transmisible con especial predilección para los varones homosexuales. Finalmente, los linfomas suelen presentarse en etapas tardías de enfermedad, siendo habitualmente precedidos por otras enfermedades marcadoras. Remiten parcialmente con quimioterapia.

El sida en la mujer: Signos de sospecha

Si bien ginecólogos y obstetras no son los responsables primarios por la atención de la enfermedad VIH/SIDA y sus enfermedades asociadas, tarea que incumbe a los infectólogos, resulta necesario recordar aquellos signos y síntomas que pudieran funcionar como indicadores de posible infección por VIH, a fin de favorecer la detección precoz de la misma. La tabla IV resume algunos de los indicadores principales.

Tabla 4. Indicadores de sospecha de infección por VIH (adaptado de CDC, 1993)

<ul style="list-style-type: none">• Ginecológicos<ul style="list-style-type: none">Vulvo-vaginitis candidiásica recurrenteHerpes simplex genital recurrenteDisplasia cervicalCarcinoma de cuello uterinoInfección por HPV recidivante o refractariaUlceras genitalesSífilis, gonorrea, clamidias y toda otra ETSEnfermedad pélvica inflamatoria, en especial si es recurrente o refractaria• Médicas<ul style="list-style-type: none">Enfermedades marcadoras de SIDA (Ver tabla III)Candidiasis oralLeucoplasia vellosaHerpes zosterHerpes simplex extragenital, crónico o recurrenteFiebre - astenia - pérdida involuntaria de peso - diarreas – sudores nocturnos-tos (En ausencia de otras causas)• Médico-sociales<ul style="list-style-type: none">Sexo no protegido con preservativos desde 1980Uso de drogas por vía intravenosaUso de drogas inhalatorias, orales o alcohol en relación con la actividad sexualPareja VIH reactivaPareja con riesgo definido para HIVTransfusiones de sangre, trasplante de órganos o tejidos posterior a 1980Múltiples parejas sexualesAntecedentes carcelariosIntercambio de sexo por dinero
--

Ante la presencia de uno o más de los indicadores mencionados, se debe considerar la posibilidad de analizar a la paciente, siempre que puedan garantizarse las condiciones técnicas y éticas que se describen a continuación.

* Infección, enfermedad y testeo

Como ya hemos visto, la enfermedad por VIH es un proceso continuo que se inicia desde el momento del ingreso del virus al organismo, pudiendo progresar a través del tiempo a diferentes cuadros clínicos.

El paciente a quien se le efectuó una prueba de laboratorio sólo puede averiguar a través del mismo si está infectado, es decir si es un **portador** que se ha contagiado y es potencialmente contagiante para terceras personas expuestas a su sangre o secreciones. **Por lo tanto debe tenerse presente que ninguna prueba de laboratorio hace diagnóstico de SIDA, este diagnóstico es un acto clínico que efectúa el médico en su consultorio, al constatar la presencia de las enfermedades marcadoras ya descritas.**

La comunidad científica ha establecido criterios indispensables para la realización de las pruebas de laboratorio que diagnostican la infección por VIH. Afortunadamente, estos criterios han sido recogidos por la legislación argentina a través de la ley 23798 y su decreto reglamentario 1244/91

Estos criterios incluyen:

a) **Consentimiento:** Toda prueba de VIH debe efectuarse previo consentimiento informado del paciente que va a ser testado. Este criterio excluye toda posibilidad de testear clandestinamente a cualquier

persona en situaciones tales como exámenes de pre-ingreso laboral, exámenes periódicos en empresas, institutos de menores, por sólo citar algunos ejemplos. Esta postura se fundamenta en el hecho que nadie puede ser obligado a efectuarse un examen cuyo resultado puede resultar en perjuicios y actos de discriminación para el paciente testado.

b) Confidencialidad: El profesional que tomare conocimiento del carácter de infectado de un paciente está obligado a guardar el secreto profesional sobre esta información, estando las pocas excepciones taxativamente marcadas en la ley.

c) Confirmación: Dado que las pruebas de laboratorio que se utilizan son de alta sensibilidad (Detectan a la gran mayoría de los infectados), pero tienen menor especificidad (pueden tener falsos positivos, es decir interpretar como infectado un suero que no lo está), **TODA SEROLOGIA POSITIVA POR UNA PRUEBA DE ELISA O DE AGLUTINACION DE PARTICULAS DEBE SER CORROBORADA POR UNA PRUEBA ALTERNATIVA O CONFIRMATORIA.** Las pruebas alternativas o confirmatorias disponibles son el Western Blot, o en su defecto la inmunofluorescencia. Una prueba positiva por ELISA confirmada por estas técnicas puede considerarse evidencia suficiente de infección por VIH. Reiteramos que estas pruebas NO hacen diagnóstico de SIDA, el cual sólo puede formularse a través de un acto clínico y no de laboratorio.

d) Asesoramiento: La adecuada interpretación del valor del informe serológico por parte del paciente depende en gran medida de la información que reciba al respecto. Información que debe ser no solo amplia en su contenido, sino también comprensible en su forma, oportuna en el momento de ser transmitida y con la calidez humana necesaria para contener las lógicas reacciones emocionales que suelen presentarse en estas especiales circunstancias.

En síntesis, solamente deben efectuar estudios serológicos quienes estén en condiciones de ofrecer a sus pacientes las cuatro condiciones básicas citadas:



V. Tratamiento y Vacunas: Actualidad y Perspectivas

Es indudable que así como no existen precedentes en la historia de la medicina de una epidemia de las proporciones que presenta el SIDA, tampoco hemos asistido a un avance tan rápido en la comprensión de los mecanismos patogénicos y en el desarrollo del armamentario terapéutico en tan corto lapso.

Si bien es cierto que no disponemos aún de medicamentos que permitan obtener curación **definitiva**, así como tampoco de una vacuna aplicable en gran escala, el estado actual de las investigaciones en el campo terapéutico permite avizorar un rápido progreso en el mismo.

Drogas antivirales: Dadas las evidencias que fundamentan el uso terapia antirretroviral no solo en pacientes sintomáticos, sino también en aquellos que expresen **marcadores de deterioro inmune** (descenso de CD4) y/o replicación viral activa detectable en plasma, el acceso universal a estas determinaciones de laboratorio es una condición fundamental para la toma de decisiones, tanto en el inicio cuanto en el cambio de los esquemas de tratamiento.

El objetivo del tratamiento antiviral es reducir al mínimo posible la replicación viral y mantener este nivel de supresión por el mayor período de tiempo alcanzable.

Para ello, el uso combinado de drogas de la máxima potencia es imprescindible. Es la potencia de un régimen y no el número de medicamentos que lo componen el concepto relevante. En el nivel actual de nuestros conocimientos, esto se traduce en una combinación de **dos inhibidores nucleósidos-análogos de la transcriptasa reversa** (AZT, ddI, ddC, 3TC, d4T) y **un inhibidor de la proteasa** de alta potencia in vivo (indinavir, nelfinavir, ritonavir). En situaciones donde el uso de un inhibidor de la proteasa no fuera posible o el médico tratante optara por reservar este grupo de compuestos para futuros cambios de tratamiento, la asociación de dos inhibidores nucleósidos-análogos de la transcriptasa reversa y un inhibidor no nucleósido de la misma enzima (ej. nevirapina) puede constituir una alternativa válida, probablemente con menor eficacia en términos de niveles de supresión de la replicación viral y de duración de la misma. Aún no se dispone de suficientes estudios comparativos entre diferentes combinaciones para establecer las ventajas de una sobre las otras. La combinación de dos inhibidores de la proteasa (ritonavir mas saquinavir) ha demostrado marcada actividad sobre los niveles de carga viral plasmática.

Dado el carácter continuo del proceso de replicación viral, y la elevada tasa de mutación espontánea que presenta el VIH, **toda interrupción del tratamiento debe considerarse como de alto riesgo de**

selección de cepas resistentes. Por lo tanto, la provisión continua y sin interrupciones de la medicación antirretroviral es una condición **imprescindible** para dificultar la expresión de este fenómeno biológico. En igual dirección, la educación del paciente y la información amplia a los médicos tratantes sobre la importancia fundamental de preservar el cumplimiento estricto de las indicaciones es un componente ineludible de las presentes recomendaciones.

Tanto las ventajas del tratamiento temprano - las que deberán balancearse contra los potenciales riesgos -, como la profilaxis primaria de las infecciones oportunistas, requieren la consulta oportuna por parte de las personas que conviven con el virus. Teniendo en cuenta las estadísticas disponibles en el país y las realidades de otras latitudes, puede suponerse que una amplia proporción de los infectados desconoce su situación, por lo que no puede acceder a las ventajas derivadas de la intervención temprana. La aplicación de estas recomendaciones en la vida real depende en buena parte de amplias campañas de información a la comunidad, alentando no solo a evitar las conductas de riesgo, sino también a la consulta temprana a quienes pudieran considerarse expuestos al contagio.

/Cuándo iniciar el tratamiento?

Deberá indicarse tratamiento antirretroviral en todo paciente que haya presentado una enfermedad definidora de SIDA y en todo paciente sintomático sin etiología demostrable en un paciente con infección HIV confirmada.

La decisión de iniciar tratamiento en pacientes asintomáticos deberá consensuarse entre el médico tratante y su paciente, quien debe recibir la mas amplia información disponible, a fin de garantizar al máximo su adherencia al tratamiento, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento temprano. Los beneficios y riesgos potenciales de iniciar tratamiento temprano en pacientes asintomáticos incluyen:

• Beneficios

- ⇒ Control de la replicación viral y reducción de la carga viral
- ⇒ Prevención de la inmunodeficiencia progresiva
- ⇒ Reducción de la progresión a sida y aumento de la sobrevida
- ⇒ Menor riesgo de seleccionar cepas resistentes
- ⇒ Menor riesgo de toxicidad

• Riesgos:

- ⇒ Reducción en la calidad de vida por efectos adversos
- ⇒ Desarrollo temprano de resistencia
- ⇒ Limitación en las opciones disponibles para futuros cambios de tratamiento
- ⇒ Potencial diseminación de virus resistentes
- ⇒ Toxicidad de largo plazo desconocida
- ⇒ Duración desconocida de la efectividad de los tratamientos disponibles

Se recomienda tratamiento a todo paciente, sintomático o no, con recuentos de CD4 inferiores a 500 células/mm³ (en 2 ó más controles separados por no menos de un mes). Esta recomendación es especialmente subrayada en aquellos pacientes asintomáticos con recuentos inferiores a 350 CD4/mm³.

De igual manera debe iniciar tratamiento todo paciente cuya carga viral basal supere las 5000 a 10000 copias/ml, independientemente del nivel de CD4. No hay información suficiente disponible para establecer un límite preciso para indicar el inicio del tratamiento. Cuando se indique tratamiento tomando como base solamente la carga viral, deberá tenerse presente que los valores mencionados corresponden a la técnica de b-DNA. Si la determinación de la carga viral se efectúa por técnicas estandarizadas de RT-PCR (Amplicor, NASBA), deberán considerarse los valores de 10000 a 20000 copias/ml para tomar la decisión de iniciar terapia. No se aconseja la medición de la carga viral utilizando técnicas no validadas, las que a la fecha se limitan a las tres mencionadas (b-DNA, Amplicor, NASBA).

¿Con que iniciar el tratamiento?

En todo paciente que, habiendo sido informado de las exigencias que demanda la triple terapia, manifieste su voluntad de recibir dicho tratamiento y no medien contraindicaciones a juicio del médico tratante, **el esquema de primera elección deberá incluir dos inhibidores nucleósidos-análogos de la transcriptasa reversa y un inhibidor de la proteasa de alta potencia in vivo** (indinavir, nelfinavir, ritonavir). En aquellos casos que el médico tratante identifique como no elegibles para la triple terapia, por razones biológicas o de presunción de falta de adherencia podrá optar por diferir el inicio del

tratamiento, siempre que no se tratare de casos de enfermedad con alto riesgo de progresión, en cuyo caso es aconsejable optar por la terapia dual con dos análogos nucleósidos.

La asociación de análogos de nucleósidos que compondrán el esquema inicial, se selecciona teniendo en cuenta los ensayos clínicos que han demostrado la amplia superioridad de las asociaciones de AZT+ ddI o AZT+ddC sobre la monoterapia con zidovudina en pacientes sin tratamiento previo. Las asociaciones AZT+3TC, así como ddI+d4T y d4T+3TC han demostrado capacidad para reducir la carga viral en 1.5 log10 en estos pacientes, sin intervención de un tercer compuesto.

La eficacia de los esquemas de triple terapia conteniendo 3TC, así como la rápida emergencia de resistencia a esa droga, hacen aconsejable.

VI. Transmisión Vertical del HIV

Como ya se ha señalado, la epidemia se ha ido incrementando paulatinamente en la población heterosexual; tratándose de una patología que afecta a poblaciones jóvenes, la consecuencia inmediata es el progresivo aumento de casos adquiridos por transmisión perinatal.

El SIDA se ha convertido en la 4º causa de muerte en mujeres en edad de procrear en Estados Unidos, y constituye la 5º causa de muerte en niños menores de 15 años .

Hacia el año 2000 se estima que aproximadamente 6 millones de mujeres grávidas y 5 a 10 millones de niños estarán infectados con HIV, en su mayoría en los países en vías de desarrollo. **La forma ideal de reducir la transmisión perinatal sería a través de la prevención primaria de la infección por HIV en la mujer.** Uno de los conflictos éticos que se plantean a la luz de los conocimientos actuales es precisamente el hecho que pese a saber como prevenir la transmisión del virus, el número de infectados se incrementa diariamente en una cifra que la Organización Mundial de la Salud estima en 8500 personas. Los casos reportados en nuestro país se limitan a aquellos que cumplen con los criterios de definición de SIDA de los Centros de Control de Enfermedades de EE.UU.(CDC); queda entonces un gran número de niños que, conviviendo con el HIV aun no reúnen los criterios para ser reportados, consituyéndose así en la parte oculta de la epidemia.

Es factible reducir una de las rutas de transmisión perinatal, recomendando la lactancia artificial, **siempre que esta alimentación sustitutiva esté garantizada.** Resulta por lo tanto necesario dirigir los esfuerzos hacia la reducción del riesgo por transmisión intraútero e intraparto, mediante diversas estrategias .

La vía perinatal en la infección pediátrica representa el 90% de los casos. Otros mecanismos de transmisión incluyen las transfusiones de sangre y hemoderivados, el abuso sexual y la drogadicción, de presentación cada vez mas frecuente y a menor edad. La tasa de transmisión vertical difiere según las distintas áreas geográficas.

EUROPA	13%
USA	20-30%
ÁFRICA	45%
PAÍSES EN DESARROLLO	30-35%

Estas diferencias pueden responder a diversas causas. Se han postulado - entre otras - a los siguientes factores maternos y fetales que inciden en la transmisión vertical:

- **Enfermedad materna avanzada**
- **Recuento de CD4 inferior a 700/mm3**
- **Relación CD4/CD8 inferior a 0,6**
- **Antígeno p24 detectable**
- **Recién nacido prematuro (particularmente antes de 34 semanas).**
- **Parto gemelar, conlleva un mayor riesgo para el primero en nacer, explicable por un mayor contacto con sangre en el canal del parto.**

Un reciente informe del *Women and Infants Transmission Study* estudió los datos obstétricos, clínicos, inmunológicos y virológicos en 525 madres HIV reactivas. El análisis multivariado demostró que **la presencia de rotura de membranas por más de 4 horas prácticamente duplicó el riesgo de transmisión vertical** (OR=1.82). Los otros factores independientemente asociados con la transmisión fueron el uso de drogas ilícitas durante el embarazo (OR=1.90), bajo recuento de CD4 maternos (OR=2.82) y peso neonatal menor a 2500 g (OR=1.86).

El riesgo de presentar infecciones oportunistas o encefalopatía por VIH en hijos de madre con enfermedad avanzada (Clase IV - CDC) se estima en el 50%.

El ritmo de progresión de la enfermedad en el niño varía directamente con la severidad de la

enfermedad en la madre al momento del parto. Un estudio prospectivo efectuado por Blanche y col. en 62 hospitales franceses demostró que la ruta de infección (uso de drogas intravenosas o contacto sexual), así como el origen geográfico (europeo o africano) no influyó en la evolución de los niños infectados. Por el contrario, el riesgo de infección oportunista y/o encefalopatía, así como el riesgo de muerte antes de los 18 meses, estaban claramente ligados al estado clínico de las madres. El riesgo de una forma temprana, severa de enfermedad es 3 a 4 veces mayor en hijos de madres evolucionadas a sida. El 44% de los niños de madres en estadio IV murieron antes de los 18 meses, en comparación con el 9% de los niños cuyas madres estaban en estadio más tempranos .

Dado que la carga viral materna es un determinante primario de progreso de la enfermedad en niños, resulta razonable suponer que la terapéutica antiviral durante el embarazo podría retardar el curso de la enfermedad infantil, además de la posibilidad ya discutida que dicha terapéutica pueda disminuir el riesgo de transmisión de la infección. Recientemente, Sperling y col. del ACTG 076 Study Group informan de un estudio controlado de AZT contra placebo en 402 pares madre-hijo. **En los pares tratados con AZT la tasa de transmisión vertical fue 7.6%, contra 22.6% en el grupo control.** En este grupo, el nivel de carga viral al comienzo del embarazo o en el momento del parto se asoció significativamente al riesgo de transmisión vertical, llegando al 40% en el grupo con mas de 7530 copias/ml. Si bien el tratamiento con zidovudina produjo una moderada reducción de la carga viral materna, esa reducción no se asoció significativamente con el riesgo de transmisión del VIH. La falta de correlación entre descenso de la carga viral y la reducción de la transmisión vertical también se verificó en otro estudio recientemente publicado por Melvin. Estas observaciones permiten especular acerca de un probable efecto preventivo sobre el feto, tanto *in útero* como intra parto, efecto asimilable al observado con la profilaxis aplicada en los casos de accidente laboral en el equipo de salud. De todas maneras, parece lógico suponer que los niveles de carga viral resultan importantes para el binomio madre-hijo: en el ya mencionado estudio ACTG 076, las mujeres asignadas a la rama placebo, aquellas con niveles de carga viral superiores a 15.700 copias/ml, presentaron una tasa de transmisión vertical del 42%, versus el 7% en las mujeres con carga viral inferior a 1730 copias/ml

Otra importante ruta de transmisión lo constituye la lactancia materna. El riesgo es estimado en el orden del 29% si la madre seroconvierte después del nacimiento, en contraste mujeres con infección previa al parto tienen un riesgo adicional del 14%. Algunos autores consideran en casos de infección aguda materna durante la gestación, cuando la viremia es máxima, un riesgo de transmisión vertical del 53% .

El VIH ha sido aislado de tejidos fetales en el primer y particularmente segundo trimestre del embarazo; a pesar de esta aparente infección “in útero” no se ha observado un incremento de malformaciones. A pesar de estos hallazgos, existen indicios que permiten suponer que la mayoría de las infecciones ocurren cercanas al parto. Por ejemplo, se ha observado que el peso de nacimiento de infectados y no infectados no difiere, lo que daría cuenta de la ausencia de una exposición prolongada al VIH. **Actualmente se considera que entre el 50 y el 70% de los contagios se producen en el embarazo tardío o durante el parto .**

La importancia de la transmisión en el parto replantea la cuestión de las supuestas diferencias del riesgo entre cesárea y parto vaginal. **No existen al momento actual evidencias definitivas que fundamenten la recomendación de cesárea para todas las mujeres VIH (+).** En cambio la rotura de membranas, así como la duración de la segunda etapa del trabajo de parto influye la exposición del niño a los fluidos infectados maternos y puede aumentar el riesgo de transmisión .

La identificación temprana de la infección VIH puede influir en la prevención de la transmisión madre-hijo.

Un apropiado asesoramiento (*counseling*) concerniente al testeo de infección VIH debe ser brindado a toda mujer con antecedentes de riesgo o enfermedades de transmisión sexual.

Es actualmente motivo de debate la conveniencia de hacerlo extensivo a toda mujer sexualmente activa. Algunos autores proponen el testeo mandatorio, basados en las conclusiones del estudio ACTG 076 sobre uso de AZT en la embarazada, las que se discuten en otra parte de este capítulo. Preferimos recomendar la obtención del consentimiento informado para el testeo en todas las situaciones, incluyendo ésta. Esta postura se fundamenta no solo en el respeto al derecho de cada mujer de decidir si quiere ser testeada o no y en que momento de su vida, sino también en la dudosa utilidad de obtener un examen de VIH sin consentimiento materno, situación que difícilmente garantice el cumplimiento del tratamiento antirretroviral. De todas maneras, para millones de mujeres de los países de Africa, Asia y América Latina (incluyendo el nuestro), cuyo primer contacto con el hospital es durante el trabajo de parto, estas discusiones resultan de poca importancia práctica.

Reduccion de la Transmisión Vertical Mediante el uso de AZT:

En este terreno la droga de referencia es la Zidovudina conocida como AZT. Este fármaco actúa inhibiendo la capacidad del virus para producir el copiado de su información genética en la célula parasitada. Esto lo consigue inhibiendo a la enzima responsable de inducir dicho copiado, la transcriptasa reversa. El efecto neto resulta en la imposibilidad del virus de replicarse y por lo tanto de agredir a más células, con lo que se consigue - al menos temporariamente - reducir la velocidad del deterioro inmunológico y el daño orgánico consecuente.

El alto número de mujeres VIH reactivas que se embarazan generó el diseño de diversas estrategias en procura de reducir la tasa de transmisión perinatal. El estudio ACTG 076, desarrollado en forma cooperativa entre diversos centros de Estados Unidos y Francia demostró que el uso de zidovudina en un grupo selecto de mujeres embarazadas VIH reactivas **puede reducir el riesgo de transmisión perinatal en aproximadamente dos tercios**. Este estudio consistió en la administración de AZT (**500 mg./día**) a embarazadas VIH reactivas que estuvieran entre las 14 y 34 semanas de gestación, continuando **durante el trabajo de parto con 2 mg/kg como dosis de carga y luego 1 mg/kg/hora hasta el parto**. El neonato recibe durante las primeras 6 semanas de vida 2 mg/kg./dosis c/6 hs.

El resultado del ACTG 076 fue una reducción de la transmisión perinatal estimada por el método de Kaplan-Meier del 25.5% al 8,3% en el grupo placebo vs el grupo tratado con AZT respectivamente. Esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000006$) motivó al Servicio Público de Salud de los EE UU a publicar las recomendaciones basadas en ese estudio:

- 1) Mujeres VIH reactivas con recuentos de $CD4 \geq 200$ CD4, entre 14 y 34 semanas de gestación, sin indicación actual de AZT, vírgenes de tratamiento antiviral o con tratamiento menor a 6 meses: **El médico tratante debe recomendar tratamiento.**
- 2) Mujeres VIH reactivas con más de 34 semanas de gestación, sin historia de ingesta de antivirales mayor a 6 meses, que no requieran AZT por su propia salud: **Idem 1.**
- 3) Mujeres VIH reactivas con recuentos de linfocitos $CD4 < 200/mm^3$, sin otra indicación clínica para antivirales, sin historia de uso de antivirales por más de 6 meses: **Se debe recomendar tratamiento en beneficio de la mujer. Los componentes intraparto y post-parto deben ser ofrecidos hasta nuevas evidencias.**
- 4) Mujeres VIH reactivas con historia de uso extensivo de antirretrovirales (> 6 meses) antes del embarazo: **Se debe considerar caso por caso, discutiendo los riesgos y beneficios potenciales de extrapolar las conclusiones del ACTG 076 a esta situación.**
- 5) Mujeres VIH reactivas en trabajo de parto que no han recibido tratamiento antiviral: **El médico debe informar a la paciente y ofrecer tratamiento intraparto y post-natal al niño.**
- 6) Niños cuyas madres no han recibido tratamiento pre e intraparto: **Dentro de las primeras 24 horas de vida ofrecer tratamiento para el niño.** No hay evidencias que el inicio ulterior del tratamiento antiviral tenga efecto alguno.

Estas recomendaciones, también adoptadas por el Ministerio de Salud de la Nación son de gran importancia para reducir el número de casos de enfermedad VIH/SIDA en pediatría. Sin embargo, las nuevas evidencias surgidas de los estudios de la cinética de replicación viral y de la patogenia del daño inmune, plantean interrogantes aún no resueltos. Si el estándar de cuidado para evitar la emergencia de cepas resistentes y el consiguiente fracaso clínico es la terapia combinada, ¿es técnicamente correcto y éticamente apropiado continuar con el uso solitario de AZT en la gestación? Por otra parte, ¿es lícito proteger a la madre y exponer al bebé a drogas cuya capacidad teratogénica, mutagénica y carcinogénica y tóxica es sólo parcialmente conocida? ¿Cómo deben modificarse las dosis en función de los cambios fisiológicos inducidos por el embarazo, con repercusiones obvias en la farmacocinética de las drogas? En el mes de julio de 1997 la Oficina de Salud Pública y Ciencia del gobierno de los EEUU emitió un documento con recomendaciones provisorias surgidas del consenso de 35 expertos, incluyendo médicos, sanitarios, bioeticistas, mujeres viviendo con VIH y representantes de la comunidad. Estas recomendaciones han sido publicadas en Internet (<http://www.cdcnac.org>). La conclusión principal es que **el embarazo per se no es una razón adecuada para diferir el inicio de la triple terapia si ésta tiene indicación por la salud materna**. El médico tratante deberá discutir con la embarazada las ventajas y riesgos potenciales del inicio de la terapia antirretroviral, considerando si el objetivo primario debe ser prevenir la transmisión vertical o instalar tratamiento pleno a la paciente, en cuyo caso podría considerarse el inicio del tratamiento hasta el segundo trimestre de la gestación. De todas formas, una mujer en terapia combinada no debe interrumpir su tratamiento en caso de quedar embarazada. Diversos estudios en curso procuran establecer la eficacia y seguridad de la terapia combinada con 2 o 3 drogas en

el embarazo, como posible nuevo estándar de cuidado para la gestante VIH reactiva.

Otras estrategias para la prevención de la transmisión vertical:

Además de la estrategia principal basada en el uso de antirretrovirales, se han propuesto en forma complementaria las siguientes:

Vitamina A: El déficit de esta vitamina, frecuentemente encontrado en Africa, se encontró estadísticamente asociado a un mayor riesgo de transmisión de VIH. Sin embargo, aún no se conocen datos de estudios randomizados que informen sobre la eficacia y seguridad de la administración de vitamina A a la mujer embarazada.

- **Desinfección del canal del parto: El uso de agentes antisépticos y/o virucidas ha sido propuesto, sin haberse demostrado su eficiencia, excepto en los casos de rotura de membranas de mas de 4 horas de duración.**

Seguimiento postnatal

En niños nacidos de madres seropositivas, las manifestaciones clínicas de infección VIH generalmente se desarrollan alrededor de los seis meses de vida. La mayoría de los infectados presentan síntomas hacia los 18 meses de vida. La identificación precoz de los niños en riesgo y el **diagnóstico de infección VIH se basa en la detección sérica de anticuerpos IGG anti VIH**. Existen diversos métodos de rastreo, siendo el enzoinmunoensayo (Elisa) el de mayor uso en nuestro medio. Todo resultado reactivo debe ser reconfirmado por una técnica alternativa (Western Blot o inmunofluorescencia).

Aun cuando los tests serológicos proveen información de que un niño ha nacido de una madre infectada, ellos no son de valor diagnóstico en neonatos debido a la presencia de anticuerpos IGG maternos transferidos pasivamente a través de la placenta. Diversos estudios virológicos pueden facilitar el diagnóstico temprano de infección VIH en lactantes: **Investigación de antígeno p24, cultivo viral y PCR**. Dos tests positivos usando uno o más de las pruebas referidas, tomando muestras a diferentes tiempos son necesarios para confirmar infección .

En ausencia de un diagnóstico virológico definitivo, el testeo serológico se recomienda con intervalos de no más de tres a seis meses **hasta los 18 meses**, o hasta que dos tests secuenciales sean negativos .

Los niños nacidos de madres seropositivas con tests de anticuerpos VIH negativos después de este tiempo son considerados no infectados (Negativizados). Del 67-75% que negativizan, 50% lo hacen hacia los 10 meses y 70% al año.

Adicionalmente al testeo serológico y a los procedimientos diagnósticos definitivos, la evaluación regular del estado clínico y de la función inmune, puede ayudar a aproximar un diagnóstico de infección precoz.

La interpretación de los datos serológicos y de cultivo en los niños nacidos de madres VIH reactivos requiere ser cuidadosamente reevaluada a la luz de los datos recientemente publicados sobre la negativización de los cultivos virales en un niño que permanece libre de evidencias de infección por VIH a los 5 años de vida, pese a haber presentado cultivos positivos a los 19 y 51 días de vida. El niño, cuya madre presentaba una infección asintomática y altos niveles de CD4, es nacido de parto vaginal, no fue expuesto a la leche materna ni transfundido y presenta desde los 12 meses de edad serología VIH, cultivos y PCR negativos. Este niño presentaba cultivo viral negativo al nacer, lo que permite suponer que el contagio fue intraparto. El caso plantea numerosos interrogantes. Entre ellos la duda sobre la posibilidad de que -al menos en transmisión perinatal- pueda existir una infección transitoria ulteriormente clareada por el organismo. También debe considerarse la hipótesis de infecciones por virus defectivos, infecciones de bajo inóculo o la combinación de uno o más de estos u otros factores aún no identificados.

De no menor importancia resulta la posibilidad de que un número desconocido de niños considerados como no infectados hayan presentado en realidad infecciones transitorias, lo que podría obligar al replanteo de las estrategias de seguimiento en el futuro.

La posibilidad de incidir activamente en la contención de la epidemia de SIDA en mujeres y niños desde la ginecología y la obstetricia plantea un enorme desafío para ambas especialidades y demanda, hoy mas que nunca, el trabajo cooperativo e interdisciplinario y el perfeccionamiento de la relación entre el profesional de salud y sus pacientes.

VII. Bibliografía Sugerida

- 1.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired immunodeficiency. N Engl J Med. 1981; 305: 1425 – 31
- 2.- Barré - Sinoussi F, Cherman JC, Rey F et al: Isolation of a T Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Science 1983, 220: 868 – 871
- 3.- Gallo, Salahoudins S, Popovic M et al: Frequent detection and isolation of cythopathic retrovirus (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984, 224: 500.

- 4.- Osmanov, S: Estado actual del Desarrollo de las Vacunas contra VIH/SIDA. Actualizaciones en SIDA (Buenos Aires) 1993, 1: 38 - 47.
- 5.- CDC: Recommended Infection - Control Practices for Dentistry. MMWR 42: RR-8, 1993.
- 6.- Mann J, Tarantola D: AIDS in the World The Growing Gap. Harvard School of Public Health. Francois -Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights. 1993, Cambridge, Massachusetts.
- 7.- Merson M: La pandemia del HIV\SIDA: Diseminación global y respuesta global. Actualizaciones en sida 1993; 15 – 23
- 8.- Dirección de Epidemiología - Departamento de SIDA y ETS - Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, República Argentina: Perfil Epidemiológico en la Argentina.
- 9.- Astarloa, Bloch, Perez Silva Nieto: Un estudio de seroprevalencia de HIV en mujeres embarazadas de La Matanza, Provincia de Buenos Aires Actualizaciones en Sida, 1997 (5): 17,186-194
- 10.- Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science 1988; 239:617-22
- 11.- Fauci AS, moderator. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1991; 114: 678-93
- 12.- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1993: 327-335
- 13.- Ho D, Neuman A, Perelson A et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373: 123-126
- 14.- Nájera R: Cofactores en la infección por VIH y en el SIDA. Avances en SIDA 1990 - 1992. Editoriales y Revisiones de la Publicación Oficial de la SEISIDA. IDEPSA, Madrid, 1992
- 15.- Goodkin K: Enfoque psiconeuroinmunológico de la infección por HIV - 1 y el SIDA, en Cahn P (Ed). PSIDA - Un enfoque integral. Buenos Aires: Paidós, 1992.
- 16.- The National Working Group on "Practice Guidelines for Obstetric & Gynaecological Care of Women Living with HIV". The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 1994, Ottawa.
- 17.- CDC: 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults MMWR:41 RR - 17, 1992.
- 18.- Carpenter C, Fischl M, Hammer S et al: La Terapia Antirretroviral en el tratamiento de la Infección por HIV en 1997. Recomendaciones Actualizadas de la Sociedad Internacional de sida – Panel de EEUU. Actualizaciones en sida 1997; 5(17):154-171
- 19.-Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del humano y el SIDA: Perfil epidemiológico en la Argentina. Actualizaciones en SIDA 1994, 2 (6): 188-192
- 20.- World Health Communications Inc: Prevention of vertical transmission of HIV. VS 1994: 2-8.
- 21.- Scarlatti G: Paediatric HIV Infection. Lancet 1996; 348: 863-)
- 22.- Peckham C: Chairman's Introduction in: Peckham C., Newell M.L (ed) Measures to decrease the rise of Mother-to-child transmission of HIV infection. London 1993: 5.
- 23.- Newell M.L: European Collaborative Study: Risk factors for vertical transmission - Peckham C, Newell M.L (ed) Measures to decrease the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. London,1993: 6-13.
- 24.- Landesman S, Kalish L, Burns D et al: Obstetrical factors and the transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 From Mother to Child. N Engl J Med 1996; 334:1617-23
- 25.- Blanche S, Mayaux M, Rouzioux C et al. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. N Eng J Med, 1994, 330, 308 – 312
- 26.- Connor E, Sperling Rh, Gelber G, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M et al: Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. N Eng J Med 1994, 331(18): 1173 – 1180
- 27.- Sperling R, Shapiro D, Coombs R et al: Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant. N Engl J Med 1996; 335:1621-9
- 28.- Melvin J, Burchett S, Watts D et al: Effect of Pregnancy and Zidovudine Therapy on Viral Load of Pregnant Women Infected with HIV-1. J AIDS 1997;14(3): 232-6
- 29.- Case Control Study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44:929-33
- 30.- Pardi G: Modes of delivery. Peckham C, Newell M (ed): Measures to decrease the risk of Mother to child transmission of HIV infection. London 1993, 24-26.
- 31.-Rogers M, Jaffe H: Reducing the Risk of Maternal-Infant Transmission of HIV; A Door is Opened. N Engl J Med; 1994, 331: 1222-1223
- 32.-Propuesta Normativa Perinatal en sida y Recomendaciones para la Prevención de la transmisión Vertical realizadas por la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia y el Programa Nacional de sida). Actualizaciones en sida 1997, 5 (17): 215-216)
- 33.- van Vliet A, van Roosmalen: Worldwide Prevention of Vertical Human Immunodeficiency Virus (HIV) Transmission. Obst and Gynecol Survey 1997, 52(5): 301-309
- 34.- Biggar R, Miotti P, Taha T et al: Perinatal intervention trial in Africa: Effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. LANCET 1996; 347:1647-1650

- 35.- Palumbo P: Perinatal HIV infection: Diagnostic Issues CIMDC 1994; 12 (6): 86-89.
- 36.- Gibb D, Spector S: Management of HIV infection in Children. Educational Service by Hoffman - La Roche, Switzerland 1994; 3-32.
- 37.- Pizzo P, Wiltert, C: Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus infected child Pediatric Infect. Dis. J 1993; 12: 513-22.
- 38.- Bryson Y, Pang S, Wei L, et al.: Clearance of HIV Infection in a Perinatally Infected Infant. N Engl J Med 1995;332:833

CAPITULO 39

ROL DEL GINECOLOGO EN EL MANEJO DE LAS PACIENTES VIH/SIDA

Miguel Tilli

I. Introducción

Aunque los primeros casos de SIDA se registraron en varones homosexuales, la transmisión más frecuente es la heterosexual y se estima que actualmente la relación entre varones y mujeres infectadas por VIH, es similar.

Debemos tener en cuenta ciertos hechos particulares de esta infección en la mujer:

- La **eficiencia de transmisión del virus es mayor** de varón a mujer, que al revés. De allí que la proporción de mujeres infectadas es cada vez mayor.
- La posibilidad de **transmisión perinatal del virus es cercana al 30%** (intraútero, periparto o por la lactancia)
- La posibilidad de **progresión de infección asintomática a SIDA enfermedad**, es mayor si la mujer embaraza. Esta hipótesis fue rechazada por Bessinger y col. en una publicación reciente, en la que demuestra que el embarazo no está asociado a una progresión de la enfermedad.
- Son frecuentes la **asociación de otras ETS o sus complicaciones** (HPV, Herpes virus, Trichomoniasis, Sífilis, Enfermedad inflamatoria pélvica, etc), en mujeres VIH positivas.
- La asociación de la infección VIH con HPV, puede resultar en la **aparición de lesiones preneoplásicas y neoplásicas del tracto genital femenino**, de curso clínico y pronóstico diferente a las mujeres VIH negativas.

Si bien es tarea del infectólogo el manejo de la paciente VIH/SIDA y sus enfermedades asociadas, el ginecólogo como el obstetra juegan un rol importante e irremplazable en la atención de estas pacientes, que deberá consolidarse en forma interdisciplinaria.

El tocoginecólogo deberá enfocar la consulta en los 3 siguientes aspectos:

***Pesquisa de otras ETS**

***Pesquisa de lesiones preneoplásicas y neoplásicas del tracto génito-mamario**

***Anticoncepción**

II. Pesquisa de otras ETS

Como es sabido la presencia de una ETS deberá hacer sospechar la presencia de otras concomitantes. Es necesario conocer en primer lugar la prevalencia de las distintas ETS, a fin de racionalizar los recursos económicos.

También deberemos tener en cuenta los problemas en el diagnóstico y el tratamiento de las ETS en la mujer. Rescatamos los factores más importantes que dificultan el diagnóstico y el tratamiento de las ETS en la mujer:

- La clínica es poco demostrativa y específica.**
- Infecciones de etiología mixta**
- Las infecciones asintomáticas o con escasa sintomatología frecuentes**
- El diagnóstico exacto es mas difícil en la mujer que en el varón**
- Consecuencias más graves para la mujer y sus hijos, que para los varones.**

Otro punto a tener en cuenta es la relación entre la infección por VIH y las distintas ETS, en el cuadro siguiente se resume lo antedicho:

* Efectos de las ETS en la transmisión sexual del VIH:

ETS que facilitan la transmisión del VIH: Chancro blando, Sífilis y Herpes genital (en general todas aquellas que ocasionan úlceras genitales genuinas o secundarias o cualquier solución de continuidad cutáneo mucosa).

ETS que posiblemente facilitan la transmisión del VIH: *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*

*Historia natural y respuesta al tratamiento de algunas ETS en los pacientes infectados por el VIH

Sífilis. Se puede producir afectación neurológica a pesar de instaurar un tratamiento estándar adecuado de sífilis primaria

Herpes simple. Las úlceras se caracterizan por su cronicidad, recurrencias frecuentes y de mayor gravedad

Papillomavirus. Las verrugas genitales son más prevalentes, graves y recurrentes. Son más frecuentes las neoplasias intraepiteliales cervicales y anales

Chancroide. Las úlceras responden mal a la terapéutica antimicrobiana habitual

Nuestra propuesta es la siguiente:

a) Estudios básicos: Se realizará en todas las mujeres VIH/SIDA, independiente de la sintomatología ginecológica

- VDRL
- HBsAg
- Hemograma
- ESD
- Cultivo de flujo vaginal:

En **fondo de saco vaginal** investigar: *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp**., Complejo GAMM *(*Gardnerella vaginalis*, anaerobios, *Mobiluncus spp.* y *Mycoplasma spp.*)

En **endocervix:** *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*)

* Cabe destacar que estas patologías son consideradas actualmente como infecciones endógenas y no verdaderas ETS.

B) Estudios específicos: Sólo se realizarán en casos de presentar algún síndrome relacionado a una ETS:

Campo oscuro, detección de partículas virales por cultivo, detección de Ags. específicos, serología específica, etc.

Además de lograr una correcta pesquisa de las ETS más prevalentes, el ginecólogo deberá instruir y concientizar a la paciente y/o su pareja en relación al beneficio del uso del preservativo, aún cuando los dos miembros de la pareja estuvieran infectados.

III. Pesquisa de lesiones preneoplásicas y neoplásicas del tracto genital

Desde el comienzo de la epidemia de SIDA en la década del '80, varios tumores malignos parecieron asociarse a este síndrome, como ser: sarcoma de Kaposi, linfomas no Hodgkin, tumores del sistema nervioso central y el carcinoma invasor de cérvix uterino. **El CDC incluyó a partir de 1993, el carcinoma invasor de cuello uterino como un marcador de SIDA enfermedad.**

A pesar de que el cáncer de cuello representa sólo el 1% de las causas de muertes en mujeres con SIDA, con el advenimiento de las nuevas drogas antirretrovirales y su uso asociado, ha permitido incrementar la supervivencia y mejorar el pronóstico de estas pacientes, motivo por el cual debemos aumentar nuestros esfuerzos para la pesquisa de carcinomas del tracto genital inferior (TGI) femenino.

El virus del Papiloma humano (HPV) ha sido fuertemente asociado con el desarrollo de lesiones neoplásicas escamosas anogenitales en sujetos VIH negativos; son frecuentes los condilomas acuminados que es la expresión clínica de esta infección, pero más frecuentemente son las **lesiones subclínicas**, evidenciables sólo por métodos complementarios de diagnóstico (citología oncológica, colposcopia, etc.) Estas últimas lesiones pueden estar en la mujer asociadas a neoplasias intraepiteliales, actualmente clasificadas como de bajo y alto grado (SIL de bajo y alto grado), según su potencial evolutivo.

La coexistencia de infección VIH y HPV, puede condicionar en la mujer la aparición de lesiones con ciertas características, ya que la inmunidad celular juega un rol importante en la prevención de la aparición de estas lesiones. Ellas son:

a) Aparición de **lesiones multicéntricas**; que para una correcta evaluación se requiere la visualización completa del área anogenital

b) **Peor pronóstico y mayores índice de recurrencias**, luego del tratamiento de las lesiones, lo que implica realizar un estricto seguimiento.

c) El incremento en el riesgo de desarrollo de lesiones intraepiteliales en mujeres VIH está **relacionado al grado de inmunosupresión** (a menor recuento de CD4, mayor frecuencia y severidad de la lesiones intraepiteliales)

d) Otros tumores del TGI , tales como lesiones intraepiteliales y carcinomas invasores de vulva, vagina, periné y ano, son más prevalentes en mujeres VIH positivas.

Si bien no se ha demostrado que la infección por VIH incremente el riesgo de cáncer mamario, la aparición del mismo en mujeres VIH positivas, puede modificar desfavorablemente el curso de la enfermedad, debido a la inmunosupresión.

Nuestra propuesta es la siguiente:

a) Estudios básicos: Se realizará en todas las mujeres VIH/SIDA, independiente de la sintomatología ginecológica

- ***Citología oncológica** (Papanicolau), cada 6 meses exocervical y endocervical.
- ***Colposcopia**, cada 6 meses (incluyendo estudio sistemático y exhaustivo de cuello, vagina, vulva, periné y zona perianal)
- ***Tacto vaginal**, cada 6 meses
- ***Examen de mamas**, una vez por año
- ***Mamografía:** siguiendo normas internacionales, de acuerdo a edad y antecedentes.

B) Estudios específicos: Sólo se realizarán en casos de hallazgos anormales en los estudios anteriores: anoscopia, biopsias dirigidas, detección de DNA HPV por PCR o captura híbrida, ecografía, estudios de estadificación, etc.

IV. Anticoncepción

El manejo de la paciente VIH-SIDA en relación a la anticoncepción, constituye un verdadero problema médico asistencial para el ginecólogo. Esto se debe en gran parte a la poca responsabilidad con que enfocan este tema las parejas infectadas, a los bajos recursos socioeconómicos de que disponen, a la falta de instrucción sobre el tema en la población general y **a veces al asesoramiento superficial por parte de los profesionales del área de la salud.**

Con la aparición de las nuevas drogas y su uso asociado ha permitido enfocar la infección como una enfermedad crónica y controlable en muchos pacientes. Quizás en un futuro no muy lejano estas mujeres con infección VIH podrán planificar un embarazo deseado sin restricciones médicas, pero hasta la fecha **la recomendación de la anticoncepción sigue más vigente que nunca.**

El poder realizar un control de la natalidad en las mujeres seropositivas, favorecerá la reducción de la transmisión del virus (por la vía vertical), y por lo tanto el control de la epidemia.

Debemos tener en cuenta si sólo uno o ambos miembros de la pareja está infectado.

El enfoque del tema puede variar ya que además de evitar el embarazo, tendremos que prevenir la transmisión del virus. Aún en el caso de que ambos fueran seropositivos, también se debe tener en cuenta **las reinoculación que durante el coito puede llegar a producirse modificando el curso de la enfermedad hacia la progresión rápida.**

Se deberá considerar desde el punto de vista práctico 3 grupos de parejas:

- A. La mujer seronegativa con pareja seropositiva**
- B. La mujer seropositiva con pareja seronegativa**
- C. Ambos miembros de la pareja seropositivos**

***Relación entre métodos anticonceptivos y transmisión del VIH:**

Hasta la fecha, **a excepción del uso del preservativo masculino**, los demás métodos contraceptivos no naturales (DIU, hormonales, espermicidas y preservativo femenino) mostraron resultados contradictorios en disminuir o incrementar el riesgo de transmisión del VIH.

Es importante destacar que en estudios de cohorte sobre mujeres VIH positivas que utilizaban métodos contraceptivos de alta eficacia (ligadura tubaria y anticonceptivos hormonales), son las que menos utilizaban preservativo luego de un asesoramiento médico preventivo.

A continuación se detallan los posibles efectos de cada uno de ellos en la transmisión del virus.

a. Anticonceptivos hormonales orales:

Como los anticonceptivos orales pueden asociarse a ectopías, se ha postulado que podrían incrementar el riesgo de transmisión del virus debido a que **las áreas de epitelio cilíndrico son más vulnerables al trauma**, que el epitelio escamoso “normal”.

Hasta la fecha sólo se ha demostrado un incremento en la susceptibilidad a la infección por *Chlamydia trachomatis* en relación a las ectopías.

Por el contrario hay autores que postulan que **el riesgo de transmisión podría disminuir debido al menor sangrado menstrual** inducido por los anticonceptivos orales. Se sabe en la actualidad que el 90% de las mujeres con trompas normales, presentan menstruaciones retrógradas y que la sangre menstrual contiene linfocitos y macrófagos que son células blanco del virus VIH. De esta manera como estos preparados inducen ciclos regulares y con escasos sangrado menstrual, podrían disminuir el riesgo de transmisión.

Los anticonceptivos que contienen estrógenos y progesterona tienden a disminuir el sangrado irregular y podrían tener un efecto protector, mientras que los agentes que contienen sólo progestágenos suelen inducir sangrado irregular, favoreciendo de esta manera la transmisión. Estos últimos suelen producir un adelgazamiento del moco cervical y un efecto similar ocurre sobre la mucosa vaginal.

b. Anticonceptivos hormonales inyectables:

Suelen asociarse a irregularidades menstruales, con un efecto teórico favorecedor sobre la transmisión del VIH.

c. Dispositivo intrauterino (DIU):

Aún en ausencia de infección el DIU puede provocar respuesta inflamatoria con infiltración leucocitaria y ulceraciones del epitelio de la mucosa uterina. Se ha sugerido que el DIU podría incrementar el riesgo de transmisión. Se postulan los siguientes mecanismos: la movilización de macrófagos hacia la superficie endometrial y el incremento del sangrado menstrual.

d. Espermicidas:

Los espermicidas (principalmente el nonoxynol-9), **han demostrado inactivar el virus VIH “in vitro”**, ya que poseen un efecto surfactante no iónico que puede alterar las membranas celulares como así también la cápside viral.

Aunque se ha demostrado que su utilización puede disminuir el riesgo de infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y *T. vaginalis*; **los estudios “in vivo” para la transmisión del VIH son aún contradictorios**. Esto es debido a que algunos investigadores han observado la aparición de úlceras genitales asociadas a su utilización. Este efecto sería dosis dependiente.

e. Preservativos femeninos:

Las desventajas más importantes de este método son la incomodidad para la colocación, el alto costo de los mismos y la posibilidad frecuente de una mala utilización.

No existen aún evidencias clínicas sobre su eficacia en la prevención de la infección por VIH.

Podemos concluir que hasta la fecha, con excepción del uso coherente del preservativo masculino, los demás métodos contraceptivos no naturales, mostraron resultados contradictorios en incrementar o disminuir el riesgo de transmisión del VIH.

Nuestra propuesta es la siguiente:

La indicación debe ser individualizada de acuerdo a la pareja (con asesoramiento de los psicólogos del equipo). En todos los casos **el preservativo masculino tiene que ser la elección**, aún si los dos miembros están infectados.

A. La mujer seronegativa con pareja seropositiva:

Se podría evaluar el uso de anticonceptivos hormonales (si no existieran contraindicaciones), DIU o espermicidas siempre en asociación con preservativo y de acuerdo a la historia de la paciente y preferencias de la pareja.

B. La mujer seropositiva con pareja seronegativa:

En estos casos además del preservativo, debemos considerar la posibilidad de utilizar anticonceptivos hormonales, espermicidas y aún en casos especiales (edad, paridad cumplida, enfermedades asociadas, etc.) proponer la ligadura tubaria o vasectomía, luego de un análisis profundo por un comité de ética médica.

C. Ambos miembros de la pareja seropositivos:

Insistir en estos casos sobre el beneficio para ambos que significa el uso del condón, evaluar también la asociación, para incrementar la eficacia anticonceptiva, de espermicidas y aún anticonceptivos hormonales. Por último al igual que el grupo anterior considerar la anticoncepción quirúrgica como una alternativa posible.

V. Bibliografía Sugerida

- 1-Maiman M y col. Cervical Cancer as an AIDS-Defining illness. *Obstet Gynecol.* 1997;89:76-80
- 2- Cahn Pedro y Coll Patricia. Sida Perinatal. En *Clínicas Perinatológicas Argentinas*. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1995; vol.1: 75-123
- 3- Vainer O, Audisio T y Gawuyn G. *Tracto Genital Inferior Manual de Procedimientos diagnósticos y terapéuticos*. 1996. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina
- 4- Daly CC, Helling-Giese GE, Mati JK, Hunter DJ. Contraceptive methods and the transmission of HIV: implications for family planning. *Genitourin Med.* 1994; 70:110-117
- 5-Elias CJ and Coggins C. Female- controlled methods to prevent sexual transmission of HIV. *AIDS.* 1996; 10(suppl 3):S43-51
- 6-De Vincenzi I, Jadand C, Couturier E y col. Pregnancy and contraception in french cohort of HIV- infected women. *AIDS.* 1997; 11:333-338
- 7-Diaz T, Schable B, Chu SY y col. Relationship between use of condoms and other forms of contraception among human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1995; 86:277-82
- 6-Johstone F, Mac Callum L, Riddell R. Contraceptive use in HIV infected women. *Br J Fam Plann* 1990; 16: 106-108
- 8-Murphy D, Lynch M, Desmond N y col. Contraceptive practices in HIV seropositive females in Ireland. *Int J STD AIDS.* 1993; 4: 107-109
- 9- Wasserheit JN. Epidemiological synergy: interrelationships between HIV infections and other STDs. *Sex Transm Dis* 1992; 19:61-77
- 10-Bessinger R, Clark R, Kissinger P, Rice J y col. Pregnancy is not associated with the progression of HIV disease in women attending an HIV outpatient program. *Am J Epidem* 1998; 147(5): 434-440



GAINSBOROUGH, Margaret y Mary

APENDICE

CAPITULO 40

I. Infección urinaria

A-Estudio microbiológico de IU en pacientes que controlan esfínteres

1. Preparación previa:

- Suspensión de medicamentos en la medida de lo posible.
- Si recibe antimicrobianos conviene suprimirlos completamente, por lo menos 24 horas antes del estudio
- Retención de orina (la máxima posible)

2. Recolección de una muestra de orina para el estudio de IU:

*Micción espontánea

- a. Lavado exhaustivo de los genitales externos con agua y jabón nuevo, de adelante hacia atrás.
- b. Colocación de un tapón vaginal
- c. Orinar primera parte y descartar
- d. Recoger la porción media de la micción en un frasco estéril, sin contar los bordes con la mucosa vulvar.

*Otros métodos de recolección

a-Sonda: es un método que implica ciertos riesgos pues es factible la introducción de bacterias en el momento de la colocación. El riesgo de bacteriuria se estima entre el 1 y 5 % de los pacientes en general y hasta del 20% en mujeres hospitalizadas. El riesgo es mayor en pacientes diabéticos, ancianos o con alguna alteración inmunológica. **Esta técnica debe ser cuidadosa, aséptica y efectuada por personal capacitado.** Una vez introducida la sonda, la muestra se toma por goteo. Suele ser útil en pacientes obesas o con sangrado vaginal o en aquellos pacientes en los que no es posible recoger adecuadamente el chorro medio de la orina por micción espontánea.

b- Cateter suprapúbico: la muestra se toma por goteo o por aspiración del extremo distal.

3. Conservación de la muestra:

Si la orina para estudio de IU no va a ser procesada inmediatamente, conservar refrigerada 4-8°C, hasta su remisión.

4. Remisión:

Enviar al laboratorio convenientemente refrigerada (rodear el frasco con hielo).

5. Procesamiento (laboratorio):

Estudio de:

Respuesta inmediata	<ul style="list-style-type: none">• pH• Proteínas• Densidad• Sedimento en fresco (400x) y Gram
Respuesta diferida	<ul style="list-style-type: none">• Cultivo• Conteo de colonias• Identificación bacteriana• Antibiograma
Opcionales: título de anticuerpos anti "O", hemólisis de la cepa aislada, estudio de la hemaglutinación MS o MR, determinación de serovares, etc.	

6- Estudios de localización de IU

Los métodos para el estudio de la localización pueden ser directos e indirectos.

a- Métodos directos: se basan en procedimientos invasivos ellos son:

- **Biopsia renal percutánea:** la punción a ciegas para obtener una muestra de tejido renal puede dar resultados falsos negativos debido a que la pielonefritis suele ser una patología focal.
- **Biopsia renal a cielo abierto:** esta técnica es mas exacta que la anterior pero es muy poco utilizada y solamente se puede efectuar en casos especiales
- **Técnica de Stamey:** es altamente sensible y específica y se considera la técnica basal para el estudio de localización
- **Técnica de Fairley:** esta técnica es muy poco factible de efectuarse en niños pero si en los adultos (sin vejiga neurogénica), comparada con la técnica de Stamey tiene un 90% de sensibilidad
- Estos métodos directos han sido suplantados por otras técnicas que implica métodos enzimáticos e inmunológicos.

b- Métodos indirectos:

- **Detección de bacterias rodeadas de anticuerpos:** la mayor limitación de esta prueba es la carencia de estandarización para determinar que porcentaje de bacterias fluorescentes se requieren para dar el resultado como positivo. Los falsos negativos oscilan alrededor del 15%, debido principalmente cuando se efectua en los primeros estadios de la infección, la incapacidad de los anticuerpos de adherirse a las cepas mucosas y en pediatría a la inconsistente formación de anticuerpos en casos de pielonefritis. Hay también resultados falsos positivos que se observan en infecciones debida a cocos gram positivos, proteinuria, infecciones bajas con lesiones de la pared vesical, etc. la confusión más importante se puede dar en el sexo masculino en casos de localización prostática, pues se obtienen resultados positivos de la misma manera que en las infecciones urinarias altas.
- **Detección de anticuerpos cíclicos anti O:** cuando las bacterias gram negativas se localizan en el parénquima renal y el tejido protático inducen la formación de anticuerpos contra el antígeno O de la pared celular. Estos pueden detectarse en el suero con técnicas relativamente simples

-Se realiza de la misma manera que la prueba de Huddleson: diluciones seriadas del suero. ajustando o no volumen. Luego se coloca una gota del AG preparado con la bacteria recuperada de la orina sobre cada dilución (esta técnica es válida sólo para bacilos gram negativos).

La observación se realiza dentro de los 5 minutos bajo agitación y a temperatura ambiente.

Interpretación de los resultados: Se considera como **significativo de IU alta**

un título de $> 1/500$ para *E.coli*, $1/250$ para otras enterobacterias y para otras bacterias gram negativas que no tienen relevancia en el contenido intestinal o zona perineal, títulos de $> 1/100$ se corresponden con IU altas.

Investigación de los anticuerpos ligados a bacterias

Fundamento: las bacterias que se localizan en el parénquima renal originan anticuerpos que se pegan a su superficie y de esta manera son eliminadas. Se las investiga con anticuerpos anti-gamma globulina humana marcados con isotiocianato de fluoresceína que al reaccionar con los anticuerpos del paciente pegados a la bacteria, dan como resultado una bacteria fluorescente en el sedimento de la orina .

Interpretación: no existen valores estándar para dar como positivo un resultado, aunque se admite sin duda los hallazgos de mas una bacteria por campo de mayor aumento

- **Técnicas enzimáticas:** estos métodos que despertaron grandes expectativas pasaron paulatinamente al desuso debido a los numerosos resultados tantos falsos positivos como negativos. Las enzimas que se han estudiado dentro de las mas comunes son la beta-glucuronidasa, láctico dehidrogenasa y sus isoenzimas, etc. Sin embargo ninguna de ellas demostró fehacientemente su utilidad como método de localización alta de la infección, pues los resultados positivos también se obtenían en otras patologías no infecciosas del parénquima renal
- **Proteína C reactiva:** la invasión del árbol urinario por parte de los microorganismos produce la liberación de citoquinas que inducen la presencia de los denominados rectantes de la infección aguda como la PCR. Algunos investigadores han propuesto la determinación de la PCR como un método para distinguir la IU baja de la IU alta. Un valor superior 25-50 mg/l es sugestivo de una IU alta. Sin embargo, la frecuencia de resultados **falsos negativos**, especialmente en niños con pielonefritis asintomática y los **falsos positivos** en cistitis no complicadas, transforma a esta técnica en un

parámetro insuficiente para ser usado como **único método para diferenciar ambas localizaciones**. Puede ser muy útil en los casos positivos tratados eficientemente pues se observa un rápido descenso de la misma.

- **Técnicas isotópicas:** a los métodos directos e indirectos (inmunológicos y enzimáticos) se suman otros que se basan en el uso de sustancias radioactivas y se detectan mediante estudios por imágenes que no se incluyen en este tratado.

B-Estudio de IU en situaciones especiales

Estudio de la infección urinaria en pacientes que tienen sonda:

La muestra debe ser tomada preferentemente por punción suprapúbica. De no ser posible, la técnica recomendada por tener el menor índice de falsos positivos (hasta un 10%), es la **punción de la sonda**. Se procede de la siguiente manera:

- Desinfección de la superficie de la zona de punción, aproximadamente a unos 10 cm del meato, con povidona-yodo o clorhexidina. Se deja secar y luego se pasa solución fisiológica estéril.
- Punción –aspiración de la orina
- Remisión de la muestra en condiciones similares a la remisión de una muestra espontánea (en un recipiente con hielo alrededor del frasco con la orina, si no va a ser procesada de inmediato)

NO SE REQUIERE PINZAMIENTO DE LA SONDA PARA EFECTUAR EL ESTUDIO

Cuando la sonda se retira por algún motivo (permanencia, infección, etc) y se coloca una nueva, es conveniente efectuar el estudio **inmediatamente** de colocada. En este **único caso**, la muestra puede obtenerse por el drenaje de la sonda cuidando que la misma no toque los bordes del recipiente. Luego se procede de manera similar a los casos descritos.

En los pacientes asintomáticos, la muestra se toma una semana después de retirada la misma. En los sintomáticos, por sonda recién colocada o de acuerdo a la metodología descrita. Nunca debe remitirse la punta de la sonda intravesical para el estudio de la IU.

c- Estudio de la IU en pediatría:

En los niños que no controlan los esfínteres, la orina debe ser recolectada **al acecho**, previa higiene exhaustiva de los genitales externos.

Es conveniente que después de efectuada la higiene, se administre alguna clase de líquido para facilitar la diuresis

- El lavado se efectuará con la niña en posición casi “ginecológica”, de adelante hacia atrás. Luego se la pone en posición inclinada, casi sentada mientras se mantienen los miembros inferiores en abducción, de tal manera que el chorro miccional no se deslice por la cara interna de los muslos.
- Se prepara el recipiente estéril (con la tapa semicerrada) para poder ser abierto sin mayores dificultades en el momento que la niña comienza a orinar. Así se descarta el **primer chorro** y se junta entonces la segunda porción de la muestra
- La conservación y remisión son similares a los casos anteriores

Punción suprapúbica en pacientes pediátricos

Está indicada en:

- Neonatos
- Lactantes graves
- Dudas diagnósticas
- Candiduria

La precaución que se debe tomar siempre que se considere esta técnica, es el lleno vesical, detectable por percusión abdominal infraumbilical. De esta manera los riesgos de fracaso son mínimos, como así también cualquier complicación derivada de la punción de una vejiga con escasa cantidad de orina.

Es conveniente que la conservación y remisión de esta muestra se haga convenientemente refrigerada, aún en la misma jeringa con la aguja protegida, pero este paso **no es absolutamente necesario como en los casos anteriormente descritos**

Interpretación de los resultados:

Puntos de corte para la interpretación de los recuentos de colonias (ufc/ml) en orinas obtenidas mediante diferentes procedimientos

- $>10^2$ PUNCIÓN SUPRAPUBICA
- $>10^2$ SONDA VESICAL
- $>10^4$ MICCIÓN ESPONTANEA
- En casos de candiduria se sugiere como punto de corte $10^3 - 10^4$ UFC/mL aunque no existe para las IU producidas por estos microorganismos el mismo consenso que para las IU bacterianas

El término **bacteriuria significativa** implica:

- * 10^2 a $\geq 10^4$ UFC/ml + síntomas urinarios y piuria

El término **bacteriuria asintomática** implica:

- Dos cultivos positivos con $\geq 10^5$ UFC/ml del mismo microorganismo, sin fiebre, urgencia, frecuencia-disuria o tensión suprapúbica e indican con un 95% de probabilidad que se trate de una verdadera bacteriuria asintomática, mientras que un cultivo con estas características sólo la indica con un 80% de probabilidad

Pruebas rápidas para investigar IU

Las pruebas destinadas al estudio o detección de la IU en poblaciones determinadas (niños, embarazadas, pacientes quirúrgicos, etc.) para establecer la prevalencia de la misma y encarar conductas pertinentes (prevención y tratamiento) han sido utilizadas largamente. Los primeros en aparecer o en utilizarse se caracterizaron por ser rápidos, relativamente poco costosos y de fácil realización aunque no siempre eficientemente sensibles (nitritos, hipoglucosuria, etc). Luego se incorporaron otras técnicas que si bien son rápidas, no todas ellas cumplen los requisitos “costo-beneficio”, teniendo en cuenta su sensibilidad (S), especificidad (E), accesibilidad y costos. Lamentablemente, casi todas estas técnicas fueron distorsionadas al ser usadas y preconizadas como métodos exclusivos de diagnóstico de la IU.

En general se basan en el hallazgo de elementos que señalen la **presencia de microorganismos** (observación en fresco, por coloraciones o en microcultivos), actividad metabólica de los mismos (nitritos, hipoglucosuria, reducción del trifetil tetrazolio –TTC), o la **respuesta del huésped** frente a la actividad microbiana (producción de enzimas, leucocitos) en el sedimento de la orina o aún en muestras sin sedimentar.

1-Estudio del sedimento: es la técnica mas relevante. La presencia de bacterias, leucocitos y otros elementos indican claramente la bacteriuria y la respuesta del huésped. Esta observación se puede efectuar también en **una gota de orina sin sedimentar** aunque los parámetros para la interpretación son diferentes.

a) Sedimento: 15 minutos, 2500 rpm. La observación (400x) de más de dos **bacterias** en general se correlaciona con recuentos de $>10^4$ UFC/ml. Para considerar respuesta inflamatoria (sedimento infeccioso) los leucocitos deben ser >5 (400x). Las técnicas comparativas con el cultivo de orina demuestran en algunos trabajos mediante la realización de la coloración de Gram del sedimento, que el mejor punto de corte es >8 leucocitos por campo de mayor aumento (cma) y >2 bacterias por cámara, es decir que correspondería a mas de 10 leucocitos y mas de 3 bacterias cuando se observa el sedimento con 400x. Debemos aclarar que no siempre son exactas estas correlaciones y que lo mas importante es un correcta observación microscópica y no delegar fácilmente la misma a personal no entrenado. En nuestra experiencia, **bastan >5 leucocitos y >2 bacterias en el sedimento (400x) y en la orina sin sedimentar, >3 leucocitos y >1 bacteria por cma (1000x).**

2-Prueba de los nitritos: Fundamento. Las enterobacterias (microorganismos netamente prevalentes en la IU) reducen los nitratos a nitritos. Se utilizan tiras reactivas y la positividad indica la presencia de $>10^5$ UFC/ml. El inconveniente de esta prueba es que no detecta los recuentos bajos y la presencia de bacterias que no reducen los nitratos aun cuando esten en número elevado. La sensibilidad es significativamente menor que la de otras pruebas (sedimento, leucocito esterasa, etc) : $p < 0.005$. El valor predictivo negativo (VPN) también es menor que el de la bacteriuria microscópica (74% vs 85%): $p = 0.005$.

3-Leucocito -esterasa: Se usa en general en sistemas diagnósticos asociado a la prueba de nitritos. La lectura se efectúa con fotómetro. La sensibilidad y el VPN comparado con un recuento $\geq 10^5$ UFC/ml es del 94 y 95.1% respectivamente. En estos casos se observa bacteriuria y leucocituria en el sedimento. En los pacientes ambulatorios algunos investigadores dan un valor de casi el 100% para estos parámetros. **La sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de la piuria y bacteriuria y la leucocito-esterasa positiva son comparables.**

Esto no hace más que apoyar el valor del sedimento observado cuidadosamente, de una muestra de orina obtenida en forma correcta

II. Infecciones cervicovaginales:

1. Preparación previa:

- Suspensión de AM por lo menos 48 hs. previas al estudio (algunos requieren más tiempo, ej. azitromicina)
- Suspensión de tratamiento locales (óvulos, cremas, jaleas, etc.) por lo menos 7 días previos al estudio.
- Abstinencia sexual 48 hs. Previas

2. Recolección de la muestra: En mujeres con actividad sexual

a. Fondo de saco vaginal: 1. Posición ginecológica. 2. colocación de espéculo (sin lubricantes). * 3. Toma de muestra con 2 hisopos, uno para exámenes microscópicos (en fresco y por coloraciones) y el otro para cultivos. 3. El primer hisopo se coloca en un tubo con 0.5 ml. de sol. fisiológica o una solución tamponada; el segundo en un medio de transporte adecuado.

* Antes de realizar las tomas para los estudios microbiológicos, es de suma utilidad, determinar el pH y efectuar el test de aminas con OHK al 10%, toma una muestra con espátula o hisopo que luego deben descartarse.

b. Endocervix: luego de la toma de fondo de saco vaginal: 1. realizar limpieza de exocervix con torunda de algodón, 2. Toma de muestra con 2 hisopos, uno para exámenes microscópicos (en fresco y por coloraciones) y el otro para cultivos. 3 El primer hisopo se suspende inicialmente en el medio de transporte para *Mycoplasma* spp. e inmediatamente se coloca en un tubo con 0.5 ml. de sol. fisiológica o una solución tamponada ; el segundo en un medio de transporte adecuado. 4. Estudio de *Chlamydia trachomatis*, siempre se debe efectuar luego de los estudios descriptos, con los hisopos especiales generalmente incluidos en los equipos de detección de antígenos. (Enzimo inmunoensayo: EIA). Se puede utilizar también los cepillos utilizados para los estudios citológicos. El procesamiento posterior depende de la técnica diagnóstica que se utilice:

Ac. monoclonales: efectuar los extendidos en portaobjetos adecuados, dejar secar al aire, envolver en papel de aluminio, luego remitir al laboratorio.

EIA: colocar de inmediato el hisopo en el recipiente que indica el equipo.

Cultivo: el hisopo debe ser colocado inmediatamente en el medio de transporte 2SP. Enviar de inmediato al laboratorio.

Otros localizaciones para estudiar en caso de sospecha de *C. trachomatis*: uretra, ano.

uretra: con hisopo fino especial y eventualmente el primer chorro de orina (nunca más de 10cc de orina)

Ano: limpieza y expresión de criptas anales.

En ambos casos la sistemática es similar a la descripta para endocervix.

3. Conservación de la muestra: Es conveniente la remisión de la muestra dentro de las 6 hs. de obtenida. No refrigerar las muestra, salvo la muestra para *C. trachomatis* que puede permanecer a 4° C durante 24 hs. o a -20° C durante una semana con escasa o nula pérdida de sensibilidad.

4. Procesamiento (laboratorio):

Respuesta inmediata:	<ul style="list-style-type: none">• pH y test de aminas• examen en fresco y coloraciones (rta. inflamatoria, características microbianas)• detección de antígenos de <i>C. trachomatis</i>
Respuesta mediata:	<ul style="list-style-type: none">• Cultivos• Antibiograma según germen aislado• Producción de β-lactamasa (<i>N. gonorrhoeae</i>)

5. Interpretación de resultados:

Elementos a tener en cuenta:

*pH normal o alterado, *test de aminas, *respuesta inflamatoria presente o ausente, *característica del/los microorganismos recuperados: si forman o no parte de la flora habitual. *correlación con el resto de los parámetros, incluyendo la clínica.

- **En fondo de saco vaginal se investiga:** *Candida* spp., *Trichomonas vaginalis*, Vaginosis bacteriana, *Streptococcus agalactiae*, otros.
- **En endocervix:** *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma* spp., *C. trachomatis*.
- **Endometrio:** Toma de muestra con "endobrush" o hisopo protegido. Se puede efectuar un lavado de la cavidad y colocar este material en medio de transporte para anaerobios.

Entidades clínicas tocoginecológicas que habitualmente requieren cultivos cervicovaginales y/o endometriales:

- Enfermedad Inflamatoria pélvica
- R.P.M.
- Aborto infectado o infección puruperal
- Esterilidad o abortos recurrentes

Hay situaciones que requieren muestras clínicas de otras localizaciones: sangre, líquido peritoneal, trompas, etc.

6. Estudio de *Chlamydia trachomatis*

a. Toma de muestras

Como *C. trachomatis* es un parásito intracelular obligado, es necesario que la muestra clínica sea obtenida cuidadosamente y que tenga suficiente cantidad de células.

b. Tipo de muestras

Se suelen obtener por raspado con hisopo a partir de la uretra masculina o femenina y endocervix. Los hisopos deben ser de "dacrón" y rayón y debe evitarse la madera por su posible efecto tóxico. Existen también los llamados cepillos citológicos que arrastran un buen número de células, lo que aumenta la sensibilidad. En los casos femeninos es imprescindible remover el material mucopurulento del endocervix, antes de tomar la muestra, con lo que disminuye la contaminación y por lo tanto la citotoxicidad en los cultivos celulares y se logran preparados más adecuados para los estudios por inmunofluorescencia. En cuanto al número de muestras necesarias para obtener mayor sensibilidad hay discrepancias, ya que Embil y colaboradores demuestran que el aislamiento de *C. trachomatis* en cultivos celulares se incrementa cuando se procesan muestras cervicales múltiples, mientras que Munday y colaboradores (sostienen que no es necesario multiplicar el número de las mismas.

c. Transporte

Si la muestra está destinada a estudio antigénico con técnicas de inmunofluorescencia, se efectúa, después de la extracción, un extendido en portaobjetos adecuados, especiales para este tipo de técnicas. Una vez seco el preparado se puede o no fijar el mismo y remitirse con las precauciones necesarias para que no se deteriore la película del material. Cuando se van a efectuar estudios por cultivo o con métodos enzimáticos, como el enzimo-inmunoensayo, se debe remitir en un medio de transporte especial. El más comúnmente usado es el 2-sucrosafosfato y sucrosa-glutamato. El agregado de una proteína como suero fetal bovino puede preservar la viabilidad de *C. trachomatis* si la muestra va a ser conservada a -70°C antes de su cultivo, como también favorece la eliminación de los anticuerpos que puedan estar presentes. También se utiliza como aditivo en el medio de transporte una combinación de antimicrobianos: vancomicina (100 ug/ml) y gentamicina (10 ug/ml) como inhibidores de bacterias gram positivas y negativas respectivamente. Como agente antifúngico se utiliza nistatina (25 a 50 u/ml) o anfotericina B (2,5-4 ug/ml).

Las muestras clínicas potencialmente tóxicas para los cultivos celulares deben ser diluidas 1:10 a 1:100

antes de la inoculación o bien emplearse otra técnica, no cultural, para su investigación.

d.Cultivo

Inicialmente, los cultivos del biovar LGV de *C. trachomatis* y *C. psittaci* se efectuaban en huevos embrionados y en animales de experimentación.

Gordon y Quan (utilizaron células de mamíferos irradiadas para el cultivo de *C. trachomatis* provenientes de muestras clínicas).

Las líneas celulares que se utilizan son varias. Entre los más comunes se encuentran: Hela 229, BHK 21 y MC Coy. Esta última línea celular, pretratada con cicloheximida, es la más difundida y la que goza de preferencia para el aislamiento de *C. trachomatis*.

Las células Mc Coy originalmente eran consideradas células sinoviales, pero debido a probables contaminaciones se las considera fibroblastos de ratón (células L). La cicloheximida es un antibiótico glutarámico que reduce la actividad metabólica de las células eucarióticas, pero no de *Chlamydia*.

Actualmente, las técnicas culturales se simplifican con el uso de placas de microtitulación, en las que se hace crecer la monocapa celular.

Dentro de los factores más importantes que afectan el aislamiento de *C. trachomatis*, aparte de la línea celular, podemos mencionar la técnica utilizada para la recolección, sobre todo la calidad del hisopo o instrumento empleado, los constituyentes del medio, fuerza centrífuga, temperatura, volumen del inóculo y concentración de las células.

La sensibilidad del método puede incrementarse con pasajes sucesivos.

Es decir, la disrupción de la monocapa celular inicial después de 48-72 horas y la inoculación subsiguiente de este material en una nueva monocapa, aumenta la recuperación entre un 15 y 20%.

d.Tinción

Una vez que se ha efectuado el cultivo, los cuerpos de inclusión que desarrollan dentro de las 48 a 72 horas de incubación a 36°C pueden ser identificados mediante la coloración Giemsa, o con lugol. También se emplean técnicas de inmunofluorescencia. Si se emplean anticuerpos monoclonales marcados, se detectan de tres a ocho veces más inclusiones comparado con el de Giemsa o lugol y evita un segundo pasaje. Recientemente se ha implementado una técnica efectiva con inmunoperoxidasa (como alternativa de la inmunofluorescencia y tendría la ventaja de la detección precoz del desarrollo (18 horas).

El cultivo celular de *C. trachomatis* es por ahora el método más sensible, específico y constituye la técnica de referencia.

Detección directa en las muestras clínicas (Tabla 1)

Coloraciones

Existen técnicas simples pero poco sensibles como la coloración de Giemsa y la coloración de Macchiavello. Los cuerpos elementales de 0,3 µm se tiñen de azul violáceo con el Giemsa y de rojo con la segunda. Los cuerpos reticulares de 0,5 a 1 µm se tiñen de azul con ambas coloraciones. **Estas técnicas, junto con el lugol, pueden ser útiles en casos de conjuntivitis neonatal pero no en muestras genitales.**

Las técnicas llamadas citológicas o para el examen citopatológico como la tinción de Papanicolau, empleada preferentemente en muestras cervicales, han sido retiradamente empleadas en el estudio de *C. trachomatis*. Si bien no es sensible ni específica permite reconocer cambios inflamatorios orientadores de la presencia de *C. trachomatis* sobre todo en mujeres sintomáticas.

Shafer, Schachter y colaboradores elaboraron un patrón citológico que correlaciona con el hallazgo de *Chlamydia*:

- **Respuesta inflamatoria**
- **Moderado incremento del número de linfocitos**
- **Presencia de alteraciones nucleares en células metaplásicas**

Nosotros hemos observado además **presencia de eosinófilos** en extendidos cervicales en los que la técnica de enzimoimmunoensayo para la detección de antígenos resulta positiva.

Tabla 1. Investigación directa de *C. trachomatis* en muestras clínicas.

<ul style="list-style-type: none"> • Coloraciones 	Giemsa Lugol Papanicolau Inmunoperoxidasa u otra técnica de inmunohistoquímica
Inmunofluorescencia directa e indirecta	Ac. Policlonales Ac. Monoclonales
<ul style="list-style-type: none"> • Enzimoimmunoensayo 	
<ul style="list-style-type: none"> • Microscopía electrónica 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas genéticas (hibridización “in vitro”): sondas o “probes”. Detectan: <ul style="list-style-type: none"> - Plásmidos - Genoma bacteriano - ARN r • Reacción de la polimerasa en cadena • Reacción de la Ligasa en Cadena (LCR) 	

Detección de antígenos

La detección inmunológica de antígenos de *C. trachomatis* se desarrolló en la década pasada. A pesar de la simplificación de las técnicas de cultivo, el requerimiento de condiciones de transporte riguroso para mantener la viabilidad, limitaron el número de laboratorios para el diagnóstico de *C. trachomatis*. Los procedimientos no culturales revirtieron la situación.

Existen fundamentalmente dos métodos para la detección de antígenos en las muestras clínicas.

- 1) **Inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales** en extendidos del material.
- 2) **Enzimoimmunoensayo (ELISA)** en la muestra elegida a partir del hisopo o el cepillo citológico, efectuada con anticuerpos policlonales o monoclonales.

También existen las pruebas moleculares, pero no están comercializadas.

1. Anticuerpos monoclonales

Han sido utilizados varios tipos en los reactivos comerciales. Los que utilizan anticuerpos contra los epitopes especie-específico de la proteína mayor de la membrana externa (MOMP) son superiores a aquellos que usan anticuerpos contra el LPS. Los primeros producen fluorescencia más intensa que los segundos porque sólo los cuerpos elementales homogéneos son teñidos y se interpretan mejor los preparados. Sólo en ocasiones se tiñen otras bacterias con estos reactivos y suele ocurrir cuando se procesan muestras de la zona rectal. Se ha descrito reactividad cruzada con *Peptostreptococcus productus*. En muestras provenientes de otros sitios anatómicos, estas reacciones cruzadas carecen de significado. En cambio, no ocurre lo mismo con los anticuerpos contra el LPS que es menos específico. La sensibilidad es del 90-100% y la especificidad del 72 al 90%.

2. Enzimoimmunoensayo

La mayor parte de los estudios utilizan Chlamydiazyme (Abbott Diagnostics, NorthChicago, III) o IDEIA (Boots-Celltech-Slough-UK). El primero se basa en la absorción del LPS extraído de la muestra clínica en una bolita plástica. Luego se agrega un antisuero polivalente producido en conejo y purificado para transformarlo en monoespecífico contra LPS. Posteriormente se revela la reacción con una inmunoglobulina anti-conejo conjugada con peroxidasa que genera color detectable fotométricamente. El segundo, IDEIA, usa el principio de la captura antigénica en el formato “sandwich”. Se solubiliza el LPS de *C. trachomatis* presente en la muestra y luego se le agregan anticuerpos monoclonales anti LPS. Nosotros hemos utilizado el primero con buenos resultados. La sensibilidad varía entre el 70 y 98%, según se trate de poblaciones de hombres sintomáticos o mujeres de poblaciones de alta prevalencia y entre el 48 y 50% en poblaciones asintomáticas. La especificidad, para las mismas poblaciones es del 96 al 100%, o del 90-100%, respectivamente.

Tanto el enzimoimmunoensayo como los anticuerpos monoclonales sirven para el diagnóstico y no para el control terapéutico.

Selección de la prueba apropiada

La selección del método a utilizar para infecciones debidas a *C. trachomatis* debe ser efectuada partiendo de la base que todos los métodos actualmente disponibles son imperfectos.

Depende de varios factores:

1) Tipo de población en la que va a aplicarse (de alto a bajo riesgo); 2) fines que conlleva al estudio (diagnóstico individual en sintomáticos o “screening” o cribado poblacional) para epidemiología; 3) recursos técnicos; 4) número de muestras que se procesan; 5) costos.

En comparación con el cultivo, la detección de antígenos aparece como la metodología de gran aplicación en la evaluación de poblaciones con alta prevalencia de infecciones por *Chlamydia*.

Entre estos, los anticuerpos monoclonales permiten el diagnóstico correcto cuando se procesa un número relativamente bajo de muestras (<30 por día), ya que está sujeto a errores técnicos derivados de la fatiga del observador, en cuyo caso pierde sensibilidad. Cuando se procesan numerosas muestras (>50 por día), el ensayo de inmunoenzimas es el adecuado, pues solo está sujeto a errores derivados de la técnica en sí y no a factores personales.

El desarrollo de un método cuyo costo beneficio sea efectivo para el diagnóstico en poblaciones de baja prevalencia es un verdadero desafío.

El refinamiento de las técnicas serológicas usando antígenos recombinantes u oligopéptidos sintéticos que permitan el incremento de la especificidad, pueden ofrecer una verdadera mejoría en la utilidad de dichas pruebas para el diagnóstico de las infecciones por *Chlamydia*.

Detección de anticuerpos (tabla 2)

El diagnóstico indirecto de las infecciones por *Chlamydia* se inició con pruebas cutáneas como el método de Frei, que usaba como antígeno para el diagnóstico de linfogranuloma venéreo, el material extraído de bubones o exudado provenientes de pacientes con dicha enfermedad.

Los métodos serológicos que luego se desarrollaron tienen actualmente un valor limitado en las infecciones agudas. Los niveles más elevados de anticuerpos se observan en los procesos que afectan extensamente a las mucosas, submucosas y aún otros parénquimas: salpingitis, prehepatitis, proctitis o epididimitis.

Las técnicas que se usan son:

1. Fijación de complemento
2. Microinmunofluorescencia (MIF)
3. Inmunofluorescencia contra el cuerpo de inclusión
4. Enzimoinmunoensayo

1) Fijación de complemento: utiliza el LPS (antígeno de grupo) como antígeno. Es una prueba poco sensible para infecciones locales por *Chlamydia* diferentes de las sistémicas, como linfogranuloma venéreo y ornitosis. Un tratamiento precoz con antimicrobianos puede disminuir o retardar la producción de anticuerpos fijadores de complemento.

2) MIF: fue desarrollada a partir de 1970. Usa como antígeno cuerpos elementales de varios serovares de *C. trachomatis*, fijados con formalina. Detecta anticuerpos serotipos específicos aunque, con la incorporación de antígenos de cuerpo reticular, puede también detectar anticuerpos género-específicos. Esta técnica puede utilizarse para poner de manifiesto anticuerpos Ig M o es la de elección en casos de neumonitis infantil por *Chlamydia*. De todas maneras y a pesar de que ya existen reactivos comerciales que permiten poner esta técnica al alcance de muchos laboratorios, su utilidad clínica sigue siendo incierta.

3) Con esta técnica se estudian los anticuerpos que se fijan sobre cuerpos de inclusión en células previamente infectadas con los serotipos L1 o Lw, que reaccionan con anticuerpos producidos durante infecciones por diversos serotipos de *Chlamydia*. Debido al predominio de LPS en la inclusión en realidad lo que se mide es la reactividad género-específica y como todas aquellas que tienen buena sensibilidad para dichos anticuerpos, no es demasiado específica.

4) Enzimoinmunoensayo: se utilizan antígenos purificados de cuerpos elementales o reticulares. Se han observado reacciones cruzadas con anticuerpos de *C. pneumoniae*, por lo que su especificidad queda limitada en las infecciones por *C. trachomatis*.

Tabla 2: Detección de anticuerpos frente a *C. trachomatis*.

- Fijación de complemento.	
- Microinmunofluorescencia	Útiles en: Epidemiología. Como complementario. Esterilidad?

4- Anticuerpos locales

Se han encontrado en las lágrimas y secreción genital de personas infectadas, pero todavía no se puede definir el valor de la detección de los mismos para el diagnóstico de las infecciones agudas.

III. Otras infecciones

A. Sífilis:

Resumen del diagnóstico de laboratorio:

1. Sífilis precoz (primaria- secundaria):

a. primaria

Si se realiza el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, generalmente se produce la negativización serológica a los 12 a 18 meses de terminado el tratamiento.

Ante la presencia de un chancro, se deberá solicitar **campo oscuro (CO)** y **VDRL**. Cerca del 60% de los casos de CO positivos dan VDRL reactiva, esta última suele positivizarse 10 días después de la FTA-abs.

Los tests específicos FTA-abs y TPHA realizados en este período, deberán reservarse si hubiera **dudas diagnósticas, alta definitiva del paciente o cuando el CO no permite la detección del treponemas o si la VDRL es no reactiva.**

Para el control del tratamiento y evolución de la enfermedad debe solicitarse VDRL cuantitativa. Cuando en dos controles sucesivos, espaciados en 3-4 meses, la VDRL es no reactiva, se puede solicitar una prueba treponémica, para el alta definitiva en este período precoz.

b. Secundaria:

Deberá solicitarse CO de las lesiones húmedas. En este período la VDRL es siempre reactiva y con títulos mas altos. Se puede realizar pruebas treponémicas para el alta definitiva siguiendo las mismas pautas que en el período primario.

2. Sífilis tardía: (serológica y viscerolúes)

a. Serológica: Sólo es diagnosticada por VDRL, como un hallazgo en un examen preocupacional, prenupcial, rutina de laboratorio, embartazo, etc.

En estos casos puede haber cura clínica y negativización de la VDRL, pero no ocurre lo mismo con las pruebas treponémicas

b. Viscerolúes:

En este período, el 40% puede tener VDRL no reactiva. El diagnóstico de certeza en este período puede realizarse por VDRL (60%) o con test serológicos treponémicos (FTA-abs o TPHA) en un 100%.

Al igual que en el caso anterior estos últimos tests (treponémicos), permanecen de por vida reactivos.

B. Toxoplasmosis

Materiales requeridos para el diagnóstico de la toxoplasmosis prenatal en el neonato

1) Serología:
Un tubo con aproximadamente 5 ml de *sangre de cordón sin anticoagulante* para efectuar las siguientes reacciones:

- Sabin – Feldman
- Fijación del complemento
- Isaga anti IgM
- Isaga anti IgA
- Isaga anti IgE

2) Aislamiento:

- a) **De sangre de cordón:** Un tubo con aproximadamente 5 ml de *sangre de cordón con citrato de sodio al 3,8%* en relación 9/1 (no usar heparina). Agitar suavemente para asegurar el efecto anticoagulante
- b) **De placenta:** Enviar no menos de 150 g de *placenta* en solución fisiológica estéril. No usar formol.
- 3) **Identificación del ADN del parásito (PCR):**
Un tubo con 5 ml de sangre de cordón utilizando EDTA como anticoagulante.
Los materiales mencionados anteriormente deben guardarse en heladera. **NO CONGELAR.** Enviar al laboratorio de toxoplasmosis a la brevedad.

(Centro De Toxoplasmosis Del Hospital Alemán, 1997)

Consejos a las embarazadas para evitar la toxoplasmosis

- No coma carne cruda o mal cocida.
- Lávese frecuentemente las manos, especialmente antes de comer.
- Consuma las frutas y verduras bien lavadas.
- Evite el contacto con sustancias que puedan estar contaminadas con materia fecal de felinos (tierra, arena, etc.).
- Si tiene gato, utilice guantes para limpiar el cajón higiénico, y hágalo diariamente con agua hirviendo. Dele solamente carne bien cocida, alimentos enlatados o preparados comerciales.
- El contacto directo con el gato no es riesgoso. El contagio de la toxoplasmosis se produce a través de sus heces.
- Si manipula carne cruda, use guantes y luego limpie muy bien las superficies donde ha estado trabajando.
- Si practica jardinería, también use guantes.
- Hágase todos los controles sanguíneos que su médico le indique.

(Centro De Toxoplasmosis Del Hospital Alemán)

IV. Guía para el manejo del individuo expuesto a la infecciones VIH-VHB en casos de accidente laboral

El principal medio en la prevención del accidente ocupacional, para evitar el contagio del virus VIH, es la **aplicación de las normas universales de bioseguridad.**

Así también es importante evitar la infección por el virus de la Hepatitis B (VHB), que se lleva a cabo mediante la vacunación de todo el personal del equipo de salud, y debe monitorearse la respuesta inmune con el dosaje de anticuerpos.

El **riesgo de infección** por VIH post exposición percutánea con sangre VIH infectada es del **0.3%**, incrementándose ante:

- Injuria profunda
- Sangrado visible sobre el objeto punzante causal de la injuria
- Instrumental previamente retirado de la arteria o vena
- Material infectante proveniente de paciente con SIDA terminal o con alta carga viral.

En el caso del VHB el riesgo ante una exposición mucosa o percutánea frente a un paciente HBsAg positivo se estima en el **25%**.

Recomendaciones:

1) Quimioprofilaxis con antirretrovirales: deberá ser recomendadas a trabajadores con accidentes a materiales provenientes de pacientes con alto riesgo para VIH.

En aquellos trabajadores expuestos a situación con sujetos de bajo riesgo para VIH, se ofrecerá a ellos la medicación antirretroviral, informando a los mismos sobre eficacia y toxicidad.

2) Se deberá brindar al trabajador apoyo psicológico y evaluación médica que deberá incluir: test basal VIH, que deberán repetirse en forma periódica (6 sem., 12 sem. y 6 meses).

3) La profilaxis postexposición debe iniciarse de inmediato, dentro de las 2 hs. de ocurrido el accidente. La duración de la misma no deberá ser inferior a 4 semanas.

Esquema sugerido:

Zidovudina (AZT)	200 mg. 3 veces por día
Lamivudina (3TC)	150 mg. 2 veces por día
Indinavir	800 mg. 3 veces por día

Actitudes frente al accidente laboral

*VIH

	Paciente con el cual se produjo el accidente		
Atributos de exposición	Asintomático, bajo título conocido	SIDA sintomático	SIDA terminal, alto título de carga viral
Injuria percutánea superficial	Ofrecida	Recomendada	Recomendada
Presencia de sangre visible en el dispositivo	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Injuria profunda	Recomendada	Fuertemente recomendada	Fuertemente recomendada
Contacto mucosa breve, con volumen pequeño	Ofrecido	Ofrecido	Ofrecido
Contacto mucosa prolongado, con gran volumen	Ofrecido	Recomendado	Fuertemente recomendado
Contacto cutáneo breve, con poco volumen	Con puerta de entrada: ofrecido	Recomendado	Recomendado
Contacto cutáneo prolongado	Con puerta de entrada: ofrecido	Recomendado	Recomendado

*VHB: Recomendaciones para los casos de exposición

	Paciente que fue el motivo de la exposición		
Status serológico	HbsAg positivo	HbsAg negativo	No conocido
No vacunado	IgHB x 1 – Iniciar vacunación	Iniciar vacunación	Iniciar vacunación
Previamente vacunado Respondedor* conocido	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento
Previamente vacunado No respondedor	IgHB x 2 o IgHB x 1 – Iniciar vacunación	No tratamiento	IgHB x 1
No conocido	IgHB x 1 + 1 “booster”		

*Respondedor: HbsAg \geq 10 mIU/ml

V. Aproximación diagnóstica a las ITGI

En este manual se han detallado numerosas métodos para el diagnóstico, tanto clínico como de laboratorio para el diagnóstico de las infecciones más comunes del tracto genital inferior. Sin embargo, no siempre es posible disponer de estos últimos y, peor aún, muchas veces se recarga al laboratorio con estudios microbiológicos innecesarios que limitan el uso de los recursos para otros quizás más útiles y necesarios para el manejo del paciente infectado. En la atención primaria de la salud se puede llegar a una aproximación diagnóstica de las patologías infecciosas más comunes. Tenemos que tener en cuenta que en casi el 40-50% de las mujeres que acuden a la consulta por flujo genital no tienen una patología infecciosa demostrable ni aún con técnicas complejas. Después de haber experimentado en la atención de estas pacientes el uso de técnicas simples, de bajo costo y de fácil realización, proponemos una metodología para ser aplicada en los consultorios ginecológicos.

Clinica- pH –
test de aminos-
examen en fresco



pH > o < de 4.5	Aspecto de la secreción u otras lesiones		Test de aminos positivo o negativo
pH >4.5			
	TA+		TA-
↗ RI+ <i>T.vaginalis</i> Anaerobios <i>Candida</i> <i>C.trachomatis</i> <i>U. urealyticum</i>	↘ RI- Vaginosis Complejo GAMm) <i>T.vaginalis</i> <i>U.urealyticum</i>	↗ RI+ SGB <i>C.trachomatis</i>	↘ RI- Semen Anaerobios
pH < 4.5			
	TA+		TA-
↗ RI + Flora normal DIU <i>C.trachomatis</i> <i>Candida</i> <i>U.urealyticum</i>	↘ RI- Flora normal Semen <i>Candida</i> <i>Candida</i> <i>U.urealyticum</i>	↗ RI+ Flora normal DIU <i>C.trachomatis</i>	↘ RI- Flora normal <i>Candida</i>



RENOIR, En el piano

Creado, diagramado, armado y con fotocromos
de **Mario Sily y Asociados S.A.**

Este libro se terminó de imprimir en los talleres
gráficos **Color Press S.R.L.** durante el mes de
noviembre de 1998.