

ÍNDICE

EDITORIAL

- 57 Relaciones sanguíneas: *Les liaisons dangereuses*
Samuel Ponce de León R.

ARTÍCULO ORIGINAL

- 59 Costo beneficio de un equipo pre-empacado IV Start Pack, comparado con equipos tradicionales para instalación y curación de catéteres vasculares cortos
Leticia Tlatempa Leyva, Martha Huertas Jiménez, Luis Ostrosky Zeichner, M. Sigfrido Rangel Frausto, Samuel Ponce de León Rosales, Juana Ibarra Blancas, Carmen Romero Oliveros, Rosa Báez Martínez y el Equipo de Enfermeras de Terapia Intravenosa Hospitalaria

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 64 Resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a medicamentos antirretrovirales
Luis Enrique Soto Ramírez
- 72 Hacia una mejor interpretación de la información generada por los marcadores moleculares en la tuberculosis
Alfredo Ponce de León, Midori Kato Maeda

CASO CLÍNICO

- 77 Mucormicosis pulmonar.
Reporte de un caso con respuesta satisfactoria al tratamiento con anfotericina B, sin cirugía
Adán Velázquez Lupi, Carlos Quant Durán, Guillermo Ruiz Palacios

A P U A

- 80 Uso y resistencia a antimicrobianos en niños sanos en Bolivia
Alessandro Bartoloni
- 83 Uso de antibióticos en la producción animal y desarrollo de la resistencia en las infecciones humanas
Wolfgang Witte

INDEX

EDITORIAL

- 57 Blood relations. *Les liaisons dangereuse*
Samuel Ponce de León R.

ORIGINAL ARTICLE

- 59 Cost-benefit of a pre-packed kit IV-Start-Pack vs standard equipments for placement and maintenance of short vascular catheters
Leticia Tlatempa Leyva, Martha Huertas Jiménez, Luis Ostrosky Zeichner, M. Sigfrido Rangel Frausto, Samuel Ponce de León Rosales, Juana Ibarra Blancas, Carmen Romero Oliveros, Rosa Báez Martínez y el Equipo de Enfermeras de Terapia Intravenosa Hospitalaria

REVIEW ARTICLES

- 64 Antiretroviral drugs resistance in human immunodeficiency virus (HIV)
Luis Enrique Soto Ramírez
- 72 Towards a better interpretation of information generated by molecular markers in tuberculosis
Alfredo Ponce de León, Midori Kato Maeda

CLINICAL CASE

- 77 Pulmonary mucormycosis.
A case report with satisfactory response to amphotericin B treatment, without surgery
Adán Velázquez Lupi, Carlos Quant Durán, Guillermo Ruiz Palacios

A P U A

- 80 Antimicrobial use and antimicrobial resistance among healthy children in Bolivia
Alessandro Bartoloni
- 83 Antibiotic use in animal husbandry and resistance development in human infections
Wolfgang Witte

- 87 Aumenta el reconocimiento de la necesidad de un uso prudente de los antibióticos

ACTUALIDADES BIBLIOGRÁFICAS

- 90 Fiebre asociada a neutropenia inducida por quimioterapia: revisión de las actualidades terapéuticas
Scott D. Young, Ronald Feld
- 100 La roxitromicina reduce el riesgo de nuevos eventos en la cardiopatía isquémica
Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B.
- 101 La evaluación clínica es inexacta para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad
Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ.
- 103 La erradicación del *Helicobacter pylori* antes del tratamiento con antiinflamatorios no esteroides previene el desarrollo de úlceras
Chan FK, Sung JJ, Chung SC.
- 104 El factor estimulante de colonias de granulocitos acelera la curación de la infección del pie diabético
Gough A, Clapperton M, Rolando N.
- 106 Epidemiología del astrovirus en la Ciudad de México
Guerrero ML, Noel JS, Mitchell DK, Calva JJ.
- 108 Interferón alfa 2b solo o en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica: como tratamiento inicial (estudio A) o como tratamiento de recaída (estudio B)
McHutchison JG, Davis GL.
- 110 Los enfermos no bacilíferos pueden transmitir la tuberculosis
Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de León A, Daley CL, Small PM.

NORMAS PARA AUTORES

- 87 Increased recognition of the need for prudent use of antibiotics

BIBLIOGRAPHICAL CURRENT APPROACHES

- 90 Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches
Scott D. Young, Ronald Feld
- 100 Roxithromycin reduced 1 of 10 end points of ischemic cardiac disease
Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B.
- 101 Clinical assessment is inaccurate for diagnosing community-acquired pneumonia
Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ.
- 103 Eradication of *Helicobacter pylori* before NSAID treatment prevented ulcers
Chan FK, Sung JJ, Chung SC.
- 104 Granulocyte-colony stimulating factor hastened healing of severe foot infections in patients with diabetes mellitus
Gough A, Clapperton M, Rolando N.
- 106 A prospective study of astrovirus diarrhea of infancy in Mexico City
Guerrero ML, Noel JS, Mitchell DK, Calva JJ.
- 108 Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirina in patients with chronic hepatitis C: as initial treatment or as treatment of relapse
McHutchison JG, Davis GL.
- 106 Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid- fast bacilli
Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de León A, Daley CL, Small PM.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS



ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, A.C.

(1999-2000)

Mesa Directiva

Dr. Samuel Ponce de León R.
Presidente

Dr. Onofre Muñoz Hernández
Vicepresidente

Dr. José Luis Soto Hernández
Secretario General

Dr. Sigfrido Rangel Frausto
Secretario Académico

Dr. Fortino Solórzano Santos
Tesorero

Comité Ejecutivo

Dr. José L. Arredondo García
Dr. Javier Ramos Jiménez

Dr. Eduardo Rodríguez N.

Dr. Guillermo Ruíz Palacios
Dr. José I. Santos Preciado

Vocales

Dr. Sergio Lazo de la Vega,
Dr. Eduardo Sada
Clínica Adultos

Dra. Irma Rivera,
Dr. Fortino Solórzano
Nosocomiales

Dra. Patricia Uribe,
Dr. José Luis Arredondo
Sida/ETS

Dr. Guillermo Ruíz
Palacios,
Dr. Juan Sierra,
Dr. Miguel Ángel Peredo
Educación de Postgrado

Dra. Rita Delia Díaz
Clínica Pediatría

Dra. Silvia Giono,
Dra. Miriam Bobadilla
Micología/Parasitología

Dra. Rayo Morfín,
Dr. Alejandro Macías
Educación Continua

Dr. Javier Torres,
Dr. Sergio Esparza
Microbiología

Dr. Luis Soto,
Dra. Irma López
Virología

Dra. Enriqueta Baridó
Infecciones Quirúrgicas

Coordinación Regional

Chihuahua, Chih.
Dr. Arturo Jáuregui

México, D.F.
Dr. José Luis Arredondo,
Dr. José Luis Fuentes,
Dr. Efrén A. Pichardo,
Dr. Fortino Solórzano

Oaxaca, Oax.
Dr. Aarón Pérez

Guadalajara, Jal.
Dr. Eduardo Rodríguez
Noriega

Dr. Manuel Ramírez

San Luis Potosí, S.L.P.
Dr. Sergio Lazo de la Vega

León, Gto.
Dr. Alejandro Macías

Monterrey, N.L.
Dra. Irma Rivera

Tijuana, B.C.
Dr. José A. Hurtado

Mérida, Yuc.
Dr. Eusebio Jiménez

Morelia, Mich.
Dra. Cecilia Guerrero,
Dr. José Luis Zavala

Revista de Infectología y Microbiología Clínica

Dr. Juan José
Calva Mercado
Editor

La revista **Enfermedades Infecciosas y Microbiología** es órgano oficial de la **Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.** y del **Consejo Nacional de Certificación en Infectología**. Reserva de Título No. **983-93** de la Dirección General del Derecho de Autor (S.E.P.). Certificado de Licitud de Título No. **6576** y Certificado de Licitud de Contenido No. **5265** de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (S.G.). Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica, Registro **039 0394**. Características **229251118**. Publicación bimestral realizada por **Comunicaciones Científicas Mexicanas, S.A. de C.V.** Calzada General Anaya Núm. 330, Col. Del Carmen Coyoacán, C.P. 04100, México, D.F. Tels.: 5658-82-22 y 5658-61-33. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización escrita de sus editores.

Suscripción anual en México \$ 540.00 Para otros países US\$ 62.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con las suscripciones deben dirigirse a: DIEMEX, S.A. de C.V., Av. Cerro de las Torres núm. 307, Col. Campestre Churubusco, 04201, México, DF. Tel./fax: 5549-76-21.

Índices en que aparece esta revista: LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), BIBLIOMEX, CENIDS, Secretaría de Salud. Subdirección de Investigación. IMSS. PUIS, UNAM, ARTEMISA, EMBASE, EXCERPTA MEDICA. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse al e-mail: infecciosas@ccm.net.mx

12° Premio LOLA E IGO FLISSER-PUIS

Para el fomento de la investigación en Parasitología

Por la trascendencia que tienen las enfermedades parasitarias en la salud humana y en la economía, y con el objetivo de apoyar la investigación que se realiza en nuestro país se creó el

PREMIO LOLA E IGO FLISSER-PUIS

- Se convoca a egresados de maestría y doctorado en el campo de la investigación científica relacionada con parasitología, a someter su trabajo de tesis realizado en México, que haya sido presentado y aprobado en los últimos tres años
- Deberá presentarse un ejemplar de la tesis y constancia de examen de grado en las oficinas del PUIS
- **La fecha límite de entrega de tesis es el 15 de junio de 1999**
- El Jurado estará integrado por dos miembros del Comité Técnico Asesor del PUIS y tres especialistas en la materias. Su decisión será inapelable.
- El veredicto se dará a conocer durante el mes de agosto de 1999

**El Premio consiste en Diploma y un incentivo personal de
\$12,000.00 (doce mil pesos)**

Este Premio es patrocinado por la familia Flisser y el Programa Universitario de Investigación en Salud de la Coordinación de Vinculación, UNAM.

Anualmente se otorga este Premio a la tesis de posgrado en el área de parasitología más sobresaliente

Informes: Programa Universitario de Investigación en Salud. Edificio de la Coordinación de Vinculación, planta alta. Circuito de la Investigación Científica (a un costado del edificio D anexo de la Facultad de Química) Ciudad Universitaria, CP 04510, Apartado Postal 20-103, 01000, México, DF. Tel.: 56-22-52-20, 56-16-27-36. Fax: 56-22-52-05. Correo electrónico: gamboa@servidor.unam.mx

Registro y entrega de documentos: comunicarse con la Lic. Edith Serrano, tel.: 56-24-58-26. Correo electrónico: seledith@servidor.unam.mx

Relaciones sanguíneas: *Les liaisons dangereuses*

La sangre es un líquido vital que ha fascinado a la humanidad durante su historia. Aterra a los débiles, alimenta a los vampiros, recupera a los anémicos, se les escapa a los hemofílicos, es fuente de inspiración para muchos escritores, y un pingüe negocio para compañías de productos biológicos, pero fundamentalmente, es hasta hoy un recurso terapéutico que implica riesgos para quien la recibe y para quien tiene contacto con ella.

Hace poco se informó en Francia la infección accidental por HIV de una paciente a quien se le efectuó una artroplastia de cadera, como consecuencia de la transmisión accidental de este virus por parte del cirujano ortopedista.¹ En junio de 1992 la paciente fue intervenida sin complicaciones aparentes. En 1994 se le diagnosticó SIDA al ortopedista y en 1995 solicitó una revisión de sus pacientes, y así lo informó a la prensa. Retrospectivamente el cirujano se habría infectado en forma accidental en mayo de 1983. Cuando el ministerio de salud francés se enteró del problema ordenó un estudio de los pacientes atendidos por este médico. De 983 pacientes estudiados, sólo una mujer se encontró infectada y se contaba, además, con resultados previos a la cirugía que habían sido negativos. El estudio del genoma viral del virus obtenido de la paciente y el cirujano mostró una similitud muy grande; en ausencia de alguna otra exposición de riesgo es lógico suponer que el procedimiento quirúrgico fue la causa de la infección. Debo acotar aquí que desconocemos la sensibilidad y especificidad de este tipo de estudios.

El único antecedente parecido es el reporte de seis pacientes de un consultorio odontológico atendidos por un dentista enfermo con SIDA, en quienes también se demostró similitud entre los virus.² En este caso nunca pudo establecerse con claridad la vía de transmisión.

El contagio de infecciones por vía sanguínea de médico a paciente es un hecho poco frecuente, aunque bien conocido. Existen numerosos casos descritos de hepatitis B y C. Por esta razón se insiste en las denominadas precauciones estándar, que simultáneamente protegen al trabajador de la salud y al propio paciente.

Más recientemente nos hemos enterado de la infección accidental por HIV en un receptor de transplante renal.³ La situación, resultado de negligencia, nos debe hacer reflexionar sobre la desorganización que priva en la atención médica en general y que resulta en complicaciones graves. Los protocolos de estudio de donadores y receptores son bien conocidos y deberían estar completos antes del procedimiento. En el caso informado, el estudio de escrutinio de HIV sí se había efectuado, pero no se revisó el resultado. Desafortunadamente éste es sólo un ejemplo de lo que ocurre con una frecuencia mucho mayor a la deseable y en su origen se perciben desinterés e irresponsabilidad. Aires del neoliberalismo en un sistema de salud cada día más desgastado.

También recientemente, Giuseppe Ippolito publicó un informe de casos que actualiza la situación a nivel mundial de infección ocupacional por HIV en trabajadores de la salud;⁴ hasta finales de 1998 se conocían 94 casos documentados y 170 casos posibles de

infección accidental. Del total de informes, menos del 5% provienen de países subdesarrollados (México con nueve casos posibles y Zambia con dos casos comprobados), lo que crea la imagen de menor riesgo en estos países, pero su origen real es la ausencia de programas que permitan identificar seroconversiones accidentales. Desde luego, el riesgo de transmisión de pacientes hacia los trabajadores de la salud es mucho mayor y en nuestro país hemos calculado que podrían ocurrir 20 infecciones accidentales por HIV cada año;⁵ sorpresivamente, a pesar de conocer esta situación, en nuestro medio es muy pobre el apego a las recomendaciones preventivas (precauciones estándar o precauciones universales).

En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán realizamos un estudio para conocer la frecuencia de punciones accidentales en el personal y la prevalencia de infección por HIV en la población atendida en Urgencias.⁶ Se reportaron 1.2 accidentes por cada 100 venopunciones y 3% de los pacientes estaban infectados por HIV. La probabilidad estimada de conversión a HIV por 100,000 punciones accidentales fue de 0.1 a 0.15. Esto significa que se requieren entre 460,000 y 690,000 venopunciones para encontrar al menos una infección accidental por HIV.

Todo lo anterior nos debe llevar a reflexionar sobre la importancia de mantener programas de prevención de accidentes en pacientes y en trabajadores de la salud, insistiendo en el apego a las precauciones universales o estándar, cumpliendo con los protocolos de

estudio en transplantes y manteniendo servicios de atención inmediata para administrar profilaxis con antivirales en caso de accidente. Estos protocolos de manejo están bien establecidos en el caso de trabajadores⁵ y los pacientes expuestos accidentalmente deberán manejarse de manera similar. Todos los esfuerzos necesarios deberán efectuarse dado que estos casos son potencialmente prevenibles.

Samuel Ponce de León R.

Instituto Nacional de la Nutrición

Salvador Zubirán

REFERENCIAS

1. Lot F, Seguiet JC, Fegueux S, *et al.* Probable transmission of HIV from an orthopedic surgeon to a patient in France. *Ann Intern Med* 1999;130:1-6.
2. Clesielski C, Mariano D, Ou CY, *et al.* Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice. *Ann Intern Med* 1992;116:789-805.
3. Periódico Reforma. Lunes 22 de febrero de 1999.
4. Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, *et al.* Occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: worldwide cases through September 1997. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 365-83.
5. Ponce de León S, del Río C, Rangel S, *et al.* Infección por VIH en trabajadores de la salud en México. *SIDA-ETS* 1996;2:13-15.
6. Kato-Maeda M, Ponce de León RS, Sifuentes J, *et al.* Blood-borne viral infections in patients attending an emergency room in Mexico City. Estimate of seroconversion probabilities in HCW after an accident (enviado para publicación).

La Dirección de Enseñanza del
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
 Invita al
XV Curso Internacional de Infectología
CIDI 99
Del 12 al 16 de julio de 1999

Horario: de las 8:00 a las 15:00 h. Taller: de las 16:00 a las 20:00 h.
 Sede: Auditorio Principal, Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Profesores titulares

Dr. Raúl Romero Cabello, Dra. Hilda Hidalgo Loperena, Dr. Javier Castro Baldovinos

Informe e inscripciones: Dirección de Enseñanza del Hospital General de México. Dr. Balmis núm. 148.
 Col. Doctores, CP 06726. México, DF. Tel.: 5761-99-51, 5761-69-96 y 5588-0295 y 5588-01-00 ext. 140-146.

Costo-beneficio de un equipo pre-empacado IV Start Pack, comparado con equipos tradicionales para instalación y curación de catéteres vasculares cortos

LETICIA TLATEMPA LEYVA,* MARTHA HUERTAS JIMÉNEZ,* LUIS OSTROSKY ZEICHNER,* M. SIGFRIDO RANGEL FRAUSTO,* SAMUEL PONCE DE LEÓN ROSALES,* JUANA IBARRA BLANCAS,* CARMEN ROMERO OLIVEROS,* ROSA BÁEZ MARTÍNEZ* Y EL EQUIPO DE ENFERMERAS DE TERAPIA INTRAVENOSA HOSPITALARIA

RESUMEN

Antecedentes: con el propósito de optimizar los recursos humanos y reducir los costos directos, en la última década se han introducido los equipos pre-empacados para realizar distintos procedimientos. Sin embargo, su empleo no se ha popularizado porque se piensa que su costo es muy alto. **Objetivo:** determinar el costo-beneficio de los equipos pre-empacados (IV Start Pack) en comparación con los equipos tradicionales preparados en el hospital, ambos utilizados en procedimientos de instalación y curación de catéteres vasculares periféricos cortos. **Material y métodos:** se efectuó un estudio abierto que incluyó a todos los pacientes que necesitaron instalación o curación de un catéter periférico corto. Se emplearon primero 100 equipos pre-empacados y, posteriormente, 100 tradicionales. Los puntos evaluados incluyeron: costo de materiales y mano de obra, tiempo de enfermería y basura generada. **Resultados:** el ahorro económico al utilizar IV Start Pack es de 8.19 pesos por curación y de 8.11 pesos por instalación. En cuanto al tiempo de enfermería, al analizar procedimientos de curación se encontró un promedio de 9.05 ± 3.48 (4-20) min para el grupo IV Start Pack contra 12.83 ± 4.54 (4-30) min del grupo tradicional ($p = 0.000001$). En procedimientos de instalación se encontró un tiempo promedio de 7.14 ± 2.98 (4-15) min para IV Start Pack contra 10.36 ± 6.13 (3-38) min para el grupo tradicional ($p = 0.001$). La basura generada por cada proceso de curación fue 17.28 g con el IV Start Pack y 38.1 g con el equipo tradicional. En procedimientos de instalación esta cantidad disminuyó a 16.79 g con el IV Start Pack y aumentó a 43.63 g con el equipo tradicional. **Conclusión:** con el uso de los equipos pre-empacados se reducen los costos relacionados con la preparación del equipo, se ahorra tiempo de enfermería y disminuyen los residuos peligrosos. No obstante, la introducción de nuevos equipos al hospital debe ser efectuada siempre previa evaluación local.

Palabras clave: costo-beneficio, equipos pre-empacados, catéteres vasculares, tiempo de enfermería, desechos hospitalarios, mano de obra.

ABSTRACT

Background: With the purpose of reducing costs and improving human resources utilization, pre-packed kits have been used for different purposes. However, their use, specially in developing countries, has not been common due to the sense that their cost is higher than hospital-made kits. **Objective:** To determine the cost and advantages of a kit for antisepsis of the skin in the placement and maintenance of peripheral short vascular catheters, compared to the standard hospital-made kit. **Methods:** During March 1998, we performed an open trial where we sequentially used a pre-packed kit (IV-Start Pack, Becton Dickinson) in 100 patients with peripheral catheters for more than 24 h, and a hospital-made pack in the next 100. We evaluated material and labor costs, nursing time and waste production. **Results:** Economic savings for IV Start Pack were 8.19 Mexican pesos per maintenance procedure and 8.11 pesos per installation. Regarding nursing time, IV Start pack had an average time of 9.05 ± 3.48 (4-20) min vs 12.83 ± 4.54 (4-30) min for the traditional group, when comparing maintenance procedures ($p = 0.000001$). For installation procedures IV Start Pack had an average time of 7.14 ± 2.98 (4-15) min vs 10.36 ± 6.13 (3-38) min for the traditional group ($p = 0.001$). Waste production per maintenance procedure was 17.28 g for IV Start Pack and 38.1 g for traditional equipment. For installation procedures this amount decreased to 16.79 g for IV Start Pack and increased to 43.63 g for the traditional set. **Conclusion:** Pre-packed kits are useful in reducing material and labor costs, nursing time and waste production. Introduction of such new equipments to the hospital should be preceded by careful local evaluation.

Key words: cost-benefit, pre-packed kits, vascular catheters, nursing time, hospital waste, labor.

* División de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica. División de Enfermería. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Enf. Leticia Tlatempa Leyva. División de Epidemiología Hospitalaria. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga Núm. 15, Tlalpan, CP 14000, México, D.F.

Recibido: enero, 1999. *Aceptado:* febrero, 1999.

ANTECEDENTES

Los beneficios que ofrecen los equipos de terapia intravenosa hospitalaria son ampliamente reconocidos, entre ellos destaca la disminución de complicaciones infecciosas relacionadas con el uso de catéteres intravenosos, que van desde infecciones del sitio de entrada del catéter hasta bacteremias e infecciones a distancia.^{1,2} En Estados Unidos estos equipos funcionan desde hace más de 10 años y han limitado la aparición de complicaciones infecciosas relacionadas con la alimentación parenteral.³ Estos resultados han sido tan efectivos, que se han organizado para dar el cuidado a todos los pacientes con algún tipo de línea intravascular.⁴

Con ese objetivo, el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) creó el equipo de enfermeras de terapia intravenosa hospitalaria (EETIH). El resultado de esta medida fue la rápida disminución de bacteremias primarias, con el consiguiente decremento de la mortalidad debida a infecciones nosocomiales.⁵ El EETIH, con el propósito de limitar los costos de la terapia intravascular, evaluó las medidas tendientes a disminuir los costos de su opera-

ción. La instalación y cuidado de las líneas intravenosas, y la preparación del material y las soluciones para asepsia y antisepsia, requieren un tiempo considerable de mano de obra, lo que representa costos importantes para la institución. Estos costos incluyen: valor de los equipos, salarios del personal, tiempo necesario para el procedimiento y cantidad de basura producida.

Con el propósito de optimizar los recursos humanos y reducir los costos directos, en la última década se han introducido diversos equipos pre-empacados para distintos procedimientos. Sin embargo, su uso no se ha popularizado por la creencia de que son más caros que los equipos tradicionales (preparados en el hospital). Con el objeto de determinar si el costo de los equipos es realmente mayor, realizamos el presente estudio, donde evaluamos un equipo pre-empacado para la instalación y curación de catéteres (IV Start Pack) contra uno tradicional.

MATERIAL Y MÉTODOS

El Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán es una institución de tercer nivel de atención a la salud, con 160 camas censables distribuidas por sectores.

Proporciona atención a pacientes adultos con padecimientos relacionados con medicina interna y cirugía, y 75% de éstos requieren en algún momento un acceso venoso periférico o central; y por consecuencia, los pacientes con esta clase de dispositivos requieren ser cuidados durante el tiempo necesario.

La instalación y el cuidado de los accesos venosos los realiza un grupo de enfermeras capacitadas exclusivamente para ello, el cual está formado por dos enfermeras por piso y por turno. Estas enfermeras instalan y dan mantenimiento a todo tipo de acceso venoso con técnica estéril, utilizando equipo preparado en la central de equipos y esterilización. De acuerdo con los registros del EETIH, cada año se instalan en promedio 16,800 accesos venosos periféricos cortos y, por lo menos, 33,600 curaciones de éstos.

Durante el mes de marzo de 1998 se realizó un estudio abierto de costo-beneficio en los servicios de hospitalización del primero, segundo y tercer pisos para evaluar dos tipos de equipos para instalación y curación de líneas intravenosas periféricas

Cuadro 1. Contenido de los equipos IV Start Pack y tradicional

<i>Equipo desechable pre-empacado (paquete de 136 cm³)</i>	<i>Equipo tradicional (paquete de 1,000 cm³)</i>
1 Hisopo con alcohol yodado	1 frasco con alcohol al 70% de 250 ml
1 gasa alcoholada	1 frasco con yodopovidona al 2% de 250 ml
1 torniquete de látex	*1 riñón estéril con: pinza Kelly y pinza de disección
1 rollo de tela transpore de 2 cm de ancho x 100 cm de largo	1 tijera estéril
2 gasas chicas de 5 x 5 cm	1 paquete con 5 gasas chicas estériles de 5 x 5 cm
1 parche tegaderm de 7 x 6 cm	1 guante ambidiestro estéril
1 etiqueta	1 cubrebocas
	1 rollo de tela adhesiva de 5 cm de ancho
	1 rollo de tela micropore de 5 cm de ancho
	1 apósito transparente de 10 x 12 cm
	Torundas
	Todo se coloca en una charola colocada en una mesa Pasteur.

* Este volumen corresponde sólo al riñón estéril.

Cuadro 2. Comparación de equipo tradicional vs IV Start Pack en procedimientos de curación

<i>Equipo tradicional</i>	<i>Costo (Pesos)</i>	<i>IV Start Pack</i>	<i>Costo (Pesos)</i>
<i>Material</i>		<i>Material</i>	
Paquete con 5 gasas chicas (5 x 5 cm)	3.34	IV Start Pack	12.00
Guante estéril ambidiestro	0.73	Guante estéril ambidiestro	0.73
Cubre bocas	1.1	Cubre bocas	1.1
Tela adhesiva (5 cm)	0.175	Tela adhesiva (5 cm)	0.175
Cinta micropore (15 cm)	0.255	Cinta micropore (15 cm)	0.255
Apósito transparente (10 x 12 cm)	5.80	Envoltura tijera	0.40
Alcohol 70% (5 ml)	0.04		
Yodopovidona 2% (5 ml)	0.62		
Envoltura riñón (budinera)	2.21		
Envoltura tijera	0.40		
Total material	14.67	Total material	14.66
<i>Mano de obra</i>		<i>Mano de obra</i>	
(lavado, secado y envoltura)	7.05	No requiere este tipo de mano de obra	–
<i>Tiempo enfermería</i>		<i>Tiempo enfermería</i>	
Tiempo promedio 12.83 min (costo minuto enfermería 0.25)	3.20	Tiempo promedio 9.05 min (costo minuto enfermería 0.25)	2.26
<i>Producción/disposición de basura</i>		<i>Producción/disposición de basura</i>	
Basura promedio 38.1g (costo de disposición 0.009/g)	0.34	Basura promedio 17.28 g (costo de disposición 0.009/g)	0.15
<i>Total por procedimiento</i>	25.26		17.07

cortas: el equipo tradicional preparado en la central de equipos y esterilización (CEYE) del hospital; y un equipo desechable pre-empacado IV Start Pack (Laboratorios Becton Dickinson). Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que necesitaron un acceso venoso periférico por más de 24 h.

El análisis se efectuó en dos etapas: primero se utilizaron consecutivamente 100 equipos pre-empacados IV Start Pack para instalar o curar catéteres venosos periféricos cortos. Después se emplearon 100 equipos tradicionales (cuadro 1). Al final de cada procedimiento, instalación o curación, se anotó en una hoja el tipo de procedimiento, la duración y el material.

Se evaluó el costo de: materiales, mano de obra (lavado, secado y envoltura del material), basura generada en promedio (a partir de un procedimiento con material y equipo estándar) y el tiempo de enfermería por procedimiento. Es importante señalar que el material del equipo IV pre-empacado estaba contenido totalmente en un mismo paquete pequeño (136 cm³), mientras que el material del equipo tradi-

cional se preparó en una budinera con una pinza de Kelly y una de disección, en un mismo paquete de 1,000 cm³; las tijeras, gasas y antisépticos se prepararon por separado. Ninguno de los equipos incluía guantes estériles, por lo tanto, éste fue un material adicional para ambos. Se comparó el tiempo utilizado para los procedimientos con los diferentes equipos por medio de la prueba de Kruskal-Wallis y el programa Epi Info version 6.0.

RESULTADOS

Se realizaron 200 procedimientos de instalación y curación de catéteres cortos, utilizando para esto 100 equipos IV Start Pack (47 de curación y 53 de instalación) y 100 equipos tradicionales (34 de curación y 66 de instalación).

El cuadro 2 muestra las diferencias entre los costos y demás parámetros evaluados por procedimiento de curación; y el cuadro 3 expone la misma información por procedimiento de instalación. El ahorro económi-

Cuadro 3. Comparación de equipo tradicional vs IV Start Pack en procedimientos de instalación

<i>Equipo tradicional</i>	<i>Costo (Pesos)</i>	<i>IV Start Pack</i>	<i>Costo (Pesos)</i>
<i>Material</i>		<i>Material</i>	
Paquete con 5 gasas chicas (5 x 5 cm)	3.34	IV Start Pack	12.00
Guante estéril ambidiestro	0.73	Guante estéril ambidiestro	0.73
Cubre bocas	1.1	Cubre bocas	1.1
Tela adhesiva (5 cm)	0.175	Tela adhesiva (5 cm)	0.175
Cinta micropore (15 cm)	0.255	Cinta micropore (15 cm)	0.255
Apósito transparente (10 x 12 cm)	5.80	Envoltura tijera	0.40
Alcohol 70% (5 ml)	0.04		
Yodopovidona 2% (5 ml)	0.62		
Envoltura riñón (budinera)	2.21		
Envoltura tijera	0.40		
Total material	14.67	Total material	14.66
<i>Mano de obra</i>		<i>Mano de obra</i>	
(lavado, secado y envoltura)	7.05	No requiere este tipo de mano de obra	–
<i>Tiempo enfermería</i>		<i>Tiempo enfermería</i>	
Tiempo promedio 10.36 min (costo minuto enfermería 0.25)	2.59	Tiempo promedio 7.14 min (costo minuto enfermería \$0.25)	1.78
<i>Producción/disposición de basura</i>		<i>Producción/disposición de basura</i>	
Basura promedio 43.63 g (costo de disposición 0.009/g)	0.39	Basura promedio 16.79 g (costo de disposición 0.009/g)	0.15
Total por procedimiento	24.70		16.59

co al utilizar IV Start Pack fue de 8.19 pesos por procedimiento de curación y de 8.11 pesos por instalación. En cuanto al tiempo de enfermería, al analizar los procedimientos de curación se encontró un promedio de 9.05 ± 3.48 (4-20) min para el grupo IV Start Pack contra 12.83 ± 4.54 (4-30) min del grupo tradicional ($p = 0.000001$). En procedimientos de instalación, el tiempo promedio fue 7.14 ± 2.98 (4-15) min para IV Start Pack, contra 10.36 ± 6.13 (3-38) min para el grupo tradicional ($p = 0.001$). La basura registrada por procedimiento de curación fue 17.28 g con el IV Start Pack y 38.1 g con el equipo tradicional. En procedimientos de instalación esta cantidad disminuyó a 16.79 g al utilizar IV Start Pack y aumentó a 43.63 g al utilizar el equipo tradicional.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que el empleo de un equipo comercial pre-empacado para instalar y curar catéte-

res venosos periféricos cortos es más económico que usar equipos tradicionales preparados en el hospital. Las principales diferencias se dan en cuanto al costo por mano de obra, preparación de los equipos y la diferencia del tiempo de enfermería y costo de disposición de la basura producida durante cada procedimiento. No hubo diferencia notable de costos por tipo de procedimiento (curación vs instalación); sin embargo, el volumen anual de curaciones es superior al de instalaciones, lo que repercutió al realizar el análisis para el hospital.

Para los fines del análisis hubiese sido ideal cuantificar el material y pesar la basura generada en cada procedimiento, pero sólo fue posible cuantificar el tiempo real de cada procedimiento. Sin embargo, se puede realizar una proyección con los datos obtenidos.

Como ya se informó, cada año en el INNSZ se colocan un promedio de 16,800 catéteres venosos periféricos cortos y se realizan 33,600 curaciones. Si tomamos en cuenta los datos obtenidos en este estudio,

es posible suponer que el costo anual de utilizar IV Start Pack sería 852,264 pesos vs 1,263,696 pesos del equipo tradicional. El ahorro neto serían 411,432 pesos. Mas allá del ahorro económico neto, encontramos además ventajas en ahorro de mano de obra de CEYE y tiempo de reunir el material y equipo requerido para el procedimiento. Por otro lado, utilizar IV Start Pack en lugar de equipo tradicional ahorraría 3,018.4 horas de enfermería. El manejo de la basura hospitalaria es actualmente de gran polémica, debido al exceso en gastos innecesarios relacionados con las recomendaciones emitidas por la norma oficial mexicana⁶ para su manipulación. Según datos de este estudio, se evitaría la producción de aproximadamente 1,150.46 kg de basura al año al utilizar IV Start Pack. Además del claro beneficio económico al ahorrar en gastos de disposición, es importante apreciar el impacto ecológico de evitar más de una tonelada de desechos biológicos infecciosos en un año.

En esta época de contención de costos, donde todas las medidas deben analizarse desde el punto de vista costo-beneficio, la introducción de equipos o medicamentos novedosos en el hospital debe ser cuidadosamente evaluada. Para esto se requiere tiempo e inversión económica adicional, lo cual es un impedimento; sin embargo, se puede lograr con el apoyo de quienes promueven el producto. Los equipos de terapia intravenosa son una forma eficiente de reducir las tasas de bacteremias primarias en hospitales de alto riesgo. Dichos equipos son muy efectivos, ya que reducen las complicaciones en más de 10 veces.⁷ Simultáneamente, reducir sus costos de operación representa una ventaja

adicional, y si además se requiere menos tiempo, los beneficios de incorporar estas innovaciones son evidentes.

En conclusión, el uso de equipos pre-empacados es de gran utilidad porque reduce los costos, ahorra tiempo de enfermería y produce menos basura. No obstante, la introducción de los nuevos equipos en el hospital debe ser evaluada cuidadosamente para cada unidad y equipo, en busca siempre del mayor costo-beneficio.

REFERENCIAS

1. Tomford JW, Hershey CO, McLaren CE, *et al.* Intravenous therapy team and peripheral venous catheter-associated complications: A prospective controlled study. *Arch Intern Med* 1984;144:1191-4.
2. Bentley DW, Lepper MH. Septicemia related to indwelling venous catheter. *JAMA* 1968;206:1749-52.
3. Faubion WC, Wesley JR, Khalidi N, *et al.* Total parenteral nutrition catheter sepsis: Impact of the team approach. *J Parent Enteral Nutr* 1986;10:642-5.
4. Tomford JW, Hershey CO. The IV therapy team: Impact on patient care and costs of hospitalization. *NITA* 1985;8:387-9.
5. Ponce de León RS, Rangel Frausto MS, López EJI. Disminución del riesgo de infecciones nosocomiales: tendencias seculares de un programa de control en México. *Enf Infec y Microbiol* 1997;17:98.
6. Volkow FP, Rangel FMS, Ponce de León RS, *et al.* Basura hospitalaria: comentarios sobre sus riesgos y regulación. *Enf Infec y Microbiol* 1999;19:1-4.
7. Soifer NE, Edlin BR, Weinstein RA, *et al.* A randomized IV team trial. Program & abstracts of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1989:284.

Resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a medicamentos antirretrovirales

LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ*

El tratamiento de la infección por VIH ha tenido un cambio considerable a partir del advenimiento de los inhibidores de la proteasa (IP), en vista de su gran potencia como inhibidores de la replicación viral. Más aún, se han descubierto otros esquemas de tratamiento aparentemente de la misma potencia, como la mezcla de tres análogos nucleósidos o la combinación de dos de éstos y un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido. Desafortunadamente, junto con el éxito de estas combinaciones para prolongar la vida y en particular mejorar la calidad de ésta, los pacientes, en forma temprana o tardía, dejan de responder a estos tratamientos y deben enfrentarse a esquemas de rescate que no siempre ofrecen una adecuada respuesta terapéutica.²⁶ La resistencia del virus es la causa de que en más de 75% de los casos el esquema triple falle, lo cual es consecuencia de múltiples fenómenos, como la falta de apego, las alteraciones de absorción y otros factores farmacocinéticos; y en especial de la interacción con otros medicamentos y la intolerancia a los tratamientos múltiples (figura 1).²⁹

Tan grande fue la expectativa por la introducción de los IP (por la angustiada espera de un medicamento antiviral de gran potencia) que poca fue la atención dirigida a varios aspectos esenciales, como sus múltiples interacciones medicamentosas y, especialmente, el desarrollo de la resistencia, la cual limita en buena medida su empleo. Esta historia parece una repetición de lo ocurrido con los antimicrobianos, cuando se comprobó que la aparición de medicamentos altamente potentes presupone el desarrollo de resistencia, efecto que a su vez ocasiona la necesidad de nuevas y

mejores opciones terapéuticas. La diferencia es que las nuevas opciones para atacar al VIH pueden tardar considerablemente y, por lo tanto, debemos usar de forma adecuada lo que tenemos ahora y prevenir el desarrollo de resistencia.

La resistencia no es un problema nuevo, se empezó a analizar como consecuencia del uso de azidotimidina o zidovudina (ZDV).^{21,22} Sin embargo, es un problema que sigue siendo menospreciado a pesar de que no es sólo causa de falla terapéutica sino un factor relevante para seleccionar esquemas de rescate. Además, puede convertirse en el determinante del éxito de nuevos medicamentos, dada la creciente transmisión de cepas resistentes y la resistencia cruzada entre los miembros de un mismo grupo antiviral.

A pesar de lo relevante de la resistencia del VIH a los antirretrovirales, los ensayos disponibles actualmente para detectarla no son efectivos para detectar todas las subpoblaciones de virus presentes en un individuo y, por lo tanto, su aplicación clínica está muy limitada.¹⁴

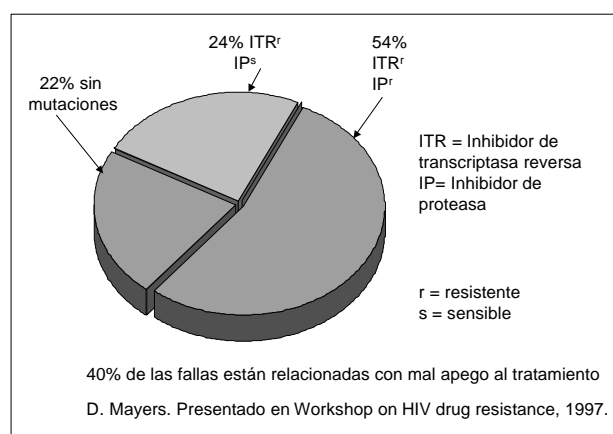


Figura 1. Fallas clínicas en tratamiento combinado con 2 ITR y 1 inhibidor de proteasa.

* Investigador titular. Departamento de Infectología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Luis E. Soto Ramírez. Departamento de Infectología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, México, DF, 14000.

Recibido: enero, 1999. Aceptado: febrero, 1999.

DEFINICIÓN

La resistencia del VIH a los antirretrovirales se define como cualquier cambio en la estructura viral que favorezca su replicación en concentraciones determinadas de un medicamento de esa clase. Específicamente, la resistencia es un fenotipo, o característica de crecimiento del virus, que se encuentra alterado como resultado de un cambio en el genotipo del mismo, y que siempre se mide como el cambio en relación con un virus o cepa de referencia que puede ser incluso del mismo individuo.

Para que se desarrolle la resistencia es necesario que exista siempre replicación viral, en especial ante el medicamento en cuestión, razón por la cual la única forma de evitarla es suprimiendo la producción viral con esquemas potentes usados adecuadamente.³¹

RESISTENCIA GENOTÍPICA Y FENOTÍPICA

La resistencia genotípica se refiere a los cambios (mutaciones) en el gen blanco del medicamento usado (transcriptasa reversa o proteasa), que se relacionan con una menor acción antiviral del medicamento específico. La detección de estas mutaciones, sin embargo, no implica necesariamente el desarrollo de la resistencia en ausencia de un ensayo fenotípico, aun cuando es altamente sugestiva. La enzima que replica al VIH a nivel celular, denominada transcriptasa reversa, es defectuosa y origina, durante la copia del material genético viral, múltiples mutaciones (cambios puntuales de nucleótidos que provocan modificaciones de aminoácidos), entre las que se encuentran las relacionadas con la resistencia. Con un promedio de 10,000 mutaciones nuevas por ciclo viral en un organismo, al pasar el tiempo y entre más avanzada esté la infección, existen más mutantes y, por lo tanto, se incrementa la posibilidad de que aparezcan los cambios relacionados con la resistencia (hasta 100 por día); por ello, el desarrollo de la resistencia es más común en etapas avanzadas de la infección.²⁴ Estas mutaciones, que se presentan incluso antes de usar un medicamento, se relacionan con la pobre respuesta a los fármacos y, en general, confieren resistencia contra varios elementos de un grupo de medicamentos (resistencia cruzada). Este fenómeno es más frecuente para los IP que para los inhibidores de transcriptasa reversa, probablemente como consecuencia del menor número de aminoácidos de la enzima proteasa.⁸ Una vez que se utiliza el medicamento, la

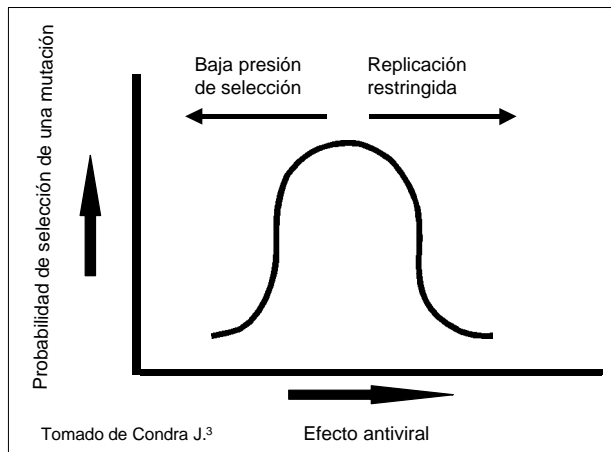


Figura 2. Desarrollo de resistencia y su relación con el efecto antiviral.

presión de selección que éste ejerce provoca mutaciones primarias, generalmente específicas a cada medicamento, que dan un grado alto de resistencia al mismo, aunque en general se relacionan con un virus que se replica lentamente. El uso continuo de dicho medicamento sin supresión viral completa desencadena las mutaciones secundarias, que incrementan la resistencia cruzada con otros medicamentos con mecanismo de acción semejante, así como la capacidad de replicación del virus que llega a ser igual o mayor a la que tenía antes de iniciar el tratamiento.

La resistencia fenotípica es consecuencia de dichos cambios e implica la capacidad de replicación viral en presencia del medicamento al que es resistente. La capacidad de un medicamento específico de inhibir la replicación de una cepa viral se expresa como la concentración inhibitoria 50 (CI_{50}), o sea la concentración de medicamento que inhibe el 50% de la replicación viral, o la CI_{90} , que inhibe el 90%. Aunque este valor por sí solo nos da una idea de la resistencia fenotípica existente, ésta se expresa en forma común como un factor de veces en que aumenta la concentración necesaria de un medicamento para inhibir el virus por la concentración en que se replica un virus no resistente. Por ejemplo, cuatro veces por arriba o más resistente que el virus susceptible; se considera alta resistencia cuando el factor es mayor de 100 veces.²⁷

RELACIÓN ENTRE RESISTENCIA Y POTENCIA ANTIRRETROVIRAL

Mientras las dosis bajas de análogos nucleósidos se relacionan con menor resistencia, las concentraciones

bajas de IP son concomitantes con una resistencia mayor. Esto se explica (figura 2) porque la probabilidad de resistencia se relaciona con la potencia y el efecto antiviral del medicamento. Así, de acuerdo con la figura 2, la monoterapia con ZDV situada en el lado izquierdo de la curva origina una baja presión de selección, menor al disminuir la dosis, por lo tanto, disminuye la probabilidad de resistencia, mientras que la resistencia en esquemas triples se encuentra en el lado derecho de la curva, en donde entre menos efecto de supresión viral se obtenga se presenta una mayor posibilidad de desarrollo de resistencia.³

ENSAYOS DE RESISTENCIA (cuadro 1)

Los ensayos de resistencia genotípica y fenotípica tienen sus ventajas y desventajas, pero en el momento actual es claro que no deben utilizarse para normar una conducta clínica, sólo en casos muy especiales. Los ensayos de resistencia genotípica son más rápidos y baratos, pero sólo detectan a la población viral mayoritaria; por lo tanto, dan un panorama parcial, en especial si se considera que hasta el momento no conocemos todas las mutaciones relacionadas con la resistencia y además, no necesariamente una mutación se refleja en un fenotipo; es decir, en cambios en la capacidad de replicación. El mejor de ellos es el que obtiene una secuencia de la enzima proteasa y/o transcriptasa reversa; sin embargo, para conseguir un panorama exacto es necesario elaborar la secuencia en al menos 10 (de preferencia 20) variantes obtenidas del virus del paciente estudiado, lo cual es laborioso y muy costoso. La limitación es que sólo se ven 20 de una población viral constituida tal vez por 100,000 o 1,000,000 de variantes virales. Otros ensayos genotípicos ven sólo cuadros parciales, como las mutaciones específicas o las más frecuentes.^{10,14}

Los ensayos fenotípicos determinan la influencia de múltiples mutaciones, pero son complicados, costosos y tampoco detectan poblaciones minoritarias, e incluso no existe un estándar para su interpretación. El defecto principal que presentan es que para su elaboración se requiere cultivar virus del caso en

Cuadro 1. Ensayos de resistencia de VIH a antirretrovirales y sus limitaciones

<i>Ensayo</i>	<i>Modalidades</i>	<i>Limitaciones</i>
Fenotípicos	Inhibición de sincicios Ensayos de inhibición en CMSP RT-Antivirograma	Selección de cepas No informa de poblaciones minoritarias Detecta sólo cambios > 4x
Genotípicos	Ensayos de secuencia Secuencia total (<i>gen-chip</i>) (por hibridación) Ensayos de mutaciones puntuales Hibridación diferencial LIPA HIV RT	Detectan sólo 10-25% de variantes Detección limitada de mutaciones

CMSP: células mononucleares de sangre periférica.

estudio. Este cultivo, realizado sin medicamento, selecciona cepas no resistentes o con menor resistencia y, por lo tanto, los resultados pueden ser diferentes a la realidad del paciente.²⁷

En conclusión, aún no hay un ensayo sobre resistencia a antirretrovirales ideal y el valor de los disponibles hoy en día es limitado, dados sus problemas técnicos y los pocos estudios en que se han evaluado. En casos de falla al tratamiento y antecedente de uso múltiple de antivirales, un ensayo de resistencia puede ser de utilidad para seleccionar el tratamiento que pueda dar mejor respuesta en dicho caso. Los patrones de resistencia basales antes del tratamiento predicen la respuesta a abacavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir y varias combinaciones de cuatro medicamentos con una buena correlación entre los ensayos genotípicos y fenotípicos.^{7,19} En otro estudio se buscaron predictores genotípicos de respuesta a un esquema de rescate con ritonavir/saquinavir. Los datos genotípicos añadieron valor predictivo a los datos clínicos solos.³⁴ Finalmente, predecir fallas no responde a la pregunta de cómo tratar adecuadamente, y no todas las fallas al tratamiento implican resistencia.

Para evaluar los resultados de un ensayo sobre resistencia, debemos tomar en cuenta que si éste reporta dicha resistencia, sólo puede orientar a no usar un medicamento determinado, aun cuando mayores concentraciones de ese fármaco pudieran ser activas. Por otro lado, si reporta susceptibilidad no define nada, puesto que no garantiza que ésta sea sólo resultado de la evaluación limitada de dichos ensayos. Así, la decisión del esquema de tratamiento debe estar relacionada con los antecedentes de tratamiento, los conceptos de resistencia cruzada y la experiencia del médico.¹⁴

Cuadro 2. Mutaciones asociadas con resistencia a zidovudina (ZDV)

Codón mutante	Resistencia genotípica (veces más resistente que la cepa salvaje)
215	16 x
41	4 x
215 + 41	60 x
215 + 67+ 70	31 x
215 + 67+ 70+ 41	179 x
215 + 67 + 70 + 219	166 x

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA RESISTENCIA

El desarrollo de la resistencia se relaciona (tanto en niños como en adultos) con la progresión de la enfermedad. Queda, sin embargo, por dilucidar si es la única causa del fracaso terapéutico o es parte de una conjunción de diferentes factores.^{1,3} Esta última opción es la más viable, en vista del fenómeno denominado resistencia no medible, es decir una falla clínica en el tratamiento o por carga viral que no está relacionada con la resistencia genotípica o fenotípica. Este fenómeno se debe, tal vez, a métodos de medición deficientes (de poca sensibilidad) o a fenómenos poco entendidos, como resistencia celular, mutaciones no conocidas y cambios en la cantidad de expresión de enzimas, como ocurre con la proteasa durante el uso de inhibidores de

Cuadro 3. Mutaciones relacionadas con la resistencia a análogos nucleósidos

Codón mutante	ZDV	ddC	ddI	3TC	D4T	Abacavir
M41L	X					
D67N	X					
K70R	X					
Q151M	X	X	X			
L210W	X					
T215Y	X					
T215F	X					
K219Q	X					
L74V		X	X			X
K65R		X	X			X
M184V		X	X	X		X
V75T		X	X		X	
T69D		X				
Y215C		X				
M184T				X		
M184I				X		

la misma.³ Por otra parte, también se dan situaciones en que, a pesar del desarrollo de virus resistentes, el efecto antiviral persiste. Esto puede deberse a que las concentraciones plasmáticas del medicamento son mayores que las que inhiben a cepas consideradas resistentes en el laboratorio, a que la capacidad de replicación de los virus resistentes es pobre (3TC) o a que la combinación de dos medicamentos produce resistencia a uno pero bloquea la resistencia al otro, como el caso de la combinación de 3TC y ZDV en que la resistencia a 3TC bloquea la aparición de mutantes resistentes a ZDV.^{18,20} Este efecto, que aún está en duda, tendría como consecuencia final que el tratamiento trabajara como una monoterapia con ZDV.

RESISTENCIA A ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS

Después de un año, en promedio, de comenzado el tratamiento antiviral con ZDV, el efecto positivo en los pacientes desaparecía paulatinamente debido al desarrollo de resistencia del virus a dicho medicamento.²¹ Varias características se relacionaron con el desarrollo de esta resistencia. La primera (y más importante) es la relación entre el inicio del tratamiento y el avance de la enfermedad. Entre más avanzado el proceso infeccioso, tanto del punto de vista clínico como del laboratorio, más fácil se desarrollaba la resistencia. Por otra parte, esta resistencia era debida a cambios puntuales (mutaciones) en la secuencia de la enzima transcriptasa reversa, blanco de acción del ZDV.²² Estos cambios, que aparecían temprano (entre los 3 y 6 meses) después de iniciado el tratamiento, eran progresivos, es decir, inicialmente se presentaba resistencia con la aparición de una sola mutación, para después incrementarse al sumarse hasta cinco mutaciones claramente descritas en la enzima mencionada (cuadro 2).¹⁷ Un aspecto interesante es que si bien los virus con una o dos mutaciones se replicaban más lentamente que aquellos sin mutaciones, al acumularse más cambios la capacidad replicativa del virus se incrementaba considerablemente hasta ser semejante a la capacidad vista antes del tratamiento, con el concomitante fracaso del tratamiento y la progresión de la enfermedad.³

Otro aspecto de gran importancia que surgió tras el uso de ZDV y otros análogos nucleósidos fue el de la resistencia cruzada. Es decir, las mutaciones que se producen bajo la selección de un tratamiento disminuyen también la efectividad de otro (cuadro 3). La mutación Q151M es clave para el inicio de la resistencia múltiple a nucleósidos y se ve seguida por aquellas

en codones 62, 75, 77 y 116. Se ha descrito, asimismo, que la mutación 69 a serina confiere resistencia a todos los análogos nucleósidos, incluyendo d4T, y que se hace incluso mayor cuando existe una duplicación, es decir, dos serinas. Este fenómeno de resistencia múltiple es de baja ocurrencia en los análogos nucleósidos pero desgraciadamente muy frecuente en el caso de los inhibidores de proteasa (IP).²³

RESISTENCIA A INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

El desarrollo de alto grado de la resistencia puede ocurrir rápidamente, incluso en días, con el uso de monoterapia con inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, y se relaciona con la aparición incluso de una sola mutación. Por otro lado, existe una gran resistencia cruzada entre miembros de esta clase, de tal manera que el uso consecutivo se relaciona con la mala respuesta en la mayor parte de los casos. La resistencia a estos antivirales se ha referido como estructural, en vista de que se ha demostrado que cuando se presenta la mutación K103W, la más relacionada con la resistencia cruzada, se cierra por completo la bolsa de unión del medicamento y su blanco. No se observa, sin embargo, resistencia cruzada con los análogos nucleósidos (cuadro 4).²⁴

RESISTENCIA A INHIBIDORES DE PROTEASA

El uso de IP ha mostrado características especiales en cuanto al desarrollo de resistencia, algunas muy similares a lo descrito para la ZDV. La resistencia a estos medicamentos se desarrolla rápidamente cuando se utilizan como monoterapia o en terapia doble, o incluso triple, que no es potentemente supresora de la replicación viral.¹⁵ Asimismo, las dosis inadecuadas por abajo de las recomendadas se relacionan con el desarrollo de resistencia. Recientemente se ha reportado que cuando los IP son utilizados, aun en esquemas triples, en pacientes con infecciones avanzadas por el VIH, la respuesta es mucho menos satisfactoria que en aquellos casos en que se utilizan más tempranamente. La resistencia a los IP actualmente en uso se desarrolla en forma secuencial con la aparición de varias mutaciones (dos o más), las cuales producen una unión defectuosa o temporalmente corta del medicamento a la proteasa.^{3,4} Al igual que lo visto para la ZDV, la adición de mutaciones mejora la capacidad replicativa de los virus. En el caso particular de los IP, mutaciones compensatorias

Cuadro 4. Mutaciones relacionadas con resistencia a inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

Codón mutante	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
A98G	X		
L100I	X		X
K103N	X	X	X
V106A	X		
V108I	X		X
Y181C	X	X	X
Y181I	X		
Y188C	X		
G190A	X		
K103T		X	
P236L		X	
K101E			X
V179D			X
Y188L			X
G190S			X

fuera de la proteasa, en la región viral codificadora de las proteínas de la nucleocápside viral (gag, centro o núcleo), incrementa en buena medida la replicación viral.¹⁶ Estas mutaciones aparecen, desde luego, bajo un proceso de selección mediante el uso de los IP, pero se ha visto que hasta 26% de los individuos infectados por VIH presentan mutaciones en el gen de la proteasa relacionadas con la resistencia, aun antes del inicio del tratamiento.⁸

Es claro que cuando los esquemas de tratamiento no son ampliamente supresores de la replicación viral, ya sea por dosis inadecuada, intolerancia, inicio tardío o apego inapropiado (días de descanso), la resistencia a los IP se desarrolla paulatinamente; sin embargo, es también claro que cuando la carga viral se lleva a niveles no detectables por periodos prolongados con el tratamiento combinado, no es posible detectar estas mutaciones. Incluso los pocos virus que se llegan a encontrar en esos pacientes en forma de provirus (dentro de linfocitos) en los ganglios linfáticos no llevan mutaciones y son semejantes a los virus que el paciente presentaba al inicio del tratamiento (no resistentes).^{2,32}

En vista de que un grupo de pacientes, por las razones mencionadas, fracasan con el tratamiento combinado debe pensarse que en algún momento se necesita cambiar de uno a otro de los inhibidores de proteasa. En este contexto toma una importancia radical el desarrollo de la resistencia cruzada. Se ha visto que el indinavir y el ritonavir tienen un patrón muy similar de mutaciones relacionadas con la resistencia, y en espe-

Cuadro 5. Prevalencia de resistencia fenotípica cruzada, intermedia (4x) y alta (10x) a IP en aislamientos recombinantes con resistencia 10x a IDV, RTV, NFV o SQV

	a:	% de resistencia cruzada a:							
		IDV		SQV		RTV		NFV	
		N	4x	10x	4x	10x	4x	10x	4x
IDV	512	-	-	84	95	95	77	89	80
SQV	572	88	62	-	-	95	72	89	78
RTV	625	93	63	79	64	-	-	88	75
NFV	698	84	59	79	64	87	67	-	-

Tomado de Hertogs y col.¹³

cial se encuentra que los cambios de mayor peso en la resistencia son comunes. Ante esto, no podrá cambiarse de uno a otro de estos medicamentos sin una clara falla rápida en la respuesta clínica y de laboratorio. El saquinavir, por otra parte, aun cuando presenta mutaciones comunes con los otros dos IP, no genera las dos predominantes en los otros dos medicamentos. Por esta razón se ha recomendado su uso inicial con vista a una posible falla terapéutica. Es importante considerar, sin embargo, que esto no se ha demostrado claramente en un ensayo clínico.⁵ En este sentido se presentó en la reunión de Ginebra un estudio de 2,400 fenotipos de resistencia a IP (cuadro 5).¹³ En esta serie la resistencia cruzada a los cuatro IP ocurrió en 65 a 90% de los pacientes con resistencia a uno de los inhibidores usados y se relacionó con mutaciones en los codones 10, 36, 46, 54, 71, 77, 82, 84 y 90, siendo independiente de los medicamentos utilizados inicialmente, si bien los datos con nelfinavir son aún incompletos. Estos datos apoyan la resistencia grupal entre los IP y explican las fallas en segundos esquemas con IP.

FALLAS CON ESQUEMAS TRIPLES

Recientemente se han descrito hallazgos de gran importancia para evaluar las fallas en esquemas triples por resistencia. El primero de ellos es que un buen número de las fallas de estos esquemas se debe a la resistencia de los análogos nucleósidos, de tal manera que se ha obtenido adecuada respuesta con el cambio de dichos medicamentos y no desperdiciando el inhibidor de proteasa. Por otra parte, en algunos casos la falla del esquema se debe a una resistencia limitada (resistencia fenotípica menor de 4x) a los inhibidores

de proteasa. En ese caso se propone que incrementar las concentraciones del medicamento origina una buena respuesta al sobrepasar la CI_{50} de las cepas resistentes e inhibirlas. Esta propuesta con esquemas tan conocidos como ritonavir/saquinavir (400/400 dos veces al día), o algunos más novedosos como ritonavir/indinavir (200/800 dos veces al día), deberá aún corroborarse con ensayos clínicos.^{12,31}

TRANSMISIÓN DE CEPAS RESISTENTES

La transmisión de virus resistentes ocurre cada vez con más frecuencia, dado el mayor uso de antirretrovirales y la gran cantidad de fracasos con esquemas con estos medicamentos. En San Francisco, aislamientos de infecciones recientes demostraron resistencia a ZDV (16%) y a 3TC (8%).²⁸ En un caso que adquirió una cepa con múltiples mutaciones relacionadas con la resistencia, la respuesta al tratamiento seleccionado fue mala. En Ginebra, en 67 casos de primoinfección se encontró resistencia a ZDV en 7.5% y sólo un caso para 3TC, nevirapina y ddC, y 15% para IP con 3% con mutaciones primarias.³³ En Berlín, en una serie de 43 casos de reciente infección, muestras tomadas de 2 a 14 meses después del contagio demostraron en dos casos resistencia a ZDV y en 17 de 27 mutaciones primarias y secundarias relacionadas con la resistencia a IP.⁸ Estos datos generan la interrogante de si debemos realizar ensayos de resistencia para iniciar el tratamiento en pacientes vírgenes y si el esquema a iniciar debe basarse en la historia de uso de medicamentos de la fuente de infección (pareja, sangre, etc.). Se concluyó que sólo puede recomendarse que se hagan estos estudios cuando la resistencia en seroconvertidores sea mayor de 5 a 10%. Este dato es muy difícil de determinar en países en que es raro detectar primoinfecciones. En este sentido, es de gran relevancia que tanto la carga viral como las variantes virales resistentes sean diferentes en diversos compartimientos.^{6,11} La relevancia de evaluar las cepas resistentes en las secreciones genitales para transmisión sexual, en vista de que parece ser un reservorio separado del circulante, no se ha determinado aún en forma concluyente.

RESISTENCIA A NUEVOS ANTIRRETROVIRALES

El máximo problema de los medicamentos actuales es la resistencia cruzada, que limita el número de opcio-

nes terapéuticas para cada paciente. Desafortunadamente los nuevos medicamentos no han resuelto estos problemas puesto que exhiben también resistencia cruzada. Así, el adefovir, primer análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa, no es útil en casos en que el individuo tiene virus con alta resistencia a ZDV y su uso se relaciona con el desarrollo de mutaciones resistentes a ZDV, aun cuando ésta nunca se haya utilizado.²⁵ Por el contrario, este medicamento es de mayor utilidad contra virus resistentes a 3TC con la mutación M184V que contra los que no la tienen y son sensibles a dicho medicamento.²⁴ El uso de adefovir no se relaciona aparentemente con resistencia cruzada a otro compuesto similar, como el PMPA.

El abacavir es otro de los análogos nucleósidos que estarán disponibles en corto plazo. Tiene como primera mutación *in vitro* la 184, tal y como ocurre con virus altamente resistentes a 3TC, y es seguida por otras en posiciones 65, 74 y 115.¹⁹ Para que el efecto se haga manifiesto clínicamente, se necesita al menos tres mutaciones.⁷ El abacavir no es activo con cepas que demuestran la resistencia cruzada múltiple (complejo 151). Se ha demostrado también que cepas resistentes a uno o dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa son sensibles a abacavir, pero las que presentan resistencia múltiple también son resistentes a este medicamento.²⁷ El amprenavir tiene como mutación primaria a la I50V, que no es común a otros IP; sin embargo, en vista de que todas las mutaciones secundarias son comunes, el virus resistente a ritonavir e indinavir se espera que tenga resistencia cruzada con amprenavir.

RESISTENCIA A ANTIVIRALES EN MÉXICO

Pocos son los estudios de resistencia que se han realizado en México, pero no es poca la resistencia que se puede encontrar dadas las condiciones económicas, el frecuente uso de esquemas no supresivos, el pobre apego que se encuentra en algunos pacientes, la inadecuada prescripción y, en ocasiones, el desabasto de medicamentos que hace que los pacientes no tomen sus medicamentos adecuadamente.

Se ha demostrado, en relación con ZDV, que la mutación en el codón 41 es rara en México, a diferencia del 70% de frecuencia en Estados Unidos o Europa.^{17,30} Con los datos conocidos *in vitro* esta característica pudiera estar relacionada con una protección contra el desarrollo de resistencia múltiple a análogos nucleósidos. Por otra parte, se encontró que en algunos de los

primeros pacientes incluidos en IP en México existía una alta frecuencia (> 50%) de mutaciones relacionadas con la resistencia, incluso antes de comenzar tratamiento y con muy poca posibilidad de transmisión de cepas resistentes, dado que estos medicamentos no se habían usado previamente, corroborándose aunque en mayor magnitud este fenómeno secundario a la gran variación viral. Por otra parte, se demostró que la falla de los esquemas triples de dichos pacientes se relacionó con la aparición de mutaciones primarias a los IP.^{4,9}

CÓMO PREVENIR LA RESISTENCIA

De acuerdo con los hallazgos mencionados y con el sólo objeto de bloquear o limitar la resistencia, se recomienda lo siguiente en el uso de antirretrovirales: a) iniciar un tratamiento temprano y agresivo, de preferencia con un esquema triple con objeto de limitar la diversidad genética y, desde luego, la aparición de mutantes resistentes; b) evitar tratamientos no supresivos que favorezcan la selección de mutantes, tal y como ocurre con la monoterapia; c) evitar esquemas no supresivos con medicamentos que desarrollan resistencia con una sola mutación, como 3TC o nevirapina; d) utilizar terapia convergente, es decir, tratando de bloquear dos blancos diferentes, como la transcriptasa reversa y la proteasa; e) combinar medicamentos que no tengan patrones similares de resistencia; f) usar de preferencia medicamentos que no han sido utilizados previamente por el paciente; el antecedente de uso de un fármaco favorece la aparición de mutantes resistentes que emergen rápidamente al volverse a usar dicho medicamento; g) evitar terapias intermitentes; h) estimular el apego al tratamiento específicamente evitando disminución de dosis y supresión de algunas tomas; i) no realizar cambios en el tratamiento de acuerdo con ensayos de resistencia; y j) contemplar los hallazgos de resistencia cruzada al momento de elegir el esquema inicial de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, *et al.* Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1998; 280(1):78-86.
2. Cohen J. Exploring how to get at-and eradicate-hidden HIV. *Science* 1998;279:1854-5.
3. Condra JH, Emni EA. Preventing HIV drug resistance. *Science & medicine* 1997;4(1):1-11.
4. Condra JH, Holder DJ, Schleif WA, *et al.* Genetic correlates of

- in vivo* viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol* 1997;70:8270-6.
5. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, *et al.* *In vivo* emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995;374:569-71.
 6. Cunningham P, Smith D, Satchell C, *et al.* Evidence for independent development of RT inhibitor (RTI) resistance patterns in cerebrospinal (CSF) compartment. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3, 1998;(Abstract 32284).
 7. Danehower SC, Mitchell CD, Gilbert CA, *et al.* Correlation to phenotypic resistance and clinical efficacy of abacavir in phase III pediatric study. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998[Abstract 32283].
 8. Dietrich U, Knechten H, Jaeger H, *et al.* High prevalence of protease resistance mutations in therapy-naive HIV-1 positive German seroconvertors irrespective of viral subtypes. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998[Abstract 41208].
 9. Fernández MS, Ruiz PG, Soto-Ramírez LE. Resistencia genotípica de VIH a indinavir y su relación con falla terapéutica en pacientes con enfermedad avanzada. XXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. San Luis Potosí, SLP, octubre de 1998.
 10. Harrigan PR, Montaner JS, Hogg RS, *et al.* Correlation of virological response with genotype and phenotype. *Antiviral Therapy* 1998;3(1):38.
 11. Harris M, Patenaude P, Cooperberg P, *et al.* Correlation of virus load in plasma and lymph node tissue in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997;176:1388.
 12. Havlir D, Hellman C, Petropoulos J, *et al.* Viral rebound in the presence of indinavir without protease inhibitor resistance. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999: Abstract LB12.
 13. Hertogs K, Larder B, Mellors J, *et al.* Patterns of phenotypic and genotypic cross-resistance among protease inhibitors in over 1,000 clinical HIV-isolates. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 42195].
 14. Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, *et al.* Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection. *JAMA* 1998;279:1984-91.
 15. Ives KJ, Jacobsen H, Galpin SA, *et al.* Emergence of resistant variants of HIV *in vivo* during monotherapy with the proteinase inhibitor saquinavir. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:771-9.
 16. Jacobsen H, Hanggi M, Ott M. *In vivo* resistance to a human immunodeficiency virus type 1 proteinase inhibitor: Mutations, kinetics, and frequencies. *J Infect Dis* 1996;173:1379.
 17. Kellam P, Boucher CA, Larder BA. Fifth mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase contributes to the development of high-level resistance to zidovudine. *Proc Natl Acad USA* 1992;89:1934-8.
 18. Kemp SD, Bloor S. Two distinct mutational pathways in HIV-RT confer zidovudine/lamivudine dual resistance. International workshop on HIV drug resistance, treatment strategies and eradication. St. Petersburg, Florida, USA, June 1997, ABS 11.
 19. Lanier ER, Smiley ML, St. Clair MH, *et al.* Phenotypic HIV resistance *in vitro* correlates with viral load response to abacavir (1592, ABC) *in vivo*. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 32289].
 20. Larden BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995;269:696-9.
 21. Larden BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989;246:1155-8.
 22. Larder BA, Darby G, Richman D. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-4.
 23. Mayers D. Rational approaches to resistance: Nucleoside analogues. *AIDS* 1996;10(suppl 1):S9-S13.
 24. Mellors J. Review of Lago Maggiore resistance meeting. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998.
 25. Miller M, Cherrington JM, Lamy PD, Mulato AS, *et al.* Genotypic changes in HIV RT which develop during preveon (adefovir dipivoxil) therapy do not decrease susceptibility to PMPA. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 41218].
 26. Palmer S, Shafer R, Merigan TC. New drug combinations against highly drug-resistant HIV isolates *in vitro*. *Antiviral Therapy* 1998;3(1):9.
 27. Pauwels R, Hertogs K, Peeters F, *et al.* Susceptibility profile (Antivigram) of 945 clinical HIV-1 isolates to abacavir. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 41226].
 28. Rawal BD, Hecht FM, Kahn J, *et al.* Application of novel "detuned" HIV EIA to qualify and monitor antiretroviral therapy trials in patients with early-HIV infection. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 42118].
 29. Richman D. The implications of drug resistance for strategies of combination antiviral chemotherapy. *Antiviral Res* 1996;29(1):31-3.
 30. Soto-Ramírez LE, Renjifo B, Marlink R, Guarner J, Río C, Essex M. Dose-dependent HIV-1 zidovudine resistance. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, LA, EUA, 1996.
 31. Vella S. Clinical implications of resistance to antiretroviral drugs. *AIDS Clinical Care* 1997;9:45-7.
 32. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, *et al.* Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;278:1291-5.
 33. Yerly S, Schockmel G, Bru JP, *et al.* Frequency of transmission of drug-resistant variants in individuals with primary HIV-1 infection. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 32280].
 34. Zalopa A, Shafer R, Warford A, *et al.* HIV genotypic predictors of antiviral response to saquinavir (SQV)/ritonavir (RTV) therapy in patients who have failed prior protease inhibitors (PIs): A clinical cohort study. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 32287].

Hacia una mejor interpretación de la información generada por los marcadores moleculares en la tuberculosis

ALFREDO PONCE DE LEÓN,* MIDORI KATO MAEDA**

RESUMEN

La tuberculosis es considerada por la Organización Mundial de la Salud como uno de los problemas de salud más urgentes por resolver. Con la llegada de nuevos métodos de tipificación, sobre todo los que utilizan técnicas moleculares, se han abierto áreas de investigación que han establecido nuevos conceptos con respecto a la dinámica de la transmisión de la infección. En el presente artículo se describen los factores que deben considerarse en la interpretación de los hallazgos con las técnicas de tipificación de *Mycobacterium tuberculosis*.

Palabras clave: tuberculosis, marcadores moleculares, *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

Tuberculosis is considered by World Health Organization as one of the public health problems that need to be solved with more urgency. With the arrival of new methods, mainly those using molecular techniques, research areas have been opened, which have established new concepts about infection-transmission dynamic. This article describes factors that must be considered in the interpretation of findings of type-techniques of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: tuberculosis, molecular markers, *Mycobacterium tuberculosis*.

La tuberculosis es considerada por la Organización Mundial de la Salud como uno de los problemas de salud pública más urgentes por resolver. Ha sido una de las enfermedades no controladas desde el punto de vista de la salud pública debido a las dificultades y costos que conllevan su diagnóstico y tratamiento. Por ello, con el advenimiento de nuevos métodos, en especial los que utilizan técnicas moleculares, se han abierto áreas de investigación que han establecido conceptos nuevos con respecto a la dinámica de la transmisión de la infección. Estos descubrimientos han despertado un gran interés en la comunidad científica por adquirir la tecnología creciente, con el afán de lograr identificar líneas de transmisión de la tuberculosis. Sin embargo, el entusiasmo por lo nuevo debe ir acompañado por un seguimiento profundo del pensamiento científico para

que la interpretación de los resultados sea veraz y permita auxiliar en el control de esta enfermedad.

El objetivo de esta revisión es describir los factores que deben considerarse en la interpretación de los hallazgos de las técnicas de tipificación de *Mycobacterium tuberculosis*.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A finales de la década de 1980, Zainuddin y Dale, al buscar plásmidos en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis*, encontraron un elemento dentro del genoma con características similares a las de un transposón, en número variable y que generaba patrones de DNA polimórfico.¹ Poco después diferentes investigadores en Estados Unidos y en Europa identificaron estos elementos como secuencias de inserción, y que por su diversidad dentro del genoma tenían un poder de discriminación suficiente para establecer parentesco entre los aislados.²⁻⁴ A partir de este momento, se generó una explosión de información relativa a la aplicación de estas técnicas para el reconocimiento de líneas de transmisión. Así, surgió la epidemiología molecular, una disciplina que combina la epidemiología conven-

* Investigador titular. Departamento de Infectología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

** Estudiante de posdoctorado. Universidad Stanford, San Francisco, California, USA.

Correspondencia: Dr. Alfredo Ponce de León. Laboratorio de Microbiología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, CP 14000, México, DF.

Recibido: enero, 1999. Aceptado: febrero, 1999.

cional con la biología molecular, y que permite identificar nichos de transmisión que a largo plazo pudieran modificar los programas de control de la enfermedad, entre otros objetivos.

En poco tiempo, el uso de la tipificación molecular se generalizó, lo que hacía suponer que se podía establecer una red mundial con objeto de identificar áreas comunes, factores de riesgo y establecer conceptos precisos acerca de la estructura poblacional de la tuberculosis en el mundo. Así, en 1993, van Emben y un grupo internacional de expertos sugirieron la técnica de polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR) con base en la secuencia de inserción *6110* como estándar.⁵ El objetivo era que todos los interesados se apegaran a una metodología única para poder realizar comparaciones entre los diferentes laboratorios. Los estudios de estructura de la población micobacteriana no se hicieron esperar, en especial los trabajos del grupo holandés que demostraron hallazgos interesantes sobre la estructura poblacional.⁶⁻⁸ En estos estudios se encontró relación entre el polimorfismo y el origen geográfico de los individuos: ejemplo de ello fueron los diferentes polimorfismos obtenidos en Holanda, Túnez y Etiopía. En dicho estudio los aislamientos con polimorfismos similares entre tales países pertenecían a enfermos que habían viajado a Túnez y Etiopía y habían sido detectados en Holanda. Por otra parte, se sugería la posibilidad de que algunos aislamientos con patrones polimórficos compartidos pudieran ser más virulentos que otros por ser más frecuentes.

Por otra parte, la epidemiología molecular de la tuberculosis ha permitido reconocer la fuente de contagio de diversos grupos de población como núcleos familiares, vecindades, asilos, cárceles y hospitales; asimismo, se ha utilizado para confirmar o descartar contaminación cruzada dentro del laboratorio sirviendo como modelo para el control de calidad.⁹⁻¹¹ Sin lugar a dudas, el hallazgo más importante está relacionado con la dinámica de la transmisión de poblaciones abiertas.¹²⁻¹⁵ En estos estudios se observó que los episodios de transmisión reciente con progresión rápida a enfermedad eran más frecuentes de lo que previamente se consideraba y se detectaron diversos factores de riesgo inculcados en estos fenómenos. Además, se documentó el efecto que una sola cepa puede originar en una población susceptible. Otros estudios revelaron la utilidad de la técnica para establecer reinfecciones exógenas en brotes epidémicos asociados con enfermos portadores de HIV.¹⁶ Los resultados de estas investigacio-

nes fueron incontrovertibles, puesto que estaban apoyados en un contexto epidemiológico sólido, aunado a una interpretación de los resultados moleculares o huellas digitales muy estricto (aislamientos idénticos = mismo número y localización de las bandas).

Lo anterior ejemplifica los dos tipos de interpretación de los estudios de tipificación molecular de forma clara y definida, uno para establecer la diversidad de la estructura poblacional de *M. tuberculosis* y el segundo para establecer líneas de transmisión.

BASE TEÓRICA Y ORÍGENES DEL CONFLICTO

Debemos recordar en forma somera las bases teóricas que dan principio a la interpretación de los resultados de la tipificación. En primer lugar, la diversidad detectada por el análisis de los PLFR entre las cepas está condicionada por dos grandes elementos:

- a) El número y posición de los elementos genéticos (el marcador molecular utilizado) dentro del genoma. La *IS6110* se encuentra en una cantidad entre 1 y 20 copias dentro del genoma micobacteriano, aunque existen algunos aislamientos que no contienen este elemento de inserción.¹⁷ La distribución de estos elementos no parece ser al azar; sin embargo, aún no se determinan los factores que promueven o generan la diversidad en las posiciones ocupadas por ellos. Lo cierto es que la mayor parte de las cepas estudiadas poseen alrededor de 8 a 10 elementos (Small PM, Ponce de León A, datos no publicados).
- b) La distribución de los sitios de restricción para la endonucleasa que se utiliza para digerir o "cortar" el DNA en el ensayo (*PvuII*, en el caso de la técnica estandarizada). *PvuII* digiere eficazmente el genoma, generando fragmentos de tamaño variable en los cuales se contiene el elemento de inserción. Por otra parte, el sitio de restricción de esta enzima está presente dentro de la secuencia de inserción *IS6110*, razón por la cual siempre generará polimorfismo al digerirse el DNA. La secuencia de reconocimiento de la enzima *PvuII* (sobre la cual se realiza la digestión) es corta (6 pares de bases) y sujeta a mutaciones que cambian por completo la posición de la copia de la secuencia de inserción. Así, se han descrito fenómenos mutagénicos dirigidos por y para esta enzima que parecen correlacionar con el origen geográfico de la cepa.¹⁸

Ahora bien, una vez que sabemos el origen de la diversidad, esto no nos habla de la repercusión teórica

y práctica que ésta conlleva. Esta repercusión depende de definiciones preconcebidas basadas en el conocimiento *a priori* de la capacidad de discernimiento de la prueba. Así, se han definido tres conceptos:

- a) En una población donde la prevalencia de tuberculosis es baja, los aislamientos clínicos que presentan un patrón de polimorfismo único (no compartido con ningún otro aislamiento dentro de la comunidad en estudio), representan un episodio de reactivación de una infección latente adquirida en el pasado lejano.
- b) En esta misma población, los aislamientos clínicos que presentan un patrón de polimorfismo *compartido* con cuando menos un aislamiento clínico más, tienen un *origen común* y por lo tanto,
- c) Los aislamientos con una fuente común son producto de una infección reciente con progresión rápida de la enfermedad y están involucrados en cadenas de transmisión de la infección.

Estos conceptos son válidos en la medida en que se seleccione un grupo de estudio que comprenda la mayoría, si no es que la totalidad de los casos de tuberculosis de la región. Además, se requiere estudiar durante tiempo suficiente para permitir que se desarrolle la mayor parte de los episodios de transmisión secundarios a infección reciente (ventana epidemiológica).

Es aquí donde empieza a surgir el conflicto. Conforme se expandió el uso de la técnica internacionalmente aceptada, se comenzó a observar que aislamientos clínicos idénticos no tenían ninguna conexión epidemiológica convincente. De hecho, en el mejor de los casos, la técnica era capaz de demostrar una minoría de estos lazos y realmente podía detectar aquellos insospechados mediante las técnicas de investigación epidemiológicas convencionales.⁹ Esto, desde luego, es y seguirá siendo controversial y demuestra que cuando se utiliza un método en forma empírica, retrospectiva y sin la selección adecuada de las preguntas por estudiar, la mayor parte de las ocasiones no se podrán obtener conclusiones válidas.¹⁹⁻²³

Por otra parte, se han detectado cada vez más aislamientos clínicos que poseen un número limitado de copias de la secuencia de inserción (menos de cinco copias), lo que hace fácil encontrar polimorfismos compartidos sin líneas epidemiológicas convincentes. Sin embargo, se ha argumentado que el número reducido no proporciona suficiente información como para considerar parentesco entre los aislamientos, por lo que diversos grupos de investigadores propusieron que se

debían buscar nuevos marcadores moleculares, considerando que el origen clonal de los aislamientos no podía ser rebatido si dos marcadores moleculares independientes eran idénticos por ambos métodos.^{19,20} Así, Ross en Australia identificó un elemento de DNA repetitivo y polimórfico que logró introducir a un plásmido que fue denominado pTBN12, el cual contiene una serie de secuencias repetitivas ricas en guanidina y citosina, sin función y dispersos en el genoma micobacteriano.²⁴ Esta secuencia se estudió a fondo demostrándose que en realidad correspondía a secuencias repetitivas de DNA (PGRS) producidas por errores en la transcripción del mismo, localizadas en 26 loci y altamente polimórficas.²⁵

Se han introducido otros marcadores con el fin de poder discriminar aún más los aislamientos, especialmente aquellos con un número limitado de IS6110, logrando obtener resultados diversos, sin una comparación abierta entre los diferentes marcadores, y en general produciendo más desconcierto que respuestas.^{21,26-28} Sin embargo, todos estos estudios consistentemente demostraban que los conglomerados formados por el agrupamiento de los aislamientos con la IS6110 eran ratificados por los demás marcadores, a excepción de los aislamientos con un número limitado de la secuencia de inserción (generalmente los aislamientos con tan sólo dos copias del elemento de inserción). Una explicación fue propuesta por van Soolingen en 1993, quien identificó que existían distintos "relojes moleculares" entre los elementos utilizados al comparar una serie de 63 cepas con las diversas secuencias de inserción.²⁹ En este estudio, se observó que la IS6110 es más rápida que la IS1081, PGRS y que las secuencias de repetición directa (DR), por lo que esta velocidad "de cambio" le confiere mayor poder de discriminación, es decir, la habilidad para distinguir y agrupar aislados emparentados entre sí de los no relacionados. En otro estudio con base poblacional se observó, además, que es menos estable, lo que significa que su utilización para la detección de brotes es por demás adecuada por la velocidad con la que estos casos se presentan.³⁰

De esta manera se sugiere que IS6110 es capaz de detectar el origen común de las cepas que han evolucionado más recientemente, por lo que su utilidad para descubrir líneas de transmisión pudiera ser incluso superior que las formas convencionales para el estudio de brotes, sobre todo para aislamientos con un número mayor de copias de IS6110.²² Por otra parte, también se logró demostrar el bajo poder de discriminación que

pTBN12 o PGRS tiene para aislamientos con un número de copias de IS6110, quedando restringido su uso para discriminar aislamientos con un número limitado de copias de IS6110.²⁹⁻³¹

CONCLUSIONES

En esta breve reseña hemos intentado describir algunas de las razones que han generado discrepancias entre los diversos investigadores, así como los hallazgos de fondo que han conllevado a las mismas. Lo que parece bastante claro es que el uso e interpretación de estos marcadores dependen fundamentalmente del sitio y las preguntas sobre las que gira la aplicación de la técnica. La secuencia de inserción no es útil para definir todos los episodios de transmisión ni podría ser útil para la comparación de aislamientos clínicos de regiones diversas ni en tiempos distintos. En estas circunstancias otros marcadores menos rápidos (PGRS, DR) podrían ser incluso superiores. Sin embargo, para el escrutinio de episodios relacionados con brotes, la secuencia de inserción 6110 no es sólo una herramienta adecuada, sino podría ser incluso superior a los métodos convencionales de estudio de brotes.

REFERENCIAS

- Zainiddin ZGF, Dale JW. Polymorphic repetitive DNA sequences in *Mycobacterium tuberculosis* detected with a gene probe from a *Mycobacterium fortuitum* plasmid. *J Gen Microbiol* 1989;135:2347-55.
- Eisenbach KD, Crawford JT, Bates JH. Repetitive DNA sequences as probes for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1988;26:2240-5.
- Thierry D, Cave MD, Eisenach KD *et al.* IS6110, an IS-like element in *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Nucleic Acids Res* 1990;26:2240-5.
- Ma Adam RA, Hermans PWM, van Soolingen D, *et al.* Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* insertion sequence belonging to the IS3 family. *Mol Microbiol* 1990;4:1607-13.
- Consenso internacional.
- Van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, *et al.* Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J Clin Microbiol* 1995;33:3234-8.
- Borgdorff MW, Nagelkerke N, van Soolingen D, *et al.* Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the period 1993-1995 using DNA fingerprint. *Am J Epidemiol* 1998;147:187-95.
- Yang ZH, de Haas PE, van Soolingen D, *et al.* Restriction fragment length polymorphism *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from Greenland during 1992: evidence of tuberculosis transmission between Greenland and Denmark. *J Clin Microbiol* 1994;32:3018-25.
- Daley CL, Small PM, Lawrence M *et al.* An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction fragment length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992;326:231-5.
- Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, *et al.* Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV-infected patients. *JAMA* 1992;267:2632-4.
- Small PM, McClenny N, Singh SP, *et al.* Molecular strain typing of *Mycobacterium tuberculosis* to confirm cross-contamination in the mycobacteriology laboratory and modification of procedures to minimize occurrence of false-positive cultures. *J Clin Microbiol* 1993;31:1677-82.
- Alland D, Kalkut GE, Moss AR, *et al.* Transmission of tuberculosis in New York city. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994;330:1710-6.
- Small PM, Hopewell PC, Singh SP, *et al.* The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994;330:1703-9.
- Moss AR, Alland D, Telzak E, *et al.* A city-wide outbreak of a multiple-drug resistance strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:115-21.
- Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, *et al.* A multi-institutional outbreak of highly drug-resistance tuberculosis: epidemiology and clinical outcome. *JAMA* 1996;276:1229-35.
- Small PM, Schafer RW, Hopewell PC, *et al.* Exogenous reinfection with multidrug-resistance *M. tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-44.
- Agasino CB, Ponce de León A, Jasmer RM, Small PM. Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains in San Francisco that do not contain IS6110. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:518-20.
- Van Soolingen D, de Haas PE, Blumenthal RM, *et al.* Host-mediated modification of PvuII restriction in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol* 1996;178:178-84.
- Barnes PF, Yang Z, Preston Martin S, *et al.* Patterns of tuberculosis transmission in Central Los Angeles. *JAMA* 1997;278:1159-63.
- Braden CR, Templeton GL, Cave MD, *et al.* Interpretation of restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a estate with a large rural population. *J Infect Dis* 1997;175:1446-52.
- Yang Z, Chaves F, Barnes PF, *et al.* Evaluation of method for secondary DNA typing of *Mycobacterium tuberculosis* with pTBN12 in epidemiologic study of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1996;34:3044-8.
- Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, *et al.* Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Respir Crit Care Med* 1998;158:465-9.
- Behr MA, Small PM. Molecular fingerprint of *Mycobacterium tuberculosis*: how can it help the clinician? *Clin Infect Dis* 1997;25:806-10.
- Ross, *et al.* Molecular cloning of a highly repeated DNA element from *M. tuberculosis* and its use as an epidemiologic tool. *J Clin Microbiol* 1992;30:942-6.

25. Poulet et al. Characterization of the highly abundant polymorphic GC-rich repetitive sequence (PGRS) present in MTB. Arch Microbiol 1995;163:87-95.
26. Sahadevan, *et al.* Restriction fragment length polymorphism typing of clinical isolates of MTB from patients with pulmonary tuberculosis in Madras, India by use of a direct, repeat probe. J Clin Microbiol 1995;33:3037-9.
27. Torrea, *et al.* Chromosomal DNA fingerprint analysis using the IS6110 and the repetitive element DR as strain specific markers for epidemiological study of tuberculosis in French Polynesia. J Clin Microbiol 1995;33:1899-904.
28. Torrea, *et al.* Evaluation of tuberculosis transmission in a community by 1 year of systematic typing of MTB clinical isolates. J Clin Microbiol 1996;34:1043-9.
29. Van Soolingen, *et al.* Comparison of various repetitive DNA elements as genetic markers for strain differentiation and epidemiology of MTB. J Clin Microbiol 1993;31:1987-95.
30. Yeh RW, Ponce de León A, Agasino C, *et al.* Stability of *Mycobacterium tuberculosis* DNA genotypes. J Infect Dis 1998;177:1107-11.
31. Chaves F, *et al.* Usefulness of the secondary probe pTBN12 in DNA fingerprinting of MTB. J Clin Microbiol 1996;34:1138-43.

XXIV Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica A.C.

VI Congreso Nacional de Antimicrobianos y Quimioterapia

Morelia, Michoacán

Del 30 de junio al 3 de julio de 1999

Hotel Fiesta Inn
Centro de Convenciones

Mucormicosis pulmonar.

Reporte de un caso con respuesta satisfactoria al tratamiento con anfotericina B, sin cirugía

ADÁN VELÁZQUEZ LUPI,* CARLOS QUANT DURÁN,* GUILLERMO RUIZ PALACIOS*

RESUMEN

La mucormicosis es una infección oportunista causada por hongos que pertenecen a la clase de los zigomicetos. Se comunica el caso de un paciente del sexo masculino de 40 años de edad cuyo padecimiento actual se inició con diarrea aguda, con choque hipovolémico, 15 días antes de su ingreso al Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, donde se encontró hipotenso, taquicárdico, obnubilado y postrado; además, polipneico, diaforético y con datos de deshidratación moderada. En la radiografía de tórax se observó una extensa área de consolidación en la región parahiliar izquierda. Fue hospitalizado en la unidad de terapia intensiva donde se le realizó broncoscopia y biopsia transbronquial; en los cultivos se aisló *Mucor* spp. Se inició tratamiento con anfotericina B a dosis de 1 mg/kg/día. El paciente tuvo una evolución satisfactoria, por lo que fue egresado al cumplir una dosis acumulada de anfotericina B de 1.5 g. Actualmente no presenta secuelas clínicas y una tomografía axial de tórax de control reveló resolución completa del proceso neumónico, persistiendo imagen de fibrosis pulmonar en la región apical del pulmón izquierdo. La mucormicosis se adquiere por inhalación del microorganismo. La infección bacteriana previa puede facilitar la superinfección por *Mucor*. El tratamiento exitoso de la mucormicosis pulmonar generalmente se logra con un diagnóstico y terapia antifúngica tempranos, con debridamiento quirúrgico agresivo y con el control de la enfermedad subyacente, la anfotericina B sigue siendo el agente más confiable para tratar la mucormicosis.

Palabras clave: mucormicosis pulmonar, anfotericina B, *Mucor* spp.

ABSTRACT

Mucormycosis is an opportunistic infection caused by fungi belonging to zigomycete-class. This article presents a 40-year-old male whose entity started with acute diarrhea with hypovolemic shock 15 days before he was entered to Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, where we found him hypotensive, tachycardic, confused and prostrated as well as with polypnea, diaphoresis and mild deshydration. Thorax radiography showed an extensive consolidation area at left parahiliar region. Patient was hospitalized at intensive therapy unit where a broncoscopy and transbronchial biopsy were made. *Mucor* spp was isolated in cultures. We started treatment with amphotericin B 1 mg/kg/d. Patient satisfactorily evolved, and was discharged having an amphotericin B accumulated dose of 1.5 g. At this moment he does not have clinical sequelae and a control thorax axial tomography revealed a complete resolution of pneumonic process, even though a pulmonary fibrosis image at left lung apical region persists. Mucormycosis is acquired by inhaling the microorganism. A previous bacterial infection may make easier the superinfection by *Mucor*. The successful treatment of pulmonary mucormycosis is generally achieved with an early diagnosis and antifungal therapy and with the control of the underlying disease, amphotericin B continues to be the most reliable agent to treat mucormycosis.

Key words: pulmonary mucormycosis, amphotericin B, *Mucor* spp.

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una infección oportunista causada por hongos que pertenecen a la clase de los

zigomicetos, género de los mucorales.^{1,2} La afección pulmonar ocupa el segundo lugar en frecuencia después de la enfermedad paranasal y generalmente requiere cirugía para su curación.^{2,3,6} Se reporta el caso de un enfermo con diabetes mellitus y mucormicosis pulmonar que respondió al tratamiento conservador basado en anfotericina B sin requerir cirugía.

* Departamento de Infectología.
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.
Recibido: enero, 1999. Aceptado: febrero, 1999.

REPORTE DEL CASO

Se trata de paciente del sexo masculino de 40 años de edad, campesino, originario y residente de Tepoztlán, Morelos. Con antecedentes personales no patológicos de tabaquismo y etilismo moderado de 23 años de evolución. Con diabetes mellitus desde 1994, sin complicaciones crónicas. El enfermo se controla regularmente con hipoglucemiantes orales. Su padecimiento actual lo inició quince días antes de su ingreso, al presentar diarrea aguda con choque hipovolémico. La diarrea se atribuyó a gastroenteritis infecciosa por lo que requirió manejo con líquidos parenterales y antimicrobianos. Dos días antes del ingreso presentó astenia, adinamia, poliuria, polidipsia y cefalea universal. Acudió con un médico particular, quien le diagnosticó hipoglucemia. Se procedió a la administración de soluciones glucosadas orales; sin embargo, el paciente presentó deterioro de su estado de alerta, motivo por el cual fue transferido a urgencias del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. A su ingreso al instituto, se encontró hipotenso, taquicárdico, obnubilado y postrado, además polipneico, diaforético y con datos de deshidratación moderada. En la exploración torácica se auscultaron estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. El resto de la exploración no reveló datos relevantes. Los análisis de laboratorio revelaron leucocitos de 76,200 con desviación a la izquierda, plaquetas de 344,000, glucosa de 385 mg/dl, creatinina de 0.9 mg/dl, nitrógeno ureico de 14 mg/dl, sodio de 133 mEq/L, potasio de 3.5 mEq/L, AST de 29 UI, ALT de 63 UI, fosfatasa alcalina de 392 mEq/L, bilirrubinas totales de 1.8 mg/dl y bilirrubina directa de 1.3 mg/dl.



Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso: se observa condensación parahiliar izquierda en relación con proceso neumónico.

Los gases arteriales reportaron un pH de 7.3, con bicarbonato de 17, PaCO₂ de 12.3 mm/Hg, PaO₂ de 107 mm/Hg y una saturación de oxígeno de 93%. En la radiografía de tórax se observó una extensa área de consolidación en la región parahiliar izquierda (figura 1). Fue hospitalizado en la unidad de terapia intensiva donde se le realizó broncoscopia y biopsia transbronquial, en los cultivos se aisló *Mucor* spp, lo cual se confirmó por estudio histopatológico de biopsia transbronquial. Se inició tratamiento con anfotericina B, a dosis de 1 mg/kg/día. Posteriormente, se documentó engrosamiento pleural, que limitaba la expansión del pulmón izquierdo por lo que se realizó decorticación pleural, sin complicaciones. El paciente presentó una evolución satisfactoria con mejoría radiológica (figura 2), por lo que fue egresado al cumplir una dosis acumulada de anfotericina B de 1.5 g. Actualmente se le da seguimiento en la consulta externa de infectología. No presenta secuelas clínicas y una tomografía axial de tórax de control (12 meses después) reveló resolución completa del proceso neumónico, persistiendo imagen de fibrosis pulmonar en la región apical del pulmón izquierdo.

DISCUSIÓN

La mucormicosis fue reportada inicialmente por Paltauf en 1885 y las dos presentaciones clínicas más frecuentes son la rinocerebral y la pulmonar.^{2,3} La afección pulmonar ocupa el segundo lugar en frecuencia después de la enfermedad paranasal, rinoorbital y rinocerebral.⁴ Aunque la mucormicosis pulmonar se ha asociado con diabetes, insuficiencia renal, quemaduras, uso de antibióticos, esteroides, sepsis, necrosis hepática, agammaglobulinemia, tumores sólidos y aun con huéspedes inmunocompetentes,⁵ la mayoría de los casos ocurren en pacientes con leucemia, linfoma o neutropenia severa.^{4,6,7} La infección se adquiere por inhalación del microorganismo. La mucormicosis pulmonar puede presentarse como neumonía necrotizante, lesiones cavitadas, nódulos pulmonares y raramente como masas endobronquiales.^{3,6,8} La infección bacteriana previa puede facilitar la superinfección por *Mucor*. Clínicamente se puede presentar con fiebre, tos, hemoptisis severa, que puede ser fatal,^{1,3,6,7} erosión del bronquio principal derecho con perforación de la rama superior del bronquio y extensión dentro de la arteria pulmonar. Se ha reportado la ocurrencia de fístulas broncopleurales broncocutáneas. El diagnóstico depende de que las biopsias —obtenidas por broncoscopia, por vía

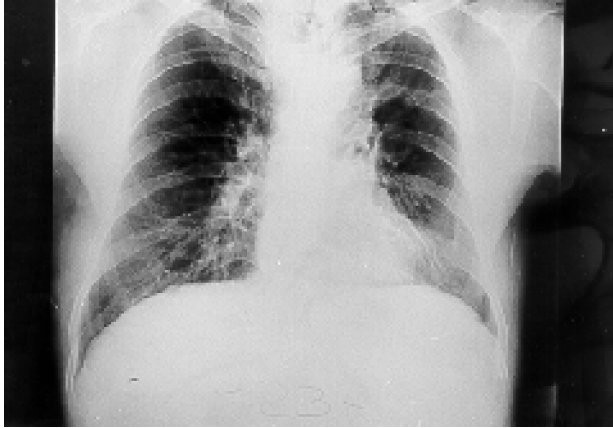


Figura 2. Radiografía de tórax días después: la ventilación pulmonar es adecuada. A nivel del parénquima pulmonar no se identifica la presencia de infiltrados inflamatorios, depósitos secundarios ni áreas de consolidación. Hacia el campo pulmonar izquierdo se identifica la presencia de bandas de fibrosis.

percutánea o a cielo abierto— demuestran invasión del parénquima pulmonar. Frecuentemente, la invasión arterial es causa de infartos. El crecimiento del organismo en el esputo es raro y no es diagnóstico, ya que solamente indica la presencia de este saprófito y no necesariamente invasión.^{4,6,7} El cultivo de sangre y orina raramente es positivo.⁷ Los hallazgos radiológicos más comunes incluyen infiltrados no homogéneos en parches, consolidación pulmonar, formación de cavidades y raramente abscesos pulmonares, nódulos pulmonares múltiples, patrón miliar, micetomas y derrame pleural.^{1,2,6} No hay predilección especial por algún lóbulo. Aunque casi siempre la infección progresa rápidamente, se han descrito lesiones pulmonares crónicas.⁶ La tomografía puede ayudar a definir la extensión de la lesión. La mucormicosis invasiva que involucra los pulmones u otro órgano interno es comúnmente fatal sin tratamiento específico. El tratamiento exitoso de la mucormicosis pulmonar se logra generalmente con un diagnóstico y terapia antifúngica temprana, con debridamiento quirúrgico agresivo y con el control de la enfermedad subyacente.⁶ La anfotericina B sigue siendo el agente más confiable para tratar la mucormicosis. La duración óptima y la cantidad total que debe administrarse se desconocen aún. La terapia debe ser individualizada, de acuerdo con la respuesta clínica del paciente y con la tasa de aclaramiento de la infección. En la mayoría de casos reportados se han

requerido al menos 2 g de anfotericina B, aunque algunos pacientes pueden necesitar más de 4 g para la erradicación completa de la infección.⁶

La cirugía temprana y repetida, en el tratamiento de la mucormicosis, ha sido enfatizada por reportes que indican que la excisión quirúrgica es curativa en pacientes con mucormicosis pulmonar, sin embargo, estos enfermos tuvieron un diagnóstico más temprano cuando la infección era localizada. La mayoría de los pacientes tienen infecciones diseminadas, por lo que la cirugía debe ser combinada con anfotericina B.^{1,3,4,6,7} El tipo de cirugía depende de la extensión de la infección. Antes de la década de 1970 el diagnóstico generalmente se realizaba postmortem y la mortalidad era > 90%, en la actualidad la mortalidad ha disminuido notablemente, lo que puede atribuirse a la mejoría en el diagnóstico premortem. A inicios de la década pasada sólo una veintena de pacientes se habían reportado, en la literatura de habla inglesa, con mucormicosis pulmonar y resultados exitosos después de cirugía. A la fecha, se han registrado únicamente seis casos de mucormicosis pulmonar que se han curado con tratamiento médico, sin requerir cirugía.¹¹

REFERENCIAS

1. Fan KT, Whitman GJ, Chew FS. Pulmonary zygomycosis. *Roentgenology* 1996;167:946.
2. Bigby TD, Serota ML, *et al.* Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis. *Chest* 1986;89:435-9.
3. Husari AW, Jensen WA, *et al.* Pulmonary mucormycosis presenting as an endobronchial lesion. *Chest* 1994;106:1889-91.
4. Nollaig A, Parfrey. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. *Medicine* 1986;65:113-23.
5. Record NB, Ginder DR. Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factors. *JAMA* 1976;235:1256-7.
6. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, *et al.* Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980;93:93-108.
7. Fukushima T, Zumazaki R, *et al.* Successful treatment of invasive thoracopulmonary mucormycosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1995;76:895-9.
8. Donohue JF. Endobronchial mucormycosis. *Chest* 1998;3:585.
9. Berns JS, Lederman MM, Greene DM. Nonsurgical cure of pulmonary mucormycosis. *Am J Med Sci* 1984;287:42-4.
10. Medoff G, Kobayashi GS. Pulmonary mucormycosis. *N Engl J Med* 1981;282:86-7.
11. Berns JS, Lederman MM, Greene BM. Nonsurgical cure of pulmonary mucormycosis. 1984; 287:42-4.

Uso y resistencia a antimicrobianos en niños sanos en Bolivia

ALESSANDRO BARTOLONI*

En la actualidad la resistencia a los antimicrobianos es un problema mundial que puede ser particularmente grave en países en desarrollo donde con frecuencia los antimicrobianos alternativos no están disponibles o son demasiado costosos.¹ El uso inapropiado de antibióticos es probablemente el principal factor responsable del problema de la resistencia bacteriana. Otros factores incluyen la automedicación de antibióticos, así como la disponibilidad de fármacos que no requieren prescripción para su compra en farmacias o en mercados al aire libre. Si bien el uso inapropiado de agentes antimicrobianos favorece la emergencia de bacterias resistentes, el hacinamiento, las condiciones de pobre sanidad y el contacto sexual son responsables de su rápida diseminación en áreas pobres y en vías de desarrollo.² Es difícil realizar estudios epidemiológicos de resistencia bacteriana en países en desarrollo, y sólo se dispone de pocos datos de estas áreas. La mayoría de los estudios sobre resistencia a los antibióticos se han realizado con cepas aisladas de pacientes hospitalizados, y se han hecho pocos estudios en gente sana. La flora comensal del intestino es considerada el reservorio más importante de genes de resistencia a los antimicrobianos tanto en ambientes comunitarios como hospitalarios.^{3,4} Estos genes pueden transferirse de organismos comensales a patógenos,⁵ así como de un hospedero a otro.⁶

En un estudio realizado en áreas urbanas y rurales de la provincia de la Cordillera en el sudeste de Bolivia⁷ se determinó la prevalencia de *Escherichia coli* no patógena resistente a los antimicrobianos en niños sanos, con edades de 6 a 72 meses. Camiri, el sitio urbano, tiene una población de aproximadamente 28,000 personas, cuenta con tres hospitales principales, cinco hospitales más pequeños y 12 farmacias privadas. Javillo, una comunidad rural de cerca de 100 personas, se sitúa en un área aislada de la selva al

noreste de Camiri. Se empleó un método de tamizado selectivo utilizado en estudios anteriores para detectar bacterias resistentes en muestras de heces de estas áreas.^{3,8} Se colectaron muestras de heces de 321 niños (296 en Camiri y 25 en Javillo). Los criterios de inclusión de los niños en el estudio fueron: no presentar síntomas gastrointestinales en el día de la selección, no haber tenido: historia de hospitalización previa, tratamiento con antimicrobianos, o haber viajado fuera del país en los últimos cuatro meses. Un reporte de tasas similares de resistencia en niños que no recibieron antibióticos en los últimos cuatro meses y en niños que nunca recibieron antibióticos, sugiere que los primeros pueden ser representativos de miembros sanos de la comunidad.³

Una frecuencia considerable de niños del área urbana portaban *E. coli* resistente a los antimicrobianos más comúnmente dispensados (cuadro 1): 97% a ampicilina, 94% a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) y 92% a tetraciclina. La resistencia también fue alta para cloranfenicol (69%) y piperacilina (54%). Se encontró una frecuencia menor de resistencia para cefalotina (10%), gentamicina (5%), nitrofurantoína (5%), ácido nalidíxico (4%), amikacina (0%), cefotaxima (0%) y ciprofloxacina (0). En el área rural, la frecuencia de resistencia también fue alta, aunque significativamente menor que la del área urbana, para ampicilina (87%), TMP/SMX (71%) y piperacilina (33%). En total, el 63% de los niños portaban *E. coli* con resistencia múltiple a ampicilina, TMP/SMX, tetraciclina y cloranfenicol.

Un brazo adicional del estudio examinó los perfiles de uso de antibióticos a través de escenarios con pacientes simulados. El personal del estudio presentó uno de seis escenarios clínicos en cada una de las farmacias privadas en Camiri. En cada caso registraron el nombre y la cantidad de los medicamentos dispensados por el farmacéutico y cualquier consejo dado. Los seis escenarios incluyeron: 1) un niño de seis meses de

* Universidad de Firenze, Florencia, Italia.
Traducción: Evangelina Andraca Alcalá.

Cuadro 1. Resistencia de cepas de *E. coli* a los antibióticos

Antibiótico	% de aislamientos resistentes	
	Camiri (urbano) N = 296	Javillo (rural) N = 25
Penicilinas:		
Ampicilina	97	87*
Piperacilina	54	33*
Cefalosporinas:		
Cefotaxima	0	0
Cefalotina	10	25
Aminoglucósidos:		
Amikacina	0	0
Gentamicina	5	0.6
Trimetoprim-sulfametoxazol		
Cloranfenicol	94	71**
Ciprofloxacina	69	57
Ciprofloxacina	0	0
Nitrofurantoína	5	0
Tetraciclina	92	80

Diferencias estadísticamente significativas: * p<0.05 ** p<0.01

edad con diarrea líquida aguda sin fiebre; 2) un adulto con diarrea líquida aguda sin fiebre, 3) un menor de

dos años de edad con poca fiebre y rinorrea; 4) un niño de ocho años de edad con fiebre y dolor de garganta, 5) una mujer adulta con disuria aguda y fiebre, y 6) un hombre adulto con exudado uretral purulento. En este estudio de pacientes simulados, más de dos terceras partes de las farmacias dispensaron antimicrobianos sin prescripción médica y la cantidad administrada varió de acuerdo con la capacidad de pago del paciente.

Los antimicrobianos se dispensaron de manera inadecuada para 92% de los adultos y para 40% de los niños con diarrea líquida. El 60% de las farmacias también recomendaron antidiarreicos a niños, mientras que ninguno recomendó sales de rehidratación oral. La tetraciclina fue el antimicrobiano más comúnmente dispensado para adultos con diarrea y en un caso se recomendó a un niño de seis meses de edad. La furazolidona, sulfoguanida, sulfatiazol, neomicina y estreptomycin fueron los otros antimicrobianos vendidos. Todas las farmacias dispensaron suficientes antibióticos para dos días o menos. En el caso de las enfermedades simuladas para las cuales el tratamiento antimicrobiano está indicado, los antimicrobianos se dispensaron a 67% de los hombres con exudado uretral purulento. La ciprofloxacina fue el fármaco dispensa-

ALIANZA PARA EL USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS

Stuart B. Levy <i>Presidente</i>	Thomas F. O'Brien <i>Vicepresidente</i>	Kathleen T. Young <i>Directora Ejecutiva</i>
<p>Consejo de Directores: Harris A. Berman Barbara Shattuck Dubow Jerrold C. Katz Ellen L. Koenig Stuart B. Levy, <i>Presidente</i> Bonnie Marshall Thomas F. O'Brien Arnold G. Reinhold Ann S. Ryan Fred B. Wilcon</p> <p>Consejo Científico Consultivo: Jacques F. Acar, <i>Francia</i> Werner Arber, <i>Suiza</i> Fernando Baquero, <i>España</i> Michael L. Bennish, <i>Estados Unidos</i> José Ramiro Cruz, <i>Guatemala</i> Iwan Darmansjah, <i>Indonesia</i> Julian Davies, <i>Canadá</i> Stanley Falkow, <i>Estados Unidos</i> Walter Gilbert, <i>Estados Unidos</i></p>	<p>Sherwood L. Gorbach, <i>Estados Unidos</i> George Jacoby, <i>Estados Unidos</i> Janusz Jeljaszewicz, <i>Polonia</i> Thomas Kereselidze, <i>Georgia</i> Bert van Klingeren, <i>Países Bajos</i> Calvin M. Kunin, <i>Estados Unidos</i> Yankel Kupersztoch, <i>Estados Unidos</i> Joshua Lederberg, <i>Estados Unidos</i> Stephen A. Lerner, <i>Estados Unidos</i> Donald E. Low, <i>Canadá</i> Leonardo Mata, <i>Costa Rica</i> Richard P. Novick, <i>Estados Unidos</i> Jorge Olarte, <i>México</i> María Eugenia Pinto, <i>Chile</i> Vidal Rodríguez-Lemoine, <i>Venezuela</i> Bernard Rowe, <i>Inglaterra</i> Theodore Sacks, <i>Israel</i> Mervyn Shapiro, <i>Israel</i> K. B. Sharma, <i>India</i> Atef M. Shibl, <i>Arabia Saudita</i> Ewe Hui Sng, <i>Singapur</i> Tze-ying Tai, <i>China</i></p>	<p>Thelma E. Tupasi, <i>Filipinas</i> Anne K. Vidaver, <i>Estados Unidos</i> Frantisek Vymola, <i>República Checoslovaca</i> Fu Wang, <i>China</i> Shu-qun Wang, <i>China</i> Bernd Wiedemann, <i>Alemania</i></p> <p>APUA Capítulo Mexicano <i>Grupo Coordinador:</i> José Ignacio Santos, <i>Presidente</i> Lilia Benavides, <i>Secretaria</i> Yolanda Fuchs Carlos Amabile Juan Calva Rodolfo Gatica Sigfrido Rangel José Donía Enriqueta Baridó José Luis Arredondo Efrén Alberto Pichardo Helgui Jung</p>

do con mayor frecuencia, la penicilina benzatínica, la penicilina procaínica, el TMP/SMX y la espectinomicina también se administraron. Sólo la espectinomicina se dispensó en una dosis apropiada. Únicamente 58% de las farmacias dispensaron antimicrobianos (ácido pipemídico, sulfametizol, nitrofurantoína, ácido nalidíxico y norfloxacin) a mujeres con fiebre y disuria. La duración recomendada del tratamiento varió de uno a cinco días, pero en todos los casos la cantidad de tabletas dispensadas fue de cuatro o menos. El 42% de las farmacias dispensaron sólo fenazopiridina, un analgésico urinario sin actividad antibacteriana.

Este estudio documenta varios problemas asociados con el uso de antimicrobianos, que incluyen esquemas inadecuados e inefectivos recomendados en las farmacias, un uso extendido de antimicrobianos aun en la remota área rural de Bolivia, y la amplia distribución de bacterias intestinales comensales y resistentes, tanto en áreas urbanas como rurales. La frecuencia de resistencia a la ampicilina y al TMP/SMX fue mayor que la reportada previamente en países en desarrollo. Estudios en Chile, Honduras, Costa Rica, Brasil y Tailandia han reportado una frecuencia entre 38 y 50% de cepas resistentes al TMP/SMX.⁹ Nuestros hallazgos de resistencia a la ampicilina son iguales o mayores que los reportados en la India, Venezuela y China, los cuales han documentado previamente algunas de las frecuencias más altas de bacterias comensales resistentes a antimicrobianos en la población sana de países en desarrollo.^{3,10}

El presente estudio confirma que la resistencia a fármacos antimicrobianos es particularmente problemática en países en desarrollo. Debido a que las enfermedades infecciosas son aún el principal problema de salud en estas áreas, los indígenas serán los que más sientan las consecuencias de esta situación. Debido a la

creciente movilidad de la población mundial, la existencia de un gran reservorio de genes de resistencia en las bacterias comensales de los individuos sanos de países en desarrollo representa una amenaza para la gente de todo el planeta. Los genes de resistencia se pueden diseminar fácilmente de la flora fecal comensal a las bacterias patógenas y la dificultad para tratar a pacientes infectados con tales cepas puede presentarse tanto en países en desarrollo como en desarrollados. La prevención de la infección y la reducción de la transmisión son los métodos más efectivos para solucionar el problema de la resistencia a los antimicrobianos en países en desarrollo. En la actualidad se necesitan medidas urgentes para instrumentar políticas efectivas sobre medicamentos dirigidas hacia un uso más racional de los mismos y al desarrollo de programas que incluyan al sector privado.

REFERENCIAS

1. O'Brien TF. *N Engl J Med* 1992;326:339-40.
2. Kunin CM. *Ann Intern Med* 1993;118:557-61.
3. Lester SC, del Pilar-Pla M, Wang F, Pere Schael I, Jiang JH, O'Brien TF. *N Engl J Med* 1990;323:285-9.
4. Levy SB, Marshall B, Schleuderberg S, Rowse D, Davis J. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1801-6.
5. Tauxe RV, Cavanagh TR, Cohen ML. *J Infect Dis* 1989;160:1067-70.
6. O'Brien TF. *Clin Infect Dis* 1997;24(suppl 1):S2-8.
7. Bartoloni A, Cutts F, Leoni S, Austin CC, Mantella A, Guglielmetti P, *et al.* *Tropical Medicine and International Health* 1998;3:116-23.
8. Datta N. *British Med J* 1969;ii:407-11.
9. Murray BE, Alvarado T, Kim KH, Vorachit M, Jayanetra P, Levine MM. *J Infect Dis* 1985;152:1107-13.
10. Amyes SGB, Tait S, Thompson CJ, Payne DJ, Nandivada LS, Jesudason MV, *et al.* *J Antimicrob Chemother* 1992;29:415-25.

Uso de antibióticos en la producción animal y desarrollo de la resistencia en las infecciones humanas

WOLFGANG WITTE*

Dos factores importantes afectan la emergencia y la diseminación de la resistencia a los antibióticos: los genes transferibles de resistencia y la presión selectiva por el uso de antibióticos.¹ Además de los hospitales, con una concentración de pacientes propensos a infecciones y al uso correspondiente de antibióticos, la producción animal constituye un segundo reservorio de uso intensivo de antibióticos y de resistencia transferible a los mismos. La producción industrial de ganado mantiene a un gran número de animales en espacios comparativamente pequeños y los brotes de infecciones pueden propagarse con facilidad. Por razones técnicas se practica con frecuencia la medicación en serie de todos los animales de un rebaño particular. En Europa los animales son sometidos, además, al estrés de transporte, cuando se embarcan desde las estaciones de cría a las granjas de engorda. La consecuencia es una profilaxis con antibióticos a gran escala.

Durante varias décadas se han utilizado agentes antimicrobianos como promotores de crecimiento, especialmente en cerdos y aves de corral. El uso de promotores de crecimiento conduce a un incremento del 4 al 5% en el peso corporal de los animales que los reciben en comparación con los controles. Se utilizan mayores cantidades de antibióticos para este fin, que en aplicaciones médicas. En Dinamarca durante 1994, se usaron 24 kg del glucopéptido vancomicina para tratamiento humano, mientras que se utilizaron 24,000 kg de un glucopéptido similar, la avoparcina, en los alimentos para animales. De 1992 a 1996, Australia importó un promedio anual de 582 kg de vancomicina con fines médicos y 62,642 kg de avoparcina por año para la cría de animales. La vancomicina y la avoparcina tienen el mismo modo

de acción; la resistencia a uno puede conferir resistencia al otro. Las bases biológicas de los efectos de los promotores de crecimiento están lejos de ser entendidas. De acuerdo con datos provenientes de Suecia, este efecto puede demostrarse principalmente bajo condiciones subóptimas de manejo de los animales.²

Que el uso agropecuario de antibióticos resultará en la transferencia de bacterias resistentes a éstos y de los genes transferibles de resistencia a los humanos ya se discutía hace 30 años, especialmente en relación con los promotores de crecimiento. En 1969 el Comité Swann del Reino Unido concluyó que los antibióticos no deben usarse como promotores de crecimiento si también se utilizan para la quimioterapia en humanos y/o si seleccionan para resistencia cruzada contra antibióticos usados en humanos.³ Los criterios para la legislación en los países de la Comunidad Europea como respuesta a esta recomendación, se publicaron 16 años después.⁴ Sin embargo, estos criterios se han aplicado sólo a las sustancias admitidas para legislación/aprobación regulatoria y no a las "viejas", las cuales están en uso desde hace mucho tiempo. Las autoridades de Estados Unidos nunca consideraron suficientes las evidencias para prohibir el uso de la penicilina o la tetraciclina como promotores de crecimiento. El glucopéptido avoparcina nunca se registró en Estados Unidos.

Durante los últimos 10 años, los métodos para la toma de las huellas moleculares de los agentes patógenos bacterianos y de sus genes de resistencia se han convertido en poderosas herramientas para el rastreo epidemiológico y han proporcionado evidencias más concluyentes de la diseminación de la resistencia a los antibióticos de los animales a los humanos. En la actualidad dos temas son sujetos de discusión entre la comunidad científica, la industria agrícola, los comités de regulación y de políticas: los

* Instituto Robert Koch, Wernigerode, Alemania.
Traducción: Evangelina Andraca Alcalá.

antibióticos como promotores de crecimiento y el uso veterinario de las fluoroquinolonas.

PROMOTORES DE CRECIMIENTO

Con frecuencia se ha dudado que las concentraciones comparativamente bajas de los promotores de crecimiento seleccionen para resistencia transferible a los antibióticos. Sin embargo, existen evidencias convincentes a partir de dos series de estudios. Se mostró que la alimentación de pollos con oxitetraciclina selecciona en éstos para la resistencia a tetraciclina mediada por plásmido de *E. coli*. Se demostró también la transferencia de cepas de *E. coli* resistente a la tetraciclina de los pollos al personal de la granja.^{5,6}

En la que fue Alemania Oriental durante 1983, la oxitetraciclina se reemplazó como aditivo alimenticio por la estreptotricina nourseotricina. Este antibiótico se usó en todo el país sólo para la alimentación animal. La resistencia fue insignificante en 1983. Dos años después, se encontró resistencia (mediada por el gen de la acetiltransferasa de estreptotricina codificado por un transposón) en cepas de *E. coli* del intestino de los cerdos y en productos cárnicos. Para 1990, la resistencia a nourseotricina se había extendido a *E. coli* de la flora intestinal del personal que atiende a los cerdos, sus familias, a los ciudadanos de las comunidades municipales y a los pacientes con infecciones de las vías urinarias. En 1987 el mismo determinante de resistencia se detectó en otros agentes patógenos entéricos, incluyendo *Shigella*, lo cual ocurrió sólo en humanos.^{7,8}

Con la emergencia y la diseminación de la resistencia a los glucopéptidos los enterococos se volvieron sujeto de gran interés.⁹ Los enterococos colonizan los intestinos de los humanos y de otros animales y fácilmente adquieren genes de resistencia a los antibióticos y los transfieren. Durante los últimos cinco años los enterococos se han reportado entre los cinco principales agentes patógenos bacterianos nosocomiales. Aunque menos patógeno que *E. faecalis*, *E. faecium* ha atraído mayor atención debido al desarrollo de resistencia a los glucopéptidos.⁹

En los enterococos existen tres genotipos conocidos de resistencia transferible a los glucopéptidos siendo el grupo de genes *vanA*, el más ampliamente diseminado.¹⁰ Los estudios que demuestran la selección de resistencia transferible a los glucopéptidos mediada por *vanA* en *E. faecium* por el uso del glucopéptido avoparcina como promotor de crecimiento en la producción animal, nuevamente han enfocado su atención

en el uso de antibacterianos como promotores de crecimiento.^{11,12} *E. faecium* resistente a los glucopéptidos (GREF, por sus siglas en inglés) puede llegar fácilmente a los humanos a través de los productos cárnicos¹³ y, consecuentemente, GREF ha sido aislado de heces de humanos no hospitalizados.¹³ Se ha encontrado una estructura común del grupo del gen *vanA* en un gran número de GREFs de diferente origen ecológico (de humanos, de alimentos y de animales);¹⁴ lo que indica una diseminación frecuente de *vanA* entre cepas distintas y también entre diferentes plásmidos conjugativos.

El uso ergotrópico de la avoparcina se prohibió en Dinamarca en mayo de 1995, en Alemania en enero de 1996 y en todos los países de la Unión Europea en abril de 1997. Para finales de 1994, el líquido de descongelación de todos los esqueletos de aves de corral investigados, se encontró altamente contaminado con GREF. Para finales de 1997, el GREF se encontró en números comparativamente bajos en sólo 25% de las muestras investigadas.¹⁵ De la misma manera, se observó una disminución en el transporte fecal de GREF en humanos de la comunidad: 12% para finales de 1994 y 3.3% para finales de 1997.¹⁵ Estos hallazgos resaltan el papel de reservorio potencial de resistencia transferible a los glucopéptidos que la producción animal juega en la diseminación de ésta a los humanos. Con la disponibilidad de la combinación de estreptograminas quinupristina/dalfopristina, las estreptograminas se han convertido en una alternativa importante para el tratamiento de las infecciones con GREF (¡no por *E. faecalis*!).

Hasta el año pasado, las estreptograminas no eran utilizadas en los hospitales alemanes. Sin embargo, se ha encontrado resistencia a la estreptogramina en GREF tanto de pacientes como de animales. La resistencia es mediada por el gen *sata* que codifica para una acetiltransferasa de estreptogramina. Probablemente la diseminación de *sata* fue promovida por la virginiamicina, una estreptogramina usada como promotora de crecimiento durante más de 20 años.¹⁶

USO VETERINARIO DE LAS FLUOROQUINOLONAS

Se ha descrito una disminución de la sensibilidad a las fluoroquinolonas en *S. typhimurium*, la cual coincide con el tiempo de utilización de éstas en la medicina veterinaria. Lo anterior fue observado especialmente en el Reino Unido con la cepa de *S. typhimurium* DT 104.¹⁷ Aun cuando las MIC de ciprofloxacina para

estos aislamientos (0.25-1.0 mg/L) están por debajo de los puntos de corte clínicos de resistencia a las fluoroquinolonas (para la ciprofloxacina: 4 mg/L de acuerdo con NCCLS), la falla clínica de la ciprofloxacina en el tratamiento de las infecciones con *S. typhi* que presentan MIC elevadas aumenta el interés en relación con *Salmonella* spp entérica. En otros países como Alemania, Francia, Australia y Estados Unidos aún es raro encontrar *S. typhimurium* con MIC para ciprofloxacina mayores de 0.25 mg/L.

La resistencia a las fluoroquinolonas en bacterias se debe principalmente a mutaciones en las enzimas blanco (DNA girasa, topoisomerasa IV)¹⁸ y, por lo tanto, se esparce de manera clonal afectando a cepas bacterianas particulares. Las bacterias entéricas desarrollan resistencia a las quinolonas por adquisición secuencial de mutaciones en ciertas posiciones en el centro activo de las enzimas blanco.¹⁹ La acumulación posterior de estas mutaciones por *Salmonella* spp entérica conducirá muy probablemente a una resistencia de alto nivel a las quinolonas.

Otro patógeno intestinal que tiene su reservorio en animales es *Campylobacter* spp. Pueden aislarse cepas de *Campylobacter* resistente a las fluoroquinolonas²⁰ a partir de infecciones humanas, de muestras fecales de pollos y de carne de pollo. En diversas partes del mundo se han reportado diferentes frecuencias de aislamientos de cepas de *Campylobacter* resistente a las quinolonas de casos humanos de diarrea. Las cepas de *Campylobacter* spp son policlonales (varias cepas se albergan en la flora intestinal del hombre y de los animales), al igual que *E. coli*. Aunque en la actualidad se dispone de técnicas de tipificación molecular para *Campylobacter*, muy probablemente debido a la policlonalidad, no se ha rastreado la procedencia de las cepas de *Campylobacter* resistente a las quinolonas del ganado.

PREVENCIÓN Y REGULACIÓN A NIVEL MUNDIAL

El uso y la autorización de estos compuestos varían ampliamente en todo el mundo. En países en desarrollo, los cuales son responsables de cerca de 25% de la producción mundial de carne, las políticas de regulación del uso veterinario de antibióticos son escasos o ausentes. En China se utilizan micelios crudos como promotores de crecimiento en animales. En Rusia el cloranfenicol aún se encuentra en uso en la veterinaria. En el sudeste de Asia el uso de antimicrobianos en el cultivo del camarón no está regulado. Los problemas causados por el uso inapropiado de los antibióticos

sobrepasa al país de origen. Los productos cárnicos se comercian en todo el mundo y las poblaciones bacterianas evolucionan independientemente de los límites geográficos.

Actualmente la industria agropecuaria está construyendo grandes granjas avícolas en Brasil a fin de enviar los productos a los países árabes. Lo mismo puede observarse en Tailandia que envía sus productos a Europa central. En la medida que la regulación a nivel mundial no sea factible, tiene que tomarse en consideración el control de los productos cárnicos importados y vigilar su contaminación con bacterias multirresistentes específicas (por ejemplo GREF).

Las recomendaciones del Comité Swann fueron recuperadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 y se retomaron nuevamente en un taller en 1997.^{21,22} No obstante, cuando Finlandia aplicó para detener el uso de los macrólidos como promotores de crecimiento (tilosina, espiramicina) en los países de la Unión Europea, el comité científico para nutrición animal, el cual asesora a la Comisión Europea, llegó a la conclusión de que no existe evidencia convincente de la selección y diseminación de la resistencia.

Las dimensiones internacionales de la diseminación de la resistencia a los antibióticos estuvieron en la agenda de la última conferencia de más alto nivel del Grupo de los 8 y se insistió en la necesidad de una vigilancia eficiente. Una mejor vigilancia de la incidencia y la diseminación de la resistencia a los antibióticos es un prerequisite importante de las medidas regulatorias. Desafortunadamente, los proyectos actuales de vigilancia no incluyen un monitoreo del uso de antibióticos a fin de observar de manera más directa las consecuencias de la presión selectiva que éste ejerce.

El uso de agentes antibacterianos como promotores de crecimiento representa un riesgo incalculable. Como lo evidencia la emergencia de la resistencia a las estreptograminas en enterococos, un compuesto o clase de compuestos que actualmente se utilizan como promotores de crecimiento pueden, en el futuro, volverse importantes en la quimioterapia humana. El debate sobre si la cría de animales puede llevarse a cabo sin los promotores antibacterianos de crecimiento continúa. Suecia ha prohibido el uso de agentes antibacterianos como promotores de crecimiento desde 1986 y demostró que las modificaciones en el manejo pueden disminuir el uso de antibióticos.²³ Aprendiendo de la experiencia sueca, la ciencia agropecuaria debe definir las condiciones de la engorda sin el uso de

promotores antibacterianos de crecimiento y sin sacrificar la producción.

El argumento frecuentemente escuchado de que abandonar el uso de estos tipos de promotores de crecimiento conducirá a un sustancial incremento de los precios de los productos cárnicos no puede sostenerse. El consejo de Baviera para la cría de animales realizó un gran estudio de campo acerca del impacto económico del uso de antibióticos para la promoción de crecimiento, el cual incluyó ~400,000 cerdos alimentados *con* y ~400,000 cerdos alimentados *sin* promotores de crecimiento. Un kilogramo de carne de cerdo producida sin estos promotores de crecimiento cuesta alrededor de 0.10 marcos alemanes más (resultados no publicados).

Se argumenta enfáticamente que detener el uso de los promotores antibacterianos de crecimiento pondrá en peligro la nutrición mundial. Es bien sabido que la cantidad total de grano que actualmente se produce es suficiente para alimentar a la población humana mundial. La hambruna de algunas partes del mundo tiene que ver principalmente con condiciones sociales y con la distribución de los alimentos. Es más, los partidarios de los promotores antimicrobianos de crecimiento afirman que su uso protege a los animales de varios tipos de infecciones.²⁴ ¿No es también un aspecto ético criar animales bajo condiciones apropiadas de manejo tales que no necesiten una profilaxis permanente? A la larga, las inversiones en alternativas a los antimicrobianos para la promoción del crecimiento animal y las mejoras en el manejo de los animales deben dar como resultado una producción más eficiente.

REFERENCIAS

1. Levy SB. Trends Microb 1994;2:341.
2. Thomke S, Elwinger K. Report to the Commission on Antimicrobial Feed Additives, Swedish University of Agriculture, Uppsala, 1997.
3. Report of Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine (Swann Committee, Her Majesty's Stationary Office), London, September, 1969.
4. Hellmuth R, Bulling E (eds.) Criteria and methods for the microbiological evaluation of growth promoters in animal feeds. Bundesgesundheitsamt Berlin, 1995.
5. Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB. Nature 1976;260:40.
6. Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB. N Engl J Med 1976;295:583-6.
7. Hummel R, Tschäpe H, Witte W. Basic Microbiol 1986;26:461-6.
8. Tschäpe H. FEMS Microbiol (Lett.) 1994;15:23-32.
9. Moellering RC Jr. Clin Infect Dis 1993;14:1173-8.
10. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Trends Microbiol 1996;4:401.
11. Aarestrup JM. Microb Drug Res 1995;1:255-7.
12. Klare I, Heier H, Claus H, Reissbrodt R, Witte W. FEMS Microbiol (Lett.) 1995;125:165-72.
13. Klare I, Heier H, Claus H, et al. Microb Drug Res 1995;1:265-72.
14. Werner G, Klare I, Witte W. FEMS Microbiol (Lett.) 1997;155:55-61.
15. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, et al. Submitted for publication.
16. Werner G, Klare I, Witte W. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:in press.
17. Threlfall J. Lancet 1996;347:1053.
18. Everett MJ, Jiu YF, Ricci V, Piddock L. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2380-6.
19. Heisig P. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:879-85.
20. Gaunt PN, Piddock LJ. J Antimicrob Chemother 1996;37:747.
21. WHO Scientific working group on monitoring and management of bacterial resistance to antimicrobial agents. WHO/CDS/BVI/97.7, Geneva, Switzerland, 1994.
22. Report of the WHO meeting on the medical impact of use of antimicrobial drugs in food animals. Berlin 13 to 17 October 1997, <http://WWW.who.ch/programmes/zoo/oct97/pdf>.
23. Weirup M. APUA Newsletter 1998;16(2):1-4.
24. Taylor D. The uses and abuses of antibacterials in animal husbandry. In: Abstracts of the Conference Antibiotic Resistance: the Threat to International Health, Broadway, 1997.

XIV CONGRESO LATINOAMERICANO DE PARASITOLOGÍA

Acapulco, Guerrero

Del 14 al 16 de octubre de 1999

Informes: Federación Latinoamericana
de Parasitología

Av. San Francisco Culhuacán núm. 301
Col. Presidentes Coyoacán, CP 04470,
México, DF. Tel.: (52) 5761-99-51,
5656-38-40.

Fax: (52) 5656-07-32.

E-mail: flaprrc@df1.telmex.net.mx

Aumenta el reconocimiento de la necesidad de un uso prudente de los antibióticos

LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES Y LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA ORIENTAN EN EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) han desarrollado un lineamiento para el uso cuidadoso de antibióticos en el tratamiento de la otitis media en niños. Enseguida se muestra el algoritmo publicado. Las copias de ésta y de otras publicaciones de los CDC en relación con el uso prudente de los antibióticos pueden obtenerse en:

Office of Health Communications Activity, CDC, National Centers for Infectious Diseases, Div. of Bacterial and Mycotic Diseases, 1600 Clifton Road, NEMS-C-09, Atlanta, GA 30333 o por fax al (404) 639-4702.

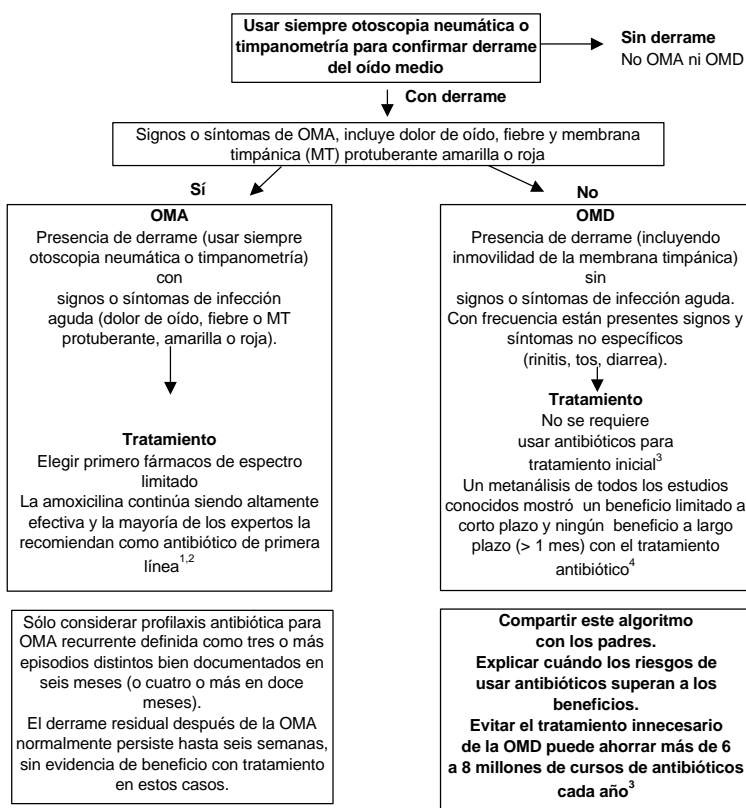
Algunas referencias adicionales relacionadas con el uso de antibióticos en el tratamiento de la otitis media en niños incluyen:

1. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, *et al.* Otitis media-principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* (suppl.) 1998;101(1):165-71.
2. Pichichero ME. Changing the treatment paradigm for acute otitis media in children. *JAMA* 1998;279(21):1748-50.
3. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, *et al.* Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279(21):1736-42.
4. Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch DJ. Prevalence of antimicrobial-resistance pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents & Chemother* 1998;42(3):589-95.
5. Froom J, Culpepper L, Jacobs M, *et al.* Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *Br Med J* 1997;315(7100):98-102.
6. Klein JO. Management of acute otitis media in an era of changing antibiotic susceptibility. *APUA Newsletter* 1996;14(2):1-4.

Traducción: Evangelina Andraca Alcalá.

USO JUICIOSO DE LOS ANTIBIÓTICOS La otitis media con derrame no requiere tratamiento antibiótico

OTITIS MEDIA
Diferenciación de la otitis media aguda (OMA) de la otitis media con derrame (OMD): una herramienta para la promoción del uso prudente de antibióticos



REFERENCIAS

1. McCracken GH. Considerations in selecting an antibiotic for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1054-7.
2. Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:509-17.
3. Stool SE, Berg AO, Berman S, *et al.* Otitis media with effusion in young children. Clinical practice guideline. AHCPR Publication no 94-0622 1994.
4. Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, Chalmers FT, Bowlin SJ. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA* 1993;270:1344-51.

EL INSTITUTO DE MEDICINA REPORTA SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS: ASPECTOS Y OPCIONES

Jonathan Davis, Instituto de Medicina, Washington DC y Joshua Lederberg, Universidad Rockefeller, Nueva York, NY.

El Instituto de Medicina (IOM por sus siglas en inglés) es una organización privada no lucrativa que, por decreto del Congreso de Estados Unidos, proporciona asesoría en políticas de salud. En su reporte de 1992, *Emerging infections: microbial threats to health in the United States*¹ (Infecciones emergentes: retos microbianos a la salud en Estados Unidos), el IOM identificó los principales desafíos para la salud pública y la comunidad médica en la detección y el manejo de brotes de enfermedades infecciosas y en la vigilancia de la frecuencia de las enfermedades endémicas. En respuesta a esto, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades del Centro Nacional para las Enfermedades Infecciosas y el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas solicitó al IOM organizar un Foro sobre Infecciones Emergentes.

El propósito del Foro es proporcionar una oportunidad neutral y estructurada para los representantes de la academia, de la industria, de los profesionales y demás interesados, así como del gobierno, de examinar, discutir y realizar un análisis crítico y posiblemente contencioso de los aspectos científicos y políticos relacionados con la emergencia y el resurgimiento de las infecciones. Un objetivo principal es involucrar al sector industrial privado, ya que éste juega un papel crítico y porque el entendimiento entre el sector público y privado con frecuencia es muy pobre.

El punto central del Foro en la emergencia de las infecciones incluye: vigilancia y respuesta, diagnóstico y tratamiento, resistencia a fármacos, direcciones y prioridades de la investigación, y educación y adiestramiento. A través de una serie de talleres realizados dos veces al año, los 23 miembros del Foro identifican los aspectos relevantes y desarrollan estrategias para explorar oportunidades y resolver problemas.

Muy tempranamente el Foro identificó a la resistencia a los antimicrobianos como un área que requiere mayor atención y mantuvo un taller para investigar aspectos clave relacionados con ella. El reporte del taller, *Antimicrobial resistance: issues and options*² (Resistencia a los antimicrobianos: aspectos y opciones), identifica las necesidades inmediatas de apoyo sostenido a la investigación de frontera, a la investigación

clínica para introducir los nuevos productos del laboratorio, a la farmacia y de apoyo a la infraestructura que sustenta a ambas. A la luz de las reconocidas limitaciones presupuestales, el Foro identificó los siguientes medios a través de los cuales, inversiones relativamente pequeñas pero dirigidas podrían mejorar nuestros esfuerzos hacia la provisión de soluciones para combatir la amenaza global de la resistencia a los antibióticos:

- Expandir, coordinar y mejorar los diversos elementos de la vigilancia;
- Entender la fundamentación del uso de antibióticos en la producción de alimentos;
- Enfatizar aquellos medios que prolonguen la efectividad de los antibióticos existentes;
- Dedicarse a las áreas clave de investigación básica y buscar incentivos para desarrollar nuevos antibióticos, y
- Explorar acercamientos legales y regulatorios para extender patentes y conceder mayor autoridad a las agencias federales adecuadas para vigilar y reforzar las obligaciones legales relacionadas con la resistencia.

NOTICIAS DE LA APUA

LA FDA APRUEBA EL USO DE LAS FLUOROQUINOLONAS PARA ANIMALES

El Centro de Medicina Veterinaria de la Dirección de Fármacos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos aprobó (el 24 de julio de 1998) el uso de enrofloxacin, una fluoroquinolona, para el tratamiento de la enfermedad respiratoria en el ganado. La APUA, el Centro para la Ciencia en el Interés Público e incluso la FDA han expresado su inquietud acerca de la introducción de fluoroquinolonas para uso animal, debido a la potencial selección de bacterias resistentes de consecuencia para la salud humana. La APUA continuará observando esta situación y reportando cómo esta nueva aplicación de las fluoroquinolonas en animales afecta el problema de la resistencia y la salud humana. Para mayores detalles favor de dirigirse a nuestro sitio en la red: <http://www.antibiotic.org>.

Para informarse acerca de las distintas reuniones organizadas por APUA en los diferentes países, contactarse por el correo electrónico: APUA@opal.tufts.edu o al fax 617-636-8559.

Poster de APUA

Un nuevo poster acerca de la resistencia a los antibióticos, basado en el tríptico para el paciente, elaborado por APUA está a su disposición sin costo para los miembros de APUA que lo soliciten (hasta agotar existencias), solicítelo por la red o por fax.

Los aspectos del desarrollo de la resistencia a los antibióticos también son parte de otros talleres del Foro: el taller de primavera de 1998, *Impact of managed care systems on emerging infectious diseases surveillance, research and prevention* (El impacto de los sistemas de atención regulados en las enfermedades infecciosas emergentes. Vigilancia, investigación y prevención) y el del otoño de 1998: *Public health systems: assessing capacities to respond to emerging infections* (Sistemas de salud pública: valoración de sus capacidades para responder a las infecciones emergentes).

A través de reuniones, conferencias de prensa y sesiones con miembros del Congreso, los miembros del Foro continúan trabajando para informar y difundir sus hallazgos y para impulsar una amplia participación en estos esfuerzos. El Foro da la bienvenida a comentarios escritos de grupos interesados en aspectos importantes relacionados con la resistencia a los antimicrobianos y con otras áreas relativas a las enfermedades infecciosas emergentes. Para mayor información

favor de contactar con el equipo del IOM al teléfono (202) 334-23-48.

REFERENCIAS

1. Emerging infections. Microbial threats to health in the United States. Lederberg J, Shope RE, Oaks SC Jr. (editors). Institute of Medicine, National Academy Press, 1992. ISBN 0-309-04741-2. (\$34.95 USD).
2. Antimicrobial resistance: issues and options. Harrison PF, Lederberg J (editors). Institute of Medicine, National Academy Press, 1998. ISBN 0-309-06084-2. (\$25.00 USD).

También a disposición:

Orphans and incentives: Developing technologies to address emerging infections. Polly F. Harrison and Joshua Lederberg, editors. Institute of Medicine, National Academy Press, 1997. ISBN 0-309-05941-0. (\$22.00).

Para ordenar estas publicaciones, por favor contacte a: National Academy Press, 2101 Constitution Avenue, NW. Lockbox 285, Washington, DC. 20055.

Puede ordenarlos vía fax: 202-334-2793 o bien por la red: www.nap.edu/bookstore

XJORNADA ANUAL DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Del 5 al 8 de febrero de 2000

Querétaro, Qro.

Informes

Dr. Balmis núm. 148. 2º piso,
Col. Doctores, CP 06726.
México, DF.
Tel/fax: 5588-0295 y 5588-01-00
ext. 140 y 146.

Fiebre asociada a neutropenia inducida por quimioterapia: revisión de las actualidades terapéuticas

SCOTT D. YOUNG, RONALD FELD. FEVER ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA: A REVIEW OF CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES.
TRADUCIDO DE CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES 1998;11:397-400.

El número de pacientes con cáncer que padecen neutropenia inducida por quimioterapia crece continuamente a medida que aumentan nuevas indicaciones para el tratamiento sistémico. Cuando estos pacientes tienen fiebre u otros signos de infección deben recibir atención médica inmediata. Este artículo discute la estrategia terapéutica actual para el paciente con cáncer, neutropenia y fiebre; y revisa algunos de los enfoques novedosos, incluyendo la monoterapia empírica, los protocolos en pacientes ambulatorios, la profilaxis antibiótica y el uso de factores de crecimiento hematopoyético.

INTRODUCCIÓN

Comparada con otras subespecialidades médicas, la oncología es probablemente la que se relaciona con la mayor morbilidad inducida por el tratamiento. La alta incidencia de efectos colaterales es consecuencia del estrecho índice terapéutico de la mayor parte de los agentes quimioterapéuticos. El efecto tumoricida de la mayor parte de los fármacos anticancerosos depende de su capacidad para destruir células en división. Esta acción inevitablemente daña las poblaciones celulares normales en la piel, las superficies mucosas, las gónadas y la médula ósea, resultando clínicamente en alopecia, mucositis, náusea, diarrea, infertilidad y mielosupresión. Esta última es la complicación más grave del tratamiento anticanceroso. La anemia y la trombocitopenia comúnmente pueden corregirse con transfusiones, pero los problemas relacionados con la neutropenia continúan siendo extremadamente difíciles de tratar. Cuando este estado de inmunocompromiso se complica con una infección puede estar en riesgo la vida del paciente y requiere atención médica inmediata. Una definición generalmente aceptada de neutropenia febril incluye una temperatura oral de más de 38.3°C o fiebre persistente de más de 38°C, durante al menos una hora, asociada con una cuenta absoluta de neutrófilos de menos de $0.5 \times 10^9/L$ o menos de $1.0 \times$

$10^9/L$ con una disminución anticipada a $0.5 \times 10^9/L$.¹ Esta revisión discute las recomendaciones terapéuticas actuales aplicadas a esta urgencia oncológica.

FIEBRE EN PACIENTES CON CÁNCER SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA

Los regímenes quimioterapéuticos comúnmente relacionados con el desarrollo de neutropenia febril son los asociados con mielosupresión que dura más de una semana, tales como los protocolos de inducción para leucemias agudas y los regímenes acondicionantes usados en el trasplante de médula ósea. El nadir de la neutropenia típicamente ocurre una a dos semanas después de la administración del fármaco, aunque esto puede ocurrir después con agentes tales como busulfán y las nitrosureas. La cuenta absoluta periférica de neutrófilos refleja de manera precisa el deterioro en la producción de la médula ósea porque la vida media de los neutrófilos circulantes es del orden de 4 a 10 h.² La inquietud surge cuando la fiebre aparece durante la fase neutropénica, ya que aquella puede ser el primer signo de una infección que rápidamente puede progresar en el huésped inmunocomprometido.

Las fiebres pueden aparecer en el paciente neutropénico por causas no infecciosas y el diagnóstico diferencial incluye síndrome paraneoplásico, reacción a transfusiones y fiebre por medicamentos. Los tumores sólidos más frecuentemente asociados con fiebres paraneoplásicas son el hepatoma y carcinomas de células renales, pero se han implicado una gran variedad de neoplasias.^{3,5} La enfermedad activa o recurrente ocasionalmente se manifiesta por fiebre en pacientes con leucemias agudas, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin (fiebre de Pel-Ebstein).⁵ Algunos de los agentes antineoplásicos utilizados más comúnmente que pueden causar fiebre incluyen la bleomicina y la citarabina. Además, muchos medicamentos usados en el cuidado de apoyo, tales como los antibióticos y los factores de crecimiento hematopoyético, pueden cau-

sar reacciones febriles. El definir la causa depende del juicio clínico porque los resultados de laboratorio con poca frecuencia son de ayuda ante la ausencia de cultivos microbiológicos positivos. En particular, está bien documentado que los cultivos negativos no excluyen una infección.^{6,7}

También es importante notar que los pacientes que utilizan fármacos antiinflamatorios no esteroideos y preparaciones con acetaminofén para analgesia pueden tener supresión de la fiebre como resultado de las propiedades antipiréticas de estos compuestos. De manera similar, la fiebre también puede reducirse en los pacientes con cáncer que toman corticosteroides para el control de la anorexia, náusea, dolor, edema cerebral, etc. Actualmente la mortalidad debida a infección en el paciente neutropénico con cáncer continúa siendo importante (5 a 10%) a pesar del conocimiento del paciente y del "enfoque empírico" del tratamiento antibiótico.⁸ La siguiente discusión se centrará en las recomendaciones actuales para el tratamiento de esta prevalente situación médica.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN PACIENTES CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE

La incidencia de neutropenia febril continúa aumentando a medida que se aplica el tratamiento citotóxico sistémico a más malignidades que demuestran quimiosensibilidad y que se continúa explorando el concepto de "intensificación de la dosis".⁹ Más aún, las indicaciones para el trasplante de médula ósea (autólogo y alogénico) han resultado en un aumento del número de pacientes en estado neutropénico. Los antibióticos combinados con otras medidas de soporte han sido el punto clave del tratamiento de infecciones sospechadas en pacientes neutropénicos. Se han ideado y evaluado alternativas para aumentar la respuesta inmune comprometida, pero no han demostrado utilidad clínica. En un gran número de estudios clínicos¹³ se ha demostrado que las transfusiones de neutrófilos donados tienen beneficios; sin embargo, este procedimiento es caro y tiene los efectos colaterales potenciales de aloinmunización y transmisión viral. De igual manera, la administración de gammaglobulina^{14,15} o de anticuerpos antiendotoxina⁶ ha proporcionado, cuando mucho, beneficios marginales y actualmente se piensa que no es costo-efectivo.

La experiencia temprana con neutropenia febril inducida por quimioterapia mostró que la mortalidad era alta y que las infecciones letales eran casi siempre

septicemia por microorganismos gramnegativos (comúnmente de *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas aeruginosa*).¹⁶ Se lograron mejorías sustanciales en los resultados cuando se introdujo el concepto de "terapia empírica" (intervención temprana con antibióticos de amplio espectro antes del diagnóstico microbiológico).¹⁷ Después de este éxito inicial, se notó que la incidencia de septicemia debida a microorganismos grampositivos (de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) fue en aumento en esta población. Esto se atribuyó al incremento del uso de catéteres venosos centrales permanentes,^{18,19} y más tarde al uso de antibióticos profilácticos con cobertura predominantemente de gramnegativos. Desde un punto de vista práctico, es interesante notar que un ensayo clínico aleatorizado prospectivo no demostró ninguna diferencia en la frecuencia o el tipo de infecciones documentadas entre pacientes a quienes se les colocaban o no catéteres venosos centrales internalizados (Hickman) o subcutáneos (Portacath).²⁰ Philpott-Howard²¹ revisó hace poco los agentes patógenos bacterianos y fúngicos más comunes actualmente aislados en pacientes con cáncer y analizó los perfiles de resistencia de recién aparición, así como las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano.

En la mayor parte de los centros canadienses la práctica actual para el tratamiento inicial de la neutropenia febril incluye el uso de una combinación de una penicilina antipseudomona y un aminoglucósido (ya sea gentamicina o tobramicina) administradas en el hospital. Este tratamiento se da hasta que desaparece la fiebre y el paciente recupera la cuenta de neutrófilos a más de $1.0 \times 10^9/L$. El tratamiento antifúngico (anfotericina B 0.5-1.0 mg/kg al día) se considera después de aproximadamente una semana de fiebre persistente. Debe notarse que existe una tendencia al uso de los fármacos "azoles" menos tóxicos (por ejemplo, fluconazol, ketoconazol) en el manejo empírico de infecciones fúngicas sistémicas sospechadas, ya que varios estudios han mostrado equivalencia terapéutica en candidiasis invasora.²² La vancomicina no debe usarse rutinariamente en la terapia empírica a menos de que exista una alta sospecha de infección de la línea venosa central o de que el paciente sea alérgico a la penicilina o a las cefalosporinas. La cobertura de agentes anaerobios (metronidazol 500 mg vía intravenosa cuatro veces durante 12 h o clindamicina 500 mg vía intravenosa cuatro veces durante 12 h) se administra inmediatamente a pacientes con gingivitis necrozante o absceso

Cuadro 1. Modificaciones de la terapia inicial de neutropenia febril de acuerdo con hallazgos clínicos y de laboratorio (de Pizzo²³)

<i>Fiebre</i>	
Persistente por más de una semana	Agregar tratamiento antifúngico empírico con anfotericina B
Recurrencia después de una semana o más en pacientes con neutropenia persistente	Agregar tratamiento antifúngico empírico
Fiebre persistente o recurrente al momento de recuperación de la neutropenia	Evaluar el hígado y el bazo con TAC, ultrasonografía o RMN para candidiasis hepatoesplénica y evaluar la necesidad de tratamiento antifúngico
<i>Torrente sanguíneo</i>	
Cultivos antes del tratamiento antibiótico	Agregar vancomicina mientras se obtenga mayor identificación
Organismos grampositivos	Mantener el régimen si el paciente está estable y el aislamiento es sensible.
Organismos gramnegativos	Si se aísla <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> o <i>Citrobacter</i> , agregar un aminoglucósido o un antibiótico β-lactámico adicional.
Organismo aislado durante el tratamiento antibiótico	Agregar vancomicina
Organismos grampositivos	Cambiar a un nuevo régimen combinado (por ejemplo, imipenem más gentamicina o vancomicina, o gentamicina más piperacilina)
Organismos gramnegativos	
<i>Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta</i>	
Gingivitis necrozante o marginal	Agregar agente antianaerobio específico (clindamicina o metronidazol) al tratamiento empírico
Lesiones vesiculares o ulcerativas	Sospechar infección por herpes simple. Hacer cultivo e iniciar tratamiento con aciclovir
Sensibilidad en los senos nasales o lesiones ulcerativas nasales	Sospechar infección fúngica por <i>Aspergillus</i> o <i>Mucor</i>
<i>Tracto gastrointestinal</i>	
Dolor retroesternal	Sospechar <i>Candida</i> , herpes simple o ambos. Agregar tratamiento antifúngico y, si el paciente no responde, aciclovir. La esofagitis bacteriana también es una posibilidad. Para los pacientes que no responden en las primeras 48 h se debe considerar la endoscopia
Dolor abdominal agudo	Sospechar tiflitis, así como apendicitis, si existe dolor en el cuadrante inferior derecho. Agregar cobertura antianaerobia específica al régimen empírico y vigilar estrechamente la necesidad de intervención quirúrgica
Sensibilidad perianal	Agregar fármaco antianaerobio específico al régimen empírico y vigilar la necesidad de intervención quirúrgica, especialmente cuando el paciente está en recuperación de la neutropenia
<i>Tracto respiratorio</i>	
Nueva lesión focal en el paciente que se recupera de neutropenia	Observar cuidadosamente, ya que puede ser una consecuencia de respuesta inflamatoria relacionada con la recuperación de neutrófilos
Nueva lesión focal en el paciente con neutropenia continua	<i>Aspergillus</i> es la principal preocupación. Realizar cultivos apropiados y considerar biopsia. Si el paciente no es candidato para el procedimiento, administrar anfotericina B a altas dosis (1.5 mg/kg/día)
Nueva neumonitis intersticial	Intentar hacer diagnóstico mediante examen de esputo inducido o lavado broncoalveolar. Si no es posible, iniciar tratamiento empírico con trimetoprim-sulfametoxazol o pentamidina. Considerar causas no infecciosas y la necesidad de realizar biopsia de pulmón abierto si la situación no ha mejorado después de cuatro días de tratamiento
<i>Catéteres venosos centrales</i>	
Cultivo positivo para organismos que no sean especies de <i>Bacillus</i> o <i>Candida</i>	Intentar tratar. Alternar la administración de antibióticos en pacientes con catéteres de múltiples lúmenes
Cultivo positivo para especies de <i>Bacillus</i> o <i>Candida</i>	Retirar el catéter y tratar adecuadamente
Infección del sitio de salida con <i>Mycobacterium</i> o <i>Aspergillus</i>	Retirar el catéter y tratar adecuadamente
Infección en el túnel	Retirar el catéter y tratar adecuadamente

perirrectal. En una revisión temprana del manejo de sepsis en pacientes neutropénicos con cáncer,²³ Pizzo resumió las indicaciones para la modificación de la terapia empírica inicial (cuadro 1).

Los pacientes con fiebre refractaria a este manejo estándar deben ser tratados por un especialista en enfermedades infecciosas, así como ser sujetos a mayor investigación (tal como tomografía computada, gammagramas con galio o biopsias) de manera individualizada. Este enfoque coincide con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, publicadas por primera vez en 1990,²⁴ y posteriormente, de una forma más extensa, en 1997.¹ Este último documento¹ contiene una amplia revisión de la literatura en la cual se basan los lineamientos y el lector es referido a esta excelente fuente para detalles relacionados con el uso óptimo de la terapia empírica.

Un metanálisis de estudios clínicos²⁵ conducido en el Hospital Anderson identificó varios factores pronósticos asociados con pobre resultado en pacientes neutropénicos con cáncer. El más importante fue el diagnóstico de "bacteremia compleja" (septicemia con infección de alguno de los órganos principales, o una infección del tejido blando mayor de 5 cm o con necrosis), choque, infecciones por *Pseudomonas* o clostridia, o aquellos con organismos resistentes a los antibióticos usados en el régimen empírico inicial y pacientes con lenta recuperación de los neutrófilos. Esta información es útil para identificar pacientes en alto riesgo y que requieren mayor monitoreo y menores umbrales para la modificación del tratamiento.

MONOTERAPIA EMPÍRICA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

El uso de al menos dos antibióticos es conceptualmente atractivo por razones que incluyen amplia cobertura, "sinergismo"²⁶ y reducción de la probabilidad del surgimiento de organismos resistentes. Sin embargo, existen agentes antimicrobianos con características que hacen factible el tratamiento empírico con un solo agente (monoterapia). Los beneficios potenciales de la monoterapia son menos toxicidad, conveniencia y menores costos de tratamiento. Los antibióticos candidatos deben satisfacer los siguientes criterios: (1) proveer adecuada cobertura a microorganismos grampositivos y gramnegativos (incluyendo buena actividad antipseudomónica); (2) alcanzar concentraciones séricas bactericidas; y (3) estar relacionado con una baja incidencia de resistencia bacteriana.

El antibiótico que se ha evaluado más ampliamente a este respecto es una cefalosporina de tercera generación, la ceftazidima. Ésta tiene propiedades que satisfacen los criterios arriba mencionados y tiene el beneficio adicional de no requerir reducción de la dosis con insuficiencia renal media a moderada. La ceftazidima se ha estudiado en ensayos clínicos que incluyen monoterapia de pacientes neutropénicos desde los primeros años de la década de 1990 y con respecto a este fármaco se realizó un metanálisis.²⁷ Esta revisión concluye que los regímenes combinados no prueban ser superiores a la monoterapia con ceftazidima en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos con cáncer. Más aún, un análisis de subgrupos que evaluó la edad del paciente, la gravedad de la neutropenia, la modificación de la terapia empírica inicial, y la composición del tratamiento combinado (los que contenían aminoglucósidos, cobertura antiestafilocócica o tres agentes) no identificaron una población que tuviera peores resultados con la ceftazidima sola. Los autores argumentan que sus datos no avalan el uso rutinario del tratamiento empírico combinado en el manejo de la neutropenia febril, puesto que las modificaciones de acuerdo con el curso clínico y los resultados microbiológicos se instituyeron de manera adecuada. Posteriormente este postulado fue avalado por los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico,²⁸ el cual encontró igual eficacia de la monoterapia con ceftazidima comparada con una combinación de piperacilina y tobramicina en el tratamiento de pacientes oncológicos con neutropenia febril.

Otro antibiótico que se ha identificado como una posibilidad para usar en monoterapia es el imipenem. Este carbapenem muestra una mayor cobertura que la ceftazidima, poseyendo potente actividad (incluso antipseudomona) contra grampositivos y gramnegativos, así como actividad anaerobia. El Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos realizó una comparación directa de ceftazidima e imipenem en un estudio aleatorizado.²⁹ Usando "supervivencia a través de la neutropenia" como punto de partida, las monoterapias tanto con imipenem (50 mg/kg/día) como con ceftazidima (90 mg/kg/día) no mostraron diferencia en los resultados (99 vs 98%, respectivamente). Como se pensaba, el grupo que recibió ceftazidima requirió modificaciones más frecuentes, incluyendo la adición de un agente con cobertura anaerobia (clindamicina o metronidazol; 38% de los casos vs 18%, $p = 0.001$). Sin embargo, la toxicidad fue mayor en los que recibieron imipenem, con mayor incidencia estadísticamente sig-

nificativa de náusea y vómito (21 vs 2%) y diarrea (12 vs 6% con una tendencia a desarrollar más infecciones asociadas a *Clostridium difficile*). Los autores concluyeron que la ceftazidima fue superior al imipenem en esta situación clínica debido al mayor perfil de toxicidad encontrado con este último. El nuevo carbapenem, meropenem, parece ser tan efectivo como imipenem en el tratamiento de pacientes con sepsis neutropénica,³⁰ pero es mejor tolerado.

La cefepima, una cefalosporina de “cuarta generación” es otro agente promisorio, el cual ha mostrado equivalencia terapéutica a la combinación de piperacilina y gentamicina en un estudio aleatorizado bien diseñado,³¹ y actualmente es el único antibiótico autorizado en Estados Unidos específicamente para usar como monoterapia en neutropenia febril. Finalmente, las fluoroquinolonas disponibles en la actualidad también se han sometido a valoración para uso en monoterapia empírica, pero demostraron cobertura inadecuada a grampositivos y su uso no es recomendado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.¹

En resumen, la monoterapia con ceftazidima o meropenem es un enfoque razonable en pacientes con neutropenia febril no complicada. La conveniencia de la monoterapia actualmente está siendo desafiada por la más recientemente ideada administración de una sola vez al día de aminoglucósidos,³² lo cual reduce las demandas de enfermería y farmacia y no requiere el monitoreo frecuente de las concentraciones séricas de antibióticos. Este horario modificado para la administración de aminoglucósidos aún no se ha evaluado completamente en cuanto a eficacia en pacientes neutropénicos con cáncer.

TRATAMIENTO EN CASA DE PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

Las altas tasas de mortalidad en los pacientes con neutropenia y fiebre condujeron a la necesidad de hospitalizarlos tanto para la administración parenteral de antibióticos como para un estrecho monitoreo de la respuesta. Esta situación también aseguró la rápida implantación de modificaciones terapéuticas, facilidad de investigación, apego al tratamiento y proveyó un grado de tranquilidad del paciente. Sin embargo, el cambiante campo de la oncología médica ha llevado a la existencia de una población con una excelente oportunidad de recuperación a pesar de tener fiebre mientras cursan con neutropenia (por ejemplo, pacientes con cáncer de mama o colon que reciben quimioterapia

adyuvante). Parece excesivo hospitalizar a estos pacientes y conectados a una línea intravenosa durante varios días hasta que sus cuentas de neutrófilos regresen a lo normal. Además de los aspectos de la calidad de vida, existe un riesgo real de colonizarse e infectarse por gérmenes nosocomiales.

La estratificación del riesgo de los pacientes neutropénicos con cáncer fue primero explorada por Talcott y col.³³ en el Instituto de Cáncer Dana-Farber. Mediante un análisis retrospectivo, identificaron las tres principales características de los pacientes que podrían utilizarse para asignar a ciertos pacientes neutropénicos para cuidados intensivos menores. Éstos se dividieron en los que ya estaban hospitalizados (grupo I), los que tenían una importante condición comórbida (incluyendo hipotensión, estado mental alterado, compromiso respiratorio, pobre ingesta oral, sangrado incontrolado asociado con trombocitopenia y una variedad de condiciones consideradas significativas por juicio clínico) (grupo II), y los que tenían cáncer “incontrolado” (definido como falla en alcanzar remisión completa en leucemia y progresión de la enfermedad durante la quimioterapia para tumores sólidos) (grupo III). Se conformó un cuarto grupo de “bajo riesgo” constituido por pacientes sin ninguna de las anteriores características adversas. Este modelo fue subsecuentemente validado en un estudio prospectivo que incluyó a 444 pacientes admitidos al Instituto de Cáncer Dana-Farber o al Hospital General Miriam.³⁴ La población del grupo IV (pacientes previamente externos, sin condiciones comórbidas y cáncer controlado, $n = 104$) sufrió una tasa de complicaciones de sólo 5% (en comparación con 21 a 35% para los grupos de alto riesgo) y no se relacionó con muertes por neutropenia (en comparación con 4 a 25% en los grupos de alto riesgo). Estas complicaciones principales fueron transitorias, asintomáticas o precedidas por varios días de deterioro clínico progresivo. Otros factores examinados, los cuales no se relacionaron con un peor pronóstico estadísticamente significativo, fueron edad mayor de 65 años, diagnóstico de leucemia aguda en remisión, bacteremia, insuficiencia hepática (indicada por bilirrubinemia), o una cuenta absoluta de neutrófilos de 0 en la presentación; sin embargo, el número de observaciones disponibles para el análisis multivariado fue pequeño.

Las opciones terapéuticas para un grupo de “bajo riesgo” diferentes a la hospitalización estándar (hasta la defervescencia y recuperación de neutrófilos) incluyen el regreso a casa (de inmediato o después de un

periodo de observación) y la administración subsecuente de antibióticos parenterales u orales. El grupo Dana-Farber condujo un estudio piloto³⁵ que valoró a 30 pacientes que satisficieron los criterios del grupo IV (y que además eran menores de 65 años de edad), el cual incluyó tratamiento antibiótico parenteral en casa después de un periodo de observación de 48 h. Este enfoque se relacionó con una tasa de readmisión de 30% debido a complicaciones importantes o fiebre persistente. No hubo muertes en esta cohorte, pero el resultado clínico relativamente pobre se ha atribuido a la alta proporción de pacientes con leucemia aguda o con neutropenia prolongada.

Un estudio realizado en Pakistán por Malik y col.³⁶ que incluyó tratamiento con ofloxacina (400 mg administrados vía oral dos veces al día) a pacientes externos de bajo riesgo con malignidades no hematológicas, proporcionó resultados más alentadores. Un total de 83% de estos pacientes fueron tratados exitosamente como pacientes ambulatorios; sin embargo, hubo tres muertes en esta cohorte. Un estudio subsecuente realizado por el mismo grupo³⁷ distribuyó al azar a pacientes para recibir ofloxacina oral administrada a pacientes hospitalizados o externos. Este régimen fue exitoso sin modificación en similares proporciones en los dos grupos (78 y 77%), pero 21% del grupo de los pacientes externos requirió readmisión. Las tasas de mortalidad observadas fueron de 2 y 4%, respectivamente, esta última cifra se consideró excesiva para la población de estudio.

El Hospital Anderson condujo un estudio³⁸ para determinar la efectividad de la combinación parenteral de aztreonam (2 g cuatro veces durante 8 h) y clindamicina (600 mg cuatro veces durante 8 h) comparada con la combinación oral de ciprofloxacina (750 mg cuatro veces durante 8 h) y clindamicina (600 mg cuatro veces durante 8 h), ambas administradas como tratamiento a pacientes externos. Las tasas de respuesta de ambos grupos fueron bastante favorables (95 y 88% respectivamente) y no hubo muertes relacionadas (a pesar de la inclusión de pacientes con infecciones significativas y de mayores de 65 años de edad). Un segundo estudio en pacientes externos del hospital Anderson³⁹ comparó el mismo régimen parenteral (aztreonam y clindamicina) con amoxicilina/clavulanato oral (500 mg cuatro veces durante 8 h). Las respuestas también fueron impresionantes (87 y 90%) con una tasa global de readmisión de sólo 8%.

En conjunto, estos estudios demuestran la posibilidad del tratamiento en casa para grupos selectos de pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre. El trata-

miento intravenoso tiene las ventajas de cumplimiento asegurado, concentraciones séricas predecibles y fácil monitoreo por parte de la enfermera. El uso de antibióticos con vida media sérica prolongada (por ejemplo, vancomicina, ceftriaxona y aminoglucósidos) hace posible la administración una vez al día y proporciona la oportunidad de ahorrar costos adicionales.⁴⁰ Varias formulaciones orales de combinaciones de antibióticos (por ejemplo penicilina semisintética o clindamicina con fluoroquinolona) también pueden proporcionar cobertura adecuada y biodisponibilidad para hacer del tratamiento enteral una alternativa segura. La utilidad futura de tales dependerá del desarrollo de protocolos de estratificación del riesgo que sean tanto predictivos como generalizables. Necesitan incorporarse otras consideraciones menos cuantificables, tales como la proximidad de la casa del paciente a las unidades médicas, la cohabitación, y la confianza en el juicio del paciente, para tomar la decisión final.

Es poco probable que tales programas propicien sustanciales ahorros porque los criterios utilizados para definir una población de "bajo riesgo" se aplicarán a una minoría. La amenaza de demandas de pacientes que desarrollen un resultado adverso también puede actuar como un impedimento para los programas de pacientes externos, ya que los administradores de los hospitales serán reacios a aprobar tales innovaciones en ausencia de fuertes evidencias que demuestren equivalencia terapéutica. Se requieren análisis más profundos en cuanto a costo-efectividad de los programas de pacientes ambulatorios y su impacto en la calidad de vida del paciente, ya que actualmente no existen datos suficientes en relación con ello.⁴¹

USO DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON CÁNCER

Se ha intentado la prevención de infecciones en pacientes con cáncer mediante técnicas como el aislamiento y la "descontaminación intestinal". Se cree que la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos son producto de organismos que colonizan la piel, las membranas mucosas y el tracto gastrointestinal. Los objetivos principales de la profilaxis son reducir la mortalidad asociada a infección, así como la frecuencia de los episodios de neutropenia febril (y por lo tanto reducir la necesidad de tratamiento empírico). Los primeros acercamientos incluyeron el uso de antibióticos orales "no absorbibles" (por ejemplo vancomicina, polimixina, aminoglucósidos) o trimetoprim-sulfametoxazol (co-

trimoxazol). Estos tratamientos, aunque efectivos en la reducción de la frecuencia de infecciones, no fueron bien tolerados. El uso de co-trimoxazol se relacionó con una alta incidencia de rash alérgico y también tuvo un leve efecto mielosupresor. Con la introducción de las quinolonas se renovó el interés en la profilaxis, las cuales tuvieron excelente biodisponibilidad y razonablemente buena cobertura de algunos organismos gramnegativos y de la mayor parte de los grampositivos.

Actualmente existe una abundante literatura sobre el uso de quinolonas en la profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer. De manera predominante los estudios han incluido a pacientes con malignidades hematológicas, ya que tienden a tener el mayor riesgo de infección. Las conclusiones relacionadas con esta literatura han sido proporcionadas por dos metanálisis.^{42,43} La primera es que las fluoroquinolonas son superiores al placebo en relación con la reducción de morbilidad febril y la frecuencia de infecciones por organismos gramnegativos.⁴³ Sin embargo, esto no influyó en la mortalidad relacionada con la infección. No hubo efecto en el número de infecciones por grampositivos o fúngicas entre los grupos tratados y no tratados, pero el número de efectos colaterales (principalmente rash y elevación de transaminasas hepáticas) con frecuencia fue dos veces mayor en el grupo que recibió profilaxis. Un metanálisis de estudios^{42,43} que compararon una quinolona con otros regímenes profilácticos (antibióticos no absorbibles o co-trimoxazol) indica que las quinolonas son más efectivas en la reducción de la frecuencia de infecciones por organismos gramnegativos, pero esto no mostró beneficio en la morbilidad por fiebre ni en la mortalidad. La adición de un segundo antibiótico con buena cobertura contra organismos grampositivos a un régimen de quinolonas reduce la incidencia de infecciones documentadas por estos gérmenes, pero, de igual manera, no tiene efecto en la morbilidad ni en la mortalidad.^{42,43} Por lo tanto, parece que la profilaxis antibiótica de rutina puede prevenir episodios febriles, pero no tiene un mayor efecto en el resultado de la enfermedad en la mayor parte de los casos.

Una inquietud común para el uso rutinario de profilaxis antibiótica es la posible emergencia de organismos resistentes. Esto parece ser más que un riesgo "teórico" en el caso de las quinolonas, ya que varios reportes de centros europeos han documentado un reciente incremento de la incidencia de aislamientos resistentes a las quinolonas de pacientes con cáncer.⁴⁴⁻⁴⁶ Debido a la posibilidad real del desarrollo de

cepas resistentes y el beneficio clínico marginal, el uso rutinario de profilaxis antibiótica no es aprobado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.^{1*} Sin embargo, este grupo está seguro de que los pacientes de alto riesgo (quienes se espera que experimenten neutropenia prolongada) probablemente se beneficiarán con la administración de una fluoroquinolona.

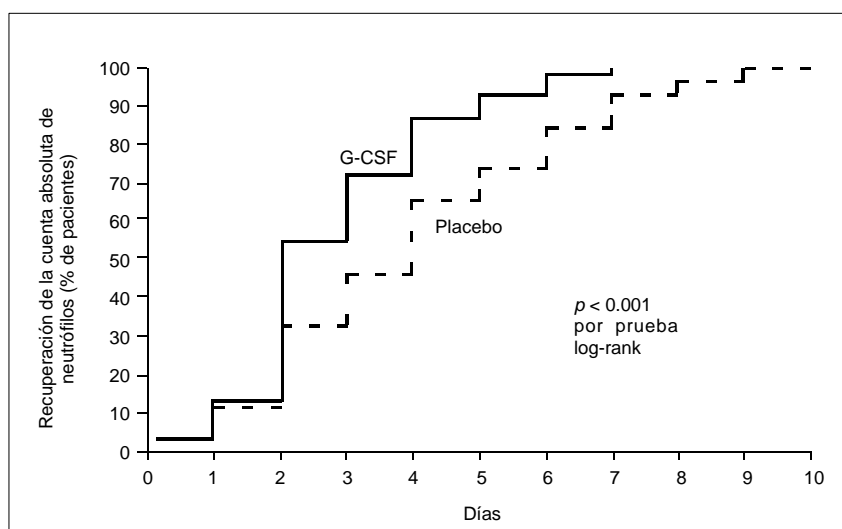
También se ha abordado el tema de la profilaxis antifúngica de rutina y se ha vuelto tema de metanálisis.^{47,48} Los 'azoles' redujeron el riesgo absoluto de infecciones fúngicas superficiales e invasoras, así como la mortalidad relacionada con éstas, pero no mejoraron la mortalidad global en comparación con el placebo (o no tratamiento). Se encontraron resultados similares con la administración de anfotericina B intravenosa. Por lo tanto, las conclusiones son similares a aquellas para regímenes antibacterianos, y el uso rutinario de profilaxis antifúngica no es avalado ni recomendado.^{1*}

USO DE FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

La introducción de factores de crecimiento hematopoyético recombinante en el tratamiento de pacientes con cáncer se relacionó con un gran optimismo, ya que se esperó que representaran un tratamiento efectivo y relativamente no tóxico para la neutropenia. Los dos más importantes son el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF). En dosis fisiológicas (o supra fisiológicas) estos agentes tienen un gran número de efectos en la proliferación y función de los granulocitos (cuadro 2). Debido a la naturaleza altamente específica de estos factores, los efectos colaterales, a excepción del dolor en el hueso medular y las reacciones en el sitio de inyección, son poco comunes.⁵⁰ Desafortunadamente, la extensa experiencia ganada en los pacientes con cáncer ha sido, de alguna manera, decepcionante en relación con su uso en episodios neutropénicos. Los factores de crecimiento aceleran la recuperación de las cuentas de neutrófilos (figura 1), pero la mayor parte de los estudios indican que su efecto no reduce la duración de la hospitalización para neutropenia febril ni ha impactado en la mortalidad.⁵⁰ Asimismo, un reciente ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo⁵¹ que estudió el uso profiláctico de G-CSF en pacientes afebriles con neutropenia inducida por quimioterapia no demostró ningún efecto benéfico en la tasa de hospitalización, duración de la admisión, de la administración de anti-

Cuadro 2. Efectos de los factores de crecimiento hematopoyético en los leucocitos (de Offner⁴⁷)

Factor de crecimiento	Efecto	Referencia
G-CSF	Incrementa la producción de neutrófilos	Lord y col. (1992) ⁸
	Reduce el tiempo para alcanzar la circulación de granulocitos de reciente producción	Gabrilove y col. (1988) ¹⁰ Durhsen y col. (1988) ¹¹
	Estimula la fagocitosis de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Candida albicans in vitro</i>	Fleischmann y col. (1986) ¹³
	Incrementa el receptor del complemento C3b	Yuo y col. (1989) ¹⁵
	Mejora la afinidad de la molécula de adhesión del leucocito LAMI	Griffin y col. (1990) ¹⁶
	Aumenta la respuesta respiratoria en granulocitos	Yuo y col. (1989) ¹⁵
	Estimula la producción de mRNA de mieloperoxidasa y elastasa en los granulocitos	Fukunada y col. (1993) ²²
	Estimula la quimiotaxis	Nathon (1989) ¹⁹
	Incrementa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	Ohsaka y col. (1989) ²⁰ Fabian y col. (1987) ²¹ Lord y col. (1989) ⁹
	GM-CSF	Incrementa la producción de neutrófilos
Prolonga la vida media de los granulocitos		
Produce eosinofilia y monocitosis		
Estimula la fagocitosis de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Candida albicans in vitro</i>		Roilides y col. (1991) ¹⁴
Reduce el complemento C3b <i>in vitro</i>		Myrvan Høgasen y col. (1993) ¹⁸
Aumenta la respuesta respiratoria en granulocitos		Fabian y col. (1987) ²¹
Induce la pérdida de expresión de LAMI, pero incrementa su afinidad		Spertini y col. (1991) ¹⁷ Arnaut y col. (1986) ²³
Disminuye la migración accidental de granulocitos		Addison y col. (1989) ²⁵
Estimula la fagocitosis de macrófagos		Heidenreich y col. (1989) ²⁶

**Figura 1.** Efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en la recuperación de la cuenta de neutrófilos en pacientes después de quimioterapia (de Hartmann y col.⁵¹)

bióticos parenterales, o la incidencia de episodios de cultivos positivos. El estudio incluyó a pacientes que recibían quimioterapia estándar para tumores sólidos comunes y linfomas, que desarrollaron una cuenta absoluta de neutrófilos de menos de $0.5 \times 10^9/L$ y, por lo tanto, la duración de la neutropenia en esta población no fue prolongada (con un tiempo medio de recuperación de cinco días en el grupo que recibió placebo).

La literatura disponible ha sido revisada por un panel de expertos reunido por la Sociedad Americana de Oncología Clínica y las recomendaciones se publicaron en 1994⁵² y se revisaron en 1996.⁵⁰ El reporte concluye que existe evidencia para el uso profiláctico de factores de crecimiento en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia asociados

con una incidencia de neutropenia febril de al menos 40%. Otras indicaciones incluyeron pacientes con reservas agotadas de médula ósea (a causa de enfermedad o tratamiento previo), aquellos con una historia previa de neutropenia febril en el mismo régimen, y los sometidos a trasplante de médula ósea. Se informó que los factores de crecimiento proporcionaron pocos beneficios como adyuvantes de rutina de antibióticos en el tratamiento de infecciones neutropénicas, pero puede beneficiar a los pacientes de 'alto riesgo' (aquellos con neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica e infecciones fúngicas invasoras). A pesar de estos lineamientos, un estudio conducido por la Sociedad Americana de Oncólogos Clínicos y publicado en 1996 indicó que muchos encuestados utilizaron factores de crecimiento rutinariamente como profilaxis en pacientes que reciben regímenes asociados con una baja incidencia de neutropenia febril (< 10%), y que la mayoría los usó como adyuvante en el tratamiento de neutropenia febril no complicada.⁵³ Aunque el uso de factores de crecimiento más allá de estas recomendaciones puede beneficiar a ciertos pacientes sin agregar toxicidad significativa, esta práctica dependerá del costo-efectividad.⁵⁴

CONCLUSIÓN

La neutropenia febril continúa siendo una complicación frecuente de la quimioterapia. Las estrategias actuales de manejo han reducido significativamente la mortalidad asociada con esta afección, pero el tratamiento es costoso y afecta de manera adversa la calidad de vida del paciente. La monoterapia con agentes tales como ceftazidima o meropenem es una alternativa razonable y segura del tratamiento empírico con dos o más antibióticos y simplifica los cuidados. El tratamiento en casa (con antibióticos orales o intravenosos) se intenta para mejorar la calidad de vida del paciente, pero aún está en fase de desarrollo. Se necesitan introducir y validar esquemas de estratificación de riesgo para identificar a los pacientes idóneos para este enfoque y establecer programas de vigilancia en la mayor parte de los centros que atienden a pacientes con cáncer. Se ha demostrado que la profilaxis antibiótica reduce la incidencia de fiebre durante los episodios neutropénicos, pero sólo debe prescribirse a los pacientes de alto riesgo, ya que su uso rutinario sin duda conducirá a la emergencia de organismos resistentes. La introducción de factores de crecimiento hematopoyético ha resultado en varias aplicaciones clínicas en los

pacientes con cáncer, pero el uso rutinario en la prevención y tratamiento de neutropenia febril proporciona beneficios marginales y no parece ser costo-efectivo.

El cuidado de pacientes con cáncer debe responder a los nuevos tratamientos antineoplásicos y, por lo tanto, la investigación vinculada con el manejo de infecciones durante la neutropenia inducida por quimioterapia continuará activa. Ahora que se han abordado los temas relacionados con las altas tasas de mortalidad, la investigación futura se enfocará más al bienestar del paciente, la conveniencia y la disminución de los costos.

REFERENCIAS

- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
Estos lineamientos fueron compilados por un grupo de expertos representantes de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, y proporcionan claras recomendaciones para el uso de antimicrobianos en pacientes con neutropenia febril. Se valora la calidad de la evidencia utilizada para estas recomendaciones y la lista de referencias es una excelente fuente de información.
- Beck WS. Leukocytes I. Physiology. In: Hematology, 5th ed. Beck WS (editor): Cambridge, MA: The Massachusetts Institute of Technology; 1991:339-57.
- Browder AA, Hoff JA, Perterdorf RG. The significance of fever in neoplastic disease. *Ann Intern Med* 1969;55:932-42.
- Klastersky J, Weerts D, Hensgens C. Fever of unexplained origin in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1973;9:649-56.
- Pizzo PA, Robichaud JK, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982;61:153-56.
- Boyer MJ, McGeer A, Feld R. Recent advances in the management of infections in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;15:175-90.
- Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:777-96.
- Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia. Evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl.2): S256-65.
- Savarese DM, Chung-cheng H, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematological malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:2981-95.
- Herzig RH, Herzig GP, Graw RG, Bull MI, Ray KK. Successful granulocyte transfusion therapy for Gram-negative septicemia. *N Engl J Med* 1977;296:701-5.
- Alavi JB, Root RK, Djerassi I, Evans AE, Gluckman SJ, MacGregor R, *et al.* A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. *N Engl J Med* 1997;296:706-11.
- Vogler WR, Winton EF. A controlled study of the efficacy of

- granulocyte transfusions in patients with neutropenia. *Am J Med* 1977;63:548-55.
13. Winston DJ, Winston GH, Gale RP. Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections. *Ann Intern Med* 1982;97:509-15.
 14. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:81-6.
 15. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326:107-16.
 16. Schimpff S. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80(Suppl. 5C):13-20.
 17. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamycin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284:1061-5.
 18. Pizzo PA, Ladisch S, Simon RM, Gill F, Levine AS. Increasing incidence of Gram-positive sepsis in cancer patients. *Med Ped Oncol* 1978;5:241-5.
 19. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1982;97:503-8.
 20. Mueller BU, Skelton J, Callender DP, Marshall D, Gress J, Longo D, *et al.* A prospective randomized trial comparing the infectious and non-infectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. *J Clin Oncol* 1992;10:1943-8.
 21. Philpott-Howard J. Management of infection in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:255-61.
 21. Este artículo revisa el espectro de los patógenos actualmente aislados de pacientes neutropénicos y discute los patrones en desarrollo de resistencia a los agentes antimicrobianos.
 22. Phillips P. The use of azoles for treatment of fungal infections in cancer patients. *Curr Oncol* 1997;4(Suppl. 2):S16-S20.
 23. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induce neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
 24. Hughes WT, Armstrong D, Bodey Gp, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, *et al.* Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;161:281-396.
 25. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia. Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
 25. Este análisis retrospectivo de los resultados de tratamiento en pacientes neutropénicos con cáncer en un solo centro identificó varios determinantes que pueden utilizarse como indicadores pronósticos.
 26. Klastersky J, Zinner SH. Synergistic combinations of antibiotics in Gram-negative bacillary infections. *Rev Infect Dis* 1982;4:294-301.
 27. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients. A meta-analysis. *J Infect Dis* 1991;164:907-16.
 28. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Intern Med* 1994;120:834-44.
 29. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, *et al.* Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients. A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
 30. Shah PM, Heller A, Fuhr GH, Walther R, Halir S, Schaumann R, *et al.* Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996;24:480-4.
 31. Yamamura D, Gucaip R, Carisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamycin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1704-8.
 32. Calandra T, Zinner SH, Viscoli C, de Bock R, Gaya H, Meunier, *et al.* Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-93.
 33. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8.
 34. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
 35. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia. A pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-14.
 36. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, Karim M. Self-administered antibiotic therapy for chemo-therapy induced, low-risk, febrile neutropenia in patients with nonhematological neoplasms. *Clin Infect Dis* 1994;19:522-7.
 37. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan A. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia. Results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31.
 38. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin, Loewy J, Escalante E, Manzullo E, *et al.* Outpatient treatment of febrile neutropenia in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3840-6.
 39. Rolston KV, Rubenstein EB, Elting L, Escalante C, Mazullo E. Ambulatory management of febrile episodes in low-risk neutropenic patients [Abstract 2235]. Programs and Abstracts of the 35th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, CA; Washington, DC; American Society of Microbiology; 1995:33.
 40. Tanner DJ. Cost containment of reconstituted parental antibiotics. Personnel and supply costs associated with preparation, dispensing and administration. *Rev Infect Dis* 1984;6:S924-37.
 41. Kibbler CC, Prentice HG. Which febrile neutropenic patients are suitable for outpatient management? *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:251-4.
 42. Cruciani M, Rampzzo R, Malena, Lazzarini L, Todeschini, Messori A, Concia E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients. A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:795-805.
 43. Rotstein C, Mandell LA, Goldberg N. Fluoroquinolone prophylaxis for profoundly neutropenic cancer patients. A meta-analysis. *Curr Oncol* 1997;4(suppl. 2):S2-7. Este metanálisis revisa los datos disponibles en el uso rutina-

- rio de fluoroquinolonas en la prevención de infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer y ayuda a clarificar este controvertido tema.
44. Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994;330:1241-2.
 45. Carratala J, Fernandez Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol R. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995;20:557-60.
 46. Ball P. Is resistant *Escherichia coli* bacteremia an inevitable outcome for neutropenic patients receiving a fluoroquinolone as prophylaxis? [Editorial response]. *Clin Infect Dis* 1995;20:561-3.
 47. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *BMJ* 1997;314:1238-44.
 48. Bow EJ. A review of the prophylactic efficacy of azole-based antifungal agents in neutropenic cancer patients receiving intensive chemotherapy. *Curr Opin* 1997;4:S11-5.
 49. Offner F. Hematopoietic growth factors in cancer patients with invasive fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:56-63.
 50. ASCO Committee. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-508.
 51. Hartmann LC, Tschetter LK, Mabermann TM, Ebbert LP, Johnson SP, Maillard JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced febrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997;336:1776-80.
 52. ASCO Committee. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996;14:1957-60.
 53. Bennett CL, Smith TJ, Weeks JC, Bredt AB, Feinglass J, Fetting JH, et al. Use of hematopoietic colony-stimulating factors. The American Society of Clinical Oncology Survey. *J Clin Oncol* 1996;14:2511-20.
 54. Lyman GH, Lyman CG, Sanderson RA, Balducci L. Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:488-93.

La roxitromicina reduce el riesgo de nuevos eventos en la cardiopatía isquémica

GURFINKEL E, BOZOVICH G, DAROCA A, BECK E, MAUTNER B, PARA EL GRUPO DE ESTUDIO ROXIS.
RANDOMISED TRIAL OF ROXITHROMYCIN IN NON-Q-WAVE CORONARY SYNDROMES:
ROXIS PILOT STUDY. *LANCET* 1997; AUG 9; 350:404-7.
TRADUCIDO DE *ACP JOURNAL CLUB* MARCH/APRIL 1998:35.

Objetivo: evaluar la efectividad de la roxitromicina en la reducción de angina recurrente grave, infarto agudo del miocardio (IM) y muerte a causa de isquemia cardiaca en pacientes con angina inestable o IM sin onda Q. **Diseño:** estudio piloto controlado con placebo doble ciego aleatorizado con seguimiento a 31 días. **Lugar:** ocho unidades de cuidados coronarios en Argentina. **Pacientes:** doscientos dos pacientes mayores de 21 años de edad, con un episodio de angina en reposo durante ≥ 10 minutos en las 48 h precedentes; evidencia electrocardiográfica de cardiopatía isquémica; elevación de enzimas cardiacas, historia de IM, de angioplastia coronaria transluminal percutánea, o de cirugía con puente arterial coronario; e historia de angiografía coronaria que mostrara $\geq 70\%$ de estrechamiento de la luz de una arteria coronaria. Los criterios de exclusión fueron IM con onda Q en evolución, bloqueo de rama

izquierda, insuficiencia hepática o renal, insuficiencia cardiaca congestiva o contraindicaciones para el tratamiento con macrólidos. **Intervención:** los pacientes se asignaron para recibir roxitromicina oral, 150 mg ($n = 102$) dos veces al día durante 30 días, o placebo ($n = 100$). A la admisión, todos los pacientes recibieron aspirina 100 a 325 mg/d, nitroglicerina intravenosa y heparina no fraccionada durante ≥ 72 h y ≤ 8 días; se utilizaron β -bloqueadores o bloqueadores de los canales de calcio en caso necesario. **Principales desenlaces:** angina recurrente grave, infarto agudo del miocardio, muerte a causa de isquemia cardiaca y eventos combinados (doble evento de angina más IM y triple evento de angina más IM más muerte). **Principales resultados:** el análisis de "intención a tratar" no encontró diferencias entre grupos para angina (p ajustada = 0.83), IM (p ajustada = 0.73), muerte (p ajustada = 0.73), el

doble evento de angina más IM (p ajustada = 0.12), o el triple evento de angina más IM más muerte (p ajustada = 0.06). El análisis "de eficacia" en 186 pacientes que completaron el mínimo periodo de tratamiento de 72 h y que se les hizo seguimiento durante 31 días mostró que los pacientes que recibieron roxitromicina tuvieron menor frecuencia de eventos combinados (angina más IM más muerte) que los pacientes que recibieron placebo (1 vs 10%, p ajustada = 0.04), pero no difirieron en cuanto a angina (P ajustada = 0.63), IM (p ajustada = 0.9), muerte (p ajustada = 0.9) o dos eventos -angina más IM- (p ajustada = 0.24). **Conclusión:** en este estudio piloto, los pacientes que recibieron roxitromicina después de angina inestable o infarto al miocardio sin onda Q se beneficiaron en 1 de 10 eventos de desenlaces cardíacos individuales y combinados.

COMENTARIO

El estudio de Gurfinkel y col. se basa en la interesante hipótesis de que la infección por *Chlamydia pneumoniae* puede provocar episodios coronarios agudos. Evidencias de patología y epidemiología¹ sugieren que *C. pneumoniae* pudiera estar involucrada en el crecimiento de placas ateroscleróticas,² además de ser un factor de riesgo para episodios coronarios subsecuentes.³ Sin embargo, aún está por demostrarse la asociación causal entre *C. pneumoniae* y la enfermedad cardíaca coronaria.

Gupta y col.⁴ proporcionaron evidencia preliminar de que el tratamiento antibiótico de *C. pneumoniae* puede alterar el curso clínico de los pacientes con IM. El estudio de Gurfinkel y col. aporta información que sustenta lo anterior. Los autores claramente definen el

ensayo como un estudio piloto y calculan que, de acuerdo con la hipótesis, se necesitarían 3,946 pacientes con síndromes coronarios agudos para tener una muestra de tamaño suficiente para mostrar una diferencia en eventos clínicos entre pacientes tratados con roxitromicina y los tratados con placebo. En su lugar reclutaron 202 pacientes. El número total de eventos observados, como se definió en el protocolo de estudio, fue de 10. La diferencia en su incidencia entre los dos grupos es marginalmente significativa, y pudo haber ocurrido por azar.

Por lo tanto, la solidez de estos hallazgos es, en todo caso, muy baja. Es necesario realizar estudios futuros a gran escala y hasta entonces la antibioticoterapia para la enfermedad coronaria deberá permanecer confinada a los ámbitos de investigación.

Jean-Pierre Boissel, MD

*Hopital Neuro-Cardiologique
Lyon, Francia*

REFERENCIAS

1. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
2. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, et al. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993;167:841-9.
3. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-8.
4. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infection. *Circulation* 1997;96:404-7.

La evaluación clínica es inexacta para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad

METLAY JP, KAPOOR WN, FINE MJ. DOES THIS PATIENT HAVE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA? DIAGNOSING PNEUMONIA BY HISTORY AND PHYSICAL EXAMINATION. *JAMA* 1997;278:1440-5.

TRADUCIDO DE ACP JOURNAL CLUB, MAY/JUNE 1998:72.

Objetivo: determinar la precisión de los hallazgos basados en la historia clínica y en la exploración física (sin radiografía de tórax) para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. **Fuentes de los datos:** se

identificaron estudios en idioma inglés mediante el MEDLINE (de 1966 a octubre de 1995) con las palabras clave: exploración física; registro de la historia clínica; competencia profesional; sensibilidad y especi-

ficidad; reproducibilidad de los resultados; variación del observador; pruebas de diagnóstico, rutina; técnicas de apoyo de decisiones; y neumonía. También se revisó la bibliografía de los artículos. **Selección de los estudios:** se seleccionaron los estudios que valoraban la exactitud o precisión del registro de la historia clínica o del examen físico para el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad. Se excluyeron los estudios de pacientes menores de 16 años de edad, que tuvieran inmunosupresión conocida o infecciones nosocomiales o si los estudios eran series de casos (menores de 10 pacientes) o artículos de revisión con datos no originales. **Obtención de los datos:** sólo los estudios valorados como de alta calidad metodológica (evidencia de nivel I) se incluyeron en los análisis principales (por ejemplo, estudios prospectivos con comparaciones ciegas independientes de los hallazgos clínicos con un estándar de oro, en más de 50 pacientes consecutivos con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad; o estudios con 2 o más evaluadores ciegos independientes de signos o síntomas en pacientes con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad). Se calcularon los índices de verosimilitud para la presencia de la enfermedad cuando el hallazgo era positivo (IV+) o si el hallazgo era negativo (IV -). **Principales resultados:** se incluyeron cuatro estudios en los análisis principales. Los cuatro se llevaron a cabo en servicios de urgencias, pero variaron en los criterios de selección de los pacientes. No se identificó ningún aspecto individual de la historia o el examen físico cuya presencia o ausencia eliminara de manera consistente (en todos los estudios) la necesidad de realizar radiografía de tórax. El asma (IV+ 0.10, IV - 3.8) y la demencia (IV 3.4) fueron los componentes de la historia más predictores, en un estudio. La ausencia de anomalías en los signos vitales (menos 30 respiraciones/min, frecuencia cardíaca menos de 100 latidos/min, y temperatura menor a 37.8°C) tuvo un IV - de 0.18 en un estudio. La ausencia de crepitantes tuvo un IV- de 0.62. Se probaron cuatro reglas de decisión clínica independientemente en un estudio prospectivo y se compararon con el juicio clínico en la predicción de los resultados de la radiografía de tórax. El juicio del médico tuvo el mejor IV - (0.25), y una regla basada en tener al menos un dato anormal en los signos vitales tuvo el mejor IV + (2.6). **Conclusión:** la presencia o ausencia de signos y síntomas, individuales y combinados, en la historia clínica o en la exploración física (sin radiografía de tórax) no son confiables para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad.

COMENTARIO

Metlay y col. encontraron pocos datos de la valoración clínica que resultaran confiables en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad. Ellos usaron criterios de inclusión y exclusión adecuados y encontraron 52 estudios; sólo cuatro de ellos tenían evidencia de nivel I, y todos tuvieron lugar en departamentos de urgencias.

Los resultados de la revisión son inquietantes para quien tenga gran fe en la exactitud de la valoración clínica: ninguna parte de la historia clínica contribuyó mucho a la precisión diagnóstica de la valoración, con la excepción, en un estudio, de la historia de asma (IV + 0.10) o de demencia (IV+ 3.4). Estos IVs se comparan de manera desfavorable con el de la angina típica, la que tiene IVs de aproximadamente 100.¹ El examen físico fue un poco más útil: la ausencia de cualquier anomalía en la temperatura, el pulso o la frecuencia respiratoria del paciente reduce las probabilidades de neumonía a una quinta parte, de las posibilidades antes de la exploración. Algunos signos torácicos tuvieron IVs razonables, pero fueron poco comunes y tuvieron escasa reproducibilidad.

Esta revisión proporciona a los médicos valiosa información acerca de lo que puede o no contribuir al diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad, pero su mensaje principal es para los investigadores clínicos. Necesitamos evidencia de alta calidad acerca del papel de la valoración clínica, especialmente en un amplio espectro de lugares. Las futuras nuevas preguntas de investigación deben dirigirse a la utilidad de la evaluación clínica en términos de resultados en la salud. Por último, la evaluación de la toma de decisiones en los servicios de salud demanda datos de alta calidad acerca del costo relativo y de la real utilidad de las estrategias diagnósticas.²

Michael J. Hensley, MBBS, PhD

David Arnold, MBBS

*Newcastle University Medical School
Newcastle, New South Wales, Australia*

REFERENCIAS

1. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991.
2. Muir Gray JA. *Evidence-based healthcare*. New York: Churchill Livingstone, 1997.

La erradicación del *Helicobacter pylori* antes del tratamiento con antiinflamatorios no esteroides previene el desarrollo de úlceras

CHAN FK, SUNG JJ, CHUNG SC, ET AL. RANDOMISED TRIAL OF ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* BEFORE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG THERAPY TO PREVENT PEPTIC ULCERS. LANCET 1997;350:975-9. TRADUCIDO DE ACP JOURNAL CLUB MARCH/APRIL 1998:44.

Objetivo: determinar si la erradicación del *Helicobacter pylori* antes de iniciar tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) previene el desarrollo de úlceras pépticas inducidas por éstos. **Diseño:** estudio controlado aleatorizado. **Lugar:** dos clínicas de pacientes ambulatorios en Hong Kong. **Pacientes:** se evaluaron 202 adultos con alteraciones músculo-esqueléticas que necesitaban AINEs. Los criterios de exclusión fueron edad menor de 18 años, exposición previa a AINEs, incluyendo aspirina, durante más de un mes; uso de AINEs, fármacos antiúlceras, esteroides, anticoagulantes, o agentes citotóxicos en las ocho semanas previas; estar bajo tratamiento contra *Helicobacter*; historia de úlcera péptica o cirugía gástrica, o insuficiencia renal. Cien pacientes con diagnóstico confirmado de infección por *H. pylori* entraron al estudio, 92 lo completaron (media de edad > 60 años, 72% eran hombres). **Intervención:** cincuenta pacientes fueron asignados a recibir tratamiento triple (subcitrate de bismuto, 120 mg; tetraciclina, 500 mg y metronidazol, 400 mg; cada uno cuatro veces al día) durante una semana antes de recibir naproxeno, 250 mg tres veces al día durante ocho semanas. Cincuenta pacientes recibieron naproxeno solo durante ocho semanas. **Principales desenlaces medidos:** la tasa acumulativa de úlceras gástricas y duodenales demostradas mediante

endoscopia ≥ 5 mm de diámetro. El estado de *Helicobacter pylori* se confirmó mediante endoscopia de seguimiento. **Principales resultados:** al final del estudio, a todos los pacientes del grupo de naproxeno solo y a 11% de los pacientes sometidos a tratamiento triple se les confirmó infección por *H. pylori*. El análisis de "intención a tratar" mostró que los pacientes que recibieron pretratamiento con terapia triple para erradicar la infección por *H. pylori* tuvieron menor número de úlceras que los pacientes que no recibieron pretratamiento ($p = 0.01$) (cuadro). El análisis por protocolo (o análisis de "eficacia") mostró resultados similares para las úlceras totales ($p = 0.007$). Ambos tipos de análisis tampoco mostraron diferencias entre los grupos para úlceras sintomáticas ($p = 0.1$ para ambos). **Conclusión:** la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* antes de iniciar el tratamiento con naproxeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroide, redujo el desarrollo de las úlceras inducidas por el fármaco.

COMENTARIO

El hecho de que la infección por *H. pylori* incrementa el riesgo de desarrollar úlceras inducidas por AINEs, así como sus complicaciones, es un tema sumamente controvertido puesto que los estudios transversales y de

Úlceras totales con tratamiento triple más naproxeno vs naproxeno solo

Tipo de análisis	Tratamiento triple frecuencia	Naproxeno solo frecuencia	Reducción relativa del riesgo (IC 95%)	Reducción absoluta del riesgo	Número necesario a tratar (IC)
Intención de tratar	7%	26%	74% (21 a 92)	19%	6 (3 a 24)
Por protocolo	5%	28%	81% (32 a 95)	23%	5 (3 a 14)

IC = intervalo de confianza

cohorte han mostrado resultados contradictorios.^{1,2} Chan y col. reportan el primer estudio aleatorizado para investigar si la erradicación de *H. pylori* con tratamiento triple antes de indicar los AINEs reduce el riesgo subsecuente de desarrollar úlceras crónicas. Los resultados muestran de manera convincente que la curación de la infección es protectora.

Es de notar que a un paciente (2.5%), a pesar de que se logró erradicarle exitosamente *H. pylori*, desarrolló una úlcera, mientras que 12 pacientes (26%) que permanecieron infectados la presentaron. La tasa de úlceras sintomáticas no aumentó en los pacientes infectados, pero esto puede explicarse por el tamaño de la muestra relativamente pequeño.

Los resultados de este estudio no pueden aplicarse a los pacientes que toman AINEs durante largos periodos o a quienes han usado AINEs en el pasado, porque estos pacientes no se evaluaron. Los resultados también necesitan confirmarse mediante estudios que valoren el tratamiento triple que no sea a base de bismuto porque éste puede tener efectos citoprotectores. Presumiblemente, la curación de la infección por *H. pylori* reducirá las complicaciones de la úlcera a largo plazo en los pacientes que reciben AINEs, pero esto aún no se ha establecido.

La prescripción simultánea de potentes supresores de ácido³ o de misoprostol⁴ o la curación de la infección por *H. pylori* proporcionan similares grados de protección contra el desarrollo de úlceras en personas que reciben AINEs, al menos a corto plazo. Sin embargo, antes de que puedan recomendarse ampliamente los cambios en el manejo para pacientes que inician tratamiento con AINEs, necesita demostrarse que, a la larga, diagnosticar y tratar a personas con infección por *H. pylori* es costo-efectivo.

Nicholas J. Talley, MD, PhD
Guy D. Eslick, BappSc, Grad Dip Epi
(*Clin Epi*)
University of Sydney
Sidney, New South Wales, Australia

REFERENCIAS

1. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, Zinsmeister AR. *Gastroenterology* 1992;102:1899-905.
2. Taha AS, Sturrock RD, Russell RI. *Gut* 1995;36:334-6.
3. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, *et al.* *N Engl J Med* 1996; 334:1435-9.
4. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, *et al.* *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.

El factor estimulante de colonias de granulocitos acelera la curación de la infección del pie diabético

GOUGH A, CLAPPERTON M, ROLANDO N, *ET AL.* RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR IN DIABETIC FOOT INFECTION. *LANCET* 1997;350:855-9.
TRADUCIDO DE *ACP JOURNAL CLUB* MARCH/APRIL 1998:32.

Objetivo: determinar si el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es un tratamiento adyuvante efectivo para las infecciones graves del pie diabético. **Diseño:** estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, con duración de siete días. **Lugar:** una clínica de pie diabético y un hospital asociado, en el Reino Unido. **Pacientes:** se estudiaron 40 pacientes mayores de 18 años de edad (la media de edad fue de 66 años, 73% fueron hombres y 83% blancos) con diabetes e infecciones graves del pie. Las infecciones se definieron como celulitis extensa (infecciones diseminadas

agudas de la piel con afectación de los tejidos subcutáneos clínicamente caracterizadas por eritema > 2 cm de diámetro, además de secreción purulenta). Los criterios de exclusión fueron una cuenta absoluta de neutrófilos < 1.0 o > 50 × 10⁹/L, historia de enfermedades malignas, infección por el HIV, insuficiencia renal, enfermedad hepática, previo trasplante de órgano, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con corticosteroides, embarazo, lactancia, insuficiencia multiorgánica secundaria a septicemia, o isquemia grave de la pierna. **Intervención:** todos los pacientes reci-

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) vs placebo

Resultados al día 7	G-CSF Frecuencia	Placebo Frecuencia	Incremento relativo del beneficio (IC 95%)	Incremento absoluto del beneficio	Número necesario a tratar (IC)
Resolución de la celulitis	55%	20%	175% (14 a 126)	35%	3 (2 a 20)

IC = intervalo de confianza

bieron antibióticos hasta que la celulitis y la secreción se resolvieron. Veinte pacientes recibieron G-CSF subcutáneo durante siete días (5 mg/kg de peso corporal diariamente con menores dosis subsecuentes con base en el incremento de las cuentas absolutas de neutrófilos); 20 pacientes recibieron placebo. El seguimiento fue al 100%. **Principales desenlaces medidos:** los requerimientos de antibióticos, el tiempo de resolución de la infección y el alta hospitalaria. Se necesitaron resultados secundarios para cirugía, tiempo de eliminación de patógenos de la herida y generación de superóxido de neutrófilos. **Principales resultados:** los pacientes del grupo G-CSF tuvieron mejores resultados que los del grupo placebo en los principales aspectos: el número de pacientes con resolución de la celulitis en el día 7 (55 vs 20%, $p = 0.05$) (cuadro); tiempo medio de alta hospitalaria (10 vs 17.5 días, $p = 0.02$), resolución de la celulitis (7 vs 12 días, $p = 0.03$), retiro de antibióticos intravenosos (8.5 vs 14.5 días, $p = 0.02$), resultados negativos en el exudado (4 vs 8 días, $p = 0.02$), e incremento de la producción de superóxido de neutrófilos ($p < 0.001$). Los grupos no difirieron en cuanto a la necesidad de intervención quirúrgica ($p = 0.1$) o al número de pacientes con curación de las úlceras en el día 7 ($p = 0.09$). **Conclusión:** el factor estimulante de colonias de granulocitosis como tratamiento adyuvante para infecciones graves del pie en pacientes con diabetes mellitus incrementó el número de pacientes cuyas infecciones curaron y redujo el tiempo promedio de alta hospitalaria, de la resolución de la celulitis, del retiro de antibióticos, así como los resultados negativos en el exudado.

COMENTARIO

La morbilidad asociada con las infecciones del pie diabético continúa siendo un gran problema para los pacientes, un desafío terapéutico para los médicos y un recordatorio para todos de la necesidad de realizar más

esfuerzos preventivos. El estudio de Gough y col. evalúa una medida adyuvante, G-CSF, en el tratamiento de esta grave y costosa situación. Los métodos se describen claramente y se llevan a cabo de manera cuidadosa; los resultados se analizan y se presentan de una forma comprensible. Se trata de una situación plausible y atractiva el hecho de utilizar G-CSF junto con antibióticos en el tratamiento de pacientes con pie diabético y celulitis. Sin embargo, el médico también debe estar consciente que los resultados son limitados debido al pequeño número de la muestra, a la descripción imprecisa de las úlceras del pie asociadas, por tratarse de úlceras de corta duración y por el uso concurrente de múltiples antibióticos. Aunque la celulitis tuvo que exceder 2 cm para la inclusión en el estudio, el lector se queda sin una descripción de la gravedad relativa de la situación de cada paciente.

Son necesarios más estudios con el G-CSF, particularmente con una muestra más grande que incluya a pacientes con úlceras de mayor duración. Sin embargo, los datos presentados ciertamente sustentan el valor de este tratamiento adyuvante. Debido a que el G-CSF se ha utilizado en infecciones de pacientes con neutropenia, los médicos estarán más familiarizados con este tratamiento que con uno previamente desconocido. Por lo tanto, dadas las diferencias positivas notadas en el grupo que recibió G-CSF –menor hospitalización, resolución de la infección más rápida, retiro de antibióticos intravenosos en menor tiempo, resultados negativos en el exudado y mayor producción de superóxido de neutrófilos– los médicos deben considerar este tratamiento para sus pacientes con pie diabético infectado.

Marvin H. Waldman, DMP, MPH, MS
*Department of Veterans Affairs
 Medical Center
 Detroit, Michigan, USA*

Epidemiología del astrovirus en la Ciudad de México

GUERRERO ML, NOEL JS, MITCHELL DK, CALVA JJ Y COLS.

A PROSPECTIVE STUDY OF ASTROVIRUS DIARRHEA OF INFANCY IN MEXICO CITY.
PEDIATR INFECT DIS J 1998; 17: 723-7.

Objetivo: describir las características clínicas y epidemiológicas de la diarrea asociada a la infección por astrovirus en una cohorte de niños pequeños en una comunidad periurbana de la Ciudad de México. **Diseño:** estudio de cohorte en 214 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad. Se colectó una muestra de heces durante cada episodio de diarrea y las muestras de un total de 510 episodios de diarrea fueron analizadas tanto para la presencia de antígeno de astrovirus, mediante un ensayo inmunoenzimático, como para la de otros enteropatógenos. Se determinaron los tipos antigénicos del astrovirus mediante un ensayo inmunoenzimático. **Principales resultados:** el astrovirus se detectó en 26 (5%) de los 510 episodios de diarrea, con una incidencia de 1 episodio por 10 niños-año, siendo la tasa más alta en los niños de 13 a 18 meses de edad. La gastroenteritis por astrovirus ocurrió más frecuentemente durante los meses de primavera y verano que durante los meses fríos ($p = 0.06$). La diarrea por astrovirus se caracterizó por una mediana de 4 evacuaciones (intervalo 2 a 10) durante las primeras 24 h, una mediana de 3 días de duración (intervalo de 1 a 21 días), vómito en el 20% y fiebre en el 7% de los episodios. No se observó ningún caso de deshidratación o de infección sintomática repetida. La coinfección con otro patógeno fue detectada en 11 de los 26 episodios (42%). El serotipo 2 (35%) fue el más común, seguido por los serotipos 4 (15%), 3 (11%), 1 (4%) y el 5 (5%), 31% no fueron tipificables. La diarrea por astrovirus fue menos grave (de acuerdo al número de evacuaciones: 4.3 ± 1.9), que la diarrea por rotavirus (7.1 ± 2.8) o que cuando ocurrió coinfección (5.5 ± 1.6 , $p = 0.008$). **Conclusiones:** el astrovirus se detectó en el 5% de los episodios de gastroenteritis en esta cohorte de niños mexicanos y se presentó como una diarrea leve de tipo secretor. Se encontraron 5 tipos antigénicos predominantes, siendo el serotipo 2 el más común.

COMENTARIO

La gastroenteritis infecciosa continúa siendo una causa importante de enfermedad y muerte en los países en desarrollo. Los avances en métodos de diagnóstico han

permitido conocer la epidemiología y los aspectos clínicos de esta enfermedad. En nuestro país ha existido una tradición en el estudio de las diarreas, sobre todo en la identificación de los agentes infecciosos en niños. En los trabajos clásicos de Olarte, en las décadas de 1960 y 1970 se lograba identificar un agente en aproximadamente 60% de los casos de diarrea aguda. Desde entonces llamaba la atención que al utilizar métodos bacteriológicos en 40% de los casos no se lograba identificar una causa infecciosa. Más tarde se fueron agregando nombres a la lista de agentes etiológicos de diarrea, principalmente de parásitos y virus. Uno de los avances en la identificación de los virus como agentes etiológicos se logró al utilizar el microscopio electrónico para identificar partículas virales en evacuaciones de las personas con gastroenteritis. Posteriormente, se desarrollaron técnicas de diagnóstico basadas en la determinación de anticuerpos en suero o la detección de antígeno viral en evacuaciones utilizando técnicas inmunoenzimáticas. Más recientemente se han desarrollado técnicas más sensibles, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR). Las características de los viriones en heces permitieron clasificarlos con base en su morfología. Los novedosos métodos de biología molecular han permitido clasificarlos en grupos genéticos. Todos estos métodos han permitido determinar la incidencia de los virus como agentes causantes de diarrea, su importancia clínica y epidemiológica, así como la demostración de infecciones asintomáticas y la coinfección con otros agentes.

Los virus que en la microscopía electrónica tienen una apariencia de estrella se denominan astrovirus. Estos virus no tienen envoltura y contienen una sola cadena de RNA. Tal vez una de sus más distintivas diferencias con los calcivirus y con el virus de la hepatitis E es que los astrovirus sí pueden ser cultivados en líneas celulares. La frecuencia de aislamiento del astrovirus en casos de diarrea esporádica no bacteriana, en menores de cinco años, se ha reportado en 9%, pudiendo causar entre 2 y 8% de las hospitalizaciones por diarrea. La distribución de estos virus es mundial e incluso hay siete diferentes subtipos antigénicos que pueden circular en una misma región. Los astrovirus

causan una enfermedad caracterizada por dolor abdominal, diarrea, vómito, náusea, fiebre y malestar general. En personas normales la enfermedad es de curación espontánea y tiene una duración media de 5 a 6 días. Los métodos de detección han permitido documentar que la mayor parte de las infecciones cursan asintomáticas. Por ejemplo, la excreción asintomática de astrovirus puede durar varias semanas en niños sanos y es más prolongada en los inmunocomprometidos.

El estudio de Guerrero y col. permite determinar las características epidemiológicas y clínicas de la diarrea causada por astrovirus. El estudio es importante no sólo porque proporciona información en nuestro medio, sino porque pretende responder a una serie de preguntas importantes. Si bien el pico de infecciones causadas por rotavirus es más del doble que el de astrovirus, clásicamente se reporta que ambas se superponen en el invierno. Esto hace que la infección por astrovirus sea subestimada. Ya que las dos infecciones producen vómito, fiebre y una diarrea acuosa, sin moco, sangre, ni leucocitos en el frotis, ambos padecimientos son indistinguibles clínicamente. Astrovirus es todavía más subestimada ya que no hay técnicas comerciales para su detección. La incidencia de malabsorción causada por astrovirus no se conoce. Por otra parte no estaba completamente aclarado si el curso clínico depende del tipo antigénico, la edad de la infección o la existencia previa de anticuerpos.

Para determinar la incidencia de diarrea causada por astrovirus los investigadores utilizaron un diseño prospectivo, consistente en una cohorte de niños que monitorizaron semanalmente desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad. La incidencia global de diarrea en esta cohorte fue de tres episodios de diarrea por niño en un año. Astrovirus fue identificado en 5% de todos los episodios de diarrea. En contraste con otros estudios, donde el AstV-1 es el tipo antigénico más común. Al igual que otros reportes, se encontraron cinco tipos antigénicos en la comunidad durante el periodo de seguimiento de tres años. Desde el punto de vista clínico la infección causada por astrovirus se caracterizó por una diarrea acuosa con un promedio de tres días de duración. Para evaluar la gravedad de la diarrea los autores utilizaron un índice de severidad evitando apreciaciones subjetivas, con lo cual se puede conocer su importancia médica más allá de casos muy graves de deshidratación, es decir aquellos típicamente encontrados en series de pacientes hospitalizados. Con esta evaluación encontraron que la gravedad de la diarrea por astrovirus es menor que en casos de diarrea

causada por rotavirus. Rotavirus no solamente causó una enfermedad más severa en esta comunidad, sino que presentó una tasa de incidencia tres veces mayor que la de astrovirus. Mientras que rotavirus afectó predominantemente a los menores de un año, astrovirus fue más frecuente en los mayores de esta edad. Este trabajo también sugiere que una infección sintomática por astrovirus puede proteger en contra de infecciones subsecuentes. El pico de infecciones causadas con astrovirus en esta comunidad fue paralelo al de otras enfermedades diarreicas entre la primavera y el verano, y no coincidió con el pico de infecciones causadas por rotavirus.

Desde el punto de vista metodológico los investigadores utilizaron uno de los diseños más sólidos. Éste permite determinar el número de episodios causado por un agente específico en un periodo.

Una consideración importante para analizar estos estudios se refiere a la selección de la población. La validez externa de un estudio se refiere a la posibilidad de generalizar los resultados a la población. Los resultados de este estudio, si bien fueron obtenidos de una población periurbana del sur de la Ciudad de México, podrían ser comparables a muchas otras comunidades en México. La selección de la población no sólo se basa en consideraciones científicas sino también en los recursos disponibles y aspectos logísticos. Si bien es cierto que las características de los participantes seleccionados en la investigación pueden limitar la generalización de los resultados, esto no necesariamente afecta su validez. La verdadera relación entre la exposición y la enfermedad sólo afecta si la falta de participación estuviera relacionada con el agente infeccioso o con la enfermedad que produce. La validez del estudio estará afectada no sólo por la exactitud y lo completo de la información, sino también por la forma que ocurren errores en la clasificación de un caso por astrovirus y de la gravedad de su condición clínica. Para evitar mala clasificación se debe elegir una prueba de diagnóstico suficientemente sensible y específica y la presentación clínica deberá evaluarse empleando escalas objetivas de severidad de la diarrea. Estas escalas deberán además estar validadas, ser suficientemente sensibles para identificar pequeñas variaciones en enfermedades moderadas y leves. Con este propósito el estudio incorporó el sistema de puntaje de Rudska y Veslkari. Para evaluar los estudios de cohorte, además de su validez, se deberá considerar el papel que pudieran tener los sesgos afectando la interpretación de los resultados. En general, los sesgos de selección ocurren con menos

frecuencia en los estudios de cohorte que en los de casos y controles. La mayor fuente de sesgos se refiere a las pérdidas de seguimiento. Ésta es una de las mayores preocupaciones en los estudios de cohorte, ya que demanda una gran cantidad de recursos para lograr un seguimiento completo. Si la proporción de pérdidas de seguimiento es mayor a 30% entonces esto implicará serias dudas acerca de la validez del estudio. En este estudio la comunidad fue seguida durante tres años mediante visitas semanales para registrar datos de diarrea y coleccionar muestras de excremento. Esto nos puede dar idea de la complejidad del diseño; a pesar de ello, los investigadores lograron datos en 87% del

tiempo total esperado de seguimiento y obtuvieron muestras de las evacuaciones en 91% de las semanas de seguimiento. En conclusión, se trata de un estudio bien diseñado, metodológicamente sólido que permite avanzar en el conocimiento de la enfermedad diarreica en niños pequeños y que ayuda a caracterizar clínica y epidemiológicamente las gastroenteritis causadas por astrovirus, especialmente en relación con la diarrea causada por rotavirus.

Dr. Carlos Ávila Figueroa

Investigador titular del Departamento de Epidemiología. Hospital Infantil de México Federico Gómez

Interferón alfa 2b solo o en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica: como tratamiento inicial (estudio A) o como tratamiento de recaída (estudio B)

MCHUTCHISON JG, *ET AL.* INTERFERON ALFA 2B ALONE OR IN COMBINATION WITH RIBAVIRIN AS INITIAL TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS C. *N ENGL J MED* 1998;339:1485-92. DAVIS GL, *ET AL.* INTERFERON ALFA 2B ALONE OR IN COMBINATION WITH RIBAVIRIN FOR THE TREATMENT OF RELAPSE OF CHRONIC HEPATITIS C. *N ENGL J MED* 1998;339:1493-9.

Objetivo: a) comparar la seguridad y eficacia del tratamiento con interferón alfa 2b (IFN) solo o asociado a ribavirina (RIB) como tratamiento inicial de la hepatitis crónica por virus C y determinar la duración óptima de la terapéutica combinada. B. Similar al estudio A; en este estudio, la comparación se realizó en una población de pacientes que habían respondido a IFN, pero que posteriormente recayeron. **Diseño y sitio:** a) ensayo clínico aleatorizado, doblemente a ciegas, placebo-control en 44 centros de Estados Unidos, tratamiento durante 24 y 48 semanas (6 meses y 1 año, respectivamente); b) ensayo clínico aleatorizado, doblemente a ciegas, placebo-control, en Estados Unidos y países europeos, tratamiento durante 24 semanas (6 meses). **Pacientes:** a) novecientos doce pacientes con hepatitis C crónica, adultos, vírgenes a tratamiento antiviral. De los 912, fueron asignados a un grupo de tratamiento 21, pero no recibieron medicación por motivos diferentes. b) trescientos cuarenta y cinco pacientes con hepatitis C crónica adultos, que habían recaído después de tratamiento con IFN. **Esquema terapéutico:** a) IFN + placebo = 234 pacientes durante 24 semanas, 225 pacientes durante 48 semanas; IFN + RIB = 228 pacientes durante 24 semanas, 228 pacientes durante 48 semanas;

IFN = 3 millones de unidades 3 veces por semana. Por vía subcutánea. RIB o placebo 1000-1200 mg al día, dividido en dos dosis (1000 mg en pacientes de 75 kg o menos y 1200 mg en pacientes con más de 75 kg), por vía oral. b) IFN + Placebo = 172 pacientes durante 24 semanas; IFN + RIB = 173 pacientes durante 24 semanas. Las dosis de IFN y RIB fueron idénticas a las anotadas en el estudio A. Los pacientes en ambos estudios fueron seguidos durante 24 semanas después de la suspensión del tratamiento. **Metas principales:** desaparición del HCV-RNA sérico y mejoría histológica al final de la semana 24 de seguimiento postratamiento. En forma secundaria se analizó la normalización de alaninoaminotransferasa (ALT) al final del estudio. **Resultados principales:** a) HCV-RNA no detectable en pacientes con terapia combinada: 24 semanas, 31%; 48 semanas, 38%. IFN solo: 24 semanas, 6%; 48 semanas, 13%. Mejoría histológica: terapia combinada a 24 semanas, 57%; 48 semanas, 61%. IFN solo a 24 semanas, 44%; 48 semanas, 41%. Diferencias estadísticamente significativas. b) HCV-RNA no detectable en pacientes con terapia combinada: 49%; IFN solo 5%. Diferencias estadísticamente significativas. La mejoría histológica y normalización de transaminasas correla-

cionó con la mejoría histológica. **Conclusión:** la terapéutica combinada con IFN y RIB es superior a la de IFN solo tanto en individuos vírgenes a tratamiento como en los que experimentaron recaída después del tratamiento con IFN. La mejoría se manifiesta en parámetros virológicos, clínicos, bioquímicos e histológicos.

COMENTARIO

Más de 100 millones de personas se encuentran infectadas con el virus de la hepatitis C (HCV) en el mundo; muchos de los cuales se encuentran en el camino de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. En México, la infección por HCV es la principal causa de hepatitis crónica y aun ahora, la mayor parte de los pacientes han adquirido la infección a través de transfusiones de sangre o productos derivados contaminados. La magnitud del problema resulta cada día más evidente. En Estados Unidos, la tasa de muerte por hepatitis C se incrementa y probablemente supere a la del SIDA en los próximos dos años. No existe vacuna para prevenir la enfermedad y aunque los programas de "sangre nueva" van en aumento, la frecuencia de casos esporádicos (sin factor de contagio aparente) se aproxima al 40% en la mayor parte de las estadísticas mundiales.

La hepatitis C es una enfermedad de curso lento—dos a tres décadas—habitualmente silenciosa en cuanto a sus manifestaciones clínicas y con frecuencia se manifiesta en etapas avanzadas, cuando las alternativas terapéuticas existentes son poco útiles. En la actualidad se acepta que los pacientes con replicación viral (HCV-RNA positivo), elevación de aminotransferasas e histología anormal (sin cirrosis), se constituyen como la población ideal para recibir tratamiento antiviral. El interferón alfa (IFN) es utilizado en hepatitis C (antes No-A, No-B) desde mediados de la década de 1980 debido a su capacidad antiviral.

Inicialmente, "la mejoría" sólo se cuantificaba con aminotransferasas y mejoría histológica. Desde la detección del virus y la creciente utilización de técnicas de detección genómica, la medición y negativización del HCV-RNA (carga viral) se convirtieron en la meta primordial para medir el éxito terapéutico.

La utilización de IFN, como terapia única, lograba remisiones (HCV-RNA negativo), al finalizar el tratamiento, de aproximadamente 40% (grupos más optimistas); desgraciadamente las remisiones eran, muchas veces transitorias, logrando sostenerse la respuesta sólo en 10 a 15% de los pacientes al suspender la

medicación. La necesidad de búsqueda de otras alternativas de tratamiento resultaba imperiosa.

La ribavirina (RIB) es un análogo nucleosídico sintético, con actividad antiviral contra varios virus. Los primeros estudios piloto en hepatitis C demostraron mejoría en aminotransferasas, pero sin efecto en la replicación. La asociación de IFN y RIB en estudios con pocos pacientes apareció como opción prometedora en individuos vírgenes a tratamiento, en pacientes con recaída y aun en no respondedores a IFN únicamente; lo anterior dio cabida a la realización de estudios grandes, multicéntricos y controlados.

Los resúmenes presentados estudian en conjunto a más de 1200 pacientes con hepatitis C crónica. El diseño es impecable y aporta la experiencia internacional con dos grupos diferentes de enfermos: vírgenes y en recaída. Los resultados son similares e impresionantes. En el primer estudio la terapia combinada alcanza erradicación sostenida en 31 a 38% (24 y 48 semanas respectivamente) y en el segundo estudio 49%. Estas tasas de respuesta son 5 a 10 veces más altas que las alcanzadas con monoterapia.

Los factores de predicción de mayor éxito en la respuesta fueron los conocidos: escaso, daño histológico, genotipo diferente al 1 y baja replicación viral. La negativización del HCV-RNA puede darse tempranamente en el curso de la terapia (primeras 12 semanas) o tardíamente (12-24 semanas). Además, la erradicación genómica se asoció a mejoría o normalización histológica y bioquímica.

¿Cuál es el futuro? Los informes analizados son un fuerte argumento a favor de la terapia combinada. Los efectos colaterales suelen ser razonablemente bien tolerados y la tasa de respuesta es claramente mejor a la obtenida con terapia única. Sin embargo, debemos ambicionar respuestas en rangos más altos, mientras no exista prevención con vacuna.

Un porcentaje importante (la mayoría) de los pacientes tiene genotipos 1, cargas virales altas (mayores de 2 millones de copias) e histologías avanzadas. ¿A éstos, qué les ofreceremos? Hoy se trabaja en terapia génica: inhibidores de proteasas, ribozimas, vectores virales, oligonucleótidos, etc. Y los primeros resultados serán leídos en el próximo siglo. Parte del camino ya está andado, la mayor parte aún deberá caminarsse.

Dr. Mauricio Lisker-Melman

Jefe del Laboratorio de Hepatitis. Departamento de Gastroenterología y Clínica del Hígado Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

Los enfermos no bacilíferos pueden transmitir la tuberculosis

BEHR MA, WARREN SA, SALAMON H, HOPEWELL PC, PONCE DE LEÓN A, DALEY CL, SMALL PM.
TRANSMISSION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* FROM PATIENTS SMEAR-NEGATIVE FOR ACID-FAST BACILLI.
LANCET 1999;353:444-9.

Antecedentes: el examen microscópico de esputo en busca de bacilos ácido-alcohol resistentes es una prueba simple y rápida para el diagnóstico presuntivo de tuberculosis. Aunque los pacientes con tuberculosis y tinciones negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes son menos infecciosos que aquellos con tinciones positivas, la teoría y la práctica sugieren que pueden transmitir *Mycobacterium tuberculosis*. El propósito de este trabajo fue estimar el riesgo de transmisión de pacientes con tinción negativa. **Métodos:** como parte de un estudio sobre la epidemiología molecular de la tuberculosis en San Francisco, se asignaron a pacientes con tuberculosis y aislamientos micobacterianos con la misma huella de DNA a un "cluster" (aglomeramiento). Se asumió que cada "cluster" estaba involucrado con transmisión reciente. Los casos secundarios de tuberculosis, cuyos aislamientos tuvieron el mismo DNA, se vincularon con su probable fuente para estimar la transmisión de pacientes con tinción negativa. Se realizaron análisis de sensibilidad para valorar sesgos potenciales por mala clasificación de casos fuente, casos fuente no identificados y co-infección con HIV-1. **Hallazgos:** se reportaron 1,574 pacientes con tuberculosis con cultivo positivo y las huellas de DNA estuvieron disponibles en 1,359 (86%). De los 71 "clusters" de pacientes infectados con cepas con huellas similares, 28 (39%, 95% CI 28-52) tuvieron fuentes probables con tinción negativa. Hubo 183 casos secundarios, de los cuales un mínimo de 32 fueron atribuidos a infección por pacientes con tinción negativa (17%). La tasa de transmisión relativa de los pacientes con tinción negativa al compararlos con los de tinción positiva se calculó en 0.22 (95% CI 0.16-0.32). El análisis de sensibilidad y estratificación para HIV-1 no tuvo impacto en estos cálculos. **Interpretación:** en San Francisco, la tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes identifica a los pacientes más infecciosos, pero aquellos con tuberculosis con cultivo positivo y

tinción negativa son responsables de transmisión de aproximadamente 17%.

COMENTARIO

Se trata de un trabajo de vanguardia que utiliza técnicas de biología molecular para identificar aglomeramientos ("clusters") de tuberculosis y a través de éstos calcular el riesgo de transmisión de la enfermedad por pacientes con tinción negativa. Precisamente la novedad de la técnica para armar los "clusters" es tal vez una de las debilidades del trabajo. Los "clusters" se armaron y analizaron desde un punto de vista molecular y cronológico, dejando a un lado la epidemiología convencional y la investigación real de cada uno de éstos (aunque como los autores lo mencionan, esto es materialmente imposible). Aunque el riesgo es marginal, se identificó la transmisión de este tipo hasta en 17% de los casos. Esto significa que en esa población, casi una quinta parte de los casos de tuberculosis fueron adquiridos a través de contacto con pacientes previamente identificados como poco infecciosos. Esto tiene gran relevancia desde el punto de vista de la salud pública, ya que hasta ahora los pacientes se consideraban poco o no infecciosos si la tinción era negativa. No obstante, la aplicación de estos resultados debe ser cautelosa, ya que se obtuvieron dentro de un programa de control de tuberculosis del primer mundo, con una organización notable y una sensibilidad para cultivos y tinciones propia de ese sitio. Por otro lado, lo que suceda en los pacientes del programa no necesariamente se aplica al resto de la población. Éste es un artículo interesante que demuestra la importancia de la biología molecular dentro de la salud pública contemporánea.

Luis Ostrosky Zeichner
Médico adscrito, División de
Epidemiología Hospitalaria
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse impreso, por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****); si son más autores (y no podrán ser más de seis) utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas**, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. **Los cuadros** (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto. La cantidad de cuadros no deberá exceder la mitad menos uno del número de cuartillas a doble espacio, sin tomar en cuenta la carátula de presentación y las referencias. Por ejemplo: 10 cuartillas de texto = 4 gráficas y cuadros; 16 cuartillas de texto = 7 gráficas y cuadros, etc. Los cuadros no pueden enviarse en fotografía.
8. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las más relevantes conclusiones. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave en orden alfabético y con términos del Medical Subject Headings del Index Medicus más reciente. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés, o si el escrito es en inglés, en español. En la comunicación de casos y editoriales no será necesario el resumen.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo.

Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

- b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron, evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, pero cuando se trate de siete o más se referirán únicamente los tres primeros y se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *suppl X* entre el volumen y la página inicial.
La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992; 57:226-9.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª edición. México: Méndez Cervantes, 1991; 120-9.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del artículo, país de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
12. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá sólo validez en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.
La revista **Enfermedades Infecciosas y Microbiología** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionados con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: infecciosas@ccm.net.mx

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA ECONÓMICAS
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

Maestría en Economía de la Salud

Inscripciones

En México del 11 de enero al 7 de mayo de 1999
En el extranjero del 11 de enero al 18 de marzo de 1999

Sesiones informativas

5, 9, 19 y 23 de marzo, 23 y 30 de abril de 1999
19:00 horas

Examen de admisión

En México 8 de mayo de 1999
En el extranjero 19 de marzo de 1999, en embajadas y consulados

<http://www.cide.mx>

CIDE

Curso propedéutico
Del 21 de junio al 30 de julio de 1999
Inicio de la maestría
16 de agosto de 1999

Coordinación de Promoción de
Programas Académicos
Tel. (52) 5727-9811 y 5727-9800
exts. 2416 y 2423
Fax: (52) 5292-1304
Carr. México-Toluca 3655,
Col. Lomas de Santa Fe
México, DF, 01210

INSP

Curso propedéutico
Del 21 de junio al 30 de julio de 1999
Inicio de la maestría
1 de septiembre de 1999

Centro de Investigación en Sistemas de Salud
Tel. (52-73)11-0111 exts. 2652 y 2672.
Fax: (52-73) 11-1156
Av. Universidad 655
Col. Santa María Ahuacatitlán
Cuernavaca, Morelos, 62508

PROGRAMA ANUAL DE CURSOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Fecha	Nombre del curso	Profesor titular o asociación
Del 6 al 8 de mayo	Gerontología y geriatría	Asociación Mexicana de Gerontología y Geriatría. Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 17 al 21 de mayo	Atención integral del adolescente	Dr. Alfonso Contreras
Del 24 al 26 de mayo	Evento de estomatólogos	Secretaría de Salud. Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
26 de mayo	II Curso: Escuela de padres	Dr. Francisco Mejía
Del 31 de mayo al 4 de junio	V Curso de gastroenterología quirúrgica	Dr. Daniel Murguía
5 de junio	II Curso: Escuela de padres	Dr. Francisco Mejía
Del 7 al 11 de junio	Jornadas conmemorativas del XXV Aniversario de cirugía maxilofacial	Hospital La Perla Ciudad Nezahualcoyotl, Hospital General de México, Dirección de Enseñanza
Del 7 al 11 de junio	Aspectos básicos de rehabilitación para el médico general y familiar	Dra. Jaquelyn Vázquez (Aula del servicio de rehabilitación del Hospital General de México)
12 de junio	II Curso: Escuela de padres	Dr. Francisco Mejía
Del 14 al 18 de junio	III Reunión de Trabajo Social	Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
19 de junio	II Curso: Escuela de Padres	Dr. Francisco Mejía
Del 21 al 25 de junio	Seminario de Enfermería	Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 28 al 30 de junio	Jornadas Médicas. Unidad de Pediatría	Dra. Beatriz Anzurez
Del 2 al 4 de julio	II Simposio Medicina tradicional china	Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 7 de 10 de julio	Binstitucional de ortopedia	Dr. Raúl Sierra
Del 12 al 16 de julio	Electrocardiografía clínica	Dr. Daniel Ariza
Del 12 al 16 de julio	Internacional de infectología	Dr. Raúl Romero. Dirección de Enseñanza, Hospital General de México. Unidad de Congresos, CMN, IMSS
Del 19 al 23 de julio	Nefrología para médicos generales	Dr. Víctor Argueta
Del 26 al 30 de julio	Urgencias cardiovasculares	Dr. Antonio C. Domínguez
Del 2 al 6 de agosto	VIII Actualización en medicina interna	Dr. Francisco González
Del 9 al 13 de agosto	Radiología pediátrica	Dr. José Luis García
Del 16 al 20 de agosto	Calidad y atención en el Hospital General de México	Dr. Eduardo de Anda. Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 23 al 27 de agosto	II Actualización en cirugía pediátrica	Dr. César Gallardo
28 de agosto	VI Seminario internacional de dermatopatología	Dr. Rafael Andrade
Del 30 de agosto al 3 de septiembre	Temas selectos de cirugía	Dr. Sergio González
Del 6 al 10 de septiembre	IV Monográfico alergia e infecciones en pediatría	Dr. Francisco Mejía
11 de septiembre	Para padres de niños y adolescentes con asma	Dr. Francisco Mejía
Del 13 al 15 de septiembre	Dermatología pediátrica	Dr. Mario Magaña
Del 20 al 24 de septiembre	VII Actualización para médicos generales y familiares	Dr. Héctor Trejo
Del 27 de septiembre al 1 de octubre	X Actualización y controversias en urgencias médicas	Dr. César Athie
Del 4 al 8 de octubre	IV Multidisciplinario de actualización para médicos generales	Cuerpo Colegiado de Consultores Técnicos, Hospital General de México
Del 13 al 15 de octubre	Medicina estomatológica en la práctica médica	Dra. Patricia Pérez
Del 18 al 21 de octubre	La psicología en el paciente con cáncer	Dra. Leticia Chagoya
Del 25 al 29 de octubre	La computadora y la medicina	Dr. Oliver Gutiérrez, Asociación Latinoamericana de Informática Médica
6 de noviembre	Pacientes diabéticos	Unidad de Endocrinología, Hospital General de México
Del 8 al 11 de noviembre	Medicina transfusional	Dr. Ramiro Bonifaz
Del 15 al 19 de noviembre	Enfermedades respiratorias en el niño	Dr. Francisco Mejía
Del 22 al 26 de noviembre	Atención integral del recién nacido	Dra. Rosa E. Durán. Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 29 de noviembre al 3 de diciembre	Internacional aspectos médicos del envejecimiento	Sociedad Médica, Hospital General de México, Centro Médico Assaf Harofeh, Israel
Del 6 al 10 de diciembre	Seminario fin de cursos de enfermería	Departamento de Enseñanza Enfermería, Dirección de Enseñanza, Hospital General de México

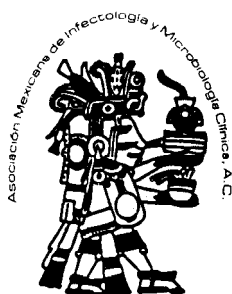


SESIONES INTERHOSPITALARIAS DE LA **ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, A.C.**

CALENDARIO 1999
Ciudad de México

Marzo 30	Grupo 5	Hospital Español Hospital de Pemex Hospital de Infectología CMR
Abril 27	Grupo 1	Hospital General Gea González Instituto Nacional de la Nutrición Hospital Ángeles del Pedregal
Mayo 25	Grupo 2	Instituto Nacional de Perinatología Instituto Nacional de Cancerología Hospital General de México
Julio 27	Grupo 3	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Hospital Infantil de México Hospital Central Militar
Agosto 24	Grupo 4	Instituto Nacional de Cardiología Hospital de Pediatría CMN SXXI Hospital ABC
Septiembre 28	Grupo 5	Hospital Español Hospital de Pemex Hospital de Infectología CMR
Octubre 26	Grupo 1	Hospital General Gea González Instituto Nacional de la Nutrición Hospital Ángeles del Pedregal
Noviembre 30	Grupo 2	Instituto Nacional de Perinatología Instituto Nacional de Cancerología Hospital General de México

Informes: Oficina Administrativa de la
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.
Vasco de Quiroga No. 15. Tlalpan 14000, D.F. México
Tels./Fax 55-13-3899, 55-73-1200 ext. 2303.
Email:AMIMC@df1.telmex.net.mx



**XXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA
DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
VI CONGRESO NACIONAL DE ANTIMICROBIANOS Y QUIMIOTERAPIA
CENTRO DE CONVENCIONES Y EXPOSICIONES
DE MORELIA, MICHOACÁN**

30 DE JUNIO AL 3 DE JULIO DE 1999

Talleres de actualización

(miércoles 30 de junio de 1999)

- Pre-registro obligatorio
- Imagenología en enfermedades infecciosas
- Controversias en el control de infecciones nosocomiales
- Infecciones nosocomiales: brotes en pediatría y en el adulto
- El laboratorio de microbiología NCCL
- Buenas prácticas clínicas en investigación
- Uso prudente de antibióticos
- Control de calidad en pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos
- Resistencia bacteriana en el laboratorio de microbiología
 - Otitis
 - Rhove
 - Parasitología
 - Prevención y tratamiento de tuberculosis

PROGRAMA GENERAL

del 1o. al 3 de julio de 1999

- La etiología infecciosa de las enfermedades crónicas
- Resistencia a antimicrobianos en grampositivos
- Meningitis
- Problemas en Dx. y Tx. de infección de las vías urinarias en pediatría
- Micología: problemas actuales y emergentes
- Uso empírico de antibióticos
- Manejo de complicaciones en pacientes con SIDA

- Resistencia a antibióticos en gramnegativos
- Bioterrorismo: las infecciones con armas
- Aplicaciones prácticas de la biología molecular en la clínica
- Infecciones y antibióticos en el embarazo
- Actualidades en parasitología
- Sobre el origen del cáncer
- Enfermedades emergentes
- Infecciones en pacientes trasplantados
- Manejo ambulatorio de las infecciones
- Sepsis abdominal
- Infecciones en el huésped inmunocomprometido pediátrico

Conferencias magistrales:

El origen de la vida
Práctica de la infectología
Reacciones febriles
Otros tópicos en infectología
Bacteriología de alimentos
Avances en infectología veterinaria

Exposición y publicación de trabajos de investigación en las áreas de:

Microbiología clínica
Investigación clínica
Epidemiología
Infecciones nosocomiales
Investigación biomédica
Enfermedades prevenibles por vacunación
Casos clínicos

PREMIOS A LOS MEJORES TRABAJOS

Informes

Oficina Administrativa de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.
(dentro del Instituto Nacional de la Nutrición SZ). Vasco de Quiroga núm. 15, Tlalpan, 14000, México, DF.
Tels./Fax 55-13-3899 y 55-73-1200 ext. 2303, Email: amimc@df1.telmex.net.mx



1ER. SIMPOSIO SOBRE VIH/SIDA ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, A.C.

Agosto 27 y 28, 1999
Ciudad de México

TEMAS:

Módulo I. La magnitud del problema. Situación en México y perspectivas.

Módulo II. La investigación biomédica de VIH/SIDA en México.

Módulo III. Manejo integral del paciente con VIH/SIDA I.

- Tratamiento antirretroviral.
- Factores determinantes de eficacia del tratamiento.
- Tratamiento antiviral en pediatría. Consideraciones especiales
- Mesa redonda de tratamiento antiviral. Problemas específicos de México

Sesión plenaria de tratamiento antirretroviral

- Controversias acerca del tratamiento del paciente con VIH/SIDA
- Tratamiento antirretroviral en condiciones socioeconómicas no ideales

Módulo IV. Manejo integral del paciente con VIH/SIDA II

- Otras modalidades de tratamiento
- Profilaxis: Suspensión después de TAR potente
- Profilaxis para Tb
- Novedades en tratamiento de infecciones oportunistas
- Novedades en el manejo de neoplasias secundarias

Módulo V. Prevención. Diferentes facetas, un mismo objetivo

- Profilaxis en accidentes laborales y postcoito
- Profilaxis en transmisión materno fetal
- Vacunas
- Discusión coordinada de un caso clínico

Informes

Oficina Administrativa de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.
(dentro del Instituto Nacional de la Nutrición SZ). Vasco de Quiroga núm. 15, Tlalpan, 14000, México, DF.
Tels./Fax 55-13-3899 y 55-73-1200 ext. 2303, Email: amimc@df1.telmex.net.mx

**BECA DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA
DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y
FIT^{MR} DE PROCTER & GAMBLE
PARA REALIZAR UNA ESTANCIA DE POSGRADO EN EL EXTRANJERO
EN EL ÁREA DE INFECTOLOGÍA DURANTE UN AÑO**

Bases:

1. Podrán participar mexicanos de nacimiento que hayan terminado o se encuentren por terminar el Curso de Especialización en Infectología, en cualquiera de los cursos reconocidos por el Consejo Mexicano de Certificación en Infectología (CMCI).
 2. Ser menores de 35 años.
 3. Ser miembro de la AMIMC.
 4. Carta de propuesta del candidato por el jefe del programa de infectología reconocido por el CMCI donde realiza la especialidad.
 5. Los candidatos deberán enviar solicitud por escrito conteniendo el nombre de la institución y tutor(es) en el extranjero, nombre y tipo de programa al que deseen ingresar.
 6. Anexar una carta de aceptación de la universidad o laboratorio donde pretende realizar la estancia.
 7. Deberán anexarse dos cuartillas donde se describa el proyecto centrado en infectología a realizar durante la estancia, la importancia de los estudios a realizar y, cómo éstos repercutirán en la calidad de la infectología en su lugar de residencia.
 8. La beca consiste en 1,800 USD mensuales durante un año y transportación en una ocasión (ida y vuelta).
 9. El candidato no deberá contar con otra beca para su estancia posdoctoral.
 10. El candidato que se haga acreedor a la beca firmará una carta-compromiso con la AMIMC y la institución de origen para regresar a México a una institución del sector salud o de educación pública.
 11. El comité evaluador juzgará a los candidatos con base en sus antecedentes académicos, el sitio donde realizará la estancia y la importancia para México del proyecto a realizar.
 12. El jurado estará integrado por el Presidente, Vicepresidente, Secretario Académico y miembros del Comité Ejecutivo de la AMIMC, el Presidente en funciones del Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, y un representante de Procter & Gamble. De existir conflicto de intereses, los miembros del comité involucrados declinarán su participación en la votación.
- La solicitud deberá ser entregada en las oficinas de la AMIMC original y tres copias.

Informes: Oficina Administrativa de la
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.
Vasco de Quiroga No. 15. Tlalpan 14000, México, DF.
Tels/fax: 55-13-3899, 55-73-1200 ext. 2303.
Email: amimc@df1.telmex.net.mx