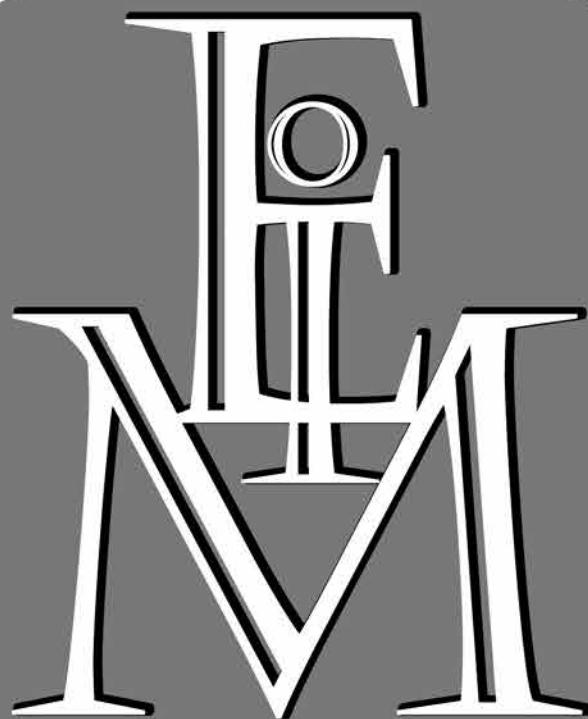




Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Órgano de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC,
y del Consejo Mexicano de Certificación en Infectología AC.

<http://www.amimc.org.mx>

Indizada en IMBIOMED <http://www.imbiomed.com>

Revista registrada en Latindex, LILACS (Literatura Latinoamericana y de Caribe de la Salud), BIBLIOMEX, CENDS, Secretaría de Salud,
Subdirección de Investigación IMSS, PUIS, Periódica, Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-UNAM; EMBASE, EXCERPTA MEDICA.



Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

vol. 36, núm. 1, enero-marzo 2016

Mesa Directiva 2014-2016

Dr. Sergio Lazo de la Vega
Presidente

Dra. Noris Pavia Ruz
Vicepresidente

Dra. Patricia Cornejo Juárez
Secretaria Académica

Dr. Luis Fernando Pérez González
Secretario General

Dr. José Donís Hernández
Tesorero

Vocales

Dr. Juan Carlos Tinoco
Microbiología

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Infecciones Nosocomiales

Dr. Luis Enrique Soto Ramírez
VIH

Dr. José Donís Hernández
Antibióticos

Comité Ejecutivo

Dr. José Sifuentes Osornio
Dr. Eduardo Rodríguez N.

Dr. Guillermo Ruiz-Palacios

Dr. José I. Santos Preciado
Dr. Fortino Solórzano Santos

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología AC

Mesa Directiva 2012-2016

Dr. Fortino Solórzano Santos
Presidente

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Vicepresidente

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Tesorera

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 36, núm. 1, enero-marzo 2016, es una Publicación trimestral editada por Graopondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. www.amimc.org.mx/revista.HTM.

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2012-10111502500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del. Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 25 de marzo de 2016.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Toda correspondencia deberá dirigirse al editor, Fortino Solórzano Santos, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF, Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: solorzanof@terra.com.mx. Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

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. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: amimc.AC@gmail.com. Visite nuestra página de internet <http://www.amimc.org.mx>.

Diseño gráfico: Diana A Solórzano Barrios. Corrección: Luz María Méndez Álvarez.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Publicación oficial de la Asociación Mexicana
de Infectología y Microbiología Clínica AC.

Dr. Fortino Solórzano Santos
Editor

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Coeditor

Lic. Luz Elena González
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda
Dr. José Luis Arredondo García
Dr. Carlos J. Conde González
Dr. Sergio Esparza Ahumada
Dra. Ma. del Carmen Martínez García
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero

Dr. Onofre Muñoz Hernández
Dra. Noris Pavia Ruz
Dr. Federico J. Ortiz Ibarra
Dr. Samuel Ponce de León Rosales
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruiz Palacios

Dr. José Ignacio Santos Preciado
Dr. José Sifuentes Osorio
Dr. José Luis Soto Hernández
Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Dr. Alberto Villaseñor Sierra
Dra. Patricia Volkow Fernández

Editores Internacionales

Brasil

Dr. Dorival Duarte de Lima
Dr. Alexandro Casio Torres de Carvalho

Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt
Dr. Pio López

Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

Cuba

Dr. Éric Martínez
Dra. Aliana Llop Hernández
Dr. Ángel Goyenechea Hernández
Dra. Ma. Isabel Martínez Mota

Chile

Dra. Valeria Prado

España

Dr. Antonio Rodríguez Noriega
Dr. Alberto Pahissa

Estados Unidos

Dr. George A. Jacoby
Dr. Carlos del Río Chiriboga

Guatemala

Dr. Carlos Ríos Álvarez

Honduras

Dra. Lourdes Araujo

Inglaterra

Dr. Armando González

Panamá

Dr. Eduardo Ortega Barria

Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

República Dominicana

Dr. José Brea del Castillo

Venezuela

Dr. Antonio González Mata

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 36, núm. 1, enero-marzo 2016

ÍNDICE

- 5 | • Editorial
Solórzano Santos, F.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 6 | • ¿Puede la trombocitopenia distinguir sepsis en
pacientes leucémicos con neutropenia y fiebre?
Reyna Figueroa, J. Castro Oteo, Paola G.
García Oropeza, A. Wakida Kuzunoki, G.
Galindo Delgado, P. Limón Rojas, Ana E.
- 13 | • Tratamiento empírico con betalactámicos
versus quinolonas, en pacientes con infección
de vías urinarias por enterobacterias productoras
de betalactamasas de espectro extendido, en
Colombia
Méndez, Y.R. Urrutia, J.A.
Caicedo, E.Y. Guio, S.A.
Fernández, D.S. Prieto, A.C.
- 19 | • *Acinetobacter spp*: un patógeno amenazante
en Unidades de Terapia Intensiva
Sánchez Rodríguez, R.
Flores Santos, A.
De Lira Torres, M.A.
Fragoso Morales, L.E.

ACTUALIDADES

- 23 | • La "epidemia" del virus del Ébola en el año 2014:
una revisión de la literatura
Zuluaga Gómez, M.
Jaramillo, L.I.

CASO CLÍNICO

- 29 | • Tuberculosis de mama: reporte de caso
Andrade Galicia, A.
Aguilar García, C.R.
Bautista, E.

INDEX

- 5 | • From the editors
Solórzano Santos, F.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 6 | • Can thrombocytopenia distinguish sepsis in
leukemic patients with neutropenic fever?
Reyna Figueroa, J. Castro Oteo, Paola G.
García Oropeza, A. Wakida Kuzunoki, G.
Galindo Delgado, P. Limón Rojas, Ana E.
- 13 | • Empiric therapy with beta-lactams versus
quinolones in patients with urinary tract infection
by blee, in Colombia
Méndez, Y.R. Urrutia, J.A.
Caicedo, E.Y. Guio, S.A.
Fernández, D.S. Prieto, A.C.
- 19 | • *Acinetobacter spp*: a threatening pathogen in
Intensive Care Units
Sánchez Rodríguez, R.
Flores Santos, A.
De Lira Torres, M.A.
Fragoso Morales, L.E.

REVIEW ARTICLES

- 23 | • The "epidemic" of Ebola virus in 2014: a review
of literature
Zuluaga Gómez, M.
Jaramillo, L.I.

CLINICAL CASE

- 29 | • Breast tuberculosis: case report
Andrade Galicia, A.
Aguilar García, C.R.
Bautista, E.

Editorial

Diagnóstico de infección bacteriana en pacientes con neutropenia y fiebre

Dr. Fortino Solórzano Santos
 UMAE Hospital de Pediatría,
 Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
 Dirección electrónica:
 solorzanof@terra.com.mx

From the editors:
 Diagnosis of bacterial
 infection in patients with
 neutropenia and fever



En los pacientes con padecimientos hemato-oncológicos, la neutropenia es una complicación frecuente, en muchas ocasiones, asociada al uso de quimioterapia; aquellos que cursan además con fiebre, tienen una mayor morbilidad y mortalidad.¹ Se estima que la prevalencia de sepsis en los pacientes que cursan con neutropenia y fiebre oscila entre 12.9 y 17.4 %, con letalidad de hasta 16 %.²

En los niños con fiebre y neutropenia, diferenciar entre un estado séptico de un evento de neutropenia libre de sepsis requiere un análisis exhaustivo. Continuamente se han estudiado diferentes factores de riesgo, así como biomarcadores, los cuales han mostrado una variedad de ventajas y limitaciones.³

En este número de la revista, Reyna Figueroa y cols. analizan la utilidad del recuento de plaquetas como un índice para detectar sepsis en pacientes leucémicos neutropénicos febriles. Encontraron que la disminución del recuento plaquetario se presenta con mayor frecuencia en los pacientes que desarrollan sepsis y que, en el seguimiento, ésta puede ser un índice para el diagnóstico, así como para el pronóstico. Sus resultados contrastan con los encontrados por Thiery-Antier N. y cols. en pacientes adultos con sepsis.⁴

Otros estudios recientes sugieren la utilidad del lactato sérico como un indicador pronóstico de evolución, para mortalidad o para el desarrollo de choque séptico (valor inicial > 2 mmol/l). Pacheco-Rosas y cols. reportan que un nivel de 1.8 mmol/l mejora la sensibilidad de la prueba.⁵ En pacientes adultos hemato-oncológicos con neutropenia y fiebre, Mato y cols.⁶ relacionan los niveles de lactato ≥ 2 mmol/l con el desarrollo de choque séptico en las siguientes 48 horas, con una razón de momios (RM) = 12.1 (IC 95 % = 2.1-70.1). El incremento en la producción del lactato sérico es resultado del metabolismo anaerobio favorecido por la hipoxia tisular; en los estados iniciales de hipoperfusión los datos clínicos no son evidentes, sin embargo, los incrementos de lactato pudieran ayudar a identificar un estado de hipoperfusión oculto.

La proteína C reactiva ha demostrado una buena utilidad para el diagnóstico de infección bacteriana en niños neutropénicos febriles. El valor de corte sugerido por Santolaya y cols. es de 90 mg/l, sin embargo, en un estudio nacional, se ha encontrado que con un nivel de 60 mg/l se tiene una sensibilidad de 94 %, especificidad de 94 %, valor predictivo positivo de 96 %, y valor predictivo negativo de 92 %.^{7,8} Una limitante en el uso de este reactante es que el incremento de los niveles no se relaciona con la gravedad.

Recientemente se ha sugerido la utilidad del recuento de plaquetas reticuladas, que son plaquetas inmaduras circulantes en sangre. Una elevación de este tipo de plaquetas se observa en los casos de infecciones graves y en algunas otras entidades.⁹ De igual manera, otras pruebas como la determinación de adrenomedulina-A y la presepsina (scd14), requieren mayores estudios para conocer su verdadera utilidad en el reto diagnóstico de infecciones graves en niños con neutropenia y fiebre.^{10,11}

En años recientes hay un incremento de pacientes, tanto pediátricos como adultos, con enfermedades crónicas que requieren medicamentos capaces de inducir neutropenia moderada a grave, por lo que es un reto constante para los clínicos encontrar los mejores marcadores que permitan identificar en forma temprana los pacientes en riesgo de desarrollar, o que ya están desarrollando, un proceso séptico, durante un evento de neutropenia y fiebre.

Referencias

1. Arnello LM, Quintana BJ, Barraza CP. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev Chil Infectol*. 2007; 24(1):27-32.
2. Mendes AV, Salponki R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr* (Rio J). 2007; 83:S54-63.
3. Rondinelli PI, Ribeiro K de C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:665-70.
4. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Meziani F, Boisramé-Helms J, Quenot JP; Epldemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med*. 2015 Dec 14. [Epub ahead of print]
5. Pacheco-Rosas DO, Huelgas-Plaza AC, Miranda-Novales MG. Serum lactate as a biomarker of severe sepsis in children with cancer, neutropenia and fever. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014; 52 Suppl 2:S24-9.
6. Mato AR, Luger SM, Heitjan DF, Mikkelsen ME, Olson E, Ujjani C, et al. Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia (FN) in hemodynamically-stable patients with hematologic malignancies (HM) is associated with the development of septic shock within 48 hours. *Cancer Biol Ther*. 2010; 9: 585-9.
7. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1318-23.
8. Penagos PM, Villasis KMA, Miranda NMG, Tapia MA, Rivera MH, Bernáldez RR, et al. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(5):376-83.
9. Qin Wu, Jianan Ren, Dong Hu, Pengjun Jiang, Guanwei Li, Nadeem Anjum, et al. An Elevated Percentage of Reticulated Platelet Is Associated With Increased Mortality in Septic Shock Patients. *Medicine* (Baltimore). 2015 May; 94(19): e814.
10. Demirkaya M, Tugcu D, Akcay A, Aydogan G, Akici F, Salcioglu Z, Ekmekci H, Sevinir B, Balci Ekmekci O. Adrenomedullin-A New Marker in Febrile Neutropenia: Comparison With CRP and Procalcitonin. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32:482-9.
11. Olad E, Sedighi I, Mehrvar A, Tashvighi M, Fallahzad V, Hedayatiasl A, Esfahani H. Presepsin (scd14) as a marker of serious bacterial infections in chemotherapy induced severe neutropenia. *Iran J Pediatr*. 2014;24:715-22.

Reyna Figueroa, Jesús*
García Oropeza, Andrea*
Galindo Delgado, Patricia*
Castro Oteo, Paola Guadalupe*
Wakida Kuzunoki, Guillermo*
Limón Rojas, Ana Elena*

¿Puede la trombocitopenia distinguir sepsis en pacientes leucémicos con neutropenia y fiebre?

Can thrombocytopenia distinguish sepsis in leukemic patients with neutropenic fever?

Fecha de aceptación: diciembre 2015

Resumen

ANTECEDENTES. La plaquetopenia se produce por la afectación de la vía de la trombomodulina en la sepsis y por la quimioterapia en la leucemia. Evaluamos las cifras plaquetarias como marcador diferenciador de sepsis en niños con leucemia, neutropenia y fiebre.

MATERIAL Y MÉTODOS. Incluimos sujetos ≤ 17 años con leucemia, clasificados en tres grupos de pacientes: sujetos sépticos (grupo 1), sujetos no sépticos (grupo 2) y sujetos con neutropenia sin fiebre (grupo 3). Obtuvimos las cifras plaquetarias al ingreso, en el momento de la fiebre, en el nadir plaquetario y al egreso hospitalario. Además, en los grupos 1 y 2 se evaluaron las cifras plaquetarias en los días 5 y 10 del manejo antimicrobiano.

RESULTADOS. De 91 pacientes el 15.3 % correspondieron al grupo 1; 57.1 % al grupo 2 y 27.4 % al grupo 3. Al momento de la fiebre, las medias plaquetarias fueron: grupo 1 = 37,000, grupo 2 = 62,800 y grupo 3 = 67,500 plaquetas/ μ l. Los porcentajes de disminución plaquetaria al momento de la fiebre con respecto a los valores de referencia se establecieron en 81.3 % en el grupo 1, 68.9 % en el grupo 2 y 62 % en el grupo 3; ($p < 0.05$). En el grupo 1, el porcentaje de recuperación de cifras plaquetarias al décimo día del uso antimicrobiano comparado con el del inicio de la fiebre, fue del 50.7 % frente a 9.8 % en el grupo 2 ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES. El monitoreo de las cifras plaquetarias en el sujeto con leucemia y neutropenia, puede discriminar la fiebre ocasionada por sepsis de la producida por causas no infecciosas.

Palabras clave: Plaquetas, sepsis, leucemia, neutropenia y fiebre.

Abstract

BACKGROUND. Thrombocytopenia is produced by the involvement of the thrombomodulin pathway in sepsis and chemotherapy in leukemia. We evaluated the platelet numbers as a distinctive marker of sepsis in children with leukaemia, neutropenia and fever.

MATERIAL AND METHODS. There were included children ≤ 17 years old with leukemia, classified in three groups: septic (group 1), non-septic (group 2) and patients with neutropenia without fever (group 3). We obtained the platelet numbers when entering the hospital, at the time of the fever, in the platelet nadir and at hospital discharge. In groups 1 and 2, platelet count was evaluated on days 5 and 10 of antimicrobial treatment.

RESULTS. From 91 patients, 15.3% corresponded to group 1; 57.1% to group 2 and 27.4% to group 3. Fever when platelet stockings were: group 1 = 37, 000, group 2 = 62.800 and group 3 = 67,500 platelet / μ l. The percentages of platelet decline at the time of the fever with respect to baseline analysis was 81.3% in group 1, 68.9% in group 2 and 62% in group 3; ($p < 0.05$). In group 1, the percentage of recovery of platelet numbers to the tenth day of the antimicrobial use compared to the onset of the fever was 50.7% vs. 9.8% in group 2. ($p < 0.05$).

CONCLUSION. Monitoring the figures of platelet in a patient with leukemia and neutropenia, can discriminate the fever caused by sepsis from fever caused by non-infectious causes.

Keywords: platelets, sepsis, leukaemia, neutropenia and fever.

*Servicio de Pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, Periférico Sur N° 4091, Col. Fuentes del Pedregal, Delegación Tlalpan, México, Distrito Federal, D.F. C.P. 14140.
Correspondencia: M en C Jesús Reyna Figueroa
Servicio de Pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

de Petróleos Mexicanos, Periférico Sur N° 4091, Col. Fuentes del Pedregal, Delegación Tlalpan, México, Distrito Federal, D.F. C.P. 14140.

Teléfono: (55) 56 45 16 84 ext. 51213.
Dirección electrónica: jesusreynaf@gmail.com

Introducción

En los últimos años, algunos biomarcadores se han asociado con la respuesta del huésped ante un microorganismo y han sido estudiados como una opción para diagnosticar sepsis; considerándose para cada uno de ellos diferentes ventajas y limitaciones.¹ En los niños con cáncer, neutropenia y fiebre (NF), se requieren estrategias que puedan ser utilizadas en la práctica médica, basadas en estudios clínicos y que puedan diferenciar de manera adecuada al niño séptico del que no lo está, de una manera rápida, precisa, de bajo costo y que sea factible de aplicar.²

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en pacientes en edad pediátrica, en quienes la sepsis se considera una de las principales complicaciones que se presentan en el medio hospitalario, favorecida por la neutropenia que produce la quimioterapia.³ En ellos la demora en el inicio de los antimicrobianos puede ser mortal, especialmente en la sepsis producida por bacterias gramnegativas; motivo por el cual, la fiebre en el niño con neutropenia se trata primariamente como si fuera producida por una infección.⁴

En el niño con NF, la actividad tumoral, las alteraciones hidroelectrolíticas, la reacción a transfusiones y la enfermedad de injerto contra huésped, entre otras, pueden causar sintomatología similar a la ocasionada por sepsis.⁵ Lo que explica por qué diferentes biomarcadores han sido estudiados como discriminadores de infección con resultados variables; ninguno subsana la problemática de establecer si la fiebre es consecuencia de un proceso infeccioso o si se produce por la quimioterapia o por la actividad tumoral.⁶ En estos casos la decisión de iniciar el tratamiento antimicrobiano se basa en el criterio y la experiencia del clínico.⁷ La sospecha de sepsis en el niño con cáncer, hospitalizado, tiene como consecuencia el incremento en el costo de la atención médica por el uso de los antibióticos y de los recursos diagnósticos, así como por la estancia hospitalaria prolongada.⁸

Tanto en la sepsis como en el cáncer, la disfunción plaquetaria (en su recuento y en su función) es una característica común; como consecuencia de las alteraciones en la hemostasia, la disfunción endotelial y la coagulopatía.⁹ Los principales factores que contribuyen a la trombocitopenia en pacientes con sepsis se deben a la alteración en la producción de plaquetas, al incremento en su consumo, destrucción o secuestro en el bazo o a lo largo de la superficie endotelial; lo cual puede provocar sangrado en varios órganos.¹⁰ Los niveles de plaquetas disminuyen por afectación de la vía de la trombomodulina, que entra en una retroalimentación negativa y que, por consecuencia, inhibe la fibrinólisis gracias a la activación de las cascadas inflamatorias y de la coagulación.¹¹ Mientras que en la leucemia, la trombocitopenia es consecuencia de la mielo-supresión que caracteriza a algunos quimioterapéuticos utilizados para su tratamiento. El enfoque clínico ha establecido la utilidad de la plaquetopenia como un dato de mal pronóstico en los pacientes que reciben quimioterapia y se ha observado que su conteo plaquetario es más bajo si se compara a los sujetos sépticos con los que padecen enfermedades no oncológicas.¹²

Antes de establecer si el conteo plaquetario es útil para discriminar sepsis; se ha expresado la necesidad de comparar las cifras plaquetarias en sujetos que padecen cáncer, NF y sepsis frente a pacientes sin sepsis. Este estudio evalúa el papel de las cifras plaquetarias como marcador diferenciador entre sepsis y la fiebre ocasionada por causas no infecciosas en niños con leucemia, NF.

Material y métodos

Pacientes y controles. Mediante un estudio retrospectivo en el que se evaluaron a sujetos ≤ 17 años de edad, admitidos para el tratamiento con quimioterapia de LLA en el servicio de hematología pediátrica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, de enero de 2007 a julio de 2014, los cuales fueron identificados al cruzar las bases de datos del área de informática y los informes diarios de salud del servicio de pediatría y de hematología pediátrica. Revisamos los expedientes clínicos electrónicos individuales, buscando los datos demográficos, datos clínicos y de laboratorio, así como resultados de cultivos de sangre solicitados.

De acuerdo con el resultado de la biometría hemática, la presencia de fiebre, y el resultado de los cultivos, los niños se clasificaron en tres grupos:

- **Grupo 1.** Los pacientes con NF y aislamiento microbiano en sangre o en algún sitio estéril, se consideraron como sépticos.
- **Grupo 2.** Los pacientes con NF, sin aislamiento microbiano en sangre o en algún sitio considerado estéril, se consideraron no sépticos.
- **Grupo 3.** Los pacientes con neutropenia, sin fiebre, y por consecuencia sin cultivos realizados, se consideraron controles con neutropenia sin fiebre.

Para cada uno de los grupos, se obtuvieron las cifras plaquetarias: **a)** basales (ingreso del paciente); **b)** al momento de la fiebre, o en el caso del grupo tres al cumplir 7 a 10 días de manejo posquimioterapia; **c)** las cifras más bajas presentadas durante la hospitalización; y **d)** al egreso hospitalario. Además, en los grupos 1 y 2 se evaluaron las cifras plaquetarias al momento de presentar la fiebre y en los días 5 y 10 del manejo antimicrobiano.

Los parámetros incluidos en el estudio fueron: el conteo plaquetario basal, el cambio en el conteo plaquetario (definido como cambio en el porcentaje al momento de iniciar con la fiebre comparada con las cifras basales); el nadir plaquetario (conteo plaquetario más bajo obtenido durante el periodo de 10 días posterior al inicio de la quimioterapia); duración de la trombocitopenia (número continuo de días con cifras menores de 100 mil/mm³), y volumen plaquetario medio (VPM).

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10. Se utilizó t de student, análisis de varianza, Kruskal-Wallis, U de Mann-Whitney. Los datos se expresaron como medias, desviaciones estándar, medianas y rangos.

Selección de la muestra. Se incluyeron mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos encontrados en los registros electrónicos institucionales.

Ética. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y de ética institucional.

Resultados

Características generales. Al realizar la clasificación de acuerdo con los criterios de inclusión 14 (15.3 %) correspondieron al grupo 1; 52 (57.1 %) al grupo 2 y 25 (27.4 %) al grupo 3.

De los 91 pacientes incluidos; 48 correspondieron al sexo masculino y 43 al femenino. La mediana para la edad fue de 8 años con un rango de 2 a 17 años. Se observan grupos homogéneos al tomar en cuenta la edad. Aunque por el peso existe diferencia significativa entre grupos; en el grupo 1 se encontró obesidad en un mayor porcentaje (71.4 %) de los casos, $p < 0.05$. (Las características generales y demográficas de los grupos se representan en el cuadro 1).

Se aislaron un total de 14 microorganismos en sangre de niños del grupo 1; *Staphylococcus epidermidis* en cuatro pacientes, *Candida* sp en tres, *Citrobacter* sp, *Salmonella* sp; y *Serratia marcescens* con dos aislamientos cada uno; mientras que *Staphylococcus aureus* fue aislado en un sujeto.

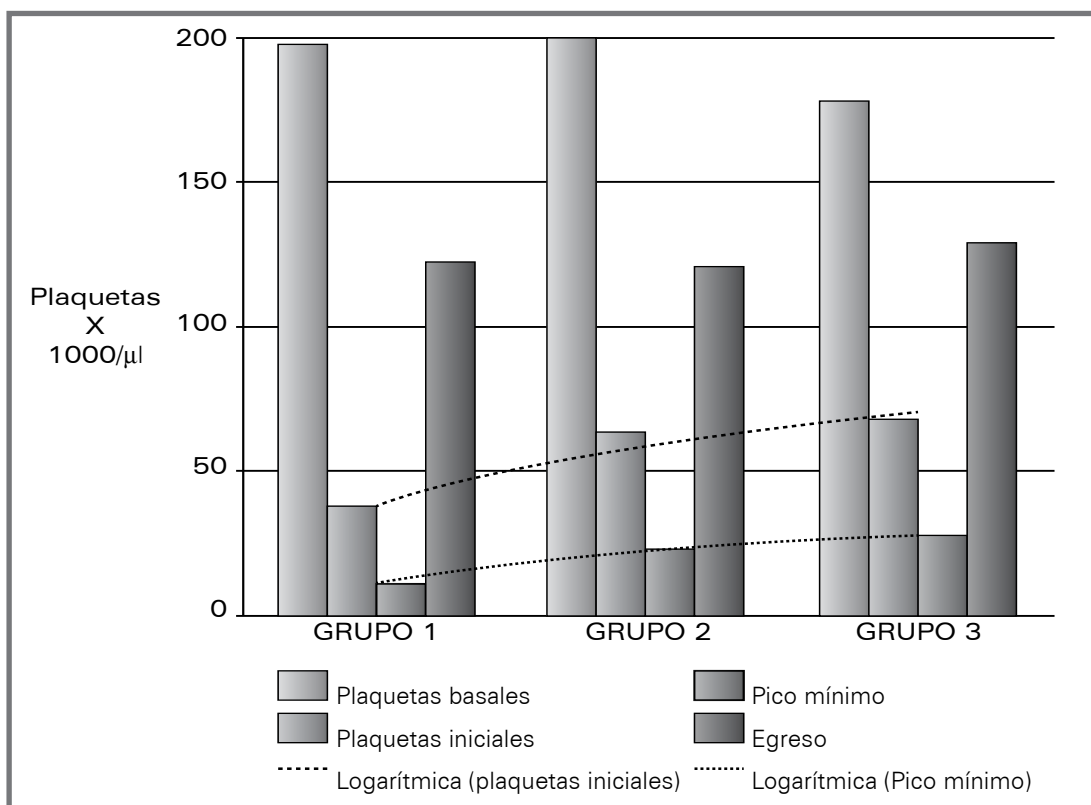
Cuadro 1
Características demográficas de los sujetos con neutropenia por enfermedad de leucemia linfoblástica aguda del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos

Variable	Grupo 1 n (14)	Grupo 2 n (52)	Grupo 3 n (25)
Edad (media $\pm$ DE)	9 $\pm$ 3.9	8 $\pm$ 5.2	8 $\pm$ 5.4
Sexo masculino	9 (64.5 %)	26 (50 %)	13 (52 %)
Peso bajo	2 (14.2 %)	16 (30.7 %)	8 (32 %)
Peso normal	2 (14.2 %)	2 (3.8 %)	2 (8 %)
Obesidad	10 (71.4 %)	29 (55.7 %)	14 (56 %)
Sin datos	0 (0 %)	5 (9.6 %)	1 (4 %)
Conteo plaquetario			
$\leq 40\,000$ mil	10 (71.4 %)	16 (30.7 %)	7 (28 %)
41 mil- 60 mil	3 (21.4 %)	23 (44.2 %)	11 (44 %)
61 mil a 100 mil	1 (7.1 %)	9 (17.3 %)	4 (16 %)
> 100 mil	0 (0)	4 (7.6 %)	3 (12 %)
Cifras de neutrófilos			
< 500 cel/mm ³	13 (92.8 %)	23 (92 %)	47 (90.3 %)
> 500 a 999 cel/mm ³	1 (7.2 %)	2 (8 %)	5 (9.7 %)
Aislamiento			
Gram (+)	5	0	0
Gram (-)	7	0	0
Levaduras	2	0	0
Antibióticos iniciales			
Meropenem	8 (57.1 %)	14 (56 %)	0
Meropenem + teicoplanina	5 (35.7 %)	8 (32 %)	0
Otro	1 (7.1 %)	3 (12 %)	0

Abreviaturas: peso bajo = IMC < 18 , peso normal = IMC de 18 a 24.9, sobrepeso = IMC de 25 a 26.9, obesidad = IMC > 40 . DE= Desviación Estándar. Grupo 1= Niños con neutropenia y fiebre con aislamiento microbiológico en sangre. Grupo 2= Niños con neutropenia y fiebre con cultivos de sangre negativos. Grupo 3= Niños con neutropenia sin fiebre.

Gráfica 1

Comportamiento de la cinética plaquetaria en niños con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, México



Grupo 1 = neutropenia y fiebre con sepsis. Grupo 2 = neutropenia y fiebre sin sepsis. Grupo 3 = neutropenia sin fiebre, sin sepsis.

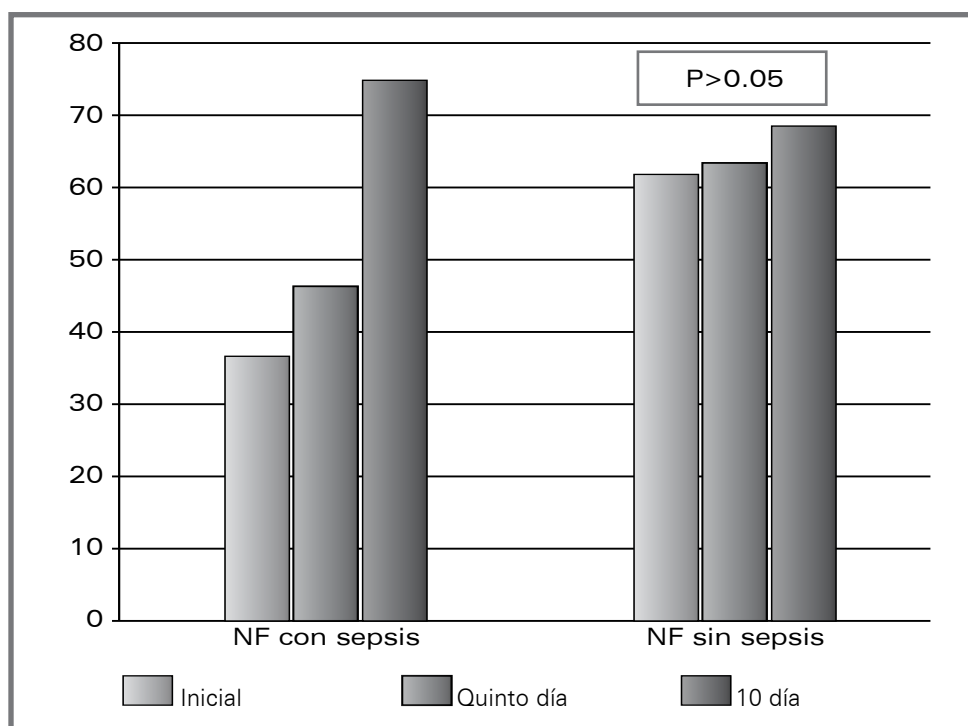
Comportamiento plaquetario (ver gráfica 1).

- Cifras basales. El promedio de las cifras plaquetarias al momento del ingreso fue de $191,000 \pm 12,300$ plaquetas/ μ l; la comparación de las cifras basales de cada grupo no presentó diferencia estadística ($p > 0.05$). Ninguno de los grupos presentó plaquetopenia al momento del ingreso hospitalario.
- Cifras al momento de la fiebre. La diferencia entre las medias plaquetarias de los tres grupos (grupo 1 = $37,000 \pm 12,300$ plaquetas/ μ l, grupo 2 = $62,800$ plaquetas/ μ l $\pm 8,300$ y grupo 3 = $67,500 \pm 7,900$ plaquetas/ μ l) resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$); lo que en números totales establecería que los niveles plaquetarios más bajos se observan en el grupo de niños con sepsis comprobada. Tomando en cuenta las cifras plaquetarias < 40 mil/ μ l; se encuentra que existe un OR de 5.8; IC 95 % 2-10; $p < 0.05$. Los porcentajes de disminución plaquetaria al momento de la fiebre con respecto a la basal se estableció en 81.3 % en el grupo 1, 68.9 % en el grupo 2 y 62 % en el grupo 3; ($p < 0.05$)
- Nadir plaquetario. El nadir plaquetario fue más bajo en el grupo de sujetos sépticos. Se encontró diferencia estadística ($p < 0.05$) al compararlo con las cifras pla-

- quetarias del grupo 2 y 3. Al comparar el grupo 2 y el 3; no hubo diferencia significativa entre ellos ($p > 0.05$).
- Cifras plaquetarias al egreso. La recuperación de las cifras plaquetarias fue similar en los tres grupos, con cifras mayores a 100 mil plaquetas. La duración de la trombocitopenia en el grupo 1 tuvo una media de $7 \text{ días} \pm 2$, frente a $5 \text{ días} \pm 1.5$, del grupo 2 ($p > 0.05$), y $6 \text{ días} \pm 1.3$; del grupo 3 ($p > 0.05$).
- Volumen plaquetario medio. El volumen plaquetario medio encontrado en el grupo 1 fue de 0.30 femtolitros con IC 95 % de 0.12–0.47, lo cual no presentó diferencia con los dos grupos restantes. (0.29; IC 95 % 0.16–0.51 del grupo 2 y 0.32; IC 95 % 0.14–0.48 del grupo 3).
- Recuperación plaquetaria asociada con el uso de antibióticos. Al menos un antimicrobiano fue utilizado en el grupo 1 y 2 al momento de iniciar con fiebre ante la posibilidad de que ésta fuera causada por un proceso infeccioso. En el grupo 1 el porcentaje de recuperación de cifras plaquetarias fue del 20.5 % al quinto día; y al décimo día fue de 50.7 % respecto a las cifras basales, comparado con el grupo 2; la recuperación de las cifras plaquetarias al día cinco fue de 2.6 % y de 9.8 % con respecto a las cifras basales ($p < 0.05$). (Ver gráfica 2).

Gráfica 2

Comportamiento de las cifras plaquetarias en niños con neutropenia y fiebre, sépticos frente a no sépticos, de acuerdo con los días de administración de antimicrobianos



En el grupo de niños sépticos se presenta un incremento del 20 % con respecto a las cifras plaquetarias basales y del 50.7 % al décimo día de manejo antimicrobiano. Comparado con los sujetos en los que no se corroboró sepsis, se observa un incremento del 2.6 % al quinto día y de 9.8 % al décimo día de manejo antimicrobiano. ($p < 0.05$).

Discusión

El papel de la trombocitopenia como biomarcador que discrimine sepsis o que ayude en la decisión de iniciar o suspender los antibióticos en el sujeto con NF, ha sido escasamente estudiado. Particularmente nuestros datos demuestran que tanto la disminución de las plaquetas al momento de la fiebre con respecto a las cifras basales, como su posterior incremento con el uso de los antimicrobianos, son significativamente diferentes entre los niños sépticos y los no sépticos.

En términos generales, se ha establecido la importancia de estudiar las cifras plaquetarias para esclarecer la manera de como la respuesta microcirculatoria y de la coagulación influyen en la evolución clínica de los pacientes con sepsis.¹³⁻¹⁵ Y en pacientes adultos se ha utilizado como una forma de establecer la gravedad de los sujetos enfermos al encontrarse una correlación positiva entre los niveles de plaquetas y la puntuación alcanzada en instrumentos como el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II).¹⁶ Desde el punto de vista diagnóstico, en algunos grupos como en los recién nacidos, la trombocitopenia ha sido usada como un marcador temprano no específico de sepsis de origen micótico.¹⁷

Considerar a la plaquetopenia como un marcador diagnóstico de uso rutinario en el niño con leucemia presenta al menos dos aspectos que deben tomarse en cuenta:

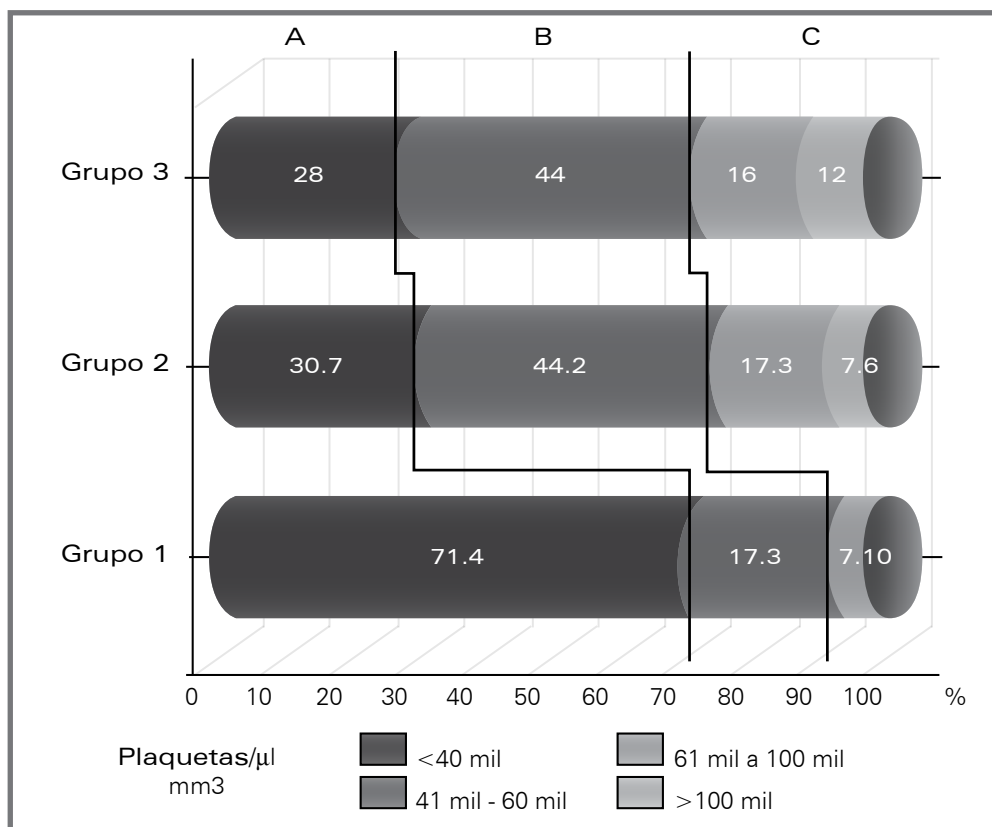
- a. Actualmente los protocolos para sospechar sepsis en el niño con neutropenia ocasionada por cáncer se basan en una definición altamente sensible que tiene a la fiebre como principal dato clínico;¹⁸ en ellos, la disminución en el conteo de las células blancas y de las plaquetas son esperados por efecto de la quimioterapia, por lo que tanto la neutropenia como la plaquetopenia son consideradas situaciones comunes en la leucemia.¹⁹ Por tal motivo, es difícil establecer inicialmente una relación directa entre la plaquetopenia y la sepsis; y suele tomarse con reserva en el niño con NF como dato que sugiera sepsis;²⁰ puede abordarse desde la óptica de que en el sujeto con NF, un proceso infeccioso agregado producirá niveles de plaquetas bajos, pero sobre todo, será de difícil restablecimiento a pesar del uso constante de transfusiones.²¹ Nuestros resultados sugieren que la plaquetopenia en cifras menores de 40 mil/ μ l incluye al 70 % de los niños sépticos. Esto es importante si consideramos que los cultivos de sangre requieren al menos 24 a 48 horas para proveer información preliminar; mientras que la biometría hemática da información prácticamente en la primera hora de iniciada la fiebre, y la decisión de iniciar los antimicrobianos puede hacerse

inmediatamente. Sin embargo, la posibilidad de que un proceso infeccioso en el sujeto neutropénico lo lleve a la muerte es alta, por lo que el criterio de fiebre para iniciar antimicrobianos es más sensible y deja un porcentaje bajo de sujetos sépticos sin tratamiento antimicrobiano, aunque también incrementa el porcentaje de sujetos sin sepsis con antimicrobiano. En la gráfica 3, se muestra que, si la estrategia de inicio de antimicrobianos considerara las cifras menores a 40 mil plaquetas/ μ l, se estaría cubriendo el 71.4 % de infecciones del grupo del que se aisló un microorganismo, y entre el 28 y 30 % de los sujetos considerados sin sepsis de acuerdo con el cultivo. El incrementar el punto de corte a cifras mayores a 40 mil plaquetas significa el manejar un alto porcentaje de antibióticos en los tres grupos; lo cual no mejoraría la manera como se usan y se administran los antibióticos. Sin embargo, es necesario fortalecer

esta hipótesis mediante estudios prospectivos que evalúen esta situación y que incrementen la posibilidad de aislamiento microbiano; lamentablemente se ha demostrado que el realizar dos cultivos de sangre mejora sólo en 10 % la posibilidad de aislar algún microorganismo.⁴

b. El seguimiento de las cifras plaquetarias puede auxiliar a los clínicos en distinguir la fiebre relacionada con infección de la ocasionada por actividad tumoral. De acuerdo con nuestros resultados, se presentan diferencias cuantitativas entre el grupo de niños con NF sépticos y los grupos de sujetos sin infección corroborada. En nuestra población, las cifras plaquetarias al momento de la fiebre y el nadir plaquetario fueron significativamente más bajas en los niños sépticos. Asimismo, la recuperación plaquetaria asociada al uso de antimicrobianos fue mayor en términos porcentuales en este grupo.

Gráfica 3
Porcentaje de individuos con leucemia y neutropenia incluidos en los diferentes puntos de corte plaquetarios



Si se utilizaran los diferentes puntos de corte establecidos de manera arbitraria en el estudio para decidir el uso de antimicrobianos en los sujetos con neutropenia y fiebre; en el punto A (< 40 mil plaquetas) se incluirían al 71.4 % de sujetos sépticos y al 30.7 % de sujetos no sépticos. Para el punto B (Plaquetas de 41 mil a 60 mil) se incluirían el 92.8 % de los sujetos sépticos; pero el porcentaje de sujetos no sépticos incrementaría al 74.9 %. Para el punto C (> de 61- 100 mil plaquetas), para el grupo de sépticos se incluiría al 99.9 %. Pero el grupo de no sépticos se incrementaría el 92.2 % de los casos.

De acuerdo con estos argumentos, podrían evaluarse la plaquetopenia como biomarcador que permita suspender los antimicrobianos entre el quinto y décimo día, tanto en

niños sépticos, como no sépticos. De acuerdo con los resultados presentados en la gráfica 2; en los niños sépticos existe recuperación importante de las cifras plaquetarias en

este tiempo; por lo que pudiera considerarse inicialmente. En los niños sin sepsis, la poca recuperación de las cifras plaquetarias en un sujeto que continúa con fiebre entre el quinto y décimo día pudieran traducir que la plaquetopenia y la fiebre son ocasionadas por actividad tumoral o toxicidad medular por la quimioterapia.

Las principales limitaciones de este estudio son: 1) el tamaño de la muestra y la manera como se obtuvieron los datos; 2) en la temporalidad de los resultados es difícil establecer si la plaquetopenia es consecuencia de la infección, o viceversa; y 3) las infecciones virales no fueron consideradas en el análisis, lo cual no permite la valoración de este aspecto, al no ser agentes que se busquen rutinariamente en niños con NF en nuestro medio.

Las cifras plaquetarias demostraron utilidad en niños con leucemia, con el inconveniente de que no detectan el microorganismo ni su susceptibilidad antimicrobiana; teniendo la ventaja de que las cifras plaquetarias pueden ser monitoreadas y utilizadas como un marcador de mejoría o fracaso del tratamiento.

Contribuciones de autoría: los autores arriba mencionados participaron en la concepción y el diseño del estudio, en la recolección de los datos y en el análisis y la interpretación de los mismos. Participaron en la redacción del artículo y en la revisión. Todos aprobaron el manuscrito final.

Referencias

1. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J antimicrobial Chemother* 2011;66 (Suppl 2): S33-S40.
2. Reyna FJ, Lagunas MA, Martínez MP, Madrid MV. Procalcitonina como un biomarcador diagnóstico de sepsis en niños con cáncer, neutropenia y fiebre: revisión de la literatura. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):46-52.
3. Ducasse K, Fernandez JP, Salgado C, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A. Characterization of episodes of febrile neutropenia in children with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(3):333-8.
4. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad S. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4):e56-e93.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005; 6(1): 2-8.
6. Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30:4427-4438.
7. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (Supl 1): S10-S38.
8. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: A challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. 2011; 62:1-8.
9. Akca S, Haji MP, de Mendoca A. Time Course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:753-756 (Gabay KI. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 86:501-504.
10. Levi M, Scgultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica* 2013;76(10):851-859.
11. Poli L. Pathophysiology: Coagulopathy and endothelial injury in sepsis. *Medwave* 2003;3(3):e693.
12. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol*. 2013;31(4):189-96.
13. Koka A, Saygin C, Uzunaslaml D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leuk Res*. 2014;38(6):699-705.
14. Choi Q, Homg KH, Kim JE, Kim HK. Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: high prognostic value of antithrombin and Protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. *Ann Lab Med* 2014;34(2):85-91.
15. Schaer D, Penn J, Jagpal S, Parikh A. Platelet membrane potential: unable to pull the plug in sepsis. *Critical Care* 2014;18:428.
16. Jiang W, Ouyang W, Cheng C, Zhu G, Huang L, Zeng H. Significance of the ratio of plasma vascular endothelial growth factor level to platelet count in the prognosis of patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong* 2014;26(7):484-488.
17. Guida JD1, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics*. 2003 111(6):1411-1415.
18. Reyna FJ, Lagunas A, Fernández BF, Ortiz IFJ, Madrid MV. Sepsis en el niño con cáncer: problemas para su detección y retos para su disminución. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(1):128-35-
19. Wandt H, Schäfer-Eckart K, Greinacher A Platelet transfusion in hematology, oncology and surgery. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 28; 111(48):809-15.
20. Lieberman L1, Bercovitz RS, Sholapur NS, Heddle NM, Stanworth SJ, Arnold DM Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood* 2014 20;123(8):1146-51.
21. Guzmán G. La función plaquetaria más allá de la hemostasis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005; 18 (3): 240-246.

Tratamiento empírico con betalactámicos versus quinolonas, en pacientes con infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, en Colombia

Méndez, Yardany Rafael^{*}
Caicedo, Edgar Yaset^{**}
Fernández, Daniel Sebastián^{**}
Urrutia, Jorge Andrés^{**}
Guio, Santiago Alejandro^{**}
Prieto, Andrea Cecilia^{***}

Empiric therapy with beta-lactams versus quinolones in patients with urinary tract infection by blee, in Colombia

Fecha de aceptación: diciembre 2015

Resumen

OBJETIVO. Comparar el uso de betalactámicos frente a quinolonas en el tratamiento empírico de la infección de vías urinarias (IVU) por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), en Duitama (Colombia), durante el periodo 2010-2015.

METODOLOGÍA. Se realizó un estudio descriptivo analítico, retrospectivo. Se tomaron las cepas aisladas de BLEE asociadas a IVU de los registros médicos de dos instituciones de salud de Duitama durante el periodo de 2010-2015. Se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas, comorbilidades, síntomas y signos clínicos, antibióticos usados en el tratamiento empírico, antibióticos dirigidos por antibiograma y respuesta clínica.

RESULTADOS. Se obtuvo un total de 104 registros, de los cuales 49 pacientes fueron tratados empíricamente con algún betalactámico (Grupo A), y 55 pacientes con quinolonas (Grupo B); los pacientes tuvieron una edad promedio de 64.12 ± 21.14 años y 62.15 ± 16.63 años respectivamente. Las comorbilidades más prevalentes fueron enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y enfermedad renal crónica, sin tener una diferencia significativa entre los grupos. Según el tratamiento dirigido, en el grupo de betalactámicos hubo un mejor escalonamiento a ertapenem, a diferencia del grupo de quinolonas (38.7 % frente a 10.9 % $p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en la mortalidad (8.2 % frente a 3.6 % $p = 0.32$) ni estancia hospitalaria (8 ± 7.38 frente a 6.85 ± 8.2 $p = 0.45$).

CONCLUSIÓN. El uso de betalactámicos frente a quinolonas como tratamiento empírico de IVU por enterobacterias productoras de BLEE no presenta mayores diferencias en la mortalidad y estancia hospitalaria, sin embargo, el uso empírico de quinolonas es frecuente, a pesar de no estar incluido en las recomendaciones nacionales, y generalmente se escalona a un antibiótico recomendado, no de primera elección para el tratamiento de IVU por enterobacterias BLEE.

Palabras clave: *betalactamasas de espectro extendido, resistencia, quinolonas, betalactámico, Colombia.*

Abstract

OBJECTIVE. To compare the use of beta-lactams against quinolones in the empirical treatment of urinary tract infection (UTI) by Extended Spectrum Beta lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in Duitama (Colombia) during 2010-2015.

METHODOLOGY. An analytical, retrospective study was performed. ESBL isolates associated with IVU were taken from medical records of two health institutions from Duitama during the period of 2010-2015. Demographic variables, comorbidities, clinical symptoms and signs, antibiotics used for empirical treatment, antibiotics by susceptibility testing and clinical response were taken into account.

RESULTS. A total of 104 records were obtained, of which 49 patients were treated empirically with some beta-lactam (group A) and 55 with quinolones (group B), the average age was 64.12 ± 21.14 years and 62.15 ± 16.63 years respectively. The most prevalent comorbidities were chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic kidney disease, without a significant difference between the groups. According to directed treatment there was a better staggering to ertapenem in the beta-lactam group unlike the quinolone group (38.7 % vs 10.9 % $p < 0.001$). There were no significant differences in mortality (8.2 % vs 3.6 % $p = 0.32$) or hospital stay (8 ± 7.38 vs 6.85 ± 8.2 $p = 0.45$).

CONCLUSION. The use of beta-lactams against quinolones as empirical treatment of UTI by ESBL-producing enterobacteria has no major differences in mortality and hospital stay, however, the empirical use of quinolones is common despite not being included in national recommendations.

Keywords: *extended spectrum beta-lactamase, resistance, quinolone, betalactam, Colombia.*

*Médico Internista. Profesor Asistente, Escuela de Medicina. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Hospital Regional de Duitama.

**Estudiante de Medicina. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

*** Médico Hospitalario. Clínica Boyacá, Duitama.

Grupo de Análisis de Resistencia Antibiótica de Boyacá, GRAB.

Correspondencia: Yardany Rafael Méndez Fandiño
Dirección: Calle 12 número 31 – 12, Duitama, Boyacá, Colombia.
Dirección electrónica: sebastianf93@hotmail.com
Teléfono: +57 3006004649

Introducción

Las infecciones de vías urinarias, ocupan el segundo lugar más frecuente en humanos, afectan principalmente al género femenino y su etiología está dada comúnmente por bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*);¹ según las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), su tratamiento empírico se hace con la administración de nitrofurantoina, trimetoprim-sulfametoxazol o fosfomicina, y como segunda elección, según la disponibilidad, se pueden utilizar cefalosporinas de primera generación, aminopenicilinas, y en menor proporción (10 %), fluoroquinolonas, a excepción de ciprofloxacina, que no está recomendado por su resistencia conocida; en caso de falla en la respuesta clínica a las 48 horas, si es paciente masculino o si es una infección recurrente, se debe acudir al urocultivo y antibiograma para decidir la mejor estrategia terapéutica dirigida.^{1,2}

Con el tiempo, algunas cepas de estas bacterias han adquirido resistencia a diferentes antibióticos. Hacia 1960 se detectaron las betalactamasas, enzimas que abren el anillo betalactámico, inactivando el antibiótico al inhibir su unión a las proteínas que enlazan penicilina (PBP), descubiertas en cepas de *E. coli* y posteriormente halladas en *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*.³ Estas enzimas son codificadas y transferidas por plásmidos, y se denominaron TEM, que con el tiempo han tenido modificaciones de aminoácidos dando lugar a las isoformas TEM-1, TEM-2 entre otras; todas estas enzimas confieren resistencia a penicilinas y cefalosporinas de espectro estrecho como cefalotina y cefazolina.

En 1984 se detectó la primera cepa de *E. coli* con betalactamasas de espectro extendido (BLEE),⁴ las cuales también confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas hasta la tercera generación, monobactámicos y, en menor medida, a aminoglucósidos, sin llegar a inhibir a cefamicinas (cefotitina, cefotetan y cefmetazol) ni a carbapenémicos.⁵

Son un problema global de salud pública, que ha aumentado en los últimos años.⁶ Esta resistencia es transferida por plásmidos, por los genes para las enzimas TEM, SHV, CTX-M, OXA, entre otras, que pueden provocar resistencia característica en mayor medida a algunos antibióticos. Hoy en día se han detectado más de 800 secuencias diferentes para estas enzimas,⁷ y se han encontrado en cepas de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, y *Shigella* spp.⁸

En el caso de la infección de vías urinarias, las cepas BLEE se encuentran en diferentes porcentajes según la población estudiada, desde un 7 % hasta un 30-70 % en pacientes mayores de 60 años.⁹⁻¹¹ Relacionándose además con factores de riesgo como la frecuente exposición a medios hospitalarios, comorbilidades, sexo masculino, infección de vías urinarias recurrentes, edad mayor, entre otros.^{12,13}

Actualmente no existen recomendaciones oficiales para el tratamiento de infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de BLEE. La IDSA sugiere que la fosfomicina tiene buen efecto al tratar este tipo de infecciones,^{1,14} e incluso la nitrofurantoina puede llegar a ser

efectiva;¹⁵ por lo cual, el escalonamiento del tratamiento se puede hacer según el resultado del antibiograma en caso de falla terapéutica con el tratamiento empírico, dependiendo de la disponibilidad hospitalaria y la epidemiología de resistencia en cada centro. Se recomienda que el escalonamiento se haga a los antibióticos que han tenido mayor eficacia para tratamiento de *E. coli* con BLEE, como los carbapenémicos (ertapenem, doripenem); otras opciones que se pueden usar son la tigeciclina o los betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, como piperacilina-tazobactam en infecciones que no tengan compromiso sistémico ni complicaciones; a pesar de que aún no hay resistencia a cefalosporinas de cuarta generación ni cefamicinas, no se recomienda su uso a excepción de ceftolozane-tazobactam, que es de quinta generación.^{16,17}

En Colombia, los pocos reportes existentes indican que hasta 2014 las cepas con BLEE representan un 9.4 % de las infecciones urinarias registradas por *E. coli* y 16.6 % por *Klebsiella pneumoniae*.¹⁸ Pero, para el contexto del departamento de Boyacá, no existe ningún referente epidemiológico que permita evaluar el comportamiento de las infecciones por BLEE; además no existe una guía oficial para el manejo de las IVU causadas por enterobacterias BLEE y no se tiene descrito el impacto que puede tener el tratamiento empírico en la resolución y la historia de la enfermedad. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo comparar el uso empírico de betalactámicos y quinolonas en el contexto de las IVU producidas por BLEE en la ciudad de Duitama (Colombia), durante el periodo 2010-2015.

Metodología

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, durante el periodo del primero de enero de 2010 al primero de agosto de 2015, durante el cual se tomaron los registros médicos de la Clínica Boyacá y Hospital Regional de Duitama, dos instituciones de salud de segundo nivel en la ciudad de Duitama, departamento de Boyacá, Colombia. Se evaluaron los registros del laboratorio de microbiología sobre las cepas aisladas con enterobacterias BLEE según los parámetros del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), que rige a los laboratorios que participaron en el estudio. Después se accedió a los registros médicos, donde se tuvieron como criterios de inclusión el diagnóstico clínico de infección de vías urinarias, el registro del uso de tratamiento empírico de algún betalactámico como penicilina, aminopenicilinas solas o con inhibidores de las betalactamasas, y cefalosporinas, o alguna quinolona como ciprofloxacina o norfloxacina. Se excluyeron pacientes menores de 18 años o embarazadas. La información se recopiló por medio de formularios de registro médico por parte de los investigadores.

Las variables de estudio fueron: aspectos demográficos (edad, género, lugar de procedencia, lugar de vivienda, rural o urbana); comorbilidades e índice de Charlson;¹⁹ hospitalizaciones en el último año por IVU; características clínicas al ingreso (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y recuento de leucocitos); síntomas en el ingreso

(disuria, polaquiuria, fiebre o dolor lumbar; dosis y tiempo de tratamiento empírico); antibiótico dirigido, dosis y su duración; tipo de enterobacteria aislada con resistencia BLEE y variables de resolución clínica (mortalidad definida como el fallecimiento del paciente en el contexto de la infección urinaria por BLEE en el servicio de hospitalización y estancia hospitalaria como el tiempo desde el ingreso al servicio hasta su alta o deceso).

Los datos fueron analizados mediante el programa de IBM SPSS Statistics 22.0; donde las variables de tipo continuo se describen en promedio y desviación estándar, mientras que las variables nominales y ordinales, mediante porcentaje.

Para las comparaciones entre frecuencias se usó la prueba de chi cuadrado, y entre variables continuas se realizó la prueba t-student. Se tomó como un valor significativo $p < 0.05$.

Resultados

Se obtuvo un registro total de 104 pacientes con aislamiento de BLEE durante el periodo 2010-2015, de los cuales el 47.1 % (49 pacientes) fueron tratados con algún tipo de betalactámico (grupo A) frente al 52.9 % (55 pacientes) que recibieron tratamiento con quinolonas (grupo B).

Cuadro 1
Caracterización de la población tratada empíricamente con betalactámicos y quinolonas para infección de vías urinarias BLEE

Variable (n)	Betalactámico (n=49)	Quinolona (n=55)	Valor de p
Edad (años)	64.12 $\pm$ 21.14	62.15 $\pm$ 16.63	0.59
Sexo femenino	61.2 % (30)	56.4 % (31)	0.61
Área de procedencia (urbana)	67.3 % (33)	78.2 % (43)	0.21
Comorbilidades			
Insuficiencia cardíaca	4.1 % (2)	5.5 % (3)	0.744
Accidente cerebrovascular	8.2 % (4)	7.3 % (4)	0.865
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	22.4 % (11)	25.5 % (14)	0.72
Diabetes mellitus	20.4 % (10)	27.3 % (15)	0.413
Enfermedad renal crónica	14.3 % (7)	16.4 % (9)	0.769
Neoplasia	6.1 % (3)	12.7 % (7)	0.254
Índice de Charlson	4.22 $\pm$ 2.91	3.95 $\pm$ 2.31	0.588

Cuadro 2
Características clínicas de la población tratada empíricamente con betalactámicos y quinolonas para infección de vías urinarias BLEE

Variable (n)	Betalactámico (n=49)	Quinolona (n=55)	Valor de p
Características clínicas			
Disuria	44.4 %	53.8 %	0.605
Polaquiuria	38.9 %	53.8 %	0.409
Fiebre	84.2 %	23.1 %	0.001
Dolor lumbar	84.2 %	76.9 %	0.353
Frecuencia cardíaca al ingreso	89.48 $\pm$ 17.79	85.78 $\pm$ 18.52	0.316
Frecuencia respiratoria al ingreso	21.19 $\pm$ 4.03	20.74 $\pm$ 2.89	0.528
Temperatura al ingreso	36.88 $\pm$ 1.013	36.51 $\pm$ 0.69	0.043
Leucocitos al ingreso	13648 $\pm$ 7407	11323 $\pm$ 4177	0.118

Resultados clínicos

Entre las características de los dos grupos (Cuadro 1), la edad promedio fue para el grupo de betalactámicos y el de quinolonas de 64.12 ± 21.14 años y 62.15 ± 16.63 años respectivamente; asimismo, la proporción de pacientes de sexo femenino fue de 61.2 % y 56.4 % en los mismos grupos. Entre las comorbilidades más representativas se encuentra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con una prevalencia de 22.4 % y 25.5 %, junto a diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), con una prevalencia de 20.4 % y 27.3 %, seguida por enfermedad renal crónica (ERC) con una prevalencia de 14.3 % y 16.4 %. No hubo diferencia en la probabilidad de mortalidad por comorbilidad según el índice de Charlson, el cual fue de 4.22 ± 2.91 en el grupo de betalactámicos y de 3.95 ± 2.3 en el de quinolonas.

No todos los pacientes presentaron datos de manifestaciones clínicas. Tan sólo en el grupo de betalactámicos, hubo registros de 18 pacientes con disuria y polaquiuria; fiebre y dolor lumbar en 19; frecuencia cardíaca y respiratoria en 62 pacientes; temperatura en 59 y leucocitos al ingreso en 41 pacientes; mientras que en el grupo de quinolonas hubo registros de disuria, polaquiuria, fiebre de 13 pacientes (Cuadro 2). La principal diferencia fue la fiebre que se presentó en un 84.2 % en el grupo con betalactámicos frente a 23.1 % en el grupo con quinolonas, lo que a su vez está relacionado con la temperatura al ingreso, la cual fue ligeramente mayor con los betalactámicos (36.88 ± 1.01 frente a 36.51 ± 0.69 $p < 0.05$). Las bacterias aisladas en el grupo de betalactámicos fueron el 93.6 % de *Escherichia coli* y 6.1 % *Enterobacter* spp. mientras que en el grupo de las quinolonas el 100 % fueron cepas de *Escherichia coli* (Cuadro 3).

Cuadro 3
Microorganismos aislados y respuesta clínica en población tratada empíricamente con betalactámicos y quinolonas para infección de vías urinarias BLEE

Variable (n)	Betalactámico (n=49)	Quinolona (n=55)	Valor de p
Bacteria aislada			
<i>Escherichia coli</i>	93.9 % (46)	100 % (55)	–
<i>Enterobacter</i> spp	6.1 % (3)	0 %	–
Tratamiento dirigido			
Ertapenem	38.7 % (19)	10.9 % (6)	0.001
Piperacilina tazobactam	4.1 % (2)	14.5 % (8)	0.07
Ninguno	30.6 % (15)	45.45 % (25)	0.12
Respuesta clínica			
Mortalidad	8.2 % (4)	3.6 % (2)	0.323
Estancia hospitalaria	8 ± 7.38	6.85 ± 8.2	0.459
Tiempo de tratamiento empírico	3.93 ± 2.75	4.86 ± 3.54	0.177

Cuadro 4
Dosis y días de tratamientos antibióticos empíricos instaurados con el diagnóstico de infección urinaria, antes del reporte de urocultivo

Medicamento	Dosis (Moda (rango))	Días de tratamiento (Moda (rango))
Betalactámicos		
Ampicilina sulbactam	6 g (4.5-12)	12 días (1-10)
Cefalexina	1.5 g (1.5-2)	7 días (7-10)
Cefalotina	4 g (4)	2 días (1-4)
Cefazolina	4 g (4)	3 días (3-7)
Ceftriaxona	2 g (2-4)	3 días (1-9)
Quinolonas		
Ciprofloxacina (90.9 %)	400 mg (200-1200)	2 días (0-14)
Norfloxacina (9.1 %)	800 mg (800)	6 días (6-10)

Terapia

Frente al tratamiento dirigido que se instauró después de conocer el agente bacteriano, se evidenció que en los dos grupos no se cambió el antibiótico después de haber detectado las cepas BLEE, es decir solo se usó el tratamiento empírico: un 30.6 % del grupo de betalactámicos y un 45.45 % del grupo de quinolonas.

Los betalactámicos usados fueron ampicilina sulbactam con una moda de uso de 2 días, cefalexina de 7 días, cefalotina 2 días, cefazolina 3 días y ceftriaxona 3 días; mientras que en el grupo de quinolonas, la de ciprofloxacina fue de 2 días y con norfloxacina de 6 días.

Pronóstico

Frente a la respuesta clínica no hubo diferencias en la mortalidad entre los dos grupos (8.2 % frente a 3.6 % $p = 0.32$) ni en estancia hospitalaria (8 ± 7.38 frente a 6.85 ± 8.2 $p = 0.45$).

Discusión

En nuestro estudio las diferencias en los resultados con el uso de las dos familias de antibióticos fueron mínimas. En general, factores como las comorbilidades del paciente no presentaron diferencias en cuanto a porcentajes en los dos grupos, pero a excepción del género, se encuentran relacionados con los factores de riesgo para la presentación de BLEE.^{12,13} Hubo un gran porcentaje de pacientes con comorbilidades que requieren atención constante en el medio hospitalario, lo que puede facilitar la contaminación con este tipo de cepas, como la diabetes, neoplasias, enfermedad renal crónica, entre otras. A pesar de ser grupos relativamente homogéneos, ninguno presenta diferencias significativas que relacionen las comorbilidades con el resultado final y con el uso del antibiótico empírico, tampoco se observa relación en su elección según el estado del paciente.

En la sintomatología hubo pocas diferencias en los dos grupos; la principal presentada fue la fiebre, la cual se halló más en pacientes que recibieron inicialmente betalactámicos (84.2 frente a 23.1 $p = 0.001$) en comparación con los que recibieron quinolonas; en este punto no hay claridad de por qué la fiebre en el ingreso generó como conducta en los médicos el iniciar el tratamiento con betalactámicos como tratamiento empírico, lo cual puede estar relacionado con una percepción de mayor gravedad frente al signo de la fiebre.

E. coli fue el principal microorganismo detectado, causando 100 % de las infecciones en el grupo con quinolonas y

96 % en el de los betalactámicos, por esto tampoco hubo diferencia significativa al comparar con referencia al antibiótico administrado y a la evolución del paciente.

En cuanto al tratamiento antibiótico dirigido luego de la detección de la resistencia, se observa una discrepancia, ya que a los pacientes tratados inicialmente con betalactámicos se les realizó el escalonamiento a ertapenem en un 36.7 %, es decir, que se siguió la mejor recomendación;^{16,17} pero en cuanto a los pacientes que inicialmente recibieron tratamiento con quinolonas, el cambio de antibiótico fue mayor hacia piperacilina-tazobactam o hacia otros tratamientos menos recomendados; es decir, puede haber error en la interpretación del antibiograma en la detección de las BLEE. También hay que tener en cuenta que el ciprofloxacina no se recomienda como tratamiento empírico en Colombia;² y a pesar de esto, en el estudio se detectó su uso en el 48 % de los pacientes, lo cual demuestra que el escalonamiento tampoco fue realizado de la manera adecuada.

En cuanto al pronóstico de los pacientes, la mortalidad fue similar, la estancia hospitalaria fue levemente mayor en betalactámicos, pero no es estadísticamente significativa ($B 8 \pm 7.38$ frente a $Q 6.85 \pm 8.2$ $p = 0.459$); y tampoco hubo influencia del antibiótico en cuanto al tiempo total del tratamiento.

Como conclusión, el estudio demuestra que no hay diferencias en la mortalidad y estancia hospitalaria al elegir como tratamiento empírico cualquiera de las dos opciones de familias de antibióticos, y dado que generalmente se desconoce el perfil de resistencia a BLEE al inicio, sólo un alto grado de sospecha podría definir un tratamiento exitoso. Por otro lado, cuando se confirma el tipo de resistencia de la enterobacteria aislada, sólo en un 40 % de los casos la elección del tratamiento antibiótico se ajusta a las recomendaciones. Por alguna razón, los médicos tratantes inician de forma empírica con quinolonas en un amplio grupo de la población, y generalmente cuando usan betalactámicos realizan un escalonamiento a carbapenémicos, de lo contrario, el uso empírico con quinolonas condiciona el inicio de piperacilina tazobactam como tratamiento dirigido. La fiebre tiene una asociación significativa con el inicio con betalactámicos más que con quinolonas, posiblemente debido a una percepción de mayor gravedad de la infección en el paciente. La reflexión está planteada frente al efecto del uso de quinolonas como tratamiento empírico en este tipo de pacientes, dado que no está recomendado por la inducción de resistencia; además este grupo de pacientes generalmente se escala fuera de la recomendación, generando un perfil de mayor riesgo comparado con el grupo de tratamiento empírico betalactámico.

Referencias

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wulft B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2015 May 27]; 52(5): e103–20. <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/5/e103.long>
2. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, Mota G, Blanco VM, et al. Infectio Asociación Colombiana de Infectología Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. 2013; 17(3): 122-135.
3. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2001 Oct [cited 2015 Apr 2]; 14(4): 933-951, table of contents.

4. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1985 Aug [cited 2015 Sep 10]; 28(2): 302-307.
5. Chong Y, Ito Y, Kamimura T. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Genet Evol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011; 11(7): 1499-1504.
6. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8 (March): 159-166.
7. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jul 15]; 54(3): 969-976.
8. Van Hoek AHAM, Schouls L, van Santen MG, Florijn A, de Greeff SC, van Duijken E. Molecular characteristics of extended-spectrum cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from humans in the community. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Aug 20]; 10(6): e0129085.
9. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Sep 10]; 66(9): 891-896.
10. Jiménez-Alcaide E, Medina-Polo J, García-González L, Arrébola-Pajares A, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, et al. Healthcare-associated urinary tract infections in patients with a urinary catheter: Risk factors, microbiological characteristics and patterns of antibiotic resistance. *Arch Esp Urol* [Internet]. 2015 Jul [cited 2015 Jul 28]; 68(6): 541-550.
11. Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Elsevier; 2008 Apr 12 [cited 2015 Jun 30]; 130(13): 481-486. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-etilogia-infeccion-urinaria-baja-adquirida-13119488>
12. Denis B, Lafaurie M, Donay J-L, Fontaine J-P, Oksenhendler E, Raffoux E, et al. Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: a five-year study. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul 17 [cited 2015 Sep 10]; 39:1-6.
13. Hsieh C-J, Shen Y-H, Hwang K-P. Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Sep 10]; 43(3): 240-248.
14. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Aug 26]; 10(1): 43-50.
15. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Aug 3]; 40(6): 554-556.
16. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plé siat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Sep 11]; 43(2): 62-66. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X13000103>
17. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Sep 3]; 15(1): 313.
18. Leal A, Álvarez C. Boletín Informativo GREBO. 2014.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373-383.

Sánchez Rodríguez, R*
Flores Santos, A**
De Lira Torres, MA**
Fragoso Morales, LE*

***Acinetobacter* spp: un patógeno amenazante en Unidades de Terapia Intensiva**

Acinetobacter spp: a threatening pathogen in Intensive Care Units

Fecha de aceptación: diciembre 2015

Resumen

ANTECEDENTES. En las últimas décadas, *Acinetobacter* spp ha evolucionado de ser un patógeno oportunista ocasional, a ser un patógeno nosocomial común y persistente. *Acinetobacter* spp es un patógeno aislado con frecuencia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), debido en gran parte al incremento de resistencia a los antibióticos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio analítico retrospectivo de infecciones nosocomiales por *Acinetobacter* spp en la UTI en un hospital de tercer nivel, durante los meses de mayo a octubre del 2014. Los datos recolectados se obtuvieron a partir de reportes microbiológicos. El análisis de datos se realizó por medio de los programas Microsoft® Excel y Epi Info™ 7, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS. Se incluyeron 27 aislamientos de *Acinetobacter* spp provenientes de distintos sitios de infección de 19 pacientes en la UTI. Del total de aislamientos, se observó que el 72 % eran resistentes a meropenem. Prevalció el número de infecciones por *Acinetobacter* spp en pacientes del sexo masculino y en vías respiratorias bajas.

CONCLUSIÓN. Es importante identificar los reservorios asociados con brotes de infecciones por este patógeno, con el fin de controlar y disminuir el número de infecciones causadas por *Acinetobacter* spp en las UTI.

Palabras clave: *Acinetobacter* spp, Resistencia antimicrobiana, Carbapenem, Unidad de Terapia Intensiva.

Abstract

BACKGROUND. In last decades, *Acinetobacter* spp has evolved from being an occasional opportunistic pathogen to a nosocomial pathogen, common and persistent. *Acinetobacter* spp is frequently isolated in the Intensive Care Unit (ICU), with an important increase in antibiotic resistance.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective analytical study in patients with *Acinetobacter* spp nosocomial infection attended in the ICU in a tertiary level hospital was conducted. The study period was May to October 2014. Data were obtained for microbiological reports. Data analysis was performed using the Microsoft® Excel and Epi Info 7 software, Fisher's exact test was used.

RESULTS. Twenty seven isolates of *Acinetobacter* spp were included, from different sites of infection from 19 patients, 72 % isolates were resistant to meropenem. *Acinetobacter* sp infections were most common in males and in those with lower airways infectious diseases.

CONCLUSION. In order to control and reduce the number of infections caused by *Acinetobacter* spp in the ICU, it is necessary to identify the reservoirs to limit the spread of nosocomial infections.

Keywords. *Acinetobacter* spp, Antimicrobial Resistance, Carbapenem, Intensive Care Unit.

*Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas.

**Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" San Luis Potosí.
Correspondencia: MSP Lilia Esperanza Fragoso Morales

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Dr. Manuel Nava Núm. 5 C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P.
Dirección electrónica: lfragoso@uaslp.mx
Tel. directo: 444 8262429

Introducción

Acinetobacter spp, es un bacilo pleomórfico, gramnegativo, el cual ha emergido como un importante patógeno nosocomial.¹ En la década de 1970, el género *Acinetobacter* comenzó a ser identificado como patógeno intrahospitalario, pero no representaba un problema, ya que era sensible a gran variedad de antibióticos.² Sin embargo, durante las dos últimas décadas, *Acinetobacter* spp ha generado alarma entre los profesionales de la salud,^{2,3} ya que ha evolucionado de ser un patógeno oportunista ocasional, a ser un patógeno nosocomial común y persistente, debido en gran parte al incremento de la resistencia a los antibióticos.^{2,4}

En un estudio realizado en América Latina, entre 1997 y 1999, el 5.3 % de todos los aislamientos de bacteriemias nosocomiales, pertenecían a *Acinetobacter baumannii*.⁵ En esta región, *Acinetobacter* spp causa infecciones nosocomiales con una frecuencia estimada de 2 a 10 veces mayor que en Canadá o Estados Unidos.⁶

Acinetobacter baumannii es un patógeno oportunista causante de infecciones nosocomiales, principalmente en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI).^{1,2,4} Las infecciones frecuentemente asociadas a *Acinetobacter* spp incluyen: neumonía asociada al ventilador, infecciones de tejidos blandos, infecciones en heridas, infecciones en vías urinarias, meningitis secundaria, entre otras.^{1,3}

Los carbapenémicos han sido considerados como el tratamiento de primera elección en el tratamiento de infecciones graves producidas por *A. baumannii*. Sin embargo, la resistencia a estos antibióticos está aumentando significativamente a nivel mundial y se considera como un signo de alarma para la aparición de multiresistencia.^{7,8}

Material y métodos

Se realizó un estudio analítico retrospectivo de acuerdo con la incidencia de casos de infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacter* spp, durante los meses de mayo a octubre del 2014, en la UTI del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", considerado de tercer nivel de atención en la capital de San Luis Potosí.

Se incluyeron los datos de los pacientes que presentaron infección por este microorganismo, en uno o varios sitios anatómicos durante el periodo de estudio. Los pacientes fueron seleccionados a partir de la información obtenida en el laboratorio. Se excluyeron a los pacientes que no se encontraban hospitalizados en la UTI. El análisis descriptivo de los datos se realizó por medio del programa Microsoft® Excel, y el analítico por Epi Info 7, utilizando la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Se registraron 19 pacientes que desarrollaron infección por *Acinetobacter* spp en la Unidad de Terapia Intensiva, del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", durante los meses de mayo a octubre del 2014.

En el periodo de estudio, de los 19 pacientes, se obtuvieron 27 aislamientos de *Acinetobacter* spp. El mayor número de aislamientos se tuvo en el mes de mayo, 7 (25.93 %), mientras que en julio fue el menor 2 (7.41 %). Cuadro 1.

Cuadro 1
Distribución de aislamientos de *Acinetobacter* spp durante los meses de estudio en la UTI del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Meses	n	%
Mayo	7	25.93
Junio	4	14.81
Julio	2	7.41
Agosto	6	22.22
Septiembre	5	18.52
Octubre	3	11.11
TOTAL	27	100

Cuadro 2
Características demográficas de los pacientes atendidos en la UTI del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", en el periodo comprendido de mayo a octubre del 2014 que presentaron infección por *Acinetobacter* spp

Grupos de edad (años)	n	F	M	% Total
25 a 29	2	1	1	10.53
30 a 34	2	0	2	10.53
35 a 39	0	0	0	0
40 a 44	0	0	0	0
45 a 49	1	0	1	5.26
50 a 54	1	0	1	5.26
55 a 59	1	0	1	5.26
60 a 64	3	0	3	15.79
65 a 69	0	0	0	0
70 y más	1	1	0	5.26
SD	8	3	5	42.11
TOTAL	19	5	14	100
TOTAL %	100	26.32	73.68	100

F=Femenino, M=Masculino, SD= Sin dato

El promedio de edad de los pacientes fue de 48 años (DE16), y tres de ellos (15.79 %) estaban dentro del intervalo comprendido entre 60 a 64 años, además 14 (73.68 %) fueron hombres. Cuadro 2.

Dentro de la UTI se observó que, de los 19 pacientes internados en las distintas camas durante el periodo de estudio, en las camas 4 y 10 se encontró el mayor número de pacientes que desarrollaron infección por *Acinetobacter* spp, 9 (47.36 %). Cuadro 3.

Cuadro 3

Distribución de los pacientes que desarrollaron infección por *Acinetobacter* spp de acuerdo a las camas dentro de la UTI del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", en el periodo comprendido de mayo a octubre del 2014

Número de cama	n	%
1	4	14.81
2	4	14.81
3	2	7.41
4	3	11.12
5	1	3.7
6	1	3.7
7	1	3.7
8	5	18.53
10	4	14.81
SD	2	7.41
TOTAL	27	100

SD=Sin Dato

Los sitios de infección donde se aislaron las cepas de *Acinetobacter* spp fueron diversos. La mayor frecuencia corresponde a aislamientos de vías respiratorias bajas, 62.96 % (17 casos). Cuadro 4.

Cuadro 4

Fuente de origen de las cepas de *Acinetobacter* spp aisladas en la UTI del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", en el periodo comprendido de mayo a octubre del 2014

Sitio de infección	n	%
Catéter	4	14.82
Piel y tejidos blandos	2	7.41
Secreciones	3	11.11
Vías respiratorias bajas	17	62.96
Vías urinarias	1	3.7
TOTAL	27	100

En los 27 aislamientos de *Acinetobacter* spp, los estudios de sensibilidad permitieron clasificarlos por el patrón fenotípico observado ante los diversos antibióticos ensayados. La mayor resistencia que presentaron los aislamientos fue a sulfametoxazol/trimetoprim, ciprofloxacino y aztreonam (70.37 %). Cuadro 5.

Cuadro 5

Resistencia de las cepas de *Acinetobacter* spp aisladas en la UTI del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", de acuerdo con el sitio de infección, en el periodo comprendido de mayo a octubre del 2014

Sitio de infección	SAM	SXT	FEP	CIP	MEM	ATM	CRO
Vías respiratorias bajas n=17	0	11	11	11	10	0	11
Piel y tejidos blandos n=2	1	2	2	2	2	2	1
Catéter n=4	0	3	1	3	3	3	3
Vías urinarias n=1	0	1	1	1	1	1	1
Secreciones n=3	0	2	2	2	2	2	2
TOTAL n (%)	1 (3.7 %)	19 (70.37 %)	17 (62.96 %)	19 (70.37 %)	18 (66.67 %)	19 (70.37 %)	18 (66.67 %)

SAM= ampicilina/sublactam, SXT= sulfametoxazol/trimetoprim, FEP=cefepime, CIP=ciprofloxacino, MEM= meropenem, ATM=aztreonam, CRO=ceftriaxone

Cuadro 6

Sensibilidad de las cepas aisladas de *Acinetobacter* spp a MEM, en la UTI del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", en el periodo comprendido de mayo a octubre del 2014

Cepa aislada	Resistente a MEM	%	Sensible a MEM	%
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex (n=23)	18	72	5	20
<i>Acinetobacter haemolyticus</i> (n=1)	0	0	1	4

MEM=meropenem

Se clasificaron los aislamientos de *Acinetobacter* spp por especie. Se considera que la resistencia a carbapenémicos (meropenem, MEM) es un signo esencial para definir un aislamiento de *Acinetobacter* spp como multirresistente. El 72 % (18) de las cepas de *A. baumannii* complex son resistentes a MEM, por lo que la proporción de cepas de *Acinetobacter baumannii* complex tiene 28.8 veces más ($p < 0.05$) probabilidad de ser multirresistentes que las cepas de *Acinetobacter haemolyticus*. Cuadro 6.

Discusión

Según Lemos (2011), la edad promedio de los pacientes que desarrollaron infección por *Acinetobacter* spp dentro de una UCI en Colombia fue de 50 años, lo que concuerda con la edad promedio de nuestros pacientes que fue de 48 años. Un dato importante coincidente con otros estudios, Álvarez-Lerma (2005),⁴ Rodríguez-Baño (2003)⁷ y Lemos (2011),⁵ es el predominio del sexo masculino en los pacientes que desarrollaron infección por *Acinetobacter* spp.

Aunque en el estudio realizado por Rodríguez-Baño (2003)⁷ se encontró una mayor incidencia de infecciones por *Acinetobacter* spp en los meses de verano, debido presuntamente a la existencia de condiciones ambientales favorables, como son mayor temperatura y humedad, en el presente estudio, el mes del año no fue un factor determinante para una mayor incidencia de aislamientos de *Acinetobacter*. Esta apreciación coincide con un estudio realizado por Martínez-Pellús (2002),⁹ donde al igual que en nuestro estudio, no se produjo mayor incidencia en relación

con la época del año, sino que la menor incidencia en el mes de junio se atribuye aparentemente al menor número de ingresos.

De acuerdo con Pinzón (2006),⁶ los carbapenémicos son utilizados cuando existen aislamientos de *Acinetobacter* spp resistentes. Cada año la frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter* spp resistente a estos antibióticos es mayor. Según datos propios de nuestro estudio, el 72 % de los aislamientos fueron resistentes a carbapenémicos, representados por meropenem. El porcentaje de resistencia a carbapenémicos reportado por diversos estudios es variable. Pinzón (2006),⁶ reporta un elevado porcentaje de resistencia a los carbapenémicos, imipenem y meropenem (64.2 %), que es coincidente con nuestros datos, mientras que en otro estudio, Morfín-Otero (2013),¹⁰ la resistencia a meropenem varía de acuerdo con la clona aislada L o D, que es de 47 % y 100 % respectivamente.

En un estudio de incidencia de colonización e infección por *Acinetobacter* spp en una UTI, Martínez-Pellús (2002),⁹ el 19 % de las infecciones donde se aisló *Acinetobacter* spp fueron polimicrobianas. Nuestros datos no coinciden con este reporte, ya que en este estudio fue mayor (47.36 %).

En el presente estudio, el porcentaje reportado de resistencia a FEP, ATM y CIP fue de 62.96 %, 70.37 % y 70.37 %, lo cual es coincidente con los estudios realizados por Álvarez-Lerma (2005),⁴ quien reporta que las cepas de *Acinetobacter* spp aisladas, presentan una resistencia de 81.8 % a FEP, 97.4 % a ATM y 89.7 % a CIP, mientras que Pinzón (2006),⁶ reporta una resistencia de *Acinetobacter* spp de 78.5 % a FEP y 78.5 % a CIP.

Referencias

1. Cunha BA. MedScape. [En línea].; 2013 [citado 2014 septiembre 27. Consultado en: <http://emedicine.medscape.com/article/236891-overview>
2. Townner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *Journal of Hospital Infection*; 2009; 73:355-363.
3. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator R. *Acinetobacter baumannii* an emerging opportunistic pathogen. *Virulence* 2012; 3: 243-250.
4. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Cerdá E, Castillo Fg et al. Infecciones por *Acinetobacter* spp. en pacientes críticos en UCI; *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*; 2005; 23: 533-539.
5. Lemos EV, De la Hoz-Restrepo F, Alvis N, Quevedo E, Cañón O, León Y. Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Rev Panam Salud Pública*; 2011; 30: 287-294.
6. Orquídea-Pinzón J, Ramón-Mantilla J, Valenzuela E, Fernández F, Álvarez C, Osorio E. Caracterización molecular de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* provenientes de la unidad de quemados de un hospital de tercer nivel de Bogotá. *Infectio*; 2006; 10: 71-78.
7. Rodríguez-Baño J, Pascual A, Gálvez J, Muniaín M A, Ríos M J, Martínez-Martínez L y col. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 2003; 21:242-7.
8. Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Yagüe G, Gómez Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter*; 2010; 23:12-19.
9. Martínez-Pellús A, Ruiz-Gómez J, Jaime-Sánchez F, Simarro-Córdoba E. y Fernández Lozano J A. Incidencia de colonización e infección por *Acinetobacter baumannii* en una UCI con situación de endemia. Análisis de factores de riesgo mediante un estudio de vigilancia *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 2002; 20: 194-199.
10. Morfín-Otero R, Alcántar-Curiel M D, Rocha M J, Alpuche-Aranda C M, Santos-Preciado J I, Gayosso-Vázquez C., et al. *Acinetobacter baumannii* Infections in a Tertiary Care Hospital in Mexico over the Past 13 Years. *Chemotherapy*; 2013; 59: 57-65.

Zuluaga Gómez, Mateo*
Jaramillo, Laura Isabel*

La "epidemia" del virus del Ébola en el año 2014: una revisión de la literatura

The "epidemic" of Ebola virus in 2014: a review of literature

Fecha de aceptación: noviembre 2015

Resumen

El virus del Ébola se convirtió a lo largo del 2014 en una epidemia que generó preocupación a nivel mundial. Con más de 5 000 casos reportados y una letalidad que alcanzó el 50 % en la región occidental de África, este virus activó las alarmas de gran cantidad de países e infundió miedo en la población. Los síntomas generalizados que presenta el Ébola, además de su rápida y fácil diseminación, alertaron a la población y llevaron a un incremento en la vigilancia en aeropuertos y centros de salud para detectar tempranamente los posibles casos. A pesar de los esfuerzos de los diferentes gobiernos y el cuerpo de salud, se hizo difícil contener el virus en un solo lugar, América y Europa fueron receptores de algunos casos. Esto, sumado a la inexistencia de un tratamiento curativo, fueron factores disparadores del pánico en la población, pero a su vez, incentivaron la búsqueda de nuevos tratamientos y la concentración de los esfuerzos en el desarrollo de una vacuna.

Palabras clave: *Ebolavirus, enfermedad por el virus de Ébola, epidemia*

Abstract

The Ebola virus became, throughout 2014, a worldwide epidemic concern. With over 5 000 reported cases and a fatality rate that reached 50% in the West African region, this virus triggered alarms of many countries and instilled fear in the population. The common generalized symptoms of Ebola, and a quick and easy dissemination, alerted the population and led to increased surveillance at airports and health centers for early detection of possible cases. Despite the efforts of the government and health body, it became difficult to contain the virus in one place, America and Europe were recipients of some cases. This, combined with the absence of a curative treatment, were factors that triggered panic in the population, but also encouraged the search for new treatments and the focusing of efforts on developing a vaccine.

Keywords: *Ebolavirus, Hemorrhagic fever, Epidemics*

Introducción

La infección por el virus del Ébola no se puede describir como una epidemia de aparición reciente, pues con anterioridad, en distintas regiones del continente africano, se habían presentado casos similares. Quizás éstos no se habían expandido a otros continentes o no estaban próximos a activar las alarmas mundiales, por lo cual no habían llamado la atención de la prensa y las autoridades mundiales. Hacia el 8 de agosto de 2014, la Organización Mundial de la Salud declaró epidemia la infección por el virus del Ébola en la región occidental de África, considerada como una emergencia de salud pública mundial, debido a las complicaciones y letali-

dad que produciría al diseminarse. Los países que más casos habían reportado fueron Guinea, Liberia, Sierra Leona, con 5 335 casos, con una letalidad cercana al 50 %.^{1,2}

Epidemiología

Para hablar de la historia del Ébola, se debe mencionar otro virus que presenta grandes similitudes por pertenecer a la misma familia (Filovirus), llamado el virus Marburg.³ En agosto de 1967, desde Uganda se trasladaron unos monos

*Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín (Sede Robledo), Colombia.

Correspondencia: Laura Isabel Jaramillo Jaramillo
Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela

de Ciencias de la Salud, Sede Central Medellín (Sede Robledo), Calle 78b No. 72a-109.

Telefono: +57(4) 4936300. Ext: 854.

Dirección electrónica: laurajaramilloj94@gmail.com

de la especie *Cercopithecus aethiops* para ser estudiados en Alemania y Yugoslavia, a los días, una enfermedad comenzó a presentarse en el personal de laboratorio que tenía contacto con estos monos, con manifestaciones como fiebre, cefalea, mialgias, seguido de un exantema generalizado y alteraciones de laboratorio en el extendido de sangre periférica y a nivel hepático. En total, treinta personas fueron afectadas en dos meses, con una letalidad del 23 %.⁴ En al menos cinco de estos casos, la enfermedad fue adquirida por contacto con personas que se habían infectado a través de sangre o tejido de monos contaminados. Lo anterior hizo que se iniciara una investigación de la etiología de la infección que se estaba presentando y que nunca antes se había descrito. Se enviaron entonces muestras a un laboratorio especializado en Porton, Inglaterra (*Microbiological Research Establishment*), encabezado por el C. B. Gordon Smith, quien finalmente realizó el aislamiento del virus. En noviembre de 1967 se publicó un informe preliminar en la revista *The Lancet*, en el cual se hablaba de *Rickettsia* o *Chlamydia* como posible agente etiológico, pero sin poder afirmar con seguridad aún cuál era el causante de los síntomas y muertes en dichos laboratorios.⁴ Fue hasta 1970 cuando se realizó una identificación virológica, ubicando al virus nuevo en la familiar *Filoviridae*, y se bautizó con el nombre de *Marburg*, debido a que en esa ciudad se encontraba el laboratorio con más casos reportados entre su personal, aunque el lugar de origen identificado en realidad es Uganda.^{3,4}

Los casos siguieron presentándose hasta ocho años después cuando reaparecieron brotes similares en la región africana. En 1976, hubo dos brotes en dos regiones del continente africano. El primero afectó a un total de 318 personas en Bumba (al norte de Zaire), con una letalidad del 90 %. El segundo brote se presentó en el sur de Sudán (250 casos, letalidad del 60 %). La mayoría de estos casos se debió a transmisión intrahospitalaria a través de material contaminado.⁵⁻⁸ Las muestras de las personas infectadas se enviaron a EEUU, Bélgica, y al laboratorio Porton en Inglaterra, donde se encontró que el virus era morfológicamente igual al Marburg, pero se encontraban diferencias en los estudios serológicos, concluyendo que se trataba de un nuevo virus. Esta vez se decidió no utilizar nombres de ciudades o países y se le dio la designación de un río de la región de Zaire, al norte de Yambuku donde se encontraba el primer aislamiento del virus, recibiendo el nombre de Ébola.^{3,8}

Todavía hoy, se trata de encontrar el hospedero definitivo del virus del Ébola, asociándolo a distintos animales del continente africano (antílopes, monos, murciélagos, entre otros). El que ha tenido mayor asociación ha sido el murciélago, ya que la mayoría de los brotes se iniciaron en trabajadores de fábricas de algodón, donde los techos estaban infestados por estos mamíferos; asimismo, existen reportes de personas enfermas con antecedentes de haber entrado a cavernas.^{9,10}

A medida que pasaron los años se identificaron subtipos del mismo virus del Ébola, en el año 1976 en Sudán se presentó una epidemia con una letalidad del 53 % en Nzara y Maridi, en personal médico principalmente, descubriéndose el subtipo Sudán.^{11,12} En 1989, se llevaron unos monos de Filipinas a laboratorios de Virginia y Pensilvania, en donde se identificó el subtipo Reston. De éste, ahora sólo se han identificado anticuerpos en el personal infectado, sin el desarrollo

de los síntomas característicos de la enfermedad. Hacia 1994, en Costa de Marfil, una científica enfermó tras realizar una autopsia a un chimpancé del bosque Taï, identificándose que se trataba de otro subtipo del virus (Taï Forest).¹² Los casos de los subtipos de virus siguieron presentándose, en diciembre de 2007 se encontró en Uganda un nuevo subtipo llamado Bundibugyo, se registraron 149 casos con una letalidad del 25 %. La epidemia desde el año 2012 al 2014 se asocia principalmente a otro de los subtipos del Ébola, conocido como virus Zaire,¹³ con una letalidad del 74 % en diversos países, entre otros, la República Democrática del Congo, Liberia, Guinea, Sierra Leona, e incluso algunos fuera del continente africano como España y EEUU.^{8,14}

Virulencia, patogénesis y subtipos del virus del Ébola

El virus del Ébola, junto al virus Marburg pertenecen a la familia *Filoviridae*, ambos presentan una apariencia similar por microscopia electrónica. Es un virus de tipo ARN, lineal, negativo, con un genoma de 19 kilobases aproximadamente.^{9,10,15,16}

El genoma viral codifica para una nucleoproteína (NP), glicoproteína (GP), ARN dependiente de la ARN polimerasa (L) y cuatro proteínas estructurales VP24, VP30, VP35, VP40. También tiene la capacidad de expresar una GP (GPs) en forma soluble a través de la edición del ARN viral.^{17,18} La función de la GP es la evasión de los anticuerpos neutralizantes del hospedero. Al entrar al huésped, tiene la capacidad de evadir los mecanismos antivirales, como el interferón alfa y beta a través de la proteína VP24. Asimismo, se describe que la proteína VP35 tiene la capacidad de inhibir la fosforilación de los precursores del interferón y puede inhibir la activación de correceptores celulares mediados por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en las células dendríticas. El virus puede evadir tanto de la inmunidad celular como la humoral, lo que favorece su replicación incontrolable por el hospedero y su rápida diseminación.^{18,19}

Hasta este momento, se han descrito en total cinco especies del virus: Zaire, Sudán, Taï Forest, Bundibugyo y Reston, de los cuales, el virus Reston no se ha encontrado patogénico para los humanos y sólo se han encontrado anticuerpos en el personal que ha tenido contacto con el mismo. El causante de la epidemia del año 2014 en África occidental corresponde al virus Zaire, el cual se ha extendido desde el centro del continente africano en los últimos años.^{10,20}

Mecanismos patogénicos

La patogénesis de la enfermedad se explica por un estado de inmunosupresión que se genera en el portador de la infección, un aumento en la permeabilidad vascular y una alteración en los mecanismos de coagulación. La afección de todos estos procesos se traduce en una progresiva necrosis focal del hígado, de órganos linfoides, riñón, testículos y ovarios. Se describe que la célula diana del proceso patogénico es la célula endotelial, así mismo, los macrófagos, monocitos, hepatocitos y células adrenales; con todas las

consecuencias correspondientes.²⁰ El deterioro progresivo de los pacientes se explica también por las abundantes complicaciones hematológicas, debido a diferentes causas (daño hepático, coagulopatía de consumo, injuria de los megacariocitos).^{1,21} La inmunosupresión se debe a una alteración de la inmunidad innata, bloqueando las respuestas del hospedero en distintas vías inmunológicas, todo lo cual permite al virus adquirir mayor tasa de replicación, siendo aún más letal. En resumen, se trata de un síndrome viral inespecífico, que si avanza puede convertirse en un shock séptico y finalmente en una coagulación intravascular diseminada.^{18,19}

Manifestaciones clínicas

La infección por el virus del Ébola tiene un período de incubación de 2 a 21 días (en promedio de 4-10 días), el paciente presenta de forma aguda un síndrome febril acompañado de otros síntomas generales como cefalea, mialgias, disfagia, odinofagia, vomito, dolor abdominal, diarrea; todo lo anterior suele ocurrir en los primeros dos días.^{16,20} Uno de los hallazgos que enciende las alarmas por la progresión de la enfermedad es la inyección conjuntival y el rash cutáneo.^{16,22}

Entre el tercer y séptimo día suele aparecer linfadenopatías en las cadenas occipitales, cervicales y axilares, y desde este momento, es frecuente la deshidratación del paciente. Después de la primera semana, muchos pacientes alcanzan el estado crítico, debutando con una hemorragia fulminante a través de mucosas, y pueden presentar sangrado en los sitios de punción.^{20,23,24} En los días siguientes aparece la falla multiorgánica, debido principalmente a la necrosis cortical hepática y a la insuficiencia suprarrenal.^{25,26}

Entre los hallazgos de laboratorio se incluye linfopenia, seguida de neutrofilia, trombocitopenia marcada con alteración de la agregación plaquetaria. Las enzimas hepáticas suelen estar elevadas, acompañadas por elevación moderada de la fosfatasa alcalina, y en algunos pacientes, de los niveles de bilirrubina.^{8,10,27,28}

Diagnóstico del virus

Lograr un diagnóstico de la enfermedad es un proceso complejo que requiere de una completa anamnesis y un adecuado examen físico.²⁹ El interrogatorio será dirigido según la procedencia del paciente. Para países endémicos, los viajes a la jungla, comer o cazar murciélagos u otros animales, el contacto con cuevas, personas enfermas o cadáveres, son aspectos que no deben omitirse. En áreas no endémicas cobra gran importancia conocer si el paciente tiene antecedentes de viajes a países con alta prevalencia de la enfermedad.²⁹ El examen físico debe estar orientado a la búsqueda de fiebre, mialgias, escalofríos, malestar y las diferentes manifestaciones clínicas antes mencionadas.³⁰ La anamnesis y el examen físico permiten establecer un posible diagnóstico basado en la concordancia clínica y epidemiológica.³¹

Durante el acercamiento diagnóstico es importante considerar la definición del caso:³¹

- **Caso de alerta:** aquél que presenta la súbita aparición de fiebre, sangrado repentino, hematuria o diarrea con sangre
- **Caso sospechoso:** persona con fiebre > 38.5 °C, cefalea intensa, mialgias, emesis, diarrea, dolor abdominal o hemorragia no explicada y factores de riesgo epidemiológicos 21 días antes del inicio del cuadro clínico
- **Caso probable:** paciente con síntomas compatibles con la clínica de la enfermedad o una persona fallecida con contacto epidemiológico con un caso confirmado
- **Contacto:** contacto sin protección con un caso sospechoso o probable, pero sin síntomas sugestivos
- **Caso confirmado:** antígeno o anticuerpo IgG del virus Ébola positivo por laboratorio
- **No es un caso:** ausencia de anticuerpos o antígenos para Ébola.

La confirmación de los casos es realizada mediante la identificación en sangre del genoma viral mediante el uso de RT-PCR o ELISA (IgG o IgM) principalmente, sin embargo, también pueden ser empleados otros métodos moleculares.³⁰ El diagnóstico de laboratorio puede ser llevado a cabo de dos formas diferentes: mediante la medición de la respuesta inmune específica del huésped y a través de la detección de partículas virales.³¹

La detección viral directa también puede darse empleando métodos de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica, igualmente, grandes cantidades del virus pueden hallarse en tejido dérmico, las biopsias de piel son empleadas para la confirmación post mortem de la infección.²⁹

La detección de anticuerpos empleando ELISA, puede ser dirigida para IgG o IgM; los anticuerpos IgM aparecen 2 días después del inicio de los signos y desaparecen en un período de 30 a 168 días después de la infección, mientras que los IgG se desarrollan entre 6 y 18 días después del inicio de la enfermedad y persisten durante mucho tiempo.³¹

Tratamiento actual y futuro

En la actualidad, las medidas de soporte son la base del tratamiento, mediante líquidos endovenosos o rehidratación oral, lo que permite mantener y ayudar a los pacientes en su recuperación, sin embargo, ocasionalmente progresan a una falla multiorgánica, shock y muerte.³²

Muchos estudios se han llevado a cabo para desarrollar diferentes medicamentos, como la terapia con anticuerpos, péptidos inhibidores de la entrada viral, antivirales basados en oligonucleótidos, proteína C recombinante humana activada, ARN de interferencia, entre muchas otras alternativas terapéuticas que se han venido elaborando a lo largo del tiempo. Esta sección se orienta a una recopilación de lo existente en la literatura acerca del ZMapp.^{30,34}

ZMapp, es una nueva pequeña biotecnología que está desarrollándose por la Biofarmacéutica Mapp. Se trata de una inmunoterapia pasiva producida en plantas de *Nicotinia*, genéticamente modificada, que combina 3 anticuerpos monoclonales humanizados (c13C6, c2Ga y c4G7),

expresados en plantas de tabaco que se unen al virus del Ébola.^{32,34,35} El panorama esperanzador que ofrece el ZMapp se basa en diferentes estudios realizados. Un ensayo conducido por Qiu y otros en macacos con Ébola, demostró un 100 % de eficacia en la prevención de la enfermedad letal, tras la administración de 5 días del medicamento.³² Otro estudio desarrollado empleó ZMapp 1, 2 y 3, en el cual sobrevivieron 4/6, 3/6 y 1/6 macacos respectivamente;³⁴ tras estos resultados, ZMapp 1 y 2 fueron probados nuevamente 3 días después de la infección en dos grupos de macacos, A y B, con una tasa de supervivencia del 100 % en el grupo A, por lo cual el ZMapp 1 se empleó de nuevo en macacos Rhesus que sobrevivieron en su totalidad tras el ensayo.³⁴ Aunque no ha sido probado en humanos, dosis medidas fueron empleadas en 2 doctores americanos y 2 trabajadores de salud liberianos, quienes sobrevivieron; sin embargo, un sacerdote y un médico liberianos fallecieron a pesar de la administración de ZMapp. Esta inmunoterapia presenta una posible solución a futuro para el virus, sin embargo, aún requiere una ardua evaluación de su eficacia y seguridad.³⁴

Vacunación

En la actualidad hay algunos compuestos candidatos para la vacunación contra el Ébola.³⁶

- rVSV (Virus de estomatitis recombinante rescicular) + EBOV-Z-GP
- rRABV (Virus recombinante de la rabia) + EBOV-Z-GP
- rAd5 (Serotipo 5 de adenovirus recombinante) + EBOV-Z-GP
- VLP (Partículas similares a virus) + EBOV-Z-GP
- rHPIV3 (Virus recombinante humano tipo 3) + EBOV-Z-GP
- rCMV (Citomegalovirus recombinante) + EBOV-Z-NP
- rEBOV (Ébola virus recombinante) + agonista TLR (receptores tipo toll)

A pesar de los numerosos modelos candidatos, aún no se cuenta con evidencia concisa que permita el paso a ensayos clínicos en humanos. Durante un experimento en modelos animales, una investigadora tuvo un contacto con una jeringa que contenía un concentrado de virus del Ébola tipo Zaire, se decidió recurrir a la administración de rVSV + EBOV-Z-GP y ella sobrevivió sin síntomas detectables de la enfermedad, lo que ofrece un panorama prometedor para el empleo de la vacuna post exposición. Igualmente, reportes recientes del Centro de Búsqueda de Vacunas del Instituto Nacional de Salud y el Instituto de Búsqueda para Medicina Tropical en la Universidad de Cambridge, anunciaron que la vacuna tipo ADN contra el virus, en modelos de ratones y chimpancés, había dado resultados positivos.^{32,37}

A finales del 2014 se iniciaron dos ensayos clínicos enfocados a la prueba de cepas recombinantes del virus que se consideraron posibles candidatas al desarrollo de una vacuna; dichas cepas emplearon los virus de la estomatitis

vesicular y el tipo 3 del adenovirus, ya que ambos expresan la GP del Ébola.³⁵

Prevención del Ébola

La fácil adquisición del virus obliga a que toda persona que pueda verse expuesta adopte numerosas medidas de seguridad para buscar garantizar su bienestar. Una de las principales medidas es el equipo de protección personal, que incluye guantes, máscara, traje, etc.; igualmente, la cuarentena es necesaria para todo caso confirmado.³⁸

Si una persona resulta expuesta a sangre o fluidos sin el equipo de protección, se debe realizar una limpieza exhaustiva en el lugar, adicionalmente se debe realizar un monitoreo de la temperatura corporal durante 21 días y, de ser necesario, el aislamiento.³⁹

A pesar de que actualmente no existen medidas concretas de prevención, más allá de los métodos de barrera y aislamiento, las vacunas son la clave del futuro en este campo, principalmente en la población vulnerable.³¹

Adicionalmente como medida para controlar la diseminación del Ébola, la OMS se propuso dar aislamiento al 100 % de los infectados para enero del año 2015 mediante la implementación de centros de cuidado comunitario y tratamiento del Ébola.

Situación global y diseminación

Según la OMS más de 9 216 casos y 4 555 muertes, fueron la estadística que caracterizó al año 2014 hasta antes del mes de septiembre. El virus Zaire en África occidental, para finales del mismo año, se había extendido a más de siete países, entre ellos Guinea, Sierra Leona, Nigeria, España, Estados Unidos, entre otros.⁴⁰ Actualmente el mundo se enfrenta a la amenaza de una diseminación masiva, debido a la facilidad con la que el Ébola puede cruzar las diferentes fronteras internacionales; asimismo, el miedo es un factor debilitante para las defensas contra el virus, haciéndola una epidemia aún más difícil de contener.⁴⁰

La persistencia y transmisibilidad del virus, principalmente en Guinea, Liberia y Sierra Leona, es en gran medida atribuible a la situación de pobreza que caracteriza a estas tres naciones, y adicional a esto, las guerras civiles, la inconsistencia del sistema y al deficiente sistema de salud pública, que genera falta de medidas adecuadas para el cuidado y la prevención de los infectados, hace que la población sea vulnerable al virus.⁴¹

En conclusión, el virus del Ébola tomó fuerza y se salió de control debido a que el mundo tardó mucho tiempo en reaccionar, por falta de preparación y de recursos. La facilidad con que se disemina la enfermedad y la vulnerabilidad de la población mundial, especialmente los habitantes del foco de infección, hacen del Ébola una amenaza latente, que no respeta fronteras y es muy peligrosa para la humanidad.⁴²

Referencias

- Goeijenbier M, Van Kampen JJ a, Reusken CBEM, Koopmans MPG, Van Gorp ECM. Ebola virus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis. *Neth J Med*. 2014 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; 2(9): 442-448.
- Briand S, Bertherat e, Cox P, et al. The International Ebola Emergency. *N Engl J Med*. 2014 [Fecha de acceso 25 de febrero de 2015]; 371: 1180-1183.
- Ledderman W. Ébola : Corta y reciente historia de un joven virus Ebola : brief and recent history of a young virus. *Rev Chil Infect*. 2003 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; 113-115.
- Gordon Smith C E, Simpson D I H, Bowen ET. Fatal human disease from vervet monkeys. *Lancet*. 1967 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; 119.
- Report of a WHO/International Study Team. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. *Bull World Heal Organ*. 1978 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; 56: 247-270.
- Bull World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Heal Organ*. 1978 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; 56: 271-293.
- Bowen ET, Lloyd G, Harris WJ, Platt GS, et al. Viral haemorrhagic fever in Southern Sudan and Northern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent. *Lancet*. 1977 [Fecha de acceso 25 de febrero de 2015]; 1: 571-573.
- Menéndez JM, Simón F. Revisión Enfermedad por virus Ébola , una visión global. *Rev Esp Quimioter*. 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 27(230): 230-238.
- Groseth A, Feldmann H, Strong JE. The ecology of Ebola virus. *Trends Microbiol*. 2007 [Fecha de acceso 25 de febrero de 2015]; 15: 408-416.
- Tseng C-P, Chan Y-J. Overview of Ebola virus disease in 2014. *J Chin Med Assoc*. Elsevier Taiwan LLC and the Chinese Medical Association; 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 5-9.
- Muyembe Tamfum JJ, Mulangu S, Masumu J, Kayembe JM K, A, et al. Ebola virus outbreaks in Africa: past and present. *J Vet Res*. 2012 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 79: 451.
- Le GB, Formenty P, Wyers M, Gounon P, Walker F, Boesch C. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet*. 1995 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 345: 1271-1274.
- K.M. Johnson. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull. WHO* 56. 1978 [Fecha de acceso 25 de febrero de 2015]; 271-293.
- Parra JM, Salmerón OJ, Velasco M. The First Case of Ebola Virus Disease Acquired outside Africa. *N Engl J Med*. 2014 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; Nov 19.
- Sanchez A, Ksiazek TG, Rollin PE, et al. Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates. *J Infect Dis*. 1999 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 179: S164-S169.
- Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2012 [Fecha de acceso 8 de junio de 2015]; 377: 849-862.
- Watt A, Moukambi F, Banadyga L, Groseth A, et al. A novel life cycle modeling system for Ebola virus shows a genome length-dependent role of VP24 in virus infectivity. *J Virol*. 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 88: 10511-10524.
- Ansari A a. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection *. *J Autoimmun* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 55: 1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.09.001>
- Wong G, Kobinger GP, Qiu X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 [Fecha de acceso 8 de junio de 2015]; 10: 781-790.
- Meyers L, Frawley T, Goss S, Kang C. Ebola Virus Outbreak 2014: Clinical Review for Emergency Physicians. *Ann Emerg Med* [Internet]. American College of Emergency Physicians; 2015 [Fecha de acceso 15 de junio de 2015]; 65(1): 101-108. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064414013961>
- Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Larsen T, Kagan E, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models: evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. *Am J Pathol*. 2003 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 163: 2371-2382.
- Bwaka MA, Bonnet M-J, Calain P, Colebunders R, De Roo A, Guimard Y, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo : clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis*. 1999 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 179: S1-S7.
- Glatter R. Ebola: what US clinicians need to know. *Medscape Reference Drugs and Diseases Web sites*. [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]
- Centers for Disease Control and Prevention Web Site. Ebola hemorrhagic fever: signs and symptoms. [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]
- Zaki SR, Goldsmith CS. Pathologic features of filovirus infections in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; 235: 97-116.
- Colebunders R, Borchert M. Ebola haemorrhagic fever—a review. *J Infect*. 2000 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; 40(1): 16-20.
- Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2011 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 204(Suppl 3): S810-S816.
- Martin-Moreno JM, Ricciardi W, Bjegovic-Mikanovic V, Maguire P, et al. Ebola: an open letter to European governments. *Lancet*. 2014 [Fecha de acceso 23 de febrero de 2015]; 284: 1259.
- Rajak H, Jain DK, Singh A, Sharma AK, Dixit A. Ebola virus disease: past, present and future. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. Hainan Medical University; 2015 [Fecha de acceso 8 de junio de 2015]; 5(5): 337-343. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2221169115303658>
- Roca A, Afolabi MO, Saidu Y, Kampmann B. Ebola: A holistic approach is required to achieve effective management and control. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015 [Fecha de acceso 8 de junio de 2015]; 135(4): 856-867. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674915002638>
- Moghadam SRJ, Omidi N, Bayrami S, Moghadam SJ, SeyedAlinaghi S. Ebola viral disease: a review literature. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. Hainan Medical University; 2015 [Fecha de acceso 8 de junio de 2015];

- 5(4): 260-267. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169115303415>
32. Torre G La, Nicosia V, Cardi M. Ebola: a review on the state of the art on prevention and treatment. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. Hainan Medical University; 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 4(12): 925-927. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2221169115301039>
 33. Li H, Ying T, Yu F, Lu L, Jiang S. Development of therapeutics for treatment of Ebola virus infection. *Microbes Infect* [Internet]. 2015 [Fecha de acceso 8 de junio de 2015]; 17(2): 109-117. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457914003116>
 34. Gebre Y, Gebre T, Peters A. The Ebola virus: a review of progress and development in research. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. Hainan Medical University; 2014 [Fecha de acceso 8 de junio de 2015]; 4(12): 928-936. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2221169115301040>
 35. Oubina JR. [Ebola 2014: drama and hope]. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. Elsevier; 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 46(4): 283-287. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576409>
 36. Clercq E De. Ebola virus (EBOV) infection : Therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015 [Fecha de acceso 8 de junio de 2015]; 93(1): 1-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2014.11.008>
 37. Hong JE, Hong K-J, Choi WY, Lee W-J, Choi YH, Jeong C-H, et al. Ebola Hemorrhagic Fever and the Current State of Vaccine Development. *Osong Public Heal Res Perspect* [Internet]. Elsevier Korea LLC; 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 5(6): 378-382. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210909914001076>
 38. Rewar S, Mirdha D. Transmission of Ebola Virus Disease: An Overview. *Ann Glob Heal* [Internet]. Elsevier Inc; 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 80(6): 444-451. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214999615000107>
 39. Tseng C-P, Chan Y-J. Overview of Ebola virus disease in 2014. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. Elsevier Taiwan LLC and the Chinese Medical Association; 2015 [Fecha de acceso 15 de junio de 2015]; 78(1): 51-55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1726490114003219>
 40. Ross AGP, Olveda RM, Yuesheng L. International Journal of Infectious Diseases Are we ready for a global pandemic of Ebola virus ? *Int J Infect Dis* [Internet]. International Society for Infectious Diseases; 2014 [Fecha de acceso 30 de mayo de 2015]; 28: 217-218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.001>
 41. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Ebola disease: an international public health emergency. *Asian Pacific J Trop Dis* [Internet]. Asian Pacific Tropical Medicine Press; 2015 [Fecha de acceso 15 de junio de 2015]; 5(4): 253-262. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2222180814607799>
 42. Troncoso A. Ebola outbreak in West Africa: a neglected tropical disease. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. Hainan Medical University; 2015 [Fecha de acceso 15 de junio de 2015]; 5(4): 255-259. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2221169115303403>

Andrade Galicia, Angelina*
Aguilar García, Cesar Raúl**
Bautista, Eduardo*

Tuberculosis de mama: reporte de caso

Breast tuberculosis: case report

Fecha de aceptación: noviembre 2015

Resumen

La tuberculosis de mama es una patología poco frecuente de la que se tienen pocos datos y registros a nivel nacional; es una localización rara de la tuberculosis extrapulmonar comprendiendo únicamente entre 0.1 % al 0.5 %; en los países desarrollados abarca el 0.3 %, y en países en vías de desarrollo del 3 al 4 %. Es un reto diagnóstico ya que puede comportarse como un proceso neoplásico, de allí la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden presentar lesiones granulomatosas en la glándula mamaria. La tuberculosis de mama es una patología que se debe sospechar incluso en pacientes sin antecedentes de tuberculosis, pero con signos y síntomas concordantes, por lo que debe ser considerada por los médicos familiares y de primer contacto para poder realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: *Tuberculosis de mama, Mycobacterium tuberculosis, mastitis granulomatosa.*

Abstract

Breast tuberculosis is a rare pathology and have few data and records in national reports. Tuberculosis of the mammary gland is a rare location of extrapulmonary tuberculosis; comprising only 0.1% to 0.5% and in the developed countries covers 0.3%, and in developing countries 3 to 4%. Frequently neoplastic process is proposed in differential diagnostic, and hence the need for the differential diagnosis with other entities that may be granulomatous lesions in the mammary gland. Breast tuberculosis is a condition that must be taken into account even in patients without a history of tuberculosis. To the medical group is suitable to think in this diagnostic, and perform it with opportunity and provide a timely treatment.

Keywords: *Breast tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, granulomatous mastitis*

Introducción

La tuberculosis de la glándula mamaria (TGM) es una localización poco frecuente de tuberculosis extra pulmonar, comprendiendo únicamente el 0.1 % al 0.5 % de todos los casos de tuberculosis. Esta enfermedad se presenta con relativa rareza, y algunos autores han preconizado que la mama tiene una peculiar resistencia a la infección tuberculosa. Es poco frecuente y suele confundirse con cáncer como primera opción diagnóstica. Fue descrita en 1829 por Sir Astley Cooper, cirujano del *Guy's Hospital* de Londres, el cual la denominó *scrofulous swelling of the breast* (tumefacción escrofulosa de la mama).¹ Su incidencia es la más baja de todas las lesiones examinadas histológicamente, pero puede llegar a elevarse en zonas endémicas

de tuberculosis y en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. El origen de esta enfermedad puede ser primario o secundario a un foco infeccioso, el cual puede encontrarse en la vía hematógena, linfática, en parrilla costal/las costillas o la pleura. Se observa con mayor frecuencia en mujeres entre los 20 y los 50 años de edad especialmente en multíparas y las que se encuentran en lactancia en donde las mamas son más sensibles a infecciones y trauma, también puede encontrarse en el hombre. Los signos clínicos de la TGM son insidiosos y no específicos, así como simuladores de carcinoma mamario. Ni la clínica ni el diagnóstico por imagen son específicos y el cuadro frecuentemente se confunde con una neoplasia, un

*Unidad de Medicina Familiar Núm. 70. Ayotla. Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Oriente Estado de México.

**Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona 197 Texcoco. Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México.

Correspondencia: Servicio de Medicina Interna HGZ 197

Benito Bustamante 565, Col. Niños Héroes, Texcoco de Mora, Estado de México.

Teléfono: 55 2855 0276

Dirección electrónica: miymc2010@hotmail.com.

absceso de mama o mastopatía fibroquística lo que conduce con frecuencia a un tratamiento erróneo.^{2,4} El diagnóstico se establece con la obtención de una biopsia, fundamentado en la inflamación granulomatosa crónica y se confirma con la reacción al tratamiento antituberculoso.

Se describe un caso de tuberculosis de mama sin factores de riesgo para TB, inicia con mastalgia progresiva, así como cambios anatómicos de la mama, realizándose el diagnóstico por histopatología y con respuesta favorable al tratamiento antifímico.

Caso clínico

Femenino de 31 años, antecedente de madre fallecida por cáncer de páncreas, cuenta con vacuna BCG, dedicada al hogar, combe negado. Cuadro clínico de dos años de evolución con dolor moderado en la axila derecha el cual aumento 20 días previos al acudir a la consulta sin otra sintomatología acompañante. Exploración física: peso 43 kg, talla 1.48 cm, IMC: 19.6 kg/m². Tórax anterior, con glándulas mamarias simétricas, sin cambios de coloración, sin tumoraciones, ni adenopatías supraclaviculares o axilares, refiere dolor discreto a la palpación profunda de cuadrante superior externo de mama derecha, no galactorrea, sin cambios de coloración en la piel. No hay pruebas complementarias inmediatas y sin mayores datos clínicos se dio tratamiento con piroxicam 20 mg cada 12 h, presentó mejoría parcial. Acudió nuevamente a consulta por persistir con dolor intenso en mama derecha, ahora acompañado de diaforesis nocturna, así como tos con expectoración ocasional de un mes de evolución. En tórax anterior, las glándulas mamarias simétricas, péndulas, sin cambios de coloración, presenta adenomegalias axilares derechas, puntiformes, dos de 0.5 cm, mama derecha con tumoración indurada móvil en cuadrante superior externo de aproximadamente 1 x 2 centímetros, Foto 1, refiere dolor a la palpación profunda, resto de la exploración sin anomalías.

Exámenes de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática sin alteraciones. Es enviada por ginecólogo de su hospital general de zona con diagnóstico de mastopatía fibroquística y se dio tratamiento con AINES. Es referida a su centro médico por presencia de tumor en mama derecha, se realiza biopsia (Foto 2), con reporte histopatológico compatible con infección por *Mycobacterium tuberculosis*, se inicia tratamiento con rifampicina, pirazinamida e isoniazida por el servicio de Infectología, y es contrarreferida a la Unidad de Medicina Familiar para seguimiento por el servicio de Epidemiología. Se continúa el tratamiento, fase intensiva con 4 medicamentos: rifampicina tabletas 150 mg, isoniazida tabletas 75 mg, pirazinamida 400 mg y etambutol 300 mg, de lunes a sábado, cuatro tabletas diarias, un total de 60 dosis. Fase de sostén: rifampicina tabletas 150 mg e isoniazida tabletas 75 mg, lunes, miércoles y viernes durante 10 meses, ambas fases abarcan aproximadamente un año. Cinco meses después de haber iniciado el tratamiento antifímico presenta una nueva tumoración en la glándula mamaria izquierda y mastalgia. Por lo que se realiza intervención quirúrgica con extirpación de la tumoración reportando tumor de 2 x 2 x 1, con cambios fibroquísticos y piel con hialinización.

Foto 1
Nodulación en mama derecha



Figura 2
Toma de biopsia de la lesión



Figura 3
Extirpación de tumoración con cambios fibroquísticos en mama izquierda



Estudios de laboratorio, baciloscopias, pruebas de función hepática y uroanálisis negativos. Se da tratamiento antifímico por un año. El control ultrasonográfico de mama reporta condición mamaria fibroquística de predominio fibroso, sin evidencia sonográfica de malignidad. BI-RADS 2.

Discusión

La TGM puede ser primaria o secundaria. La tuberculosis secundaria usualmente resulta de la reactivación de lesiones tuberculosas latentes en algún otro sitio, la cual se puede propagar a la mama por extensión hematógena, linfática o directa. La TGM primaria es diagnosticada cuando la enfermedad está confinada a la mama, cuando la clínica y radiología no hallan otro foco de tuberculosis.⁵⁻⁸ Se le ha denominado "la gran simuladora" por la frecuente confusión clínica con abscesos o carcinoma de mama, por lo que es frecuente no llegar al diagnóstico hasta el estudio anatomopatológico.⁹ Inicialmente se distinguieron 5 formas de tuberculosis: nodulocaseosa, mamaria diseminada, obliterante, miliar y esclerosante. Posteriormente en función a los hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos se reclasificó^{3,10-12} a la tuberculosis mamaria en tres tipos o estadios evolutivos de la misma enfermedad: nodular, diseminada y esclerosante.

- a. **Forma nodular:** la más frecuente, se caracteriza por la presencia de un tumor indoloro que es indistinguible de un carcinoma mamario.
- b. **Forma diseminada:** múltiples nódulos tuberculosos que confluyen y se fistulizan. La mama presenta una inflamación importante que puede simular un carcinoma o mastitis.
- c. **Forma esclerosante:** es más frecuente en mujeres de mayor edad, es una fibrosis de tejido mamario, indistinguible del carcinoma.

Los factores de riesgo incluyen multiparidad, trauma, lactancia y antecedentes de mastitis supurativa. El cuadro clínico incluye dolor unilateral de masa mamaria, edema de mama, abscesos localizados con o sin participación axilar y eritema. La mama puede infectarse por diversas vías: hematógena, linfática, por continuidad, por inoculación directa o infección ductal. La vía de infección más aceptada es la diseminación linfática, hecho que se apoya en que hay afectación ganglionar en el 50 al 75 % de los casos, lo que explicaría que la localización más frecuente sea en cuadrantes superiores, sobre todo en el cuadrante supe-roexterno.^{6,13,14,15}

La mama es resistente a la infección tuberculosa por la circulación sanguínea, incluso en pacientes con la enfermedad. Ocasionalmente la infección puede ocurrir por la extensión directa de estructuras contiguas como una costilla infectada, cartílago condrocostal, esternón, articulación del hombro, la pared del tórax de una pleuresía tuberculosa o por una abrasión en la piel. La tuberculosis de las amígdalas de los lactantes ha sido sugerida como una de las rutas comunes de diseminación de la tuberculosis de mama, del niño lactante al pezón, de éste a la mama lactante a

través de los ductos lactíferos.^{5,16} La mastografía, la ultrasonografía e incluso la resonancia magnética con contraste han sido usadas para llegar al diagnóstico. Los hallazgos en la mastografía incluyen masas, calcificaciones, densidades asimétricas con márgenes espiculados y ganglios axilares ampliados. En la ultrasonografía se encuentran masas con bordes suavizados con una frontera adelgazada. El diagnóstico de inflamación granulomatosa crónica fundamentado exclusivamente por biopsia, limita de manera importante el número de etiologías posibles. El ejemplo clásico de la enfermedad granulomatosa es la tuberculosis, pero producen estas mismas lesiones la sífilis, sarcoidosis, micosis profundas, reacción a cuerpo extraño, brucelosis, esquistosomiasis, fiebre por arañazo de gato y lepra. La inflamación granulomatosa es un tipo específico de inflamación crónica caracterizada por acumulaciones nodulares de macrófagos modificados (células epiteloideas).^{17,18} La demostración de bacilos ácido alcohol resistentes en la tinción de Ziehl Neelsen, o el crecimiento del bacilo en un medio de cultivo, siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico.¹⁴ El diagnóstico definitivo de la tuberculosis mamaria es difícil. La presencia en la citología tras PAAF de células epiteloideas y células de Langerhans gigantes son características de la infección. Si existe necrosis además de células epiteloideas, hay que pensar en tuberculosis, aunque no se demuestre el bacilo tuberculoso. La biopsia y el análisis histológico pueden encontrar una lesión granulomatosa con necrosis caseosa y reacción epiteloide. A veces no se encuentran bacilos ácido alcohol resistentes, el cultivo de Lowenstein sólo es positivo en un 25-35 % y lo métodos de amplificación del genoma pueden tener falsos negativos.^{19, 20}

Conclusiones

La TGM es una enfermedad poco frecuente, difícil de diferenciar del cáncer de mama cuando hay una masa presente. Debe ser considerada en el diagnóstico diferencial en personas con masas mamarias sospechosas que provengan de áreas endémicas o de poblaciones de alto riesgo. La mamografía tiene un valor limitado y los hallazgos son indistinguibles de otras enfermedades sobre todo del carcinoma. La PAAF es capaz de diagnosticar el 75 % de los casos. El cultivo, patrón de oro del diagnóstico de la TB, también tiene sus limitaciones y en la TGM frecuentemente es negativo. La PCR tiene una gran sensibilidad, incluso en cultivos negativos, pero no siempre ha demostrado buenos resultados en la TGM y se han comunicado falsos negativos. El tratamiento es médico con agentes antituberculosos y la cirugía sólo tendría indicaciones muy específicas, como la extirpación de lesiones residuales o masas ulceradas con mala respuesta al tratamiento médico. Se ha demostrado que la tuberculosis se puede presentar en ambas glándulas mamarias, aunque en este caso sólo se documentó en una de ellas. Hubo respuesta adecuada y remisión con el tratamiento antifímico a base de rifampicina, isoniazida y pirazinamida con evolución favorable y remisión de la lesión, documentado por histopatología y mastografía. En este caso no existieron factores de riesgo, por lo que es importante sospechar y reconocer esta patología para poder realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.²¹

Referencias

1. Román JM, Rebollo A, Garberi A, López de la Osa E. Tuberculosis de mama. *Progr Obstet Ginecol* 1982; 25: 199-202.
2. Rubio MD, Reguera CM, Fraile RG, González CS, Pérez AS. Tuberculosis mamaria. *Clin Invest Gin Obst*. 2009; 36: 107-110
3. Ochoa AM, Ortiz MJ. Tuberculosis de mama. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77:282-6.
4. Gulpinar K, Erpulat Ozis S, Ozdemir S, Korkmaz A. Primary Breast Tuberculosis: Report of a Case. *Surgical Science*. 2013; 4: 68-7.
5. Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res*. 2005; 122: 103-110
6. Gill M, Chhabra S, Sangwan M, Singh S, Tanwar P. Tuberculous mastitis - A great mimicker. *Asian Pacific J Tropical Dis*. 2012; 2: 348-351.
7. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Mazahreh TS. Tuberculous mastitis: a disease not to be forgotten. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9: 920-925.
8. Soto C, Vizcaino I, Isarria S, Pastor MR. Tuberculosis mamaria. Descripción de los hallazgos de imagen en dos pacientes. *Radiología* 2008; 50: 518-521.
9. Hernández Fernández M, Gutiérrez Guzmán MT, González Pablo S E. Mastitis tuberculosa: presentación de un nuevo caso. *Anales Med Intern*. 2002; 19: 61-62.
10. Tabar L, Kett K, Nemeth A. Tuberculosis of breast. *Radiology* 1976; 118: 587-589.
11. Zandrino F, Monetti F, Gandolfo N. Primary tuberculosis of the breast; a case report. *Acta Radiol* 2000; 41: 61-63.
12. Sabate JM, Clotet M, Gomez A, De las Heras P, Torrubia S, Salinas T. Radiologic evaluation of uncommon inflammatory and reactive breast disorders. *Radiographics* 2005; 25: 411-424.
13. Parkash Gupta P, Gupta K, Yadab R, Agarwal D. Tuberculous Mastitis: A review of seven consecutive cases. *Indian J Tuberculosis*. 2003; 47-50.
14. Sevgi B, Yuksel M, Guven A, Exberci F, Bulbuloglu E. Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis. *Can J Surg*. 2006; 49: 427-430.
15. Ramaema DP, Buccimazza I, Hift RJ. Prevalence of breast tuberculosis: Retrospective analysis of 65 patients attending a tertiary hospital in Durban. South Africa. *S Afr Med J*. 2015 Sep 19; 105: 866-889.
16. Peña CJ, Espinoza S, Lagos M. La participación de las amígdalas en la tuberculosis infantil. *Revista Chilena de Pediatría*, Santiago de Chile, [consulta en línea 5 jun 2015] en : www.scielo.cl/pdf/rcp/v18n9/art01.pdf
17. Al-Soub H, Chacko K. Tuberculous mastitis: a rare disease. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 50-51.
18. Escobedo L, Ramírez E, Martín J, Reveles M, Cicero R. Tuberculosis de mama. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Neumol Cir Tórax* 2000; 59: 115-118.
19. Gupta D, Rajwanshi A, Gupta SK, Nijhawan R, Saran RK, Sinh R. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous mastitis. *Acta Cytol* 1999; 43: 191-194.
20. Kakkar S, Kapila K, Sinhg MK, Verma K. Tuberculosis of breast. A cytomorphologic study. *Acta Cytol* 2000; 44: 292-296.
21. Hiremath BV, Subramaniam N. Primary breast tuberculosis: Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Breast Dis*. 2015; 35: 187-193.