Matías Vázquez Bertranou

MICROBIOLOGIA - MBC VI

Apuntes

- 2016 -

INDICE

Nociones generales…….3
Bioseguridad…….7
Septicemia……..9
Endocarditis infecciosa……...19
Enfermedad de Chagas……..22
Dengue……..33
Brucelosis…….43
Neumonía……50
Histoplasmosis……..64
Tuberculosis……65
Virus sincicial respiratorio……...78
Influenza……80
Streptococcus pyogenes……87
Haemophillus influenzae……92
Mycoplasma pneumoniae……..93
Infección del tracto urinario……94
Leptospirosis……..110
Antimicrobianos……122
Resistencia bacteriana……131
Bacterias enteropatógenas……..141
Enteroparásitos……152
Hepatitis viral……..159
Infecciones del tracto genital……180
Vaginosis bacteriana……186
Vaginitis por Trichomonas vaginalis……192
Vaginitis por levaduras……195
Streptococcus agalactiae……197
ITS ‘S……201
Sífilis……212
VIH……..230
Toxoplasmosis……..246
Meningitis……256

MICROBIOLOGIA. NOCIONES GENERALES

Nociones Generales

- Bacterias
- Virus
- Hongos
- Parásitos

Célula Bacteriana

De adentro hacia afuera tiene AND, sin 24 cromosomas (1circular), ribosomas, sin núcleo (procariotas, con material genético flotando en el citoplasma, membrana celular y otras bacterias otros componentes.

Es un microorganismo procariota unicelular que se multiplica por fisión binaria. Tiene material cromosómico (propio de la bacteria) y extracromosómico (no es de la bacteria), también organelas, ribosomas (transcripción/traducción)

Formas → esfera (coco), bastón (bacilos), helicoidal.

Disposición de cocos → pares (diplococos), cadenas (estreptococos), racimos (estafilococos).

Estructura	Tipo
Pared celular	Obligado
Membrana celular	obligado
Citoplasma	Obligado
Cápsula	Facultativo
Flagelos	Facultativo
Fimbrias	Facultativo
Esporas	Facultativo
Glucocálix	Facultativo
Plásmido	facultativo

Pared celular → está fuera de la membrana celular de las bacterias. Hay 2 tipos de PC: **gram +** y **gram –** (tiene lipopolisacárido).

LPS → actúa como una toxina. Es proinflamatorio.

Cápsula → envoltura por fuera de la envoltura de la bacteria con una función protectora como inmunogénica.

Flagelos → son proteínas con función de motilidad para invadir y escaparse del sistema inmune.

Fimbrias → función de adherencia a nuestras células.

Esporas → son ambientales.

Glucocálix → reconocimiento inmune.

Plásmidos → ADN extracromosómico extrarreplicable.

Crecimiento Bacteriano

Los antibacterianos son efectivos cuando la bacteria está activa. Hay 4 fases:

- Fase lag: latencia
- Fase log: el crecimiento de las bacterias se mide en log.
- Fase de estabilización
- Fase de muerte

Clasificación de bacterias

- Coloración de Gram
- Disposición (cocos, bacilos, etc.)
- O2 en metabolismo

Grupos

Gram + (violeta)

Gram – (rosa)

No tinción con gram.

BAAR: rojo sobre fondo azul

Diagnóstico

- Técnicas microbiológicas → examen directo

  → tipificación

- Técnicas inmunológicas → perfil de susceptibilidad antimicrobiano

→ estudio de respuesta inmune del paciente

- Biología Molecular → detección del material genético

Nomenclatura

- Género
- Especie

Hongos

Microorganismos eucariotas

Heterótrofos

Pared Celular

Membrana Plasmática (esteroles)

Citoplasma (organelas y núcleo)

Reproducción asexual o sexual.

Clasificación Morfológica

- Levaduras
- Hongos filamentosos
- Hongos dimórficos (distinta forma según la temperatura)

Clasificación de Micosis

- Micosis Superficiales (cutáneos, subcutáneos)
- Micosis Profundas (sistemas, oportunistas)

Parásitos

Organismos eucariotas

Viven a expensas de otros seres

Ciclos biológicos

Obligados: en hospedador

Facultativos: vida libre o parasitaria

Microscópicos

Clasificación

- Morfológica
- Topográfica
- Sitio de acción

Reproducción

Sexual o asexual

Protozoos → parásitos unicelulares.

Metazoos → parásitos pluricelulares (gusanos)

→ helmintos (platelmintos, cestodos, trematodos, nematodos)

→ Artrópodos (insectos)

Clasificación Topográfica (en la superficie)

- Ectoparásitos
- Endoparásitos

Órgano Blanco

- Enteroparásitos
- Hemaparásitos
- Histoparásitos

Vías de Infección

- Cutánea
- Oral
- Sanguínea

Mecanismos de transmisión

- Vectorial → biológico (mosquito)
- → mecánico (moscas)
- Transfusional
- Transplante
- Transplacentaria

Patogenia

- Necrosis (muerte tisular)

- Acción Obstructiva
- Acción Expoliatriz
- Acción Tóxica
- Lesión Traumática

Formas Parasitarias

- Metazoos → huevo, embrión hexacanto, larva, adulto
- Protozoos → trofozoito → forma vegetativa (actividad fisiológica). Membrana prtotectora (intercambio de nutrientes) **ACTIVO**
  Quiste → resistencia y multiplicación, con supervivencia en condiciones adversas. **NO ACTIVO**

Hospedador

- Tipos → accidental

→ definitivo

→ intermediario

→ paratécnico

Ciclo Monoxeno

1 hospedador

Ciclo Heteroxeno

2 o más hospedadores

BIOSEGURIDAD

Limpieza

La limpieza es el primer paso que hay que seguir en donde lo que se busca es disminuir la biocarga y los residuos de superficie de instrumentos o dispositivos médicos utilizados en la atención de pacientes. La biocarga es el número y el tipo de microorganismos a los que un objeto está contaminado. La limpieza implica métodos físicos y químico y .consta de la **esterilización** y de la **desinfección.**

Si el artículo no se limpia de forma apropiada, la esterilización no puede ser garantizada. Se lleva a cabo mediante una acción física de arrastre disminuyendo el número de organismos, eliminando tanto materia orgánica como inorgánica.

Objetivos de la Limpieza

- eliminar materia orgánica
- eliminar la suciedad
- lograr que el personal que manipula instrumental sucio utilice barreras protectoras.
- Inspeccionar → asegurarse que se cumplan los pasos.

Esterilización

Es un proceso de eliminación de toda forma de vida incluidas las esporas.

Métodos de Esterilización

- Calor seco (estufa) → oxida componentes celulares.
- Calor húmedo → agua que se calienta generando hidrólisis.
- Pasteurización → por shock térmico (calor rápido, luego frío).
- Óxido de Etileno → altera el ADN.
- Métodos mecánicos → filtración y ultrasonido

Desinfectantes

Son sustancias químicas que eliminan microorganismos presentes en los objetos. **Objetos inamnimados.** Actúan en la desnaturalización y oxidación. Hay 3 tipos:

- Alto Nivel → bacterias vegetativas.
- Nivel Intermedio
- Bajo Nivel

Antisépticos

Sustancia química no tóxica que se usa sobre tejido vivo. **Tejidos vivos.**

Instrumentos de Descontaminación

Cualquier dispositivo médico. Se usan detergentes enzimáticos (proteínas) que digieren el material patogénico.

SEPTICEMIA

Concepto

Es una infección generalizada a partir del pasaje de los microorganismos a la sangre (bacteriemia) que producen infección en órganos. Como la septicemia tiene una elevada morbimortalidad, el diagnóstico temprano es fundamental para la evolución del paciente, debiendo actuar dentro de las 24 hs. Hoy sabemos que un paciente con **infección generalizada** que está internado en un hospital o que viene desde un servicio de emergencia que lo que se haga dentro de las primeras 24 horas de atención al paciente es lo que va a considerar su evolución. Si yo dentro de las primeras 24 horas el antimicrobiano que administro al paciente es totalmente inadecuado y aunque luego de ese tiempo cambie el mismo, la evolución del paciente estará condicionada. No existe el antimicrobiano que pueda administrarse con 1 sola droga que pueda frenar o inhibir el desarrollo de todos los agentes etiológicos probables de la septicemia. Es muy distinto el tratamiento de la sepsis a bacterias **gram (-)** al tratamiento a bacterias **gram (+)** y al tratamiento de una sepsis por **hongos.** Las infecciones fúngicas son en este momento infecciones emergentes, sobre todo en pacientes con algún tipo de inmunosupresión, como trasplantados, diabéticos, oncológicos en quimioterapia y más.

Diferencia entre bacteria gram (-) y gram (+)

La diferencia fundamental radica en la estructura de la pared bacteriana. Esa diferencia en la estructura parietal dará la diferente permeabilidad a los distintos componentes entre los GN y los GP. Y esa diferente permeabilidad entre los gram negativos y los gram positivos hacia los distintos sustratos está dada también a los antibióticos. Hay muchísimos antibióticos que están implicadas para las gram (-) y a los cuales las bacterias gram (+) son resistentes.

Microorganismo / etiología	Porcentaje	Ejemplo
Gram (-)	70 %	Escherichia coli
Gram (+)	15 -20 %	Staphylococcus aureus
Hongos	5 %	Cándida albicans

La mayor parte de las septicemias son producidas por bacterias **gram (-).** Luego la etiología es de las gram (+). Y por último los hongos en pacientes inmunocomprometidos.

Agentes más frecuentes

Gram (-)	Gram (+)
Escherichia coli	ECN
Klebsiella Pneumoniae	Staphylococcus aureus.
Helicobacter pylori	Enterococcus Spp
Acinetobacter baumannii	Streptococcus pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa	

Es importante conocer los nombres del género y especie de estos agentes etiológicos porque el tratamiento adecuado en las primeras 24 horas es lo que condicionará la evolución del paciente. Los antibióticos que están disponibles van a ser de mayor o menor espectro, pero no cubrirán cualquier tipo de agente etiológico o a todos los agentes etiológicos. Entonces es muy importante que para el lugar en donde yo esté trabajando yo sepa cuáles son los agentes más probables y de acuerdo a eso iniciaré mi tratamiento antimicrobiano empírico.

Bacterias Anaerobias no formadoras de Esporas

A parte de las septicemias por esas bacterias gram (-) y gram (+), hay otro grupo de bacteria con elevada morbimortalidad que son las **bacterias anaeerobias no esporuladas.** Están en la mucosa y sobre todo en el colon. Es necesario e imprescindible que estén en el colon porque intervienen en la absorción de nutrientes y el mantenimiento del ecosistema colónico (flora normal). Estas bacterias se llaman **bacteroides.** Si hay lesión en colon con su consecuente perforación por x causa, esas bacterias (microbiota) que son habituales en el colon traslocan hacia la cavidad abdominal o al peritoneo, desencadenando una **infección generalizada,** con sepsis y esa infección que va a ser **endógena.**

Los antimicrobianos que sirven para frenar el desarrollo de los anaerobios es totalmente distinto a los que usaré para los aerobios.

Características de los anaerobios

- Grupo heterogéneo
- Microbiota en piel y mucosas

- Patógenos oportunistas (son habituales en colon pero patógenos cuando atraviesan esas barreras y van a lugares estériles)
- Infecciones endógenas (aquello que nos recubre siendo habitual pero en lugares estériles patógeno)
- Infecciones mixtas

Tratamiento para anaerobios

Los antibióticos son diferentes a los de otras bacterias. El otro problema es que todo lo que es contacto con el oxígeno los mata. Entonces cuando quiero hacer diagnóstico el laboratorio tendrá que hacer uso de una amplia tecnología para que esas bacterias no estén en contacto con el oxígeno. Nosotros, sabiendo la dificultad y el costo elevado que tiene la investigación de este tipo de bacterias con su elevada morbimortalidad, tendremos que inferir que la mayoría de los laboratorios no van a informar estas bacterias aunque el paciente tenga infección por estas bacterias. No podemos esperar un resultado de cultivo muchas veces para iniciar un tratamiento específico ya que el costo es muy elevado y el laboratorio no lo informa. Como médicos tendremos la obligación de saber que siempre que haya procesos peritoneales-abdominales o procesos con alta probabilidad que la microbiota de la boca pueda haberse aspirado por el tracto respiratorio o alguna manipulación ginecológica legal o ilegal, el anaerobio siempre va a estar ahí, y tendremos que cubrirlo porque los antibióticos son distintos a los de otras bacterias. Si no lo cubro el paciente puede tener una evolución tórpida, terminando con su vida. Hay un antibiótico conocido como **metrodinazol** que hasta ahora no hay documentada resistencia alguna. Sirve solo para anaerobios. Los anaerobios de la boca van a tener otra sensibilidad.

El tratamiento antibacteriano en anaerobios es distinto a los aerobios. Lo que haga en las primeras 24 horas es lo que va a condicionar la evolución del paciente. Recordar que siempre que haya perforación de algún órgano ligado a una mucosa, **hay anaerobios.** Donde hay mucosa hay anaerobios. Respecto a la vía urinaria, si hubo un traumatismo en la mucosa uretral hay anaerobios, pero en el riñón no hay anaerobios.

Diagnóstico

- Historia clínica → leer la historia previa del paciente. La primera pregunta que nos tenemos que hacer es si es o no una enfermedad infecciosa. No todo cuadro febril es una enfermedad infecciosa. Hay enfermedades oncológicas,

enfermedades autoinmunes, enfermedades de hipersensibilidad que dan fiebre con 40° axilar. Viendo el paciente, viendo la historia clínica, haciendo semiología, viendo la epidemiología del paciente, determinaré si acá habrá una alta probabilidad o no de ser una enfermedad infecciosa y por ende tomaré la decisión de iniciar el camino de diagnóstico microbiológico. Y en este caso el diagnóstico microbiológico de la sepsis. Si hay una alta probabilidad de ser una patología infecciosa, mientras tanto inicio terapia antimicrobiana empírica.

- Laboratorio → pido estudios de laboratorio generales que también me orientarán.
  - Hemograma (GB's, GR's). La anemia es un marcador interesante producto de las hemolisinas.
  - Eritrosedimentación
  - PCR
  - LDH (para procesos de destrucción parenquimatosa)
  - CPK-MB
- Diagnóstico por imágenes → para aquel probable foco que pueda tener. Luego de hacer todo esto tendremos que iniciar la
- Terapia empírica.

<u>Diagnóstico microbiológico</u>

¿Cuál es la muestra que tengo que pedir para hacer el diagnóstico de sepsis? El tipo de muestra para hacer diagnóstico de sepsis es fundamental. Muchas veces los cultivos dan negativo o no rinden porque la muestra que yo he pedido no es la adecuada. Si yo tengo una mujer con alta probabilidad de tener una EIP o una endometritis producto de una maniobra ginecológica y yo quiero certificar el agente etiológico y lo que le tomo es un flujo vaginal, esa muestra **no sirve** porque me mide la microbiota del contenido vaginal y no lo que tiene el útero. Si yo tengo una **sepsis severa** y sé que la infección probablemente la encuentre en la sangre, el **Gold Standard** será el **hemocultivo,** pero también es importante saber pensar en qué momento tendré que pedirlo. Primero me tendré que hacer la pregunta de si es una enfermedad infecciosa o no para luego saber qué muestras tomar, cómo tomarlas, en qué momento específico y cómo transportar la misma.

- Hemocultivo → tiene que ser lo más aproximado a la realidad, validado y rápido. extracción de sangre cuando la sepsis está en la curva ascendente.
- Tinción de Gram y otras tinciones.
- Diagnósticos Moleculares.

<u>¿En qué momento sacar la muestra de sangre?</u>

En el cuadro febril. El pico febril viene cuando hubo un impacto en el hipotálamo de los pirógenos y la bacteria salió de la sangre. Las muestras de sangre para diagnóstico de septicemia **no se hacen en el pico febril** sino en la **curva ascendente.**

Extracción de Hemocultivos

La sangre es estéril. Todo lo que se tendrá que ver es el agente etiológico de septicemia y no de otro patógeno introducido por realizar una extracción de manera incorrecta o sin las medidas higiénicas validadas. El riesgo de una mala extracción está en la piel que está cubierta de un sinnúmero de bacterias. La mayoría de las bacterias que nos infectan y nos enferman son **endógenas,** es decir bacterias que al igual que los anaerobios nos tapizan y son normales en la piel pero cuando penetran son patógenas. Por ejemplo; los estafilococos que están en la piel pueden producir septicemia. En los bebés, al no controlar esfínteres la colonización de la piel es diferente a la del adulto, con E. coli en ella, por lo tanto el coli que está en la piel puede ser el agente infectante. Los pacientes con hábitos higiénicos deficitarios tienen bacterias que pueden producir infección y pueden estar colonizando la piel por una falta de higiene. Es muy importante que el que vaya a hacer la toma de muestra del cultivo lo haga de forma de inhibir a la microbiota de piel en el momento de la extracción.

- Usar Guantes → para no contaminar la muestra y por bioseguridad. Uno tiene que trabajar pensando que el paciente puede llegar a tener una patología infecciosa a través de sus fluidos; ya sea VIH, HBV, HCV.
- Primero limpiar la piel con al alcohol antes de administrar el antiséptico. Muchos antisépticos son inhibidos por las sustancias orgánicas y si yo tengo una piel sucia y no la limpio, el antiséptico no tendrá efecto. Utilizar Alcohol y después alcohol yodado o iodopovidona. El mejor antiséptico recomendado (por estudios randomizados) es la **clorhexidina,** pero el problema radica en su elevado costo. Hay bacterias multirresistentes que sobreviven al iodopovidona.
- ¿cómo minimizar este punto crítico que tiene el hemocultivo? Aumentando el número de muestras por hemocultivos (mínimo 2 muestras). No está validada la muestra única porque qué valor tiene que yo encuentre un S. aureus en una muestra de hemocultivo… no sabré si es de la piel o del paciente. En cambio si yo saco **2 muestras** y en 2/2 lo encuentro es muy difícil que yo me contamine con la misma bacteria, con el mismo patrón de sensibilidad; generalmente la contaminación no se repite. Entonces aumentar el número de muestras del hemocultivo se hace por 2 cuestiones: una es la **probable contaminación** que disminuye el riesgo de la misma, valido las muestras cuando voy aumentando el número y aumento la probabilidad de **recuperar el agente etiológico.** La Mayo Clinic en el ’78 determinó sacar 3 muestras.

- ¿Cuánta sangre sacar? → la cantidad de sangre mínima que le extraeré al paciente estará relacionada con el volumen corporal (neonatos 1-2ml/set, 1mes a 2 años 2-3ml/ser, >2años 3-5ml/set, adolescente 10-20 ml/set, adulto 20-30ml/set).

Tipos de Bacteriemia

- Transitoria → puede ser espontánea o debido al cepillado de los dientes, etc. También por manipulación de los tejidos infectados, mucosas contaminadas. Cuando yo me cepillo los dientes se producen microerosiones y esas bacterias que están en la placa dental cuando me cepillo pasan a la sangre y hago pequeñas bacteriemias transitorias y nuestro sistema inmune natural bloquea inmediatamente. Por lo tanto la BT es de convivencia permanente.
- Continua → en shock séptico, endocarditis, infecciones intravasculares, fiebre tifoidea, brucelosis, leptospirosis. Es la que se produce cuando yo tengo una sepsis o una infección generalizada endovascular. Cuando me colocan un catéter, ese catéter se infecta y es endovascular y esa bacteriemia será continua.
- Intermitente → En la sangre de las infecciones y abscesos no drenados y en patologías muy definidas, como en la fiebre tifoidea, en la brucelosis, en la leptospirosis las bacteriemias son de bajo nivel pero constantes. Sin embargo en la mayor parte de las infecciones en las cuales yo me voy a enfrentar van a ser intermitentes, es decir con un ciclo de pasaje a sangre, pico febril y desaparición de la sangre. Como la mayor parte de las patologías septicémicas son intermitentes es muy importante hacer la curva de T° y tome las muestras durante el ascenso de la temperatura.

¿Cuándo solicitar Hemocultivos?

- Paciente febril sin foco → ahí el hemocultivo es la única arma para poder hacer un diagnóstico etiológico. Si yo sé que estoy frente a un paciente con un foco urinario pediré el hemocultivo pero a lo que hay que hacer hincapié es a la orina bacteriológica. Si yo sé que lo que tengo es una neumonía y el paciente expectora, obviamente lo que jerarquizo es el esputo.
- Estado de shock sin causas hemodinámicas → el costo-benéfico va a favor del hemocultivo.
- Neumonía, pielonefritis, meningitis, infección abdominal, infecciones complicadas de piel, y partes blandas.
- Leucopenia o leucocitosis no relacionada con enfermedad hematológica o respuesta inflamatoria → se jerarquiza al hemocultivo. Hay bacterias que tienen hemolisinas que lisan los GR's y otras que tienen leucocidinas que lisan los GB's.

- Paciente inmunocomprometido → pedir hemocultivo. El inmunocomprometido tiene la inmunidad celular o humoral afectada, siendo una barrera fundamental para las infecciones. Es muy importante conocer la presencia o no de bazo en paciente porque cuando pasa la circulación por el bazo, pasa lo suficientemente lenta para que el mismo destruya las bacterias. Las bacterias peligrosas para las septicemias son las **capsuladas,** ya que el sistema inmune no las reconoce. Las cápsulas tienen una estructura polisacárida similar a la de nosotros, entonces cuando esa bacteria nos infecta a las primeras horas el sistema inmune no lo reconoce como extraño. Cuando el sistema inmune logra reconocerla, la sepsis ya está y no hay nada más que hacer. Son bacterias de origen ambulatorio, no de pacientes internados. Cuando estas bacterias capsuladas pasan por el bazo, esa circulación lenta hace que la cápsula tenga alguna fisura y entonces los determinantes antigénicos de las bacterias comienzan a visualizarse y comienza a aparecer un esbozo de respuesta inmune. El paciente esplenectomizado no tiene esto. Ejemplos de bacterias encapsuladas: **Neisseria meningitidis** (meningococo); esos bebés que entran con un cuadro febril con rigidez de nuca con muchas lesiones de piel y una evolución avanzada, otra es el **Streptococcus pneumoniae** (neumococo) con una elevada mortalidad; importantísima su vacuna para mayores de 65 años y niños porque hay cepas de neumococo que a priori no sabemos, que son capsuladas y que llevan a un distrés respiratorio. Otra bacteria es el **haemophilus influenzae,** con su obligatoria aplicación de la vacuna HIB por ser también encapsulada.
- Todo paciente sin bazo debe estar vacunado contra bacterias encapsuladas.
- Paciente usuario de catéter endovenoso → tanto en paciente internado como en paciente ambulatorio. Los pacientes dializados están con catéter en forma permanente deambulando por la comunidad, también los pacientes geriátricos con quimioterapia permanente.

<u>Focos más frecuentes en los pacientes de bacteriemia</u>

- Pacientes con infección del tracto urinario
- Pacientes en UTI con asistencia respiratoria mecánica

Son los pacientes que tienen un mayor riesgo de tener una septicemia cuando hay un foco determinado. Sin embargo hay que recordar que hay muchísimos pacientes con septicemia y que no sabemos el foco.

Infección asociada a catéter

Entre todas las posibilidades de septicemia se encuentra la **infección asociada a catéter,** y es un dato importante que tenemos que analizar porque cada vez más pacientes están con catéteres, ya sea por insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, tratamientos oncológicos, etc. Se ha transformado en una patología relevante no solo en los pacientes hospitalizados sino en los pacientes que deambulan.

Las infecciones asociadas a catéteres (IAC) son las terceras en frecuencia entre las infecciones nosocomiales asociadas a dispositivos biomédicos, con un 16%; luego de la infección urinaria asociada a sonda vesical y neumonía asociada a asistencia respiratoria mecánica con el 31% y el 27%, respectivamente. Estas representan más del 70% de las infecciones nosocomiales (5). Las bacteriemias nosocomiales tienen como consecuencia el incremento de los costos de atención, prolongan la internación y aumentan la morbi-mortalidad de los pacientes.

Variables de IAAC

- Tipo de catéter
- Duración

Riesgos de tener un catéter

- Infección del punto de entrada
- Bacteriemia relacionada con catéter
- Bacteriemia relacionada con líquido de infusión

Es tener en el punto de entrada del catéter una infección, es decir entre la zona de unión del catéter y la piel sea el sitio de inoculación y de infección. Puede ser que la bacteriemia, o sea el pasaje de las bacterias hacia la sangre y la sepsis sea relacionada con todo el catéter o también porque el líquido que están pasando al paciente esté contaminado.

Mecanismo de contaminación del catéter

Esa contaminación se traduce luego en la infección en el paciente. Esa contaminación generalmente será por bacterias de la misma piel del paciente como Staphylococcus aureus. Ahí está la cuestión; ser capaces de diferenciar una contaminación de catéter inocua por bacterias de la piel a una colonización del catéter que pueda llevar a una infección. Las bacterias en primera instancia van a comenzar a interaccionar como moléculas simples con la superficie inerte del catéter, luego van a comenzar a adherirse, luego van a comenzar a colonizar o apilarse. Puede generarse dicho proceso trasladando microorganismos de la piel al

catéter por no emplear una bioseguridad adecuada. Algunas de las bacterias van a pegarse al catéter, no todas; ellas comienzan a segregar una sustancia pegajosa (glicocalix/moco) facilitando que todas las bacterias estén pegadas y consecuente que el catéter empiece a estrechar su lumen y cada tanto esas bacterias se despegan pasando a la sangre. Por eso la única solución es **sacar** el catéter, porque de ninguna forma eso responde a un tratamiento ya que es un moco pegado al catéter. Eso pasa en los catéteres venosos, pero también en los marcapasos, en las prótesis de cadera y en las sondas vesicales.

Microorganismos más frecuentes de IAC

Al ser infecciones endógenas los más abundantes serán los de la piel.

- Staphylococcus aureus (30%)
- Staphylococcus coagulasa negativa (17%)
- Pseudomonas aeruginosa (9%)
- Acinetobacter spp. (9%)
- Enterococcus faecalis (5%)
- Klebsiella pneumoniae (5%)
- Escherichia coli (2%)
- Candida albicans (2%)

Es importante conocerlos como médico porque de acuerdo a esto elegiré el antimicrobiano más probable para cubrir al paciente.

Segmento a analizar

Si el médico piensa que lo que está contaminado es la punta mandará al bioquímico la misma para cultivar, mandará el segmento o la colección. Dependiendo de dónde vea el médico la zona probable de contaminación de catéter lo va a mandar. Y si sospecha contaminación en el catéter y no sabe en qué lugar específico está la contaminación enviará el catéter entero a analizar y el laboratorio inspeccionará el segmento y hará el cultivo específico de acuerdo al segmento. Todos los materiales se mandan en envases plásticos para que no haya roturas y el que lo transporte no se accidente y siempre protegidos.

Métodos de diagnóstico de catéter infectado

En realidad hay un solo método de diagnóstico que está validado para ver si el catéter puede ser el foco de la infección o no. Lo que se hace es sacar el catéter con la técnica de **Maki,** y en el momento que saco el catéter hago **hemocultivo** ya que el catéter puede estar contaminado con un recuento significativo o el paciente

tener una ITU en forma concomitante y la bacteriemia ser por ella y no por el catéter. Cuando extraigo el catéter lo mando a laboratorio y el laboratorio va a tomar el catéter y lo va a rotar en una placa. A las **24 horas** se harán un **recuento de colonias.** La evidencia tipo A de estudios multicéntricos afirma que cuando yo cuento **más de 15 ufc/ml** hay alta probabilidad de que el catéter sea el origen de la bacteriemia. Y es una probabilidad del 100% cuando coincide la bacteria del **hemocultivo** con la bacteria aislada en el catéter.

Muchas veces uno trata de no sacar el catéter por complicar la atención del paciente. Entonces lo que hay que ver si en realidad la infección o la bacteriemia vienen por el catéter o es de otro lado. Si viene por el catéter se lo sacará y si no es por el mismo se hará el tratamiento del foco determinado donde corresponde.

Método para constatar responsabilidad del catéter

Hay 2 métodos para ver si el catéter es el que está dando la fiebre y la bacteriemia.

- Hemocultivo periférico → es donde no está el catéter.
- Hemocultivo a través del catéter.

Cuando ambos cultivos dan **positivo** y la cantidad de colonias es 5 veces más que la sangre, el catéter será el origen de la bacteriemia.

Hay otro sistema que es el automático, llamado **sistema de atención de bacterias.** Si uno sabe con el sistema la hora en que puso los cultivos se hace el tiempo diferencial de positividad; cuando el tiempo del catéter da positivo **2 hs** antes que de sangre se considera que el catéter es el foco de infección y habrá que sacarlo.

Caso clínico

Paciente internado en UTI con cuadro de bacteriemia. Se le extrae 2 hemocultivos y se envía el catéter central a cultivo.

Catéter: por técnica de Maki 3 ufc/ml. Streptococcus viridans.

Hemocultivo: Pseudomonas aeruginosa en 2 muestras.

Discutir origen de la bacteriemia

Creo, con los datos que ofrece el caso, que el origen de la bacteremia NO proviene de una infección causada por el catéter porque el recuento de colonias de su hemocultivo no es mayor o igual 15 ufc (3ufc), por ende pienso que el origen de la bacteremia es por una infección por Pseudomonas Aeruginosa, sabiendo que entra

dentro los agentes más frecuentes, sumado el hecho que es Gram (-), con alta frecuencia (70%) cumpliendo en el relato con la mínima cantidad de muestras (2), y por último agregaría que el Streptococcus Viridans presente en el hemocultivo del catéter es Gram (+) con una prevalencia menor que los negativos (15-20%) ratificando más mi inclinación hacia el origen por infección por **Pseudomonas aeruginosa.**

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Definición

La EI se define como una enfermedad en la que el endotelio cardíaco es invadido por organismos infecciosos. A partir de esta llegada de microorganismos por vía hematógena, se inicia un proceso inflamatorio con formación de vegetaciones que son la lesión típica de la EI. Éstas se forman por la acumulación de detritus celulares, material trombótico y microorganismos sobre los tejidos mencionados, con escasa vascularización, lo cual tiene importantes implicancias terapéuticas, pues obliga al empleo de altas dosis de ATB por vía parenteral para que el tratamiento sea efectivo

La EI es de baja frecuencia, de 1-3/1000 internaciones pero tiene una morbimortalidad muy elevada sumada una alta letalidad (15 a 30%) con altos costos para la Salud Pública. Tiene la EI alta mortalidad y ante un tratamiento común no hay respuesta terapéutica porque en esas vegetaciones es muy difícil la penetración del antimicrobiano y el paciente con EI siempre funciona como un inmunosuprimido y en la vegetación no actúa el sistema inmune. Entonces tengo que tratarlo como a un paciente inmunocomprometido.

¿Qué ha cambiado?

- Aumento en la edad promedio de presentación. Se puede ahora sospechar en pacientes añosos y antes era patrimonio de la mediana edad.
- Cambios en la cardiopatía subyacente como enfermedad de base.
- Aumento de endocarditis infecciosa en pacientes sometidos a procesos invasivos cardíacos como marcapasos, cateterismos y prótesis valvulares.
- Esto lleva a la ICC.

Cardiopatías predisponentes

- 35 % de pacientes que no se encuentra cardiopatía subyacente.
- Presencia de dendritas celulares con material trombótico con placas de microorganismos.

Clasificación de la EI

- **En Válvula Nativa → aguda** (se caracteriza por síndrome febril de corta evolución con gran compromiso del estado general. Registros elevados de temperatura, presentándose como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis. En general su diagnóstico se efectúa dentro de los 7 días y presenta mayor mortalidad) y **subaguda** (presenta un inicio insidioso, caracterizado por un síndrome febril de varias semanas a meses de evolución, con síntomas inespecíficos, con mayor frecuencia de manifestaciones autoinmunes). El más frecuente es el **Streptococcus viridans** y por ende el que tendré pensar en cubrir.
- **En Válvula Protésica →** se define como endocarditis protésica a aquella que se produce sobre cualquier sustituto mecánico o biológico, autólogo o heterólogo de las válvulas nativas. Contaminación en el acto clínico-quirúrgico o en la internación. Pensaré en bacterias de orden **hospitalario** y colonizante piel. **Staphylococcus aureus,** es el más frecuente.
- **En DIV →** dispositivos intravasculares.

Diagnósticos diferenciales

- Fiebre reumática en fase aguda - Lupus eritematoso sistémico y otras colagenopatías – Linfomas

Diagnóstico

- Clínica → fiebre + soplo.
- Laboratorio → anemia normocítica, trombocitopenia, leucocitosis (+aguda), ERS elevada (90-100%), hipergammaglobulinemia. Aumento de la creatinina, hematuria microscópica (30-50%)
- Positividad de hemocultivos → este es el **criterio mayor.** La bacteriemia es **continua** de bajo grado (80%), por lo tanto es fácil poder recuperar el agente etiológico, salvo que el paciente esté recibiendo antibióticos, bajando la recuperación en un 91%. La EI es una enfermedad simuladora y si el paciente ya recibió antibióticos, el rendimiento del hemocultivo baja muchísimo. 3 a 6 muestras. ***La causa más frecuente de hemocultivo (-) es el ATB previo !!!!!***

Recomendaciones para la toma de Hemocultivos

Los hemocultivos son el estudio de Laboratorio más importante, para el diagnóstico de la EI, de su etiología y para la indicación de un tratamiento antibiótico adecuado. 1. Siempre se deben tomar hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. 2. Tomar 3 muestras. Las muestras arteriales no tienen ventajas sobre las venosas 3. El volumen total de sangre recomendado para el hemocultivo en adultos es de 20-30 ml (nunca menos de 10 ml) 4. Es conveniente respetar la relación volumen sangre / volumen del caldo de cultivo. Para los frascos de los sistemas convencionales la relación óptima es 1:5 a 1:10. 5. El intervalo en la toma dependerá de la gravedad del cuadro y la urgencia en el inicio del tratamiento antibiótico (ver luego en Inicio de tratamiento) Si los hemocultivos resultaran negativos a las 24 hs, se pueden obtener 3 muestras adicionales. En pacientes que recibieron antibióticos en las 2 semanas previas a la admisión, si su condición clínica es estable; puede demorarse el inicio de tratamiento antibiótico y obtener obtener 2-3 hemocultivos por día cada 2 a 3 días. Si es posible, utilizar frascos comerciales con resinas inactivantes de antibióticos. 6. El tiempo de incubación recomendado es de 7 días para los sistemas convencionales. Cuando se utilizan sistemas automatizados se ha demostrado que 5 días fueron suficientes. 7. Si los hemocultivos son negativos después de las 48 hs de incubación y el cuadro clínico es sugestivo de EI deben considerarse técnicas de cultivo especiales (en especial si no recibió antibióticos). Prolongar la incubación 3-4 semanas, subcultivos terminales y/o técnicas o medios de cultivos especiales son a menudo necesarios para reconocer microorganismos de lento desarrollo como HACEK, Bartonella y Brucella spp. Solicitar según el caso serología para: Bartonella, Coxiella; Chlamydia psittaci, Micoplasma y Brucella.

<u>Prevención</u>

- Si el paciente se va a hacer un procedimiento odontológico y tiene algún problema congénito valvular y no me lo relata, tengo que tener mucho cuidado de no olvidarme de hacerle una **profilaxis antibiótica** ya que se corre el riesgo de que dicho procedimiento provoque una endocarditis infecciosa.
- También habrá que tener cuidado en cualquier procedimiento que implique un raspado con generación de microerosiones, ya que puede provocarse una bacteriemia y una consecuente EI en ese paciente con patología valvular de base.
- Procesos gastrointestinales, endoscopía.
- Procedimientos respiratorios.
- Colocación de dispositivos cardíacos.
- Colocación de DIU en las mujeres
- Hemodiálisis

En todas estas situaciones tendré que hacer **profilaxis antibiótica** y no tratamiento. Lo que busco con la profilaxis es que en cualquier acto médico que me implique una bacteriemia, en ese momento tenga **alta concentración antibiótica** para evitar el pasaje de las bacterias a ese foco isquémico que pueda haber en la válvula. O sea 1 sola dosis anterior el tiempo suficiente para que el pico microbiano esté en el momento de la extracción dentaria por ejemplo. Por lo tanto la administración antibiótica será previa, no después porque aunque inunde de antibióticos a ese paciente durante 10 días post infección ya se produjo la migración. Con 1 sola dosis se sabe que no se está seleccionando resistencia bacteriana, con tratamiento sí.

Condiciones facilitadoras

- Valvulopatía mitral obstructiva.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Cardiopatías congénitas.
- Miocardiopatía hipertrófica.

Por eso hay que hablar con el paciente y estudiar la historia clínica previa del mismo.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

Parásito, vector y formas de transmisión

La Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana es producida por un parásito unicelular llamado **Tripanosoma cruzi** que se transmite por varias vías. Dicho parásito se presenta en la sangre de los vertebrados en forma de tripomastigote, que es extremadamente móvil y se caracteriza por la presencia de un flagelo. En los tejidos, el parásito se encuentra como amastigote, pudiendo persistir en esta forma varios años. El insecto vector, llamado popularmente "vinchuca", puede compartir la vivienda con el hombre.

El T. cruzi entra al tubo digestivo del insecto cuando este pica a una persona o a un mamífero infectado. El parásito se divide activamente en el intestino del insecto, dando origen a las formas infectantes las cuales son transmitidas a través de sus heces, que son depositadas mientras succiona sangre, a pocos milímetros de la picadura.

Las vías de transmisión no vectoriales, en las que no participa la vinchuca, son: a) transmisión de la madre infectada a su hijo durante el embarazo (transmisión vertical), b) transfusión de sangre infectada y no controlada, c) trasplante de órganos d) ingesta de parásitos, principalmente por consumo de alimentos contaminados con heces del vector (aún no se han demostrado casos por esta vía en nuestro país)

y e) accidente de laboratorio. También se debe tener presente el potencial riesgo de la práctica de compartir jeringas entre usuarios de drogas inyectables.

Fases de la infección por t. cruzi

- **Fase Aguda**

La fase aguda de la infección por T. cruzi se caracteriza por la presencia de parásitos en sangre en concentración elevada, la cual puede ser detectada por métodos parasitológicos directos como los métodos de concentración (ver más abajo). Como regla general, la fase aguda se inicia en el momento de adquirir la infección por cualquiera de sus vías. La duración y la presentación clínica de la fase aguda pueden ser variables, dependiendo de la edad del paciente, del estado inmunológico, la presencia de comorbilidades y la vía de transmisión. En cuanto a la presentación clínica, la misma puede ser sintomática, oligosintomática o asintomática, siendo esta última la forma clínica más frecuente.

En todo individuo con sospecha clínica (síndrome febril prolongado, astenia, hepatoesplenomegalia, etc.) de infección aguda por T. cruzi se debe:

- ➔ Realizar el diagnóstico de la infección aguda por métodos de laboratorio.
- ➔ Evaluar el estado clínico y potenciales complicaciones
- ➔ Evaluar la situación epidemiológica y posibles vías de transmisión.

La aparición de un caso de infección aguda por T. cruzi, independientemente de la vía de transmisión, es una enfermedad de notificación obligatoria, por lo que el médico interviniente debe:

- ➔ Confirmar el caso, definir la vía de transmisión, y tomar la conducta terapéutica indicada.
- ➔ Hacer de inmediato la notificación a la Dirección de Epidemiología Provincial y al Programa Provincial de Chagas, tal como se describe en la sección Vigilancia epidemiológica).

<u>Evaluación de la vía de transmisión</u>

Ante un supuesto caso agudo deben evaluarse los siguientes datos con el fin de determinar la vía de transmisión más probable:

- ➔ Antecedentes epidemiológicos y ecológicos (conocimiento del vector, características de la vivienda, lugar de residencia, lugar de nacimiento/procedencia, viajes a zonas endémicas, etc.).
- ➔ Antecedentes de infección de la madre (y evaluación serológica de la misma), para la transmisión vertical.
- ➔ Antecedentes transfusionales dentro de los 90 días previos a la consulta.

- ➔ Antecedentes de trasplante en los últimos 12 meses previos a la consulta.
- ➔ Antecedentes de patologías que generan inmunodepresión.
- ➔ Antecedentes de inicio de tratamientos que generen inmunosupresión, o aumento de la inmunosupresión, previo a la consulta.
- ➔ Antecedente de infección crónica del paciente, para definir si se trata o no de una reactivación.
- ➔ Probabilidad de infección accidental, especialmente en personas que se desempeñen en laboratorios o ámbitos quirúrgicos.

Diagnóstico de la infección aguda por T. cruzi

La confirmación de la infección en fase aguda la primera elección es demostrar la presencia del parásito por métodos parasitológicos directos. Entre estos, los métodos de concentración en una muestra de sangre son los indicados debido a la sensibilidad adecuada ante el nivel de parasitemia existente en esta fase, y a que pueden ser realizados en laboratorios de baja complejidad. Las “Normas para el diagnóstico de la infección por T. cruzi” del Ministerio de Salud de la Nación detallan las especificaciones de estas pruebas diagnósticas. Los métodos de concentración que pueden utilizarse, en orden de menor a mayor complejidad son:

- ➔ Gota fresca
- ➔ Micrométodo con capilares (Técnica de microhematocrito)
- ➔ Micrométodo con microtubo
- ➔ Strout

Evaluación general del paciente y tratamiento

En todo paciente con infección aguda por T. cruzi se deberá realizar un examen clínico para detectar posibles manifestaciones que requieran tratamiento sintomático, además del tratamiento antiparasitario específico. Se deberá realizar interrogatorio y examen físico completos. Adicionalmente se recomienda la realización como mínimo de un electrocardiograma (ECG), una teleradiografía de tórax y un laboratorio incluyendo hemograma, eritrosedimentación, creatinina o urea, y hepatograma. Estos últimos estudios permitirán realizar un monitoreo de seguridad del tratamiento farmacológico.

Enfermedad aguda vectorial

Si bien la infección adquirida por transmisión vectorial puede presentarse a cualquier edad, el mayor riesgo se encuentra en los niños menores de diez años. La fase aguda de la infección adquirida por ésta vía puede durar entre 2 y 4 meses, y cursa en la mayoría de los casos en forma asintomática. A

Manifestaciones clínicas inespecíficas

Fiebre. El diagnóstico diferencial de Enfermedad de Chagas debe ser considerado en todo paciente con síndrome febril prolongado y epidemiologia compatible.

- ➔ Hepatoesplenomegalia
- ➔ adenomegalias
- ➔ Anemia
- ➔ Edemas
- ➔ Irritabilidad o somnolencia
- ➔ Convulsiones
- ➔ Meningoencefalitis
- ➔ Manifestaciones de miocarditis: taquicardia, arritmias, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia

Las expresiones clínicas más graves de la fase aguda son la miocarditis y la meningoencefalitis, pudiendo estas conducir al fallecimiento del paciente. La presencia de hepatoesplenomegalia, anemia, anorexia y edemas es de aparición más frecuente en lactantes y niños menores de 4 años.

Manifestaciones clínicas específicas: se presentan en sólo el 5% de los casos agudos. Se incluye:

- ➔ Chagoma de inoculación: puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, pero es más frecuente en cara, brazos y piernas. Es poco o nada doloroso. Puede tener aspecto forunculoide, erisipelatoide, tumoroide o lupoide. Generalmente tiene adenopatía satélite.
- ➔ Complejo oftalmoganglionar (signo de Romaña): forma particular de chagoma de inoculación el cual consiste en la presencia de edema bipalpebral unilateral, elástico e indoloro; eritema rosado tenue, rojo o rojo violáceo; adenopatía satélite, conjuntivitis y dacrioadenitis. Es muy importante tener presente que el chagoma puede durar entre 1 y 3 semanas. Menos frecuentemente se observan: exoftalmos, dacriocististis, queratitis, edema de hemicara.
- ➔ Chagoma hematógeno: son tumoraciones planas, que toman dermis y tejido celular subcutáneo, generalmente no adheridas a planos profundos, únicos o múltiples. El tamaño puede ser variable. La localización más frecuente es abdomen inferior, nalgas y muslos. En general son indoloros y pueden ser sensibles a la presión. Habitualmente no alteran el color de la piel suprayacente.

➔ Lipochagoma geniano: es el chagoma que toma la bola adiposa de Bichat. Puede ser de consistencia lipomatosa o dura. Generalmente es doloroso y en lactantes puede dificultar el amamantamiento.

- **Fase crónica**

Corresponde a la etapa que sigue a la fase aguda y comienza cuando la parasitemia se vuelve indetectable por los métodos parasitológicos directos por concentración. En esta fase, la infección es detectable principalmente por métodos serológicos (que demuestran la respuesta inmunológica del huésped frente al parásito) y también por métodos moleculares. Debido a que la mayoría de las infecciones agudas por T. cruzi ocurren en forma asintomática, una gran proporción de las personas infectadas son diagnosticadas en la fase crónica, por lo tanto debe sospecharse en cualquier individuo que:

➔ Resida o haya residido en zonas endémicas en forma habitual o esporádica, tenga o no antecedentes clínicos compatibles con enfermedad de Chagas aguda o contacto con el vector.
➔ Su madre biológica esté infectada por T. cruzi.
➔ Haya recibido transfusión de sangre y/ hemoderivados.
➔ Haya sido o sea usuario de drogas inyectables.
➔ Refiera tener o haber tenido síntomas o signos compatible con infección por T. cruzi.
➔ Tuviera familiar cercano que presentara enfermedad cardíaca o muerte súbita a edades tempranas y/o con antecedentes de serología reactiva para T. cruzi.

La mayor parte de las personas con infección crónica cursan el resto de su vida en forma asintomática.. Aproximadamente el 30% de estas personas desarrollarán lesión de órganos (principalmente a nivel cardíaco y/o digestivo), en un plazo de 10 a 20 años, con signos y síntomas de expresión variada. De acuerdo a ello, esta fase se clasifica en dos formas clínicas: con patología demostrada y sin patología demostrada (anteriormente llamada forma indeterminada).

<u>Diagnóstico de fase crónica</u>

El diagnóstico de la fase crónica de la infección por T. cruzi se confirma al demostrar la respuesta inmunológica del huésped frente al parásito. Para ello deberán realizarse al menos dos reacciones serológicas normatizadas de principios distintos, que detecten anticuerpos diferentes. Ambas pruebas deben realizarse con la misma muestra de suero, siendo necesario además utilizar por lo menos una de las pruebas de mayor sensibilidad como **ELISA o IFI.** Para considerar el diagnóstico como definitivo (ya sea confirmando o descartando una infección crónica), el

resultado de ambas pruebas debe ser coincidente (ambas reactivas o ambas no reactivas). En caso de discordancia (una prueba reactiva y otra no reactiva) se deberá realizar una tercera prueba, o derivarla a un centro de referencia. Se debe tener presente que el valor diagnóstico de las pruebas serológicas debe interpretarse con cuidado en las siguientes situaciones:

- ➔ Inmunodepresión o inmunosupresión que anula o compromete la respuesta inmunológica del huésped, lo cual puede conducir a un resultado falsamente no reactivo.
- ➔ Luego de completado el tratamiento tripanocida. En este caso, la respuesta inmunológica puede persistir por años luego de eliminado el parásito, por lo que un resultado serológico reactivo no significa fracaso terapéutico ni persistencia de la infección crónica.

Evaluación inicial de la persona con infección crónica

El objetivo principal de la evaluación inicial es determinar si el paciente presenta o no lesión orgánica compatible con Enfermedad de Chagas crónica, debido a que el manejo clínico es distinto en cada caso. La evaluación inicial debe incluir: anamnesis, examen físico completo y al menos un grupo mínimo de estudios, que podrá ampliarse ante hallazgos patológicos en cualquiera de estas tres esferas. La definición de las pruebas complementarias que deben ser incluidas como parte de este grupo mínimo de estudios resulta un punto prioritario desde la perspectiva de la Salud Pública dado que permite:

- ➔ definir los estándares de calidad con los cuales deben ser estudiados todos los pacientes, incluso aquellos de bajos recursos; evitar que los pacientes sean sobre-invadidos en búsqueda de hallazgos patológicos de poca o ninguna significancia clínica, evitando molestias, pérdida de tiempo y costos asociados.
- ➔ La inclusión de pruebas complementarias como parte del grupo de estudios mínimo debe basarse en los principios de la Atención Primaria de la Salud, es decir, que sean científicamente validados para su propósito, aceptables y a un costo asequible para la comunidad y el país. En Argentina, se recomienda realizar un ECG a todos los pacientes con infección por T. cruzi, independientemente de la ausencia o presencia de signos compatibles con lesión cardiológica, o de la edad del paciente. En adultos, se recomienda además realizar una telerradiografía de tórax y un ecocardiograma.

Interrogatorio y examen físico

En los pacientes que cursan la etapa crónica de la enfermedad, el examen clínico puede proporcionar elementos de juicio que permiten sospechar la presencia de

daño visceral y también establecer aproximadamente la magnitud del mismo. Al respecto, deberá evaluarse con especial atención la presencia de los siguientes síntomas de lesión visceral:

- ➔ Cardiológicos: disnea, mareos, síncope, palpitaciones, edemas, dolor precordial, fenómenos tromboembólicos.
- ➔ Digestivos: dolor epigástrico, disfagia, regurgitación, ardor retroesternal, constipación persistente y prolongada, antecedentes de fecaloma.

En cuanto al examen físico deberán evaluarse, entre otros, la presencia de:

- ➔ Signos de insuficiencia cardíaca izquierda o derecha.
- ➔ Arritmias, hipotensión arterial y/o bradicardia persistentes. Desdoblamiento permanente del segundo ruido como indicador de bloqueo de rama derecha.

Grupo mínimo de estudios

Luego del interrogatorio y el examen físico, de no surgir datos patológicos que sugiera la presencia de lesión orgánica, se debe realizar el siguiente grupo mínimo de exámenes complementarios:

- ➔ Electrocardiograma: convencional de doce derivaciones incluyendo una derivación de duración prolongada, en todos los pacientes.
- ➔ Telerradiografía de tórax: proyección de frente, realizada con buena técnica para permitir una correcta medición de la silueta cardíaca, en adolescentes y adultos.
- ➔ Ecocardiograma transtorácico: de estar disponible, en adolescentes y adultos.

Fase crónica, forma sin patología demostrada

Concepto Esta forma clínica de la infección en fase crónica se caracteriza por la presencia de serología reactiva para T. cruzi y ausencia de lesión orgánica compatible (cardíaca o digestiva) que sea clínicamente evidente o detectable por estudios complementarios. Dicha forma puede durar toda la vida o, en aproximadamente un 30% de ellas, evolucionan al cabo de 10 a 20 años en una forma clínica con lesión manifiesta (fase crónica con patología demostrada).

Tratamiento, control y seguimiento

Las personas con infección en fase crónica con la forma sin patología demostrada deben ser instruidas en forma adecuada sobre su condición de salud, los riesgos que representa y la importancia del seguimiento y control periódico a largo plazo.

Se debe explicar adecuadamente la diferencia entre presencia y ausencia de lesión orgánica, así como señalar que no deben donar sangre. Además, se debe instruir a las mujeres en edad fértil que en caso de embarazo deben informar a su obstetra de su condición de infectadas, y todo hijo de mujeres infectadas debe ser estudiado serológicamente. Desde el punto de vista del control médico, estas personas deben ser controladas una vez por año para detectar cualquier manifestación orgánica en forma precoz. Se debe aclarar al paciente que estos controles no son de urgencia. En dichos controles se deberá realizar una evaluación clínica completa y repetir el grupo de estudios mínimos referidos en la sección Evaluación inicial de la persona con infección crónica. Los pacientes con esta forma de la enfermedad son candidatos a recibir tratamiento tripanocida, el cual se describe en la sección Tratamiento etiológico tripanocida. Hasta que se cuente con nueva información científica, los pacientes que reciban este tratamiento deberán continuar con el mismo esquema de seguimiento periódico descrito previamente.

Fase crónica, forma con patología demostrada

Se define que un paciente es portador de esta forma clínica de la fase crónica de la enfermedad de Chagas cuando presenta alguna manifestación orgánica compatible, ya sea cardíaca, digestiva o hallazgos patológicos en estudios complementarios. A esta condición llega aproximadamente el 30% de las personas que se infectan, y deriva de la forma sin patología demostrada descrita precedentemente. Los síntomas y/o signos son de expresión variada, siendo la forma cardíaca la más frecuente.

Tratamiento, control y seguimiento

Es importante la detección precoz de la forma orgánica de la fase crónica a fin de obtener una mejor respuesta al tratamiento que se administre. Los trastornos cardiológicos y/o digestivos son variados y existen numerosos medicamentos, procedimientos médicos y estrategias de seguimiento para enfrentar situaciones tales como insuficiencia cardíaca, arritmias o megavísceras, los cuales no son pasibles de generalización, y en algunos casos corresponden al manejo del especialista. Sin embargo, la evaluación inicial y el control y seguimiento de las formas incipientes puede realizarse por los efectores del primer nivel de atención.

Tratamiento Etiológico Tripanocida

El tratamiento etiológico tiene objetivos a nivel individual y colectivo.

A nivel individual:

- ➔ Prevenir lesiones viscerales o disminuir la probabilidad de progresión de la lesión establecida.
- ➔ Curar la infección.

A nivel colectivo:

- ➔ Disminuir la posibilidad de transmisión del Trypanosoma cruzi por todas sus vías.

El tratamiento tripanocida en la fase aguda (vertical, vectorial, transfusional, postrasplante) reduce la gravedad de los síntomas y acorta el curso clínico y la duración de la parasitemia detectable. La cura parasitológica (demostrable por negativización de la parasitemia y de la serología) es superior al 80% en fase aguda vectorial y más del 90% en los casos congénitos tratados durante el primer año de vida. En el caso de reactivaciones en pacientes con infección por VIH, que conlleva una alta mortalidad, el tratamiento tripanocida administrado en forma temprana mejora el pronóstico. En pacientes trasplantados con reactivación, la terapia tripanocida anticipada (tratamiento con parasitemia positiva sin síntomas de reactivación) y el tratamiento precoz de la reactivación con síntomas reduce la morbilidad y mortalidad asociadas. En niños y adolescentes con infección crónica el tratamiento tripanocida es en general bien tolerado y ha demostrado una alta tasa de curación de la infección, demostrable por la seroconversión negativa. Todas las guías y recomendaciones actuales coinciden en indicar que los niños y adolescentes con Chagas crónico deben ser tratados lo más precozmente posible dado que presentan menos efectos adversos y mejor respuesta terapéutica. Un beneficio adicional del tratamiento en esta población sería la reducción subsecuente del riesgo de Chagas congénito en la descendencia de las niñas tratadas y el aumento del número de potenciales donantes de sangre y órganos.

En adultos con infección crónica el tratamiento etiológico también ha demostrado asociarse a seroconversión negativa sugiriendo la curación de la infección, aunque la tasa observada es menor que en niños y adolescentes, y el tiempo requerido hasta la seroconversión es mucho mayor. Adicionalmente, el tratamiento tripanocida en adultos menores de 50 años con infección crónica y con lesión cardiológica incipiente reduciría la progresión a estadios clínicos más avanzados. Sin embargo, el tratamiento etiológico en este grupo de pacientes es en general menos tolerado que en niños y adolescentes. El uso de tratamiento tripanocida en pacientes con lesión orgánica moderada o grave es todavía motivo de investigación

Indicaciones del tratamiento tripanocida

Previo al inicio del tratamiento es muy importante que el médico le explique al paciente los posibles efectos adversos y las medidas terapéuticas para contrarrestar los mismos. El tratamiento a cualquier edad debe ser adecuadamente supervisado. A continuación se resumen las recomendaciones generales sobre el uso del tratamiento tripanocida para distintos grupos de pacientes, las cuales fueron alcanzadas por consenso del grupo de revisión de las presentes guías. Dichas recomendaciones se agrupan en 4 categorías, siguiendo la clasificación propuesta por el grupo GRADE.

Hacer: se agrupan en esta categoría aquellas indicaciones para el uso de drogas tripanocidas en las que se considera que la gran mayoría de las personas con información adecuada acuerda en realizar. Se incluyen en esta categoría:

- ➔ Fase aguda de cualquier naturaleza (se incluye la reactivación en inmunocomprometidos).
- ➔ Fase crónica en niños y adolescentes menores a 19 años.
- ➔ Donante vivo reactivo en trasplante de órganos cuando el mismo no es de urgencia.
- ➔ Accidente de laboratorio o quirúrgico con material contaminado con T. cruzi.

Probablemente hacer: se incluyen en esta categoría aquellas indicaciones para el uso de drogas tripanocidas en las que se considera que la mayoría de las personas con información adecuada acuerda en realizar, pero en las que una minoría substancial podría no acordar. Se incluyen en esta categoría:

- ➔ Fase crónica, forma sin patología demostrada en pacientes ≥19 años y menores de 50 años.
- ➔ Fase crónica, forma con patología demostrada, con hallazgos de cardiopatía incipiente, en pacientes ≥19 años y menores de 50 años.
- ➔ Quimioprofilaxis secundaria luego de una reactivación en paciente inmunocomprometido.

Probablemente no hacer: se incluyen en esta categoría indicaciones para el uso de drogas tripanocidas en las que se considera que la mayoría de las personas con información adecuada acuerda en no realizar, pero en las que una minoría substancial consideraría hacerlo. Se incluyen en esta categoría:

- ➔ Fase crónica en pacientes ≥50 años.
- ➔ Fase crónica con cardiopatía avanzada.

No hacer: se incluyen en esta categoría indicaciones para el uso de drogas tripanocidas en las que se considera que la gran mayoría de las personas con información adecuada acuerda en no realizar. Se incluyen en esta categoría:

- ➔ Pacientes embarazadas y durante la lactancia.

- ➔ Insuficiencia renal o hepática graves.
- ➔ Trastornos neurológicos graves de base.

Drogas tripanocidas

Actualmente sólo existen dos drogas autorizadas para el tratamiento etiológico: Benznidazol y Nifurtimox.

Controles posterapéuticos

Controles del tratamiento en fase aguda En los pacientes que inician tratamiento durante la fase aguda con parasitemia detectable se recomienda realizar control parasitológico directo (Strout o micrométodos) entre los 15 y 20 días de iniciado el tratamiento. Con una adecuada respuesta terapéutica, en ese momento la parasitemia debe ser negativa. En caso de persistencia de parasitemia positiva, evaluar si el tratamiento está siendo bien administrado, sobre todo verificar la dosis, antes de pensar en posible resistencia de la cepa infectante. En caso de parasitemia persistente que sugieran resistencia de la cepa infectante a la droga en uso, utilizar la otra droga disponible según el esquema recomendado. En caso de resultado parasitológico negativo continuar la administración hasta completar los 60 días de tratamiento. Se recomienda realizar pruebas serológicas que detectan IgG para el control de la eficacia del tratamiento al finalizar el mismo y a los 6, 12, 24 y 48 meses.

Controles del tratamiento en fase crónica

Luego de administrar el tratamiento en la fase crónica de la enfermedad, se recomienda efectuar controles serológicos una vez por año, ya que si bien la administración de la droga tiene la capacidad de eliminar al parásito, la negativización de la serología ocurre varios años después. La serología convencional, evaluada por lo menos con dos reacciones diferentes, se negativiza en diferentes períodos según el tiempo que el paciente permaneció infectado hasta el comienzo del tratamiento. Niños y jóvenes, así como adultos con infección reciente, negativizan la serología más rápido que cuando la infección tiene mayor antigüedad. Cabe aclarar que hasta la actualidad el éxito terapéutico se confirma con la negativización de la serología, mientras que el fracaso terapéutico sólo se demuestra con la detección del parásito en sangre. La serología reactiva posterior al tratamiento pierde su valor para indicar una infección activa, y no implica necesariamente fracaso terapéutico.

Acciones Preventivas Sanitarias

Vigilancia epidemiológica

Los objetivos de la vigilancia epidemiológica en Enfermedad de Chagas incluyen:

- ➔ Monitorear la tendencia de la transmisión,
- ➔ Alertar en forma temprana ante casos agudos vectoriales, a fin de realizar las acciones de control correspondientes;
- ➔ Informar acerca del riesgo de transmisión congénita y posibilitar su seguimiento;
- ➔ Registrar la prevalencia de infección en el grupo de embarazadas;
- ➔ Registrar la prevalencia en estudios poblacionales y permitir la identificación y seguimiento de casos detectados;
- ➔ Registrar los casos positivos detectados a demanda para posibilitar su seguimiento, especialmente en menores de 15 años;
- ➔ El criterio actual de curación parasitológica es la negativización de la serología convencional.
- ➔ La negativización de la serología es más precoz cuanto menor es la edad del paciente que recibe el tratamiento
- ➔ Registrar la prevalencia en el grupo de donantes de sangre;
- ➔ Unificar el registro y forma de notificación de la información de Chagas generada por los laboratorios, sirviendo a los diferentes actores involucrados.

DENGUE

Introducción

Un virus no es un organismo vivo, sino que se lo define como un parásito obligado. La función del virus es replicarse, reproducirse y formar un montón de partículas fijas víricas que tengan capacidad infectante y que pueda seguir el ciclo. Si el virus no consigue una célula hospedadora muere. Son sumamente lábiles a las condiciones climáticas para sobrevivir. Por lo tanto va a necesitar de esa célula hospedadora para poder utilizar toda la maquinaria replicativa porque no tienen citoplasma, capacidad de formar sus propias proteínas, etc.

Se los clasifica de acuerdo a la cápsula, el ciclo infectivo, material genético, al hospedador.

Los virus empiezan a clasificarse a partir de:

- Orden
- Familia
- Subfamilia

- especie

En una **determinación directa** estoy aislando una parte del virus. En una **determinación indirecta** no estoy buscando una parte del virus sino su serología, los anticuerpos, es decir si en algún momento ese virus infectó a ese hospedador, y si está cursando una infección aguda tendrá **IgM,** si es crónica **IgG.**

Técnicas de diagnóstico directo

- microscopía electrónica.
- Aislamiento viral-cultivos celulares
- Detección de Antígenos - Técnicas Inmunológicas
  - Inmunofluorescencia Directa (ID)
  - Test de aglutinación
  - Radioinmunoensayo (RIA)
  - Enzimoinmunoanalisis (ELISA)
- Técnicas de Biología Molecular
  - Sondas de ácidos nucleicos
  - Determinación de ácidos nucleicos virales por sonda sintética
  - Amplificación de ácidos nucleicos virales mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Técnicas de diagnóstico indirecto

- Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)
- Enzimoinmunoanalisis Indirecto (ELISA)
- Test de Aglutinación
- Western Blot (WB)
- Producción de anticuerpos *in vitro*

Generalidades del dengue

- El virus del dengue es monocatenario
- de RNA polaridad (+). Si es monocatenario significa que tiene solo 1 hebra. Si tiene polaridad (+) significa que actúa igual que un mRNA, o sea no tendrá que transcribirse. Directamente penetra y en el ciclo infectivo se traduce a proteínas.
- Tiene envoltura similar a la membrana lipídica. Esa envoltura tiene lipopétidos que influyen en el reconocimiento específico del macrófago.
- Es icosaédrico.
- Tiene aprox. 10.000 nucleótidos (virus relativamente pequeño).

- Codifica para 10 proteínas, de las cuales 3 de ellas son **estructurales** 7 **no estructurales.** Acá la proteína importante es el **NS1** porque actúa como antígeno. Cuando hablamos de estructurales nos referimos a proteínas de la envoltura como la **E,** la proteína de la membrana **M** proteína de la cápsula **C.**
- Es un **arbovirus,** o sea un virus infectado por artrópodos.
- Familia → flaviviridae.
- Género → flavivirus
- Especie dengue → tiene 4 serotipos:
  - DEN 1
  - DEN 2
  - DEN 3
  - DEN 4
- Vector → **Aedes aegypti.** Es un mosquito doméstico que vive dentro de las casas. Se caracterizan por picar durante el día, sobre todo durante el amanecer y el atardecer.

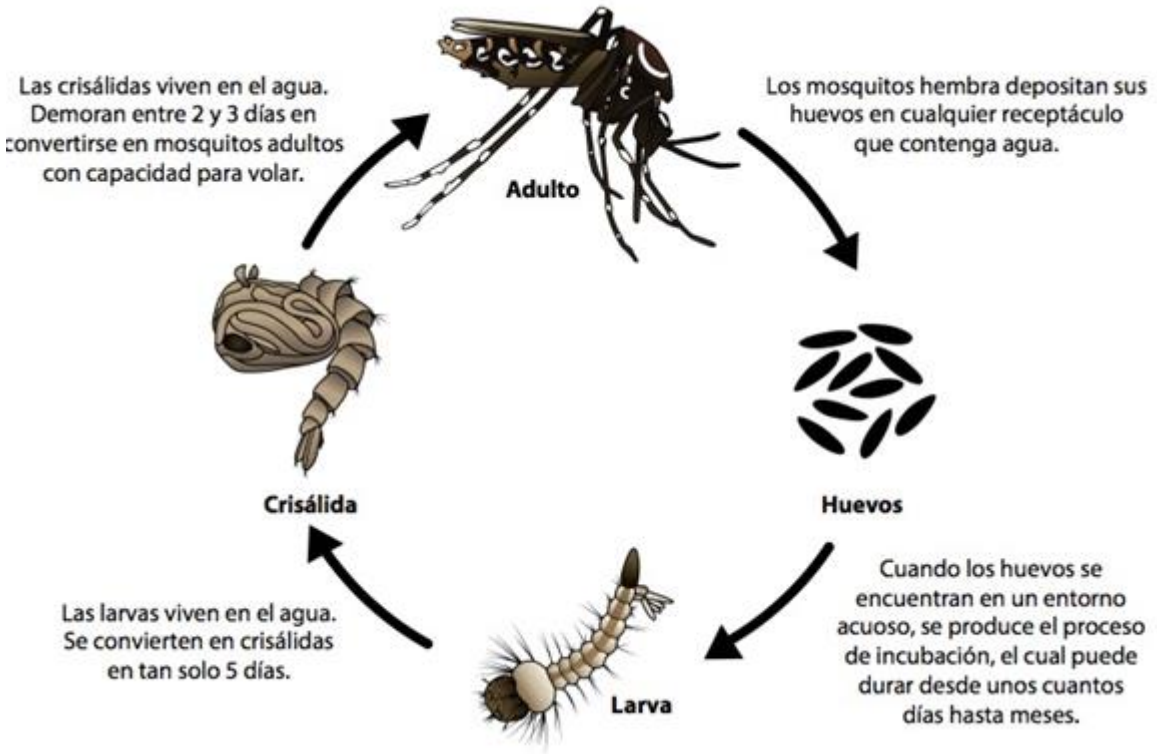
Transmisión

En América solamente ha sido demostrada la transmisión del dengue a través de mosquitos **Aedes aegypti.** Se desarrollan en envases caseros que puedan almacenar agua, como por ejemplo tachos, tanques, floreros, porta macetas y otros. Pueden picar a cualquier hora del día aunque generalmente lo hacen en la mañana y en horas de la tarde. En algunas ocasiones el Aedes aegypti se alimenta en los ambientes interiores durante la noche si hay luces encendidas.

Forma de transmisión

El dengue se transmite por la picadura de un mosquito infectado con el virus que, para estarlo, debe haber picado previamente a una persona infectada en período de viremia. Las personas infectadas presentan viremia desde un día antes y hasta cinco o seis días posteriores a la aparición de la fiebre. Si durante la viremia el mosquito pica a esta persona, se infecta. Luego de un periodo necesario para el desarrollo de la infección viral en el mosquito (periodo de incubación extrínseco), éste permanecerá infectante el resto de su vida y con capacidad de infectar a individuos susceptibles. La duración de este periodo es variable y, entre otros factores, depende de la temperatura media ambiental.

Ciclo de vida del mosquito



El mosquito es un insecto holometábolo; eso significa que tiene una metamorfosis completa. La hembra pone huevos. A los 2 días se convierten en larvas, 4 días después en pupas y después en adultos. Vive aproximadamente **65 días.** Una característica que tiene este mosquito es que una vez que se infecta sigue durante el resto de su vida transmitiendo el virus.

4 serotipos

El DEN 2 y el DEN 3 son los más virulentos. El DEN 4 es el que menos casos de dengue hemorrágico produce. Son serotipos inmunológicos. El Ag de superficie del DEN 1 es distinto al del 2,3 y 4. Si yo me infecto con un serotipo 1, el resto de mi vida tendré anticuerpos contra ese serotipo. Si me infecto con el serotipo 3, 4 o 2 habrá un **choque.** La inmunidad del serotipo es específica por lo tanto una infección por un serotipo determinado le conferirá inmunidad para toda la vida.

Los primero días después de la infección se puede detectar a los 4 serotipos.

Infectividad

Un mosquito sano pica a una persona infectada. Ese mosquito se convierte en uno infectado y portador y por el resto de su vida va a poder transmitir el dengue, o sea en un período de 65 días.

Período de incubación

El período de incubación es de 3 a 14 días con un promedio de 5 a 7 días.

Características del mosquito

- Los huevos pueden soportar temperaturas bajo cero.
- Hibernan.
- Son domésticos.
- El radio de vuelo es de 100-200 mts.
- Pican las hembras, o sea son hematógenas. El macho se alimenta de plantas. La hembra necesita de la sangre para la maduración de los huevos.
- El virus se multiplica dentro del epitelio intestinal del mosquito hembra, ganglios nerviosos, cuerpos grasos y se mantiene en las glándulas salivales. Por lo tanto cuando va a picar está modulando partículas virales.
- El mosquito permanece infectado y asintomático durante el resto de su vida.
- Luego de 7-14 días, tiempo de incubación extrínseco (insecto) puede infectar a otro hombre.
- Por un lado van las proteínas estructurales y por otro lado las no estructurales donde se formarán un montón de partículas virales nuevas y no se destruye la célula hospedadora. Hay otros ciclos infectivos en los cuales todas las partículas virales se meten dentro del citoplasma y provocan la lisis celular y la destrucción de la célula hospedadora. En este caso no.

Manifestaciones clínicas

Según la OMS se puede clasificar en:

- Fiebre del dengue → fiebre clásica del dengue, sin complicaciones. La fiebre del dengue puede derivar en
- Fiebre hemorrágica por dengue
  - Con síndrome del shock por dengue
  - Sin síndrome del shock por dengue

La infección viral puede tener un curso asintomático donde no tendrá manifestaciones clínicas pero sí el damnificado lo lleva en su organismo o sintomático. Ese sintomático puede cursar con fiebre sin otra complicación o puede ser un síndrome de dengue clásico con signos de sangrado y a su vez ese DH con

sangrado se puede convertir en uno con shock o sin shock. Si es con shock derivará en la muerte del paciente.

Fases de la enfermedad

- **Fase febril**
  Es de inicio brusco. Se caracteriza por la presencia de fiebre muy alta, 39-40°C. Usualmente no dura más de 7 días. A parte de la fiebre puede ser acompañado por otra signo-sintomatología como rash cutáneo, prurito, enrojecimiento facial, dolor muscular difuso, dolor de las articulaciones, dolor de cabeza muy intenso, náuseas, vómitos, odinofagia, etc. En esta fase se realiza la **prueba** del **torniquete.** Con la prueba se mide el antebrazo del paciente en 2.5 cm x 2.5 cm, y se mide la presión arterial media manteniendo la insuflación 5 minutos en adultos y 3 en niños. Una vez que se saca se mide las petequias que hay dentro de ese cuadrante. En el adulto si hay 20 o más en el adulto lo considera dengue (+), en el niño 10 o más. Puedo observar el sangrado de encías también, petequias, epistaxis, dolor abdominal, sangrado en las heces, hepatomegalia leve. En el laboratorio puede haber una caída temprana en el recuento de leucocitos. Hay que hacer un seguimiento constante de la temperatura. En esta fase el hematocrito va a estar normal y las plaquetas también. Va a haber una carga viral altísima porque acá el dengue se está replicando. No van a haber anticuerpos
- **Fase crítica**
  1 día después de que desaparezca la fiebre. Aumenta la permeabilidad capilar y se empiezan a perder líquidos, plaquetas, electrolitos. Lo importante en esta fase es la medición del **hematocrito.** El hematocrito es el % de GR en plasma. Si tengo un hematocrito alto indica que hay pérdida de líquido, de células, plaquetas y más por extravasación. Esto puede derivar en el shock por hipovolemia, por eso medición de hematocrito seguido. Pueden aparecer petequias en cara y extremidades, equimosis espontáneas, hemorragias frecuentes (por déficit plaquetario), exantema eritematoso máculo-papular, edema palpebral (indicador de inflamación). Las petequias en dengue son centrífugas, es decir en el tronco estaré lleno de petequias y menos en extremidades. Esta fase entonces se caracteriza por el **escape** de **líquido** y una caída brusca de leucocitos y plaquetas, por lo tanto el hematocrito va aumentando. Tendré una trombocitopenia. Habrá que reponer con líquidos al paciente por la deshidratación ya que se corre riesgo de llegar al shock hipovolémico. Un signo precoz de escape de líquido es la disminución de la TA del paciente con un pulso bajo, siendo un marcador de severidad. Otro signo que puedo hallar es una hepatomegalia acompañada de ascitis, derrame en cavidades serosas, hidrotórax, falla pulmonar. Se seguirá con ecografía y radiografía para el escape de líquido. Consideramos que un paciente está en shock cuando la presión de pulso es 20 mmHg o menor o

si hay signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento, pulso débil). El cuadro evoluciona finalmente en un **shock hipovolémico** con hipoperfusión tisular, daño orgánico múltiple, acidosis metabólica, hemorragia masiva, hipotensión, leucocitosis. En resumen: baja la fiebre, puede haber sangrado, el hematocrito es alto, cae el valor de plaquetas y empiezan a haber anticuerpos.

- **Fase de convalescencia/recuperación**
  Se reabsorbe todo el líquido extravasado, las plaquetas aumentan, el hematocrito se normaliza, los leucocitos se elevan, la carga viral baja y la serología aumenta a expensas de IgG e IgM. Paciente con signos de alarma de dengue grave que sobrevive después de esas 24-48 horas pasa a la etapa de recuperación, en donde gradualmente se va reabsorbiendo el líquido. Esta etapa se caracteriza por una sensación de bienestar, se estabilizan los signos vitales subiendo el pulso y la TA, se recupera el apetito, desaparecen los vómitos, la diarrea y aumenta la diuresis.

Complicaciones

- **Fase febril**
  La fiebre alta característica puede acarrear trastornos neurológicos, como convulsiones en niños pequeños.
- **Fase crítica**
  El shock hipovolémico por extravasación del plasma, la hemorragia y el compromiso serio de órganos, principalmente el hígado, corazón, pulmones.
- **Fase de recuperación**
  Se produce una reabsorción del líquido extravasado, resultando en una hipervolemia.

Niveles de gravedad

Fiebre indiferenciada.	GRUPO A Dengue no grave, sin signos de alarma (~FD, OMS, 1997) Manejo en nivel primario	GRUPO B Dengue no grave con signos de alarma (OMS, 2009) Manejo hospitalario (urgencias/ hospitalización)	GRUPO C Dengue grave (OMS, 2009) Manejo de alta especialidad (hospitalización/ UCI)	OMS, 2009. Criterios de hospitalización. Cualquiera de los siguientes:
• Fiebre • Odinofagia • Cefalea • Rinorrea	Caso probable: Enfermedad febril aguda con dos o más de las siguientes manifestaciones: • cefalea, • dolor retro-ocular, • mialgias, • artralgias, • exantema, • manifestaciones hemorrágicas, • leucopenia; • serología de apoyo positiva, o bien • ocurrencia en localidad y tiempo donde se tengan otros casos confirmados de fiebre por dengue. Caso confirmado por laboratorio: Demostración de evidencia de infección viral aguda mediante • aislamiento de virus de dengue en suero o muestra de autopsia, • elevación cuatro veces o más de títulos de IgG o IgM contra algún antígeno de virus de dengue en muestras pareadas de suero, • presencia de antígeno circulante en sangre del virus de dengue determinada mediante ELISA, o de antígeno en hígado por inmunoquímica (inmunoperoxidasa) o inmunofluorescencia. • detección de secuencias genómicas de virus de dengue mediante prueba de PCR. Caso confirmado epidemiológicamente: Un caso probable que ocurre en la misma ubicación y tiempo que un caso confirmado por laboratorio.	Definición de caso de dengue + Signos de alarma. • Dolor abdominal intenso. • Vómito persistente o incoercible (mayor de 5). • Evidencia clínica de acumulación de líquidos. • Hemorragia activa en mucosas (p. ej. tubo digestivo, hematuria). • Alteraciones neurológicas o del alerta (letargia, inquietud). • Hepatomegalia > 2 cm (insuficiencia hepática). • Elevación del hematocrito coexistente con disminución en la cuenta de plaquetas.	Definición de caso de dengue + Hemorragia grave.	Hemorragia espontánea, independientemente de la cuenta de plaquetas. Hemorragia evidente; anemia, cambios en el hematocrito, choque.
			Definición de caso de dengue + Fuga plasmática grave. • Choque. • Acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria.	Signos y síntomas relacionados con la hipotensión o choque (posible fuga plasmática): • Deshidratación, tolerancia inadecuada a los líquidos orales. • Mareo o hipotensión postural. • Diaforesis, síncope, postración, durante la defervescencia. • Hipotensión arterial, frialdad de extremidades. • Derrame pleural, ascitis, o engrosamiento vesicular asintomático. • Insuficiencia respiratoria.
			Definición de caso de dengue + Daño orgánico grave.	Signos, síntomas y datos de laboratorio relacionados con daño orgánico: • Hepatomegalia, dolor en área hepática (aún sin choque), hepatitis, insuficiencia hepática. • Dolor torácico o insuficiencia respiratoria, cianosis. • Manifestaciones renales (oliguria, hematuria), cardiacas (miocarditis), neurológicas (letargia, coma, agresividad; encefalitis).
			Definición de caso de dengue + condiciones coexistentes o riesgo social.	Condiciones coexistentes • Embarazo; infancia o edad avanzada. • Comorbilidades: • Sobrepeso u obesidad (dificultad para un acceso venoso oportuno en urgencias). • Diabetes mellitus, hipertensión arterial, úlcera péptica, anemias hemolíticas o de otro tipo, etc. Presencia de riesgo social: vivir solo, hospital inaccesible desde el lugar de residencia, etc.

¿Cuándo digo que estoy con un paciente con dengue sin signos de alarma? En adultos el cuadro clínico puede ser completo con fiebre, cefalea, dolor retro-orbital, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias, artralgias, dolor de garganta. Esos síntomas pueden durar varios días pero **nunca más de 1 semana.** De ahí paso a una **convalescencia** que dura meses. En niños pueden haber pocos síntomas: fiebre, dolor de garganta. Ahí tendré que tener en cuenta el ambiente que rodea al niño ya que si vive en una zona endémica consideraré que dicho paciente tiene altas chances de haber sido infectado por el virus.

¿Cuándo digo que estoy con un paciente con dengue con signos de alarma? Dolor abdominal intenso continuo, vómitos persistentes, extravasación de líquidos hacia

cavidad peritoneal y pleural, sangrado de mucosas, sangrado de encías, sangrado genital, menstruaciones muy abundantes, alteraciones en el estado de conciencia, letargia, irritabilidad, hepatomegalia palpable y aumento progresivo del hematocrito.

¿Cuándo digo que estoy con un paciente con dengue grave? Cuando el paciente tiene un shock hipovolémico con extravasación del plasma, acumulación de líquido en cavidades con dificultad respiratoria, sangrado profuso. Daño severo de órgano.

¿Cuándo digo que estoy con un paciente con shock? Cuando está hipotenso, tiene una hemorragia grave, pancreatitis, miocarditis, compromiso del SNC.

Exámenes complementarios en el dengue

El hematocrito y el recuento de plaquetas son los exámenes de laboratorio clínico indispensables. El resto de los exámenes complementarios deben realizarse de acuerdo al cuadro clínico del paciente: coagulograma, proteínas totales, albúmina, ionograma, gasometría, urea, creatinina y transaminasas.

Los estudios por imágenes (radiografía de tórax, ecografía), son útiles para evaluar la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal o en las serosas (pericardio, pleura), antes de que sean clínicamente evidentes.

La ecocardiografía puede ser de utilidad para evaluar el derrame pericárdico pero, además, permite evaluar la contractilidad miocárdica y medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ante la sospecha de miocarditis.

Diagnóstico

- **Causa sospechosa**
  Toda persona que presente fiebre de menos de 7 días de evolución y foco aparente y está en una zona endémica.
- **Causa probable**
  Toda persona con aparición aguda de fiebre, afección de vías aéreas superiores, sin foco aparente con 2 o más de los síntomas: cefalea, dolor retro-orbitario, dolor muscular, dolor articular, etc. Y que resida o haya viajado a una zona endémica.
- **Caso confirmado**
  Cuando en el laboratorio se denota una seroconversión a IgG o IgM, PCR (+), prueba histoquímica positiva. Durante los primeros 5 días de los síntomas puedo hacer detección del **genoma viral,** después de los 5 días se hace **serología.** El resultado positivo confirma. Si da negativo no se descarta sino que se pide una nueva muestra.

Diagnóstico diferencial

- Gripe
- HIV
- Rubéola → rash cutáneo
- Saramion → rash cutáneo
- Escaraltina → rash cutáneo
- Infección meningococcica → rash cutáneo
- Raotavirus → diarrea
- Meningoencefalitis → letargia, irritabilidad.
- Pancreatitis aguda → vómitos persistentes
- Gastroenteritis aguda → vomitos persistentes
- Leptospirosis → vómitos persistents
- Fiebre tifoidea → vómitos persistentes
- Neoplasia → Trombocitopenia
- Abdomen agudo → extravasación de líquido

Signo-sintomatología comparativa entre dengue y zika

	Dengue	Zika
Dolor de cabeza	Más intenso	Menos intenso
Diarrea	a veces	siempre
erupción	Generalizada	Puntos blancos y rojos
Fiebre	Muy alta	Fiebre menor
Dolor	Retro-orbital	Retro-orbital + conjuntivitis

Consideraciones finales

- No hay tratamientos antivirales.
- No hay vacunas.
- Tratamiento sintomático.
- Nunca administrar AINES. A lo sumo paracetamol. Todo esto por el tema del sangrado.
- Siempre habrá que aconsejar la rehidratación al paciente.

BRUCELOSIS

Nociones generales

La brucelosis es una enfermedad infectocontagiosa de curso crónico que afecta tanto al hombre como a los animales domésticos, la fauna silvestre y los mamíferos marinos. Esta enfermedad es de importancia para la salud pública debido a los costos generados por la incapacidad física que produce en el enfermo y a las pérdidas secundarias ocasionadas por la afectación del ganado.

Es causada por microorganismos del género Brucella spp, que son un grupo de bacterias intracelulares, inmóviles y de crecimiento lento.

Epidemiología

La brucelosis es una zoonosis de distribución mundial; su presentación en humanos está relacionada íntimamente con la enfermedad en animales domésticos. La enfermedad se asocia más frecuentemente al sexo masculino, entre los 30 y 40 años y en población rural, así como en veterinarios, laboratoristas, trabajadores de frigoríficos y peones de campo.

Forma de transmisión

Las vías de transmisión al humano pueden resumirse en:

- ➔ Contacto: de piel o mucosas con tejidos de animales infectados o sus productos como ganglios, sangre, orina, semen, secreciones vaginales, fetos abortados y en especial placentas. Este mecanismo es el más frecuente en el medio rural y puede llegar a ser el responsable del 60%-70% de todos los casos registrados. Afecta a trabajadores rurales, veterinarios, matarifes y ganaderos, aunque también puede afectar a trabajadores de laboratorio o de servicios de salud.
- ➔ Ingestión: de alimentos no pasteurizados de origen animal, como leche y sus derivados (quesos, crema, manteca, helados) y en menor medida carnes poco cocidas (la carga bacteriana en el tejido muscular animal es baja).
- ➔ Inhalación: de polvo en los lugares contaminados donde hay animales infectados, como establos, mataderos, salas de recepción de leche, camiones jaula para transporte de ganado, etc.
- ➔ Inoculación: de material infectado-contaminado por Brucella spp. Este tipo de transmisión afecta fundamentalmente a veterinarios, matarifes y personal de laboratorio. También se ha descripto la enfermedad por auto inoculación accidental de vacuna de Brucella abortus cepa 19 y B. melitensis Rev.1, de uso en medicina veterinaria.
- ➔ Perinatal: por vía transplacentaria, por la ingestión de leche materna o por la exposición a sangre, orina o las heces de la madre infectada durante el parto.

Factores de riesgo

- ➔ Ocupación: veterinarios, granjeros o cuidadores en contacto con animales principalmente domésticos, personas que manipulan productos y subproductos animales como carniceros, ordeñadores y personas dedicadas a la manufactura de lácteos; personal de laboratorio en contacto con muestras clínicas.
- ➔ Alimentación: ingestión de leche no pasteurizada o derivados lácteos realizados de forma “artesanal” con leche no pasteurizada proveniente de animales infectados.
- ➔ Convivencia con animales: contacto directo con productos de desecho, tejidos o excretas de animales enfermos o portadores asintomáticos o con animales de establo.

Patogenia

Cuando las bacterias ingresan en el organismo, son fagocitadas por los neutrófilos y monocitos y transportadas por la vía hematógena a los sinusoides del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos, donde se multiplican en los macrófagos. La aparición de la enfermedad depende de la capacidad del huésped para restringir esta multiplicación.

Las especies de Brucella son patógenas intracelulares facultativas, propiedad que las mantiene protegidas de la acción de los antibióticos y de los mecanismos dependientes de anticuerpos. Esta capacidad de supervivencia intracelular determina el curso ondulante de la enfermedad, su tendencia a presentar recaídas y evolucionar a formas crónicas.

Período de transmisibilidad

Los animales infectados pueden eliminar Brucella spp. durante toda la vida y son el reservorio y la principal fuente de contagio para el ser humano.

Manifestaciones clínicas en el humano

El período de incubación en los humanos se estima que podría ser de 1 a 3 semanas, pero puede llegar a varios meses. Luego del periodo de incubación, la infección puede evolucionar con diferentes formas clínicas:

- ➔ asintomática o subclínica. En el humano presenta una gran tendencia a la cronicidad y se caracteriza por fiebre y localización de las bacterias en distintos tejidos.
- ➔ aguda con un comienzo brusco o insidioso,
- ➔ crónica

La enfermedad puede durar días, meses o años si no se trata adecuadamente.

Los síntomas característicos son fiebre continua, intermitente o irregular, de duración variable (10 a 30 días), cefalea, fatiga, diaforesis, mialgias, pérdida de peso, anorexia, malestar generalizado, con o sin signos de localización como: artritis /espondilitis, meningitis endocarditis, orquitis/ epididimitis. El examen físico es inespecífico; el hallazgo más frecuente, en 30- 50% de los casos es la hepatomegalia y/o esplenomegalia. En 12 a 20% de los casos pueden encontrarse adenopatías. Las manifestaciones focales se evidencian por infecciones supurativas de diferentes órganos o sistemas, incluidos osteoarticular, cardiovascular y sistema nervioso central.

La **enfermedad osteoarticular** es la complicación más común; se observa en 20 a 60% de los pacientes. Puede presentarse como artritis periférica, sacroileítis, espondilitis o espondilodiscitis. La artritis suele afectar las rodillas, caderas, tobillos y muñecas.

El **sistema genitourinario** es el segundo sitio más común en la brucelosis focal, puede observarse en 2 al 20% de los casos. En el hombre se presenta como orquitis o epididimitis. La infección adquirida durante el embarazo constituye un riesgo de aborto espontáneo. También pueden presentarse glomerulonefritis o nefritis intersticial.

El **sistema nervioso central** está afectado en 5 a 7% de los casos. La manifestación más frecuente es la meningoencefalitis de evolución aguda o subaguda, que se presenta con alteración del estado de conciencia, irritación meníngea, compromiso de pares craneales, coma, convulsiones y depresión respiratoria; también puede presentarse como abscesos cerebrales ó síndromes desmielinizantes.

La **afectación hepática** puede manifestarse como una hepatitis granulomatosa y difusa con un leve aumento de transaminasas (en la mayoría de los casos no superan cinco veces el valor normal); rara vez se produce ictericia. También pueden presentarse abscesos hepáticos y calcificaciones.

El concepto de brucelosis crónica considera la temporalidad de los síntomas (persistencia de manifestaciones clínicas mas allá de un año del episodio inicial aún

luego del tratamiento adecuado) y la localización de la infección (con o sin enfermedad localizada).La persistencia de altos títulos de anticuerpos IgG refuerza el diagnóstico pero no lo confirma ya que en pacientes con “cura clínica” los niveles de anticuerpos pueden persistir elevados durante períodos prolongados.

La **endocarditis** sigue siendo la causa principal de mortalidad. En general, la válvula aórtica es la más afectada, y aunque la ausencia de signos de insuficiencia cardíaca permitiría hacer un tratamiento conservador, suele requerir el reemplazo quirúrgico de la válvula.

El **compromiso pulmonar** es un evento raro en el curso de la brucelosis. Algunos de los enfermos refieren tos y disnea leve, en ausencia de lesiones pulmonares evidenciables por estudios radiológicos. El compromiso del parénquima pulmonar puede manifestarse como neumonía lobar con o sin exudado pleural, neumonía con patrón intersticial y nódulos pulmonares (único o múltiples). También se han descrito hallazgos oculares como uveítis, queratoconjuntivitis, iridociclitis, queratitis, coroiditis, neuritis óptica, endooftalmitis y cataratas.

Por lo general, los pacientes se recuperan, pero algunos pueden presentar lesiones persistentes e incapacidad severa. Sin tratamiento, la tasa de letalidad es menor al 2%.

La forma crónica puede presentarse por recaídas sucesivas a partir de una forma aguda o asociarse a manifestaciones focales. También se ha descrito un síndrome de fatiga crónica.

Las recaídas aparecen en el 10% de los casos, comúnmente en el primer año después de la infección; presentan los mismos síntomas que la forma aguda aunque suelen ser menos intensos que el episodio inicial y pueden tratarse con cursos repetidos de los regímenes antibióticos habituales. La mayoría de los casos de recaída son causados por el tratamiento inadecuado. También son frecuentes los episodios de reinfección en la brucelosis de origen laboral debido a la continua exposición a la bacteria y a la escasa adherencia a las medidas preventivas.

La brucelosis durante el **embarazo** aumenta el riesgo de aborto y de transmisión intrauterina al bebé. Puede haber abortos en los primeros trimestres de la gestación o partos prematuros. En las últimas décadas se han reportado casos aislados de brucelosis neonatal en algunas zonas endémicas, siendo la transmisión transplacentaria, por contacto con secreciones infectadas en el canal del parto o por transfusiones sanguíneas. La presentación clínica es muy variada, los niños afectados pueden presentar hepatoesplenomegalias o simular cuadros de sepsis.

La **enfermedad pediátrica** se presenta en edades en que los niños participan de actividades rurales, juegan en los corrales o por ingestión de leche o quesos no pasteurizados. En los niños son frecuentes las formas asintomáticas. Cuando son

sintomáticas, la fiebre es el síntoma predominante (70-90%) y se presenta como síndrome febril prolongado. La fiebre puede ser continua, intermitente u ondulante. Se acompaña de sudoración profusa y maloliente, anorexia, artralgias, malestar general, cefaleas, escalofríos, astenia y adelgazamiento. Al examen físico los hallazgos más frecuentes son la hepatoesplenomegalia (20-30%) y las linfadenopatías (10-20%). El compromiso del **aparato locomotor** es frecuente (85%), siendo las artromialgias y las artritis las formas de presentación más frecuentes. Las articulaciones más afectadas son rodillas, caderas y tobillos. A nivel gastrointestinal presentan náuseas, vómitos, anorexia y bajo peso; las lesiones en piel pueden ser desde un rash eritematopapular hasta lesiones purpúricas o Síndrome de Steven Johnson. Las complicaciones más frecuentes son sacroileítis, orquiepididimitis, meningitis sola o con compromiso periférico o cerebrovascular, endocarditis, absceso hepático, neumonitis, neumonía con derrame, uveítis y peritonitis.

Exámenes complementarios

Las alteraciones más comunes en el hemograma son: • Leucopenia con linfocitosis relativa. • Trombocitopenia. • Anemia leve.

En algunos casos se produce pancitopenia por mieloinfección o por hiperesplenismo.

¿Cuándo sospechar brucelosis?

Se debe sospechar brucelosis en toda persona con fiebre de comienzo agudo o insidioso y uno o más de los siguientes signos y síntomas:

- ➔ sudoración nocturna,
- ➔ artralgias,
- ➔ cefalea,
- ➔ fatiga,
- ➔ anorexia,
- ➔ mialgia,
- ➔ disminución de peso,
- ➔ artritis/espondilitis,
- ➔ meningitis o afectación focal de órganos (endocarditis, orquitis/epididimitis, hepatomegalia, esplenomegalia) y uno o más de los siguientes antecedentes epidemiológicos:
- ➔ contacto (principalmente ocupacional) con animales de producción ganadera,
- ➔ contacto con perros sintomáticos o de aspecto saludable,
- ➔ consumo de productos de origen animal presuntamente contaminados,

- ➔ exposición en laboratorios,
- ➔ ser hijo de madre con serología positiva para brucelosis

¿Cómo se confirma la brucelosis?

El diagnóstico de brucelosis se puede realizar de manera directa, aislando el microorganismo a partir de cultivos de sangre, médula ósea u otros tejidos o indirecta a través de métodos serológicos que detectan anticuerpos. La mayoría de los pacientes son diagnosticados a través de métodos indirectos, ya que la bacteriología no siempre es posible y cuando se la realiza no siempre es positiva.

No obstante, un resultado serológico positivo puede indicar infección activa, anticuerpos que persisten después de la recuperación, contacto accidental con el germen no necesariamente seguida de enfermedad o exposición a un microorganismo que presente reacción cruzada con Brucella spp.

Se considera caso confirmado de brucelosis a todo caso probable con confirmación por laboratorio de uno o más de los siguientes criterios: a. estudios bacteriológicos positivos: aislamiento de Brucella spp. de muestras clínicas: hemocultivo, mielocultivo, biopsias, etc. b. estudios serológicos positivos: aglutinación en tubo (Wright) y otras que permiten la detección de anticuerpos IgG específicos en el suero del paciente; Fijación de Complemento (FC), cELISA e IELISA. c. presencia de nexo epidemiológico con un caso confirmado.

¿Cómo se trata el paciente con brucelosis?

Con el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno se busca acortar el período sintomático, reducir las complicaciones y prevenir las recaídas. El tratamiento incluye el uso de antimicrobianos y la administración de medicamentos sintomáticos. Algunas formas de enfermedad localizada, como endocarditis, pueden requerir cirugía. El mayor problema en el tratamiento de la brucelosis lo constituye la dificultad para conseguir la erradicación intracelular del microorganismo. Por ello, el tratamiento se basa en la utilización de asociaciones de antibióticos con efecto sinérgico o aditivo, administradas durante varias semanas para reducir, en lo posible, la aparición de recaídas.

Las combinaciones más usadas son las propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que contemplan dos opciones; ambas incluyen la doxiciclina durante 6 semanas, combinada con estreptomicina durante 2 a 3 semanas, o rifampicina durante 6 semanas. Si bien el uso de estreptomicina sería más eficaz para la prevención de las recaídas su administración parenteral requiere la existencia de una red de atención domiciliaria. Por otra parte, el uso de rifampicina favorecería el desarrollo de resistencia comunitaria a la misma.

Otros antimicrobianos que se pueden utilizar en combinación con los anteriores incluyen: trimetoprima-sulfametoxazol o quinolonas.

El control clínico de los pacientes durante y después del tratamiento, debe realizarse con el objetivo de verificar la remisión de los síntomas, la correcta adherencia al tratamiento, la presencia de efectos adversos, la reaparición de signos o síntomas de enfermedad (recaídas) y para realizar los controles serológicos y microbiológicos correspondientes. Es importante dar las pautas de alarma de recaída para que el paciente concurra de inmediato a la consulta, ante la menor sospecha.

¿Qué hacer si se confirma?

- ➔ Informar al paciente y a la familia sobre la enfermedad, los reservorios, el modo de transmisión y los métodos de prevención.
- ➔ Realizar una investigación de la fuente de infección (ej.: consumo de leche no pasteurizada, quesos, otros lácteos no pasteurizados u ocupación del paciente) y los potenciales casos expuestos a dicha fuente.
- ➔ Una vez identificada la fuente: • Coordinar con SENASA local y regional para el control del ganado. • Coordinar con bromatología local para el control de alimentos contaminados.

Prevención de la infección por Brucella en la familia y la comunidad

Al no existir vacuna para humanos, la única forma de controlar la enfermedad en humanos es prevenirla. Las mejores medidas de prevención son:

- ➔ Controlar la infección en los animales.
- ➔ Prevenir la exposición, sobre todo durante el trabajo.
- ➔ Consumir alimentos seguros.

NEUMONIA

Características Generales

- Las enfermedades del sistema respiratorio representan una de las primeras causas de atención.
- Se encuentran entre las primeras causas de mortalidad.
- Estas enfermedades afectan fundamentalmente a los menores de 5 años y de 65 años o más.
- La neumonía, la enfermedad tipo influenza y la Bronquiolitis son las enfermedades respiratorias de mayor frecuencia y gravedad.

El Estudio del sistema respiratorio relacionado con las enfermedades infecciosas es relevante para nuestra región del centro de la provincia de Bs. As., ya que las patologías respiratorias allí son **prevalentes** en donde presentan una alta **morbilidad.** Y dentro de las patologías respiratorias, las más relevantes son las que van a afectar al **tracto respiratorio inferior.**

En la región de la provincia de Bs. As., las patologías respiratorias van a representar una de las principales causas de atención médica. La **mortalidad** de la población incluye a la infección del tracto respiratorio inferior como una de las causas más prevalentes. Siempre la atención va a estar en los 2 grupos susceptibles. La salud pública debe centrar sus esfuerzos en los grupos vulnerables. Los **grupos vulnerables** son los **menores de 5 años** porque, relacionado con las patologías infecciosas, dicho grupo no va a tener todavía el sistema inmunológico maduro, sobre todo el sistema inmune relacionado con la inmunidad celular. La patología relacionada con la inmunidad celular las virosis y las parasitosis. El otro extremo está en los **mayores de 65 años,** en donde también se denota una disminución de la inmunidad celular, siendo muy susceptibles a infecciones virales, parasitarias y micóticas. También hay una disminución de la inmunidad celular y un aumento de la susceptibilidad a este tipo de infecciones porque al revés de los niños menores de 5 años que están en el comienzo de la vida y todavía no está maduro el sistema inmune, en este caso aparece la **muerte celular programada (apoptosis).** La apoptosis afecta a la inmunidad celular. Hay un tercer grupo susceptible que es la **embarazada** porque la embarazada funciona como una inmunosuprimida porque hay algo extraño en su cuerpo (el feto), generándose una inmunosupresión fisiológica para que ese feto no se ataque inmunológicamente.

¿Cuáles son las enfermedades más frecuentes en nuestra región?

La **Neumonía Aguda de la Comunidad.**

La enfermedad tipo **influenza,** manifestándose como estado gripal.

Las **bronquiolitis,** sobre todo en los chicos lactantes y menores de 5 años.

Infecciones del tracto respiratorio inferior

- Neumonía
- Bronquiolitis
- Bronquitis
- Empiema
- Absceso pulmonar

Hay una inmensa cantidad de virus asociados en procesos respiratorios de las vías aéreas inferiores. Esto explica la multiplicidad de infecciones que podemos tener en el árbol respiratorio inferior y que, en realidad la vacunación nos va a proteger contra aquellos virus estacionales que están circulando en el momento que la aplicamos, pero como vemos, hay múltiples agentes virales que pueden ocasionar cuadros respiratorios inferiores, o sea, que estemos vacunados a algunos tipos virales, no significa que no vamos a tener un cuadro respiratorio de vías aéreas inferiores.

Transmisión

- Vía Aérea: → a través de las gotitas de "Flugge"

  → a través de manos u otros objetos contaminados con las secreciones respiratorias.

Se transmite a través de la **microgota de Flugge,** es decir cuando alguien nos tose y no se cubre, también cuando alguien contamina sus manos con mucosidad y después doy un objeto a otra persona sin lavarme o le doy la mano y así voy pasando el agente infeccioso de una persona a otra. Por ende se puede decir que la forma de contaminarse va a ser a través de la microgota y también de las manos. Esto hace que la diseminación en esta época sea tan masiva, sobre todo cuando uno está en proximidad con el otro y cuando no tiene posibilidad de higienizarse las manos transmitiendo con las mismas el agente infeccioso de una persona a la otra.

Muestra para Diagnóstico

- Detección de la Ag
- Detección del genoma

Diagnóstico de infección respiratoria de vías inferiores de origen viral

El diagnóstico de las enfermedades virales tiene un problema desde el punto de vista del laboratorio. Dicho problema recae en que los virus son agentes infecciosos que sí o sí en forma obligatoria, para poder cumplir su ciclo necesitan estar dentro de una célula. Hay muy pocos laboratorios que puedan hacer ese tipo de diagnóstico de aislamiento viral porque requiere de una infraestructura y de un costo muy elevado. El avance de la virología ha surgido en los últimos años cuando empezaron a desarrollar otras técnicas que no necesitaran ese requerimiento de que el virus crezca en cultivos. Más eficiente es utilizar la estrategia de detectar que no crezca el virus sino que se detecte la cubierta del virus en cuanto a su composición antigénica. Es decir, si yo tengo una infección respiratoria por virus influenza, se puede hacer un **aspirado nasofaríngeo** y buscar los antígenos del virus por medio de anticuerpos monoclonales en estas muestras respiratorias. Y esa es una muestra específica (porque son anticuerpos monoclonales), rápidas (30min.) y que además al médico le permite dentro de las 24 hs. tener un resultado específico y certero de la infección viral. A raíz de estas últimas técnicas llamada **detección de antígeno,** la virología ha progresado y también el diagnóstico de infección respiratoria. El diagnóstico se hace primordialmente con la **detección de antígenos.** Hay incluso técnicas de mayor complejidad y que van a permitir diferenciar que no solo se trate de virus influenza, sino ser capaz de especificar, es decir si el clon o el tipo de virus que tuvimos este año es el mismo por ejemplo que vino de México, Brasil, etc., es decir clasificar, estudiar y analizar el genoma, siendo técnicas mucho más caras. Nosotros como médicos podemos pedir para diagnóstico es el **aspirado nasofaríngeo** para la detección de antígenos. El diagnóstico microbiológico, es decir la validación de la positividad de la técnica de detección de antígeno, hay que hacerlo dentro de los 3 días de iniciado el cuadro; esto quiere decir que si yo tengo un paciente con una sospecha de influenza A y ya tiene más de 7 días de evolución no estaría validada la técnica en cuando positividad, pudiendo dar un falso negativo.

Aspirado Nasofaríngeo

Es la muestra de elección. Contiene abundantes células epiteliales y secreciones infectadas. Las secreciones nasofaríngeas se aspiran a través de un catéter que se introduce por la ventana nasal hasta alcanzar la nasofaringe. Se recolectan en frasco estéril con tapón o casco que contiene medio de transporte para virus.

Hisopado Nasofaríngeo

Contiene pocas células infectadas por lo que resultan menos útiles. Los hisopos deben tener una punta sintética, nunca de algodón o agitato de calcio, que pueden contener sustancias que inhiban las PCR.

Aspirados Bronquiales

En pacientes intubados.

Dentro de los 3 días del inicio del cuadro.

Conservación de la muestra

Yo tengo que preservar esos determinantes antigénicos virales que estén preservados para poder el análisis.

En heladera a 4ºC

Neumonía Aguda de la Comunidad

- Infección aguda del parénquima pulmonar que se manifiesta por signos y síntomas de infección respiratoria baja, asociados a un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax producido por dicha infección.
- Agentes etiológicos más probables
  - ➔ **Streptococcus pneumoniae**
  - ➔ Haemophillus influenzae
  - ➔ Staphylococcus aureus
  - ➔ Mycopasma pneumoniae
  - ➔ Legionella spp
  - ➔ Virus: influenza, para influenza, adenovirus y sincicial respiratorio

La NAC es muy prevalente en nuestra región y en esta época del año, abril-mayo. La NAC tiene agentes más probables y estables a lo largo del tiempo, lo que hace que cuando yo tengo un paciente con una NAC, y sospecho que puede ser una neumonía de origen de la comunidad y de índole bacteriana, ahí tengo un candidato que tiene una alta probabilidad ser el agente etiológico y tengo, por lo tanto la obligación de cubrir con antibióticos-antimicrobianos este agente etiológico, porque sino caigo en la mala praxis.

Agentes etiológicos más probables de la NAC

El primer agente para nuestra región de la NAC es **Streptococcus pneumoniae.** Por lo tanto siempre tengo que pensar en el streptococcus pneumoniae cuando estoy frente a un paciente de la comunidad con una neumonía aguda. Y luego, otros agentes etiológicos de mucha menor frecuencia que yo podré censarlo de acuerdo a diferentes comorbilidades que pueda tener el paciente. Esto quiero decir, por ej. que un paciente que ha tenido un estado gripal por una influenza A y luego hace una neumonía aguda de la comunidad de corte bacteriano, ya está validad por diferentes estudios multicéntricos que ahí el agente más frecuente no es el neumococo, sino el Staphylococcus aureus. Es decir, el agente más frecuente es el streptococcus pneumoniae, sin embargo cuando hay algunas comorbilidades que puedan condicionar al paciente al desarrollo de una NAC, puedo pensar en otros agentes; por ejemplo también en pacientes fumadores, en pacientes con EPOC, en pacientes asmáticos, el Haemophillus influenzae suele ser también un agente frecuente que se debe tener en cuenta a parte del neumococo. ¿Por qué es importante hacer toda esta consideración? Porque el antibiótico que mata todo no existe. Los antibióticos van a tener siempre una infecto-relación determinado. Como médico tengo que tener una cierta orientación de cuál puede ser el agente más probable antes de tener el cultivo para empezar a medicar cuanto antes al paciente; esta orientación tiene que ver con las indagaciones acerca de las morbilidades que tenga el paciente, si es un paciente con EPOC, si es un paciente asmático, si es mayor de 65 años, si es menor de 5 años; es decir, todo esto tengo que tenerlo en cuenta para poder iniciar un tratamiento antimicrobiano lo más cerca posible de aquel agente específico para el agente infeccioso que en ese momento está afectando al paciente.

Otro agente infeccioso importante es el **Legionella pneumophila.** Es un patógeno muy importante es nuestra región. Es un patógeno que tenía Europa y EE. UU. conocido como la enfermedad de los legionarios porque los primeros brotes aparecieron luego de la guerra del Golfo en EE. UU. en donde en una reunión de unos excombatientes en un hotel, a los días después de esa reunión hubo un grupo que desarrolló una **patología gastrointestinal** y otro grupo desarrolló un **cuadro respiratorio** muy severo como un cuadro de neumonía, en el cual los que presentaron el cuadro respiratorio tuvieron una elevada morbimortalidad. A raíz de ello se llevan a cabo ciertos estudios y se encuentra un **patógeno nuevo.** Dicho patógeno como afectó a dichos combatientes legionarios se lo llamó Legionella. ¿Qué características tiene la Legionella? Se vio que no había transmisión de persona a persona como el resto de las enfermedades respiratorias infecciosas. Se encontró que en el sistema de refrigeración del hotel, en el agua de condensación habían unas **amebas;** y esas amebas de vida libre tenían adentro esa **bacteria** que era la **legionella.** La forma de trasmisión fue a través del aire acondicionado en forma **aspirativa.** Se indagó más incluso y se halló que los hidromasajes que tenían temperatura menor a 60° también tenían la ameba y también la bacteria. La forma

de diseminación es a través del aspirado del aire acondicionado, duchas menores de 70-75°, por hidromasaje que hacen cuadros **respiratorios** o **gastrointestinales.** En Argentina se certificó que no estaba la ameba llevaba dentro de su citoplasma a la bacteria legionella; diciendo que no teníamos legionella, pero lo que no teníamos eran las armas para encontrar la ameba respecto al uso de diagnósticos de laboratorio. Luego apareció un brote en una ciudad de la **provincia de Bs. As.** en donde se dijo que era un brote de influenza A H1N1 en Terapia Intensiva, en donde murieron enfermeras, médicos y pacientes; en seguida se llamó al Ministerio de Salud por el Instituto Malbrán, llevándose a cabo toda la serología y el estudio viral en necrosia, viéndose que no había H1N1. Se siguió analizando y se vio de que sí estaba la **legionella,** en los fallecidos y en los convalecientes. El foco infeccioso fue un aire acondicionado de Terapia Intensiva que no tenía mantenimiento donde estaba la ameba con su legionella y en las duchas viejas oxidadas también estaba la misma. Entonces, este es un patógeno que existe en la Argentina, que está en la provincia de Bs. As. en donde tiene una presentación atípica, que puede ser autolimitada, que puede tener presentación gastrointestinal o respiratoria, que en muchos pacientes pasa de forma inadvertida como un cuadro gripal y a otros pacientes los lleva a un síndrome de distres respiratorio con necesidad de asistencia respiratoria mecánica y si no se interviene terapéuticamente en forma correcta termina con la vida del paciente. Es **intracelular,** por lo tanto muchos antimicrobianos utilizados para agentes comunes de neumonía no son activos para legionella, por eso hay que investigar. Por eso es tan importante la **epidemiología** asociada a la semiología.

<u>NAC. Epidemiología</u>

Algunas situaciones particulares:

- ➔ EPOC (s. pneumoniae; h. influenzae)
- ➔ Mala higiene dental (anaerobios)
- ➔ Drogadicción endovenosa (s. aureus, MIVC)
- ➔ Contacto con aguas estancadas (Leptospira interrogans)
- ➔ Exposición a aves (c. psittaci)
- ➔ Fibrosis quística (p. aeruginosa)
- ➔ Galpones (Hanta Virus)

<u>Clasificación de Neumonías</u>

Según:

- Tiempo de evolución (agudas, crónicas)
- Origen (nosocomial, de la comunidad)

- Imagen radiológica (lobar, intersticial, etc.)
- Características Clínicas (asociadas a ventilación mecánica, aspirativas, en huéspedes inmunocomprometidos, fibrosis quística).

Desde la microbiología, tener una idea de la clasificación y los distintos tipos de presentación de la neumonía nos va a ayudar a pensar en el posible agente etiológico y esto ayuda a iniciar la intervención terapéutica lo antes posible y cuanto más cerca del antibiótico efectivo menor va a ser la morbilidad del paciente y el porcentaje de mortalidad va a descender significativamente. Por ende va a ser muy distinta la etiología de una neumonía en un paciente internado en Terapia Intensiva que tiene asistencia respiratoria mecánica a aquel paciente de edad media ambulatorio que hace una neumonía de la comunidad o aquel paciente que hace un coma alcohólico o epiléptico y se aspira porque ese paciente aspirará toda la microgota de la boca debiendo cubrir aquellas bacterias que habitan en la boca. También va a ser muy distinto los patógenos de los inmunodeprimidos (diabéticos tipo I, tratamientos con corticoides, cáncer, trasplantados); porque el patógeno que a nosotros no nos afecta por ser inmunocompetentes, sí a estos pacientes susceptibles a la infección. La fibrosis quística, enfermedad genética con alteración en las secreciones respiratorias y en la motilidad, en los cuales estos pacientes también van a tener otros agentes totalmente distintos a los agentes de la población inmuncompetente. Hay que mirar al paciente, mirar el contexto, hacer semiología, hacer epidemiología y pensar en qué cuadro pongo a mi paciente para iniciar la terapia antimicrobiana. Va a ser muy distinto el antibiótico en los mencionados tipos de pacientes. En Argentina es la 7° causa de muerte y la 5° entre los mayores de 65 años. La mortalidad global es del 4%. La NAC que no se interna hay unos criterios de internación; cuando el paciente es ambulatorio es menos del 1% pero el paciente está hospitalizado la mortalidad aumenta a un 14%. En los mayores de 65 años 18% de mortalidad. Un gerente que hace una NAC a neumococo tiene mayor riesgo de morir dentro del año que hizo la neumonía. Eso es una de las causas que justifica la vacunación masiva a neumococo a mayores de 65 años, siendo un factor de morbilidad que acelera la muerte del gerente la NAC a neumococo. O sea las patologías respiratorias de las vías aéreas inferiores son muy importantes en nuestro grupo susceptible. Las neumonías grave con distrés respiratorio que se tienen que internar en terapia intensiva, la mortalidad asciende en las distintas series hasta el 37 %. Si estudiamos pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados, en todas las series, sean argentinas, americanas, europeas, etc., el **Streptococcus pneumoniae** es el primer agente de la NAC, por lo tanto es un agente que como médico no se puede dejar de cubrir cuando se inicia una terapia antimicrobiana. Y luego le sigue el Haemophillus influenzae en pacientes con comorbilidades. Otra característica importante que tenemos que saber como médicos es que a pesar de todos los esfuerzos tecnológicos, siempre va a haber un porcentaje de pacientes que no logramos certificar diagnóstico. Hay agentes que todavía no reconocemos como patógenos de la NAC a pesar de la gravedad, morbilidad y la mortalidad que tiene esta patología.

Acceso de los agentes infecciosos

Es la aspiración de la secreción y la diseminación es fundamentalmente hematógena (a través de la sangre). El agente más frecuente de la NAC es el neumococo, sin embargo van a haber algunas situaciones especiales de que tengo igual que pensar en otros agentes. Por ejemplo; la EPOC, puede ser neumococo pero también Haemophillus influenzae, visto en la vacuna que se da de recién nacido para el HI de serotipo B (HIB). El HIB tiene una cápsula con una composición antigénica que por convención se le puso B. A raíz de la aparición de la vacuna para HIB, la meningitis del lactante a HIB, prácticamente desapreció. No desaparece el Haemophillus influenzae, sino el de tipo B, el capsular. El HIB lo que pierde es la cápsula, teniendo un resurgimiento de HI sin cápsula.

Si yo tengo una Neumonía de corte Aspirativo (alcohólico, drogadicto endovenoso, intoxicado, epiléptico que aspira) voy a tener el patógeno de la boca. Lo que tengo que conocer como médico es el **estado de la boca** antes de medicar. Si yo veo que el paciente tiene caries, enfermedades periodontales, eso lleva a esa **halitosis** que pueda tener el paciente, debiendo cubrir las **bacterias anaerobias** propias de la boca. Cuando sé de qué voy a tener la probabilidad de una neumonía aspirativa acompañado de una mala higiene dental tengo que cubrir las bacterias anaerobias que dan ese olor particular.

Es importante saber si yo tengo un paciente con una NAC pero es un **drogadicto endovenoso,** porque también los agentes van a cambiar. El drogadicto ev. Con el trascurrir de sus inyecciones termine no asistencia de la vía correcta para la colocación de la droga, entonces, nosotros estamos cubiertos por bacterias que son habituales en nuestra piel, pero no cunado atraviesan el torrente sanguíneo; y lo que hay en nuestra piel es **Staphylococcus aureus.** En este caso no tengo que pensar solo en neumococo sino también en el Staphylococcus aureus. Y en ellos también tengo que pensar en la presentación de una bacteria (mycobacterium tuberculosis), pero no como una imagen clásica de estudio sino con presentaciones no habituales como una con neumonía.

Si me encuentro en épocas de lluvia con inundaciones, donde comienzan los **roedores** a tener un contacto con el humano mucho más cercano, si empiezo a tener pacientes con neumonías, a pesar de saber que el neumococo es el más frecuente, cuando estoy en un contexto como el mencionado debo pensar en un agente patógeno zoonótico que pueda detectar en esos pacientes y en estos casos, cuando los pacientes están en contacto con aguas estancadas, es decir lugares inundados con lluvias y demás, tengo que pensar en el **hanta virus.**

Si tengo a alguien que también hace una NAC y dice que hace 3 meses tiene una ave en casa debo pensar en una bacteria en particular ya que los loros y las cotorras son **reservorios naturales** de **bacterias intracelulares** que ellos no se enferman pero las eliminan por materia fecal. Cuando uno limpia la jaula o cuando el ave aletea o cuando se disemina por vientos la materia fecal, se aspira, generando una

neumonía por una bacteria que es habitual en las aves llamada **Chlamydophila psittaci.** Tengo que saberlo porque el antibiótico con que voy a tratar a este paciente va a ser muy distinto que el usado para tratar al neumococo.

Aquellos pacientes con **fibrosis quística,** que van a tener problemas con sus cilias van a tener agentes muy distintos a otros. Estos **NO** van a tener neumococos en la neumonía sino **patógenos hospitalarios***,* en donde el mayor por excelencias es el **Pseudomonas aeruginosa.**

Para nuestra región, si tengo un paciente que trabaja en el campo y me ha dicho que hace 4-5 días ha estado limpiando un galpón por ejemplo, y aparece con un cuadro de Neumonía Aguda Severa, hay que pensar en el **Hanta Virus,** que es un ratón colilargo. Antes de limpiar un lugar cerrado que sé que puede estar este ratón colilargo que es frecuente en esta región, tengo que ventilar antes. Es importante conocerlo porque es un problema fundamentalmente **vascular,** por lo tanto el tratamiento de sostén va a ser totalmente diferente a un neumococo.

Neumococo

La colonización es más fuerte y persistente en niños que en adultos. La colonización de mucosa de vía aérea superior es asintomática. La enfermedad neumocóccica comienza con el establecimiento del estado de portador. Antes de que suceda la enfermedad va a haber una **colonización.** Es decir, para que una bacteria pueda ser magnos, lo primero que debe suceder es que se colonicen. La colonización va a suceder fundamentalmente en las **fauces.** Esa colonización es **asintomática** en donde yo a priori no sé quién está colonizado y quién no. A partir de esa colonización viene la **transmisión** hacia el otro. Esto es el fundamento de la vacuna; la **vacuna** para neumococo es efectiva porque no solo previene la enfermedad sino que también previene la colonización en fauces. Eso tiene el llamado **efecto rebaño,** aludiendo a que no solo previene la enfermedad, sino que al prevenir que todos las tengamos en las fauces estamos previniendo de que comience a pasar de uno a otro. Cuanto más de nosotros estemos vacunados menos circulación va a haber y más protección va a haber. Cuando más del 70 % de la población está vacunada comienza a tener efecto el efecto rebaño.

Existe un cuadro clínico, un cuadro radiológico y van a haber métodos complementarios (microbiología). El método complementario me va a permitir **confirmar el diagnóstico,** también **conocer su extensión,** si yo pido estudios desde lo respiratorio y desde lo hematógeno, o sea no solo un esputo sino también un hemocultivo voy a poder valorar la diseminación hematógena o no, identificar la etiología, categorizar la gravedad (va a ser muy distinto que el hemocultivo de (+) que si da negativo) y reconocer las complicaciones (yo puedo tener un derrame pleural en donde es muy distinto si tiene una bacteria que se recupera en derrame

y que va a ser un empiema y donde tiene que haber un drenaje a que si no lo tenga).

Diagnóstico de NAC

- Cuadro Clínico: fiebre, tos, secreciones purulentas, alteraciones en el examen físico.
- Métodos Complementarios: 1. Esputo; 2. Hemocultivo; 3. Líquido pleural; 4. Serología; 5. Ag. Urinario (s. pneumoniae, l. pneumophila).
- Cuadro Radiológico: Rx. Tórax con infiltrado pulmonar, de reciente aspiración.

Diagnóstico Microbiológico de NAC (método complementario). Herramientas médicas para hacer el diagnóstico de la NAC

1º Esputo: es el método de elección, si el paciente está en condiciones de expectorar. No olvidar: debe ser representativo; ex. Mo. Bajo Aumenta (100x) menor a 10 células epiteliales, mayor a 25 leucocitos por campo es la expectoración espontánea del paciente. El esputo es lo primero que tenemos a mano cuando el paciente presenta expectoración. Habitualmente cuando el paciente no tiene comprometida las vías inferiores, no tiene expectoraciones. La expectoración es una manifestación patológica de una infección respiratoria. Esta expectoración tiene que ser de las vías aéreas inferiores y no tiene que haber saliva; si hay saliva la muestra no sirve porque la boca tiene bacterias, además el neumococo puede colonizar y es asintomático, entonces si está muy contaminado con la microbiota de la boca no sirve. El primer problema que tiene el esputo es la **calidad;** aludiendo a que al salir por una cavidad abierta y colonizada como es la boca, puede estar contaminada con saliva siendo una muestra no apta. Está establecido que para que un esputo sea **apto,** con objetivo de bajo aumento (de 10x) tiene que tener **menos** de **10 células epiteliales planas** (boca) y tener una cifra **mayor** a **25 leucocitos por campo.** Toda expectoración debe ser tamizada por este criterio antes de ser procesado. De lo contrario entraría dentro del **criterio** de **rechazo** (muestra no validada). El riesgo está en que si no valido la muestra voy a adjudicar un patógeno que lo más probable es que esté en la boca y no esté dando el cuadro de vías aéreas inferiores conociendo la morbimortalidad característica de esta patología.

El segundo problema del esputo es el **recuento.** El esputo va a tener una cierta contaminación con lo que es la microbiota de la boca porque va a pasar por la cavidad oral. Entonces, cuando están en muestras contaminadas por las cavidades (oral en este caso), se deben poner **puntos de corte de recuento** que lo que hace es diferenciar lo que es colonizante que no tiene importancia en la patología aguda del paciente de aquello que está dando la patología. Los estudios multicéntricos

determinan que a parte de que el esputo tiene que estar validado por esa cantidad de células, tiene que haber 1 recuento bacteriano de 1 bacteria predominante **mayor o igual** que 10^6 . Todo recuento inferior denota **colonizante de boca.** El tercer problema tiene que ver con que van a haber algunas patologías respiratorias que no voy a poder diagnosticar con el esputo. Por ej. una neumonía aspirativa, que es por anaerobios principalmente porque aspiro el contenido de la boca hacia la vía respiratoria inferior, no puedo certificarla con un esputo ya que el mismo sale contaminado con la microbiota de la boca, por lo tanto el diagnóstico de la neumonía aspirativa nunca se puede hacer con un esputo. El absceso del pulmón que seguramente va a tener anaerobios nunca se puede diagnosticar con esputo; tengo que hacer ahí tratamiento empírico.

Una vez que tomo el esputo se **refrigera** porque si no las colonias si las dejo en la mesa se van a ir duplicándose en 20 minutos. Si algo que tenía 100 colonias, a la media hora va a tener 1000 colonias, a la hora 10000 colonias, a la 1h30m va a tener 100000 colonias y las 2 horas 1 millón (lo que necesito para que sea patógena). Entonces la infección va a ser del objeto por ej. y no del paciente.

Con el esputo vamos a resolver la **mayor parte** de las NAC. Van a haber otras que vamos a necesitar otros tipos de herramientas. Cuando es una aspirativa, un absceso de pulmón, etc. ya el esputo no nos va a servir.

2ª Hemocultivo: 2 muestras. Sensibilidad baja 1-30%, especificidad elevada. El compromiso general va a ser muy diferente si esta infección respiratoria se acompaña de un hemocultivo positivo. Tenemos otras herramientas, que si bien no tiene una sensibilidad elevada (muchos falsos negativos). Cuando aislamos un patógeno de hemocultivo es el **agente etiológico.** Es decir, la especificidad es muy elevada siguiendo los recaudos. Mínimamente tomo 2 muestras.

3ª Estudio de líquido pleural: Derrame pleural. Evaluar características fisicoquímicas y cultivo. Indicaciones de drenaje quirúrgico; pH menor a 7.10, derrame francamente purulento, gérmenes en el Gram. Cuando hay un derrame pleural el estudio del líquido se usa para ver si está la bacteria alojada en el derrame pleural o si es un derrame reactivo. Hay agentes que no vamos a poder documentar por cultivo y muchas veces otras tampoco por antígenos porque el antígeno era dentro de los primeros 3 días, entonces si el paciente le consulta a la semana porque estuvo tomando antibióticos y no funcionó de forma favorable y no saben qué agente se puede tratar, nos queda como única arma la **serología.** Vas a haber neumonías que se van a complicar debido a características del huésped, por características del agente etiológico y por problemas en la terapéutica. Si la terapéutica no está afinada desde el primer momento, un agente etiológico habitual puede complicarse, y una de las complicaciones es el **derrame pleural.** Cuando tenemos un derrame pleural vamos a tener que hacer una diferenciación. Si es un derrame pleural de corte solamente **inflamatorio** reactivo a la patología que está sucediendo y no tiene el

agente etiológico inmerso en él, no es un derrame pleural ya con una característica de empiema y secuestro donde el pronóstico y la conducta terapéutica es totalmente diferente porque cuando el derrame pleural tiene un pH ácido, es purulento y yo veo bacterias eso tiene una indicación quirúrgica. Por otro lado, cuando el derrame pleural es solamente de corte inflamatorio, o sea es un trasudado, eso se continúa con la terapéutica ajustándola a la bacteria que pueda haber en el esputo o en el hemocultivo. Pero el hecho de certificar que hay bacterias en el derrame pleural, me orienta hacia un empiema, un secuestro y se precisaría una cirugía.

4° serología: cultivo de líquido pleural; baja sensibilidad, alta especificidad. Es la detección de la respuesta inmune de los anticuerpos para ese agente infeccioso (por ej. anticuerpos para mycoplasma, para legionella, etc.). Lo que puedo ver es **0 conversión,** es decir que de no tener nada cuando le saqué sangre la primera vez a los 15 días tiene un título elevado (de 0 a algún valor), en donde es la única serología **indiscutible,** es decir se da cuando un paciente tenía 0 anticuerpos para la Chlamydophila psittaci y a los 15 días cuando le vuelvo a sacar sangre tiene 15 unidades internacionales o 30, eso es **cero conversión,** de negativo a positivo. También puede suceder que le tome tarde la 1° muestra al paciente y ya el mismo tener un título. ¿Cómo sé que la infección es aguda y no es infección pasada? Por ej. para mycoplasma, le saco al paciente sangre a los 15 días y tengo un título de 15 ufc, luego le saco al mes y tengo 20 ufc; eso me está diciendo que es una **infección pasada.** En cambio, si yo tengo 15 y el título nuevo me da 500-800 ufc, eso me está indicando un aumento del título (cantidad anticuerpos) neto y me está reflejando la probabilidad de una **infección aguda.**

5° Detección de antígeno: se han desarrollado para legionella y para neumococo no solo en sangre sino por medio de un material mucho menos cruento.

<u>Agentes Patógenos</u>

- Pacientes Ambulatorios
- Pacientes Hospitalizados
- 1º Streptococcus pneumoniae
- 2º Haemophilus influenzae

<u>Agentes de los Agentes Infecciosos</u>

- Aspiraciones de secreciones

Neumonía Nosocomial

Hay otras herramientas a parte del esputo y del hemocultivo, sobre todo en la **neumonía nosocomial,** es decir en la neumonía intrahospitalaria tenemos que tener otras herramientas a parte del esputo porque muchas veces no vamos a tener un paciente con la posibilidad de colaboración para que podamos recoger un esputo. Una neumonía hospitalaria es un tipo de neumonía que va a ocurrir después de que el paciente esté 48 hs internado por un cuadro diferente a lo que va a venir luego de dicho tiempo. Dicho tiempo porque las fuerzas electrostáticas van a permitir que determinadas bacterias interaccionen con los receptores celulares y que queden adheridas. Pero esa adherencia no es covalente o química, sino una unión de fuerza. Cuando me interno en un hospital entro en una situación de estrés impactando sobre las fuerzas electrostáticas (cambian) en donde a las 12-18 hs empiezan a despegarse aquellas bacterias que yo tenía cuando estaba en casa y empiezan a pegarse los que están en el hospital. Empieza a despegarse lo comunitario y a reemplazarlo lo hospitalario. Va a depender de que cuando me pongan el suero me limpien bien la piel, de que el patógeno que se me pegó no entre, del respirador, de la sonda, etc. Y ese pasaje de la microbiota ambulatoria a la microbiota hospitalaria está establecido que se lleva a cabo en 48 hs., siendo el tiempo que necesita esa microbiota hospitalaria para que se pegue.

Diagnóstico Microbiológico

- ➔ Procedimientos **no** invasivos (asp.traqueal, MiniBal, Hemocultivo)
- ➔ Procedimientos Invasivos (Bal, catéter protegido, biopsia de pulmón …)

Tengo que tener algunas armas o estrategias diferentes para diagnosticar la neumonía cuando tengo al paciente internado. Van a haber procedimientos **no invasivos** (menos cruentos para el paciente) y otros **invasivos** (cruentos). Por su puesto uno tiene que empezar con métodos menos agresivos (para ver si puedo hacer un diagnóstico), pero lamentablemente hay pacientes en los que no puedo hacer diagnósticos con métodos poco invasivos y tenés que terminar con la biopsia de pulmón a cielo abierto o en la biopsia pleural.

Una metodología muy utilizada en los hospitales es el **aspirado traqueal,** en donde se aspira con jeringas el contenido que pueda haber en la tráquea y es muy parecido al esputo, es decir, que el aspirado traqueal también va a salir contaminado con la microbiota de la boca, por lo tanto los criterios que tengo que utilizar para manejar el aspirado traqueal van a ser muy similares a los del esputo en los pacientes ambulatorios. El **punto de corte** del aspirado traqueal es el mismo que el del esputo **(*10^6*).** Luego tengo otra tecnología que es el **lavado bronco-alveolar,** práctica médica hecha por el neumólogo, en donde se hace un lavado del árbol respiratorio

mandándolo a cultivo. Pero ese lavado también sale contaminado con la microbiota de la boca; y el **punto de corte** es de 10^4 . Cuando hago un lavado, pero ese mismo lo protejo con un catéter y hago como un cepillado en el tracto respiratorio inferior; ese sería el mejor cultivo porque al protegerlo no se contamina con la microbiota de la boca. Por eso en el **lavado con cepillo protegido** el recuento es menor. Cuanto menor sea la contaminación con la microbiota de la boca menor es el recuento que yo necesito para validar el cultivo.

El **Bal** es el mismo que el lavado bronquial. El **mini Bal** es lo mismo que el bal pero con menor volumen.

Esputo: Estudio Microbiológico. Casos en los que no importa el recuento sobre el esputo

Utilidad incuestionable cuando el microorganismo no forma parte de la microbiota endógena del tracto respiratorio; el diagnóstico etiológico es definitivo.

Cuando el patógeno que encuentro, su sola presencia me está indicando una patología; cuando de ninguna forma ese agente puede ser colonizante o ninguna forma puede ser habitual. Por ejemplo; Mycobacterium tuberculosis. Si lo aíslo, no importa que sea 1 colonia, 2 colonias, 10-20 colonias, etc. No tiene que estar. Hay una serie de agentes infecciosos en el cual ese recuento no tiene importancia.

Microorganismo y Neumonía en Pediatría. Agentes etiológicos de acuerdo a la edad del paciente

Edad	Microorganismo
3 semanas a 4 meses	c. trachomatis
4 meses a 5 años	Virus sicitial respiratorio
5 a 15 años	s. pneumoniae, mycoplasma pneumoniae, s. aureous.

Los chicos de corta edad son más susceptibles a las infecciones virales. El neumococo, entre los chicos de corta edad, no está como el más prevalente. En los primeros meses de vida el **virus sincicial respiratorio** y el **virus parainfluenza** son los más frecuentes hasta los **5 años** de edad. Recién a partir de los 5 años en adelantes, el neumococo es el agente más frecuente de las infecciones respiratorias del árbol respiratorio inferior.

HISTOPLASMOSIS

Micosis sistémica endémica producida por el hongo dimorfo y geófilo histoplasma capsulatum. Afección por el sistema monocito-histiocitario. Se produce por vía inhalatoria.

Agente causal: histoplasma capsulatum

H. capsulatum, v. capsulatuum, agente de la histoplasmosis americana o capsulatoum.

- Fase parasitaria
- Fase saprofítica

Es un agente endémico en la provincia de Bs. As. y específicamente en el centro de la misma. Produce una infección respiratoria asintomática en la población inmunocompetente pasando a veces como un cuadro pseudogripal. Es importante porque, como es endémica y está en la provincia de Bs. As. en los inmunosuprimidos (sida, cáncer, diabetes tipo I, cardíacos) produce infecciones severas. Se trata de una **levadura** cuando se encuentra en la **fase parasitaria.** La fase parasitaria es cuando la tengo en el pulmón, en lesión de piel a 37°C. En esa situación va a estar como una levadura e **intracelular** en los **monocitos y los histiocitos** dentro de **células fagocíticas** (macrófagos, célula mononuclear). Son levaduras **unicelulares** dentro de las células y dentro de los fagocitos. Esto sucede cuando están dentro del organismo, pero cuando están en la naturaleza-tierra, está en una **fase saprofítica** que no es levadura sino **multicelular micelear.** Por eso es un hongo bifásico. Y, en la fase micelear no va a encontrarse la histoplasmosis en cualquier lado, sino en la zona endémica detallada.
La patología se produce por **vía inhalatoria.** La mayor parte de la población es asintomática cuando se infecta o produce un cuadro leve; donde es muy grave en los inmunosuprimidos. La vemos en el hospital como una complicación infecciosa muy frecuente en nuestros pacientes **HIV SIDA.** Está relacionada con la tierra rica en sustancias orgánicas, que es la que tenemos en la provincia de Bs. As. y, en general en las áreas endémicas, la mayor parte de la población seguramente ha sido infectada pero de forma asintomática.
La importancia en nuestra zona es que cuando atendemos pacientes con HIV SIDA, el hecho de que vivan en la provincia de Buenos Aires y la región, hace que la infección por histoplasma sea una infección que tengamos que tener en cuenta. Se caracteriza por dejar en los inmunosuprimidos **lesiones** en la piel, que cuando uno hace un raspado de las mismas, éstas están llenas de histoplasmosis. Hasta que no se le soluciona al paciente la inmunosupresión con su tratamiento antiretroviral efectivo, a parte del tratamiento para la el histoplasma, el paciente no responde.

Diagnóstico de Histoplasmosis

- Hemocultivos
- Esputo
- LBA
- Escarificación cutánea: cuando es diseminada, es decir cuando empieza a ser respiratorio pero después se disemina tengo la posibilidad positiva poder hacer un raspado a través de piel y recuperar el histoplasma en nuestra escarificación.
- Serología

El diagnóstico lo hago en el momento. Hago la escarificación, lo miro al microscopio y a los 20 minutos se le informa al médico si tiene levadura compatible con histoplasma iniciándose la medicación correspondiente.

CASO

Paciente de 35 años previamente sano, consulta por tos con expectoración purulenta de 2 días de evolución. Esputo: Ex. Directo (100x) mayor a 30; LPMC/c; 1 cél. Por campo. Gram: abundante cantidad cocos gram (+). Cultivo: streptococcus pneumoniae. Recuento: 10 6 UFC/ml. B. directa: ZN: negativo.

TUBERCULOSIS

Mycobacterium Tuberculosis, en este momento es un emergente en la provincia de Bs. As. aunque el interior de la provincia no tenga el hacinamiento característico del conurbano, también lo es para nosotros. ¿Por qué la tuberculosis es un emergente en Argentina cuando en los 80 la teníamos controlada? El 1º motivo es por la emergencia de los pacientes con HIV SIDA que produjeron una gran diseminación de la tuberculosis; de hecho en Latinoamérica la primera enfermedad infectocontagiosa asociada a HIV SIDA es la tuberculosis. El 2º motivo es la falta de control de tuberculosis en algunas regiones como Bolivia.

Mycobacterium Tuberculosis

- 72 especies
- Patògennos Primarios
  - ➔ Complejos M. Tuberculosis: El Mycobactrium Tuberculosis es una especie de este género

mycobacterium. Hay muchísimas especies y dentro de todas esas especies se encuentra el conocido **complejo m. tuberculosis** porque hay distintas especies que van a producir esa misma patología infecto contagiosa, que es la tuberculosis.

➔ M. Leprae: Dentro de este grupo está también el Mycobacterium Leprae. La lepra es una enfermedad infecto contagiosa que prácticamente está en extinción, sin embargo, si vamos a lo que es la comunicación del ministerio de salud de la provincia de Bs. As. en el año 2015 en la provincia de Bs. As. se reistraron 800 casos de lepra. No está extinguida todavía.

- Ambientales

➔ MNT: Luego tenemos otras mycobacterias que son **ambientales** y que hasta hace muy poco tiempo podíamos decir que estaban en el suelo, en el agua y no tenía patología en el Hombre hasta que surgen los cuadros de inmunosupresión (HIV) donde las mycobacteria ambientales comenzaron a afectar. Y más recientemente, tenemos nuevas patologías producidas por mycobacterias ambientales y que son bastante complicadas porque afecta la calidad de vida de quien lo tiene, en donde se produce mayoritariamente en tatuados. Si la tinta del tatuaje está contaminada; esa contaminación, solamente muy pocas bacterias pueden sobrevivir a las tintas. Las únicas que pueden sobrevivir a la tinta son las mycobacterias porque tienen una pared muy rica en **lípidos** que las hacen muy resistentes. Se está viendo en tatuados infecciones crónicas en piel que no resuelven con tratamientos antimicrobianos habituales, que se abscedan, que hacen folinculitis o folinculosis, y el origen está en las tintas contaminadas porque son también fuente probable de infección. Hace 2 años se está viendo.

<u>Género</u>

- Complejo

➔ M. Tuberculosis
➔ M. Bovis
➔ M. Africanum
➔ M. Microli

➔ M. Canetti

El complejo MT está conformado por varias especies, en donde nos vamos a referir a *mycobacterium tuberculosis.* Hay otra variedad de MT, que es **bovis.** La tuberculosis se trasnmite por vía respiratoria de humano a humano. Hay forma de presentación, llamada zoonótica, que se da a través del ganado, que es el **mycobacterium bovis.** El 57% del ganado bovino de faena está contaminado con mycobacterium tuberculosis. Los más vulnerables son los que trabajan en mataderos, veterinarios y todo personal del campo. Las otras 3 especies no se encuentran por ahora en Latinoamérica.

- Micobacterias No tuberculosas

Crecimiento lento	Crecimiento RÁPIDO
Acromógenas	
Fotocromógenas	
Escotocromógena	Potencialmente patógenas
No cultivables	Raramente patógenas

Estas bacterias no tuberculosas son **emergentes** en pacientes con HIV SIDA y últimamente hace 2 años en tatuados.

<u>Mycobacterium. Morfología y tinción</u>

- Bacilos delgados, rectos o ligeramente curvos
- Alcohol-ácido resistentes (tinción de Ziehl-Neelsen)
- Sin cápsulas ni esporas
- Cadenas de células en forma de “serpentina” proveniente de colonias crecidas *in vitro.*
- Pared celular: ácido alcohol resistentes

Son bacterias muy **resistentes** que vienen desde la edad antigua, en donde se han presentido en estructuras óseas a través del tiempo desde los egipcios e incas y pueden sobrevivir en las cintas y también al ácido clorhídrico, a los álcales, gran resistencia a la defecación y a las cuestiones ambientales extremas. Y eso se debe a que van a tener en su pared una estructura muy cerrada, muy sólida y muy rica en **lípidos.** La pared celular del mycobacterium puede reconocerse **hdc y polisacáridos y ácidos y cólicos entrecruzados.** Eso forma una red importante sólida impermeable permitiéndole desistir a las condiciones ambientales. Esa resistencia e impermeabilidad medioambiental se traduce también en una resistencia a la penetración de drogas antituberculosas. Por eso es que no hay hasta el momento ningún antibiótico que mate al mycobacterium, debiéndose usar por entonces varias drogas para dicho fin. Esa impermeabilidad hace también que en condiciones habituales, cuando el

laboratorio de microbiología intenta hacer un diagnóstico no se observe, teniéndose que hacer evaluaciones especiales con **calentamiento** para que esa red impermeable de lípidos y de polisacáridos se abra y pueda penetrar el colorante. Esa técnica se llama **Ziehl-Neelsen.** Es una coloración que se llama ácido-alcohol resistente (ácido, calor, álcales). Cuando se hace la tinción uno va a ver toda la célula teñida de color celeste (azul de metileno) y solamente van a teñirse por un colorante que penetró por el calentamiento aquellas mycobacterias. Si no hago este tipo de coloración, no voy a poner nunca de manifiesto el bacilo tuberculoso. La resistencia no se va a dar por la cápsula ni por esporas, sino simplemente por la estructura característica en su pared que los hace resistentes al ambiente.

Pared Celular. Propiedades

- Su alto contenido en lípidos confiere una serie de propiedades a estas bacterias.
- Aspecto y consistencia cérea de sus colores.
- Crecen formando grumos en medios líquidos.
- Gran impermeabilidad, resistencia a la desecación y a sustancias antibacterianas (detergentes, oxidantes, ácidos, bases, etc.)

Esta pared celular es lo que le va a dar el aspecto, la consistencia de la colonia y rigidez

Determinantes de Patogenicidad

- M. Tuberculosis
- Factor cuerda
- LAM
- Sulfátidos

El mecanismo de patogenia no va a producir toxinas. La patología que produce el mycobacterium en el huésped es producto de la respuesta del huésped al mycobacterium. O sea el daño en el huésped es por la reacción inflamatoria granulomatosa producida por el huésped cuando se encuentra infectado por dicha bacteria. No por acción directa de la bacteria. La patogénesis va a estar dada por la **respuesta inflamatoria** y ella va a estar dada por esta característica del mycobacterium, que es toda esta cuestión de lípidos, hdc, de polisacáridos que están integrando su pared.

La ácido-alcohol resistencia es la capacidad que tiene la bacteria de colorearse cuando se produce el calentamiento y después cuando enfrío ese colorante cuando

lo lavo no se va, sino que queda secuestrado, por lo tanto lo único que se colorea de forma rojiza va a ser el mycobacterium.

En un frasco de esputo con expectoración de un paciente bacilífero, puede vivir hasta 18 meses el bacilo. Hay que tener un manejo cuidadoso con la expectoración o material biológico del paciente. Sin embargo, ahora sabemos que los rayos ultravioletas solares en 2hs hacen lo que no hace el detergente eliminando al mycobacterium tuberculosis. Lo que se debe hacer es abrir las ventanas para que entre **aire** y **sol.** El aire, como la trasmisión es respiratoria sirve para deprimir el ambiente y el sol elimina la transmisión por el hecho de que los rayos uv. eliminan en 2 horas el m.t. En un hospital cuando hay un paciente con tuberculosis hay que levantar la persiana, dejar que entre el sol y cuando el paciente se va hay que airear todo. El **detergente** sirve para limpiar pero **no** elimino el m.t.; **sí** lo elimino con **hipoclorito de sodio (5%).**

<u>Características generales</u>

- Bacilo inmóvil
- Aerobio estricto, muy sensible al oxígeno
- Intracelular facultativo (macrófagos).
- Tiempo de generación lento (15-20 hs).
- Lento desarrollo en cultivo: colonias visibles en 3-6 semanas.
- Medio de Middle book's
- Medio de Lewenstein-Jensen

El mycobacterium por toda esta cuestión que tiene en su estructura, en su impermeabilidad, en la forma de captación de nutrientes, va tener por entonces un **crecimiento muy lento.** Y ello dificulta el diagnóstico. El diagnóstico etiológico lento por cultivo se hace crítico cuando estoy ante la presencia de pacientes inmunosuprimidos. Por eso, es un desafío para el laboratorio de microbiología tratar de utilizar medios que hagan más rápido el desarrollo. A veces, en los medios tradicionales antiguos, un m.t podía tardar en crecer hasta 60 días. De ahí que cobra relevancia la **coloración** de **Ziehl-Neelsen** y la utilización de medios que no necesiten de esa turbidez, sino que por métodos **radioactivos** o por métodos **cronométricos** yo pueda detectar de alguna forma a esas mycobacterias viables. Estos son los nuevos medios de cultivo que se están usando en el laboratorio de microbiología en las que no se precisan un desarrollo macroscópico sino de un medio de radioactividad o por clorometría.

La biología molecular es importante es relevante cuando en vez de tratar de que desarrolle el mycobacterium, directamente busco el genoma del mismo por el implemento de técnica de amplificación génica.

M.T. Carácterísticas

- Impermeabilidad a colorantes: esto hay que pensarlo para hacer el diagnóstico; sino no se tiñe con los colorantes habituales.
- Resistencia a muchos antibióticos: dada por la impermeabilidad de la bacteria.
- Resistencia ambiental: va a tener una resistencia a lisis vía complemento haciendo que puedan sobrevivir dentro de los macrófagos generando ese tipo de respuesta granulomatosa y toda su anatomía patológica característica.
- Resistencia a destrucción por compuestos ácidos y alcales
- Resistencia a lisis osmótica vía complemento
- Resistencia al efecto oxidativo y vida de macrófago.

Tuberculosis

El mycobacterium tuberculosis va a producir una enfermedad **infecto-contagiosa-crónica,** que afecta principalmente al aparato respiratorio. El sólo aislamiento del m.t. ya implica una patología. Si yo tengo una autopsia y busco un patógeno oportunista, la tengo que hacer antes de los 15 minutos porque después de dicho tiempo las barreras se rompen totalmente y todas las bacterias que nos colonizan comienzan a invadir nuestro organismo.

Encuentro y penetración M.T

Se transmite por las vías:

- Inhalatoria (+++++): principalmente se trasmite por esta vía. De ahí la importancia de la **ventilación.**
- Oral (++)
- Ingesta de leche de bovinos infectados: estamos en una zona agrícola ganadera y se puede trasmitir por vía zoonótica.
- Cutánea
- Oftálmica
- Gastrointestinal

Patogénesis

La patología va a ser sobretodo por la **respuesta inflamatoria** a partir de la formación de las células de Langhans (macrófagos fusionados) donde se va a producir todo un tejido **necrótico** que va a estar rodeado de macrófagos y, en el cual todo ese complejo de células muertas, de macrófagos y de otras células del

sistema inmune (células NK, histiocitos, etc.) van a formar el llamado **tubérculo,** o sea la formación característica y patognomónica de la tuberculosis humana. *En los pulmones infecta macrófagos alveolares no activados, los destruye y atrae más al* foco de infección.

Esto va a suceder en la **primo infección tuberculosa.** Es decir cuando uno me tose o está hablando y me envía sus microgotas contaminadas (menos de 30cm). Por eso se da mucho en lugares de hacinamiento.

M.T.

- Puede reactivarse: enfermedad crónica progresiva.
- En las formas más graves, los macrófagos no controlan el patógeno y el tubérculo se licua.
- Puede pasar a la sangre e infectar a otros tejidos (m.o., bazo, riñones, etc.)

El tubérculo se aísla y calcifica formando un granuloma. Este proceso es la respuesta granulomatosa. La enfermedad puede aparecer inaparente. La primoinfección, con la formación de los granulomas y en tubérculos puede ser **asintomática.** Esto va a depender del estado inmunitario del paciente. Esa primo-infección si el paciente está en un buen estado inmunitario, las puede controlar y permanecer asintomática. Pero van a quedar santuarios de m.t. y eso puede en un porcentaje de pacientes **reactivarse.** O sea, la tuberculosis, por un lado se pueda dar cuando yo estoy tosiendo, tengo síntomas y hago una tuberculosis crítica o porque me infecte porque otro me tosió o también por haberse reactivado un poco de tuberculosis primaria que ya tenía. Esto es muy importante porque lo vemos en pacientes con HIV SIDA. Estos pacientes cuando son refractarios al tratamiento para el retrovirus, vemos una activación de una primoinfección tuberculosa.

Estadísticas

- Responsable de más de 3 M de muertes/año
- Argentina: 14.000 casos al año
- Prevalencia incrementada de cepas de M.Tuberculosis multiresistentes: con el advenimiento del HIV SIDA y el uso indiscriminado de antimicrobianos asociados al hecho de que no hay droga que elimine al m.t.; todo ello hizo que aumentara el porcentaje de población de mycobacterium resistente. En este momento tenemos una elevada prevalencia de m.t. multiresistente.
- La eficacia de la BCG es variable: no está totalmente validada para todos los países.
- Limitaciones de terapia antituberculosa
- Eficacia variable de vacuna BCG

- Desde 1985, los casos han aumentado cada año (emergencia de HIV).

Factores de Riesgo

- Edad: en mayores de 65 años y menores de 5 años.
- Factores genéticos: se sabe que hay susceptibilidad en diferentes poblaciones en el mundo.
- Silicosis
- Diabetes: se la considera hoy como enfermedad inflamatoria que termina provocando una inmudeficiencia.
- Enf. Malignas
- Corticoides-inmunosupresores
- Embarazo (puerperio)
- HIV-SIDA
- Drogadicción
- Mal nutrición
- Ser médico-enfermero
- Ser preso

Diagnóstico presuntivo

Se basa en la **reacción de hipersensibilidad** frente a un extracto de M.T. derivado de proteína purificada (PPD) de la pared celular. La reacción positiva produce una induración mayor a 10 mm en 48-72 hs., 0,1 ml PPD (2ut) ID.

Ese extracto proteico de m.t. lo que voy a producir es un **granuloma,** que es el efecto de respuesta inflamatoria granulomatosa. Por eso, cuando mido la PPD, lo que tengo que medir es la induración y no el eritema. Porque esa induración es la zona granulomatosa. Hay un punto de corte en esta zona de induración, que es esta respuesta granulomatosa que es de **10mm.** Lo que me mide es una respuesta inmune celular granulomatosa a un simulacro de lesión por m.t. porque lo que estoy poniendo en realidad son extractos proteicos. Entonces va a tener **limitaciones.**

Limitaciones de la prueba

- Personas vacunadas con BCG: porque van a ser positivos.
- La respuesta se produce entre 3-4 semanas de contraída la enfermedad: si estoy estudiando contactos de un paciente tuberculoso bacilífero y ese contacto no tiene más de 1 semana y me da negativo, tengo que repetirlo porque me puede dar falso negativo, porque no hubo tiempo de respuesta, ya que es un tema de respuesta inmune. ‘

- La respuesta puede ser negativa en personas inmunodeficientes: si estoy haciendo una PPD, por ejemplo en un paciente HIV SIDA puede ser que me de negativo pero por un tema de respuesta inmune porque el paciente tiene un bajo nivel de CD4 y no puede responder.
- Personas que han tenido la enfermedad y están curadas son positivas durante varios años: tengo que saber si esa persona no ha tenido tuberculosis. Porque si ha tenido tuberculosis, ha presentado toda una respuesta inmune exagerada e importante con la patología que tuvo y la PPD puede dar (+) durante muchos años.

Diagnóstico de Certeza. Identificación de MT de secreciones orgánicas, humores, tejidos

- Examen microscópico directo Ziehl-Neelsen: primera herramienta diagnóstica en TBC, ante la sospecha clínica y en la detección precoz entre sintomáticos respiratorios.
- Cultivo: con métodos modernos. Hace que algo que tardaría hasta 60 días muchas veces, lo pueda reducir hasta 5 días.
- Técnica de amplificación de ácidos nucleicos y ondas de ácidos nucleares: donde voy a estudiar el DNA, ya sea porque lo amplifique con la técnica de PCR.
- Cromatografía: estudios los lípidos de la pared del mycobacterium.
- En Argentina casi un 60% de los casos pulmonares se diagnostican por este medio.

Diagnóstico bacteriológico

Todo material respiratorio tiene que ser atravesado por un examen microscópico directo de Ziehl-Neelsen, en busca de m.t. porque es un emergente. Los esputos, los LBA, los Lavados Gástricos, los Aspirados Traqueales, biopsias pleurales, etc. todos estos materiales deben llevar la búsqueda implícita de m.t.

Examen por cultivo

Es el patrón de oro en el diagnóstico, la identificación bacteriana previa a pruebas de sensibilidad y el seguimiento de tratamientos. Esto es debido a la determinación de la resistencia porque tenemos otro problema añadido a la tuberculosis que es la aparición de bacterias multiresistentes.

Indicaciones

- Pacientes con tratamientos previos, niños e inmunosuprimidos, pacientes con exposición conocida por TBMR, muestras no pulmonares y sospechas clínica de Tuberculosis Pulmonar MR.
- Cultivos en medios sólidos
- Cultivos en medios líquidos

Entonces es muy importante poder recuperar esa bacteria para poder hacerle pruebas de sensibilidad y de seguimiento del tratamiento sobre todo en pacientes con tratamientos previos ya que hay muchos pacientes con múltiples tratamientos. Los tratamientos más cortos para tuberculosis son de 3 meses. Van de 3 a 9 meses, y hay abandono de los mismos porque muchas veces no son tolerados por los pacientes; entonces hay muchísimos pacientes en los cuales hacen 3,4,5 tratamientos porque los abandonan llevando a que puedan aparecer **cepas resistentes.** En ellos es muy importante documentar con cultivos y hacer sensibilidad. También es muy importante en los niños y en los inmunosuprimidos porque si hay cepas resistentes en estos pacientes es dramático ya que en ambos grupos la tuberculosis tiene una alta morbimortalidad. Hay que prestar atención en lo que son las muestras no pulmonares porque son muestras de pacientes con una gran morbilidad con estas patologías y también cuando tengo una sospecha clínica de Tuberculosis Pulmonar Multi Resistente dado en aquellos pacientes que a pesar del coctel de antibiótico se observa que tiene una evolución tórpida.

Diagnóstico. Calidad de Muestra

Tipo de muestra	Cantidad y manejo de muestra	Conservación
Esputo	3 muestras de 3-5 ml c/u. Enviarse de inmediato al laboratorio	Mantener a 4ºC si la muestra se enfría dentro de las 24 hs siguientes.

Lo destacable aquí concierne al volumen de la muestra. En general el paciente bacilífero, el bacilo va a estar en un tubérculo que luego va a terminar en una caverna, esa caverna puede drenar cuando yo expectoro eliminando bacilos o no. Esta eliminación bacilífera, en caso que se de, no es continua, es **intermitente.** Por eso para hacer diagnóstico de tuberculosis 1 muestra muchas veces no es suficiente ya que el paciente no es que continuamente va a estar eliminando bacilos sino intermitentemente. Entonces la correcta forma de hacer diagnóstico es con una mínima de 2 muestras y como máximo 3 muestras de **días sucesivos,** no del mismo día. Se coloca luego en la heladera para evitar un sobre-crecimiento como también detener la velocidad de crecimiento y no utilizar la muestra tal cual salió del huésped.

Entonces además de los requerimientos utilizados para los materiales respiratorios, acá tengo otro requerimiento que es el **volumen.** El volumen, como la cantidad de bacilos es escasa, necesito un volumen de muestra significativo en el orden de los mililitros.

Diagnóstico-Criterios de Clasificación de Resultado

Negativo (-)	No se observan bacilos ácido-alcohol. Recipiente: (BAAR) en 100 campos microscópicos.
De 1 a 9 BAAR	Informar el número de BAAR en 100 campos observados.
Positivo (+)	Menos de 1 BAAR por campo en promedio (de 10 a 99 bacilos) en 100 campos observados.
Positivo (++)	De uno a 10 BAAR por campo en promedio en 50 campos observados.
Positivo (+++)	Más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados.

El **Informe** es una cuestión muy relevante porque tiene que estar estandarizado. En medicina hay que manejarse con evidencia científica. Para que en distintos lugares del mundo hablemos el mismo idioma diagnóstico hay que normatizarlo para que una enfermedad infecto-contagiosa pueda tener estadística confiable. La mejor forma de cuantificarlo es con **cruces** para que en todos lados tengan un informe homogéneo y estas mismas están relacionadas con determinadas cantidades de bacilos observados por campo en el microscopio.

Una pregunta muy frecuente es que luego que inicio el tratamiento ¿hasta cuándo los bacilos tuberculosos están viables? Necesitan de una conjunción de drogas porque no hay 1 única droga que sea bactericida precisándose de unas 24 horas para que un paciente bacilífero deje de eliminar bacilos viables después que inició el tratamiento anti-tuberculosis. Esto quiere decir que si yo tengo mi paciente que le leo el informe del esputo, que me dice baciloscopía positivo (1+), inmediatamente le tengo que colocar un barbijo; **no** lo tengo que internar. Cuando lo tenga en lugares más cerrado y más oscuros más favorable es la diseminación. Lo tengo que dejar en la comunidad para que el bacilo se diluya. Durante 24 horas es obligatorio el uso de barbijo. Son 24 horas en los cuales los bacilos pierden la viabilidad, de lo contrario serían multiresistentes. No puedo tratar un paciente tuberculoso y dejarlo deambular por la comunidad sin barbijo porque es un diseminador de bacilos.

Prevención: Vacuna

- La BCG usa una forma atenuada de Mycobacterium Bovis
- La BCG protege de la enfermedad a niños muy pequeños. Su eficacia en niños mayores y en adultos es controvertida:
- Los ensayos de campo dan un rango de protección que va de 0 a 80%.
- No se conoce la causa de esta variabilidad
- No tiene efectos secundarios

La BCG es una **norma preventiva.** Está en nuestro calendario de vacunación. Está hecha por mycobacterium bovis, el zoonótico. Nos protege la BCG de la enfermedad en niños muy pequeños. La morbilidad está aumentada de forma significativa en los niños. E ellos está comprobado que **sí** se ejerce una protección firme.

El tipo de tuberculosis que protege principalmente es la **invasiva (no pulmonares).**

Caso Índice

1. Niño de 14 años ingresado en hospital pediátrico por tuberculosis pulmonar bacilífera (estuvo eliminando hace meses bacilos a su entorno) con clínica de tos de meses de evolución. Todos están muy preocupados. Acude la madre de un niño del barrio de 10 años, que no asistía al colegio de nuestro paciente, por si su hijo padece esa enfermedad. Tras realizar una anamnesis, el paciente se encuentra asintomático. ¿Qué debería hacer?

a. Realizamos prueba de PPD
b. Realizamos Rx Tórax
c. A y B.
d. Derivamos al hospital para estudio
e. No hacemos nada

Las normas dicen que en este tipo de pacientes no hay que hacer nada; específicamente “si no registro contacto y está asintomático **no se hace nada.** La razón es que por un lado está asintomático pero también por otra cuestión muy importante: él **no** estuvo en contacto con el del caso índice; es del mismo barrio solamente. No asistía al colegio del damnificado. La exposición debe tener una cierta cantidad de tiempo para provocar enfermedad.

2. Acude al centro de salud un compañero de la misma clase asintomático. ¿Qué actuación se debería realizar?

a. Realizamos prueba de PPD
b. Realizamos Rx Tórax
c. A y B.
d. Derivamos al hospital para estudio
e. No hacemos nada

3. El resultado del Mantoux es (-) Significa que la induración es menor a 10 mm. ¿qué actuación está indicada a continuación?

a. Rx Tórax
b. No hacemos nada
c. Repetimos PPD 8-12 semanas
d. Instauramos tratamiento

Las normas dictaminan que en los contactos de un paciente bacilífero, en quienes PPD salga negativo repetir en 8-12 semanas p/descartar.

4. En la familia del caso índice conviven 3 niños sanos de edades entre los 23 meses y 6 años. La pediatra cuando se entera de esto realiza la prueba de Mantoux dándole en todos los casos mayor a 10 mm. ¿Qué deberíamos realizar acontinuación?

a. Rx Tórax
b. No hacemos nada
c. Repetimos PPD 8-12 semanas
d. Instauramos tratamiento

Rx Tórax en contactos íntimos siempre incluimos resultado Mantoux. En resto de los casos Mantoux (+).

Caso Clínico

Javier de 13 años con tos de más de 20 días de evolución, fiebre 38.5ºC axilar y con sudoración nocturna. Su madre ha determinado hace 1 mes un tratamiento para tuberculosis pulmonar. Como no puede expectorar, ¿qué práctica realizaría en este paciente que sea factible y viable para un Hospital de Medicina Complejidad. Discutir su valor predictivo (+) y (-).

VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

Características Generales

Es una glicoproteína de superficie **F** y **G.**

Serotipo **A** y **B**

- Diferentes genotipo.
- Distribución universal

ARN monocatenario polaridad (-)

El VSR es el responsable de la **bronquiolitis.** Tiene 2 glicoproteínas de superficie: la **F** y la otra la **G.** La función de la glicoproteína G es la unión al receptor de la célula a la que va a infectar. Es mucho más variable genéticamente comparándola con la F. Esto es importante para llevar a cabo el tratamiento, en donde la glicoproteína G es muy variable y la F menos variable. La glicoproteína de superficie **F** forma el **sincicio** y actúa uniéndose a la célula formando un conglomerado celular fusionando esas membranas celulares de células infectadas y no infectadas.

Hay 2 serotipos virales: El **A** y el **B.** Presentan unos diferentes genotipos y diferente variabilidad a nivel genoma, pero sabemos que el serotipo A es mucho más severo-virulento en relación al B. Se distribuye universalmente, o sea no es endémico de una región determinada.

Es un virus de **ARN monocatenario** de polaridad **(-).** Esto quiere decir que una vez que ingresa a la célula que va a infectar, se desintegra esa partícula viral, el ácido nucleico penetra en el núcleo y utiliza toda la maquinaria de la célula huésped porque tiene que transcribirse formando una hebra de ARN monocatenario de polaridad **(+).**

El VSR es el virus de la bronquiolitis. Es muy importante porque en esta etapa del año es el principal agente etiológico de la infección respiratoria aguda A, sobre todo en niños menores de 5 años y más aún en niños menores de 3 meses. Es un virus **estacional,** o sea que la mayor incidencia va a ser en los meses fríos (otoño a invierno).

VSR

- Principal agente etiológico de IRAB en niños menores de 2 años
- Mayor incidencia entre abril y diciembre.

Factores de Riesgo del Huésped

- Lactantes
- Prematurez, bajo peso al nacer (32-35semanas de gestación con bajo peso al nacer)
- Falta de lactancia materna (la leche tiene las Ig's que lo van a proteger del virus)
- Nivel socioeconómico bajo (hacinamiento, muchos hermanos)
- Desnutrición
- Vacunación incompleta
- Edad (menor a 3 meses)

Del ambiente

- Hacinamiento
- Invierno
- Asistencia a guarderías
- Contaminación domiciliaria
- Tabaquismo (es 4 veces más severa la infección en pacientes que tienen la infección y que están en un ambiente tabáquico, incluso 3 veces aumentada tienen de aumentar la probabilidad de contraer cualquier infección respiratoria en un ambiente de humo).

Fisiopatología

El sincicio es una masa. Esa célula infectada y no infectada se juntan y forman una masa. Esa masa celular lo que hace es obstruir los bronquiolos y además otra cosa que ocurre es que ese epitelio cambia su estructura incluyendo la inflamación y las secreciones que se producen, en donde ese epitelio pierde las cilias, por ende todas esas secreciones no van a poder ser eliminadas a la luz bronquial produciéndose una **obstrucción.**

Tratamiento

- No hay vacunas desarrolladas
- Anticuerpos monoclonales: palivizumab.

No hay vacuna desarrollada para la bronquiolitis. En primer lugar, el grupo más afectado (0-3meses) no tiene un sistema inmune maduro, entonces no habría efecto alguno, pero además se intentó realizar muchas pruebas piloto de vacunas atenuadas en donde el efecto de la vacuna fue peor que la no vacunación. Sí se utilizan como tratamiento los **anticuerpos monoclonales** (palivizumab). Este

anticuerpo monoclonal lo que hace es reconocer un epítopo-fracción A antigénica del antígeno F.

INFLUENZA

Características Generales

Tiene un tamaño de 100 nanómetros.

Son esféricos o pleomorfos (adoptan cualquier tipo de forma)

El ácido nucleico es **ARN monocatenario** de polaridad **(-)** que codifica para 7 proteínas. Tiene 3 proteínas que van a codificar para transcriptasas, 1 proteína que es para la HA para la hemaglutinina (proteína transmembrana). Otra proteína es la neuraminidasa (antígeno transmembrana), otra es la M2 que genera un canal iónico transmembrana que participa en la infección y proteínas no estructurales.

Es **segmentado.**

Ese genoma ya está segmentado en 8 fragmentos, en donde cada fragmento es un gen que codifica para una proteína.

La hemaglutinina es importante porque reconoce los residuos de ácido ciálico de las células que va a infectar.

Tipología

- Tipo A: simetría helicoidal. Es la que genera las grandes epidemias y pandemias. Dentro de esta hay que reconocer 2 puntos importantes. Antígenos de superficie → es lo que me va a ayudar en la clasificación en subtipos. Los **subtipos** son los antígenos **hemaglutinina** y **neuraminidasa.** Hay 18 hemaglutininas y 9 neuraminidasas. En el hombre las importantes son **H1, H2, H3** y **N1, N2.**
- Tipo B: con envoltura. Se da en los primeros años de la primera infancia.
- Tipo C: Antígenos (hemaglutinina 18), (neurominidasa 9). Mucho más leves y estacionarias.
- En el Hombre H1-H2-H3-N1-N2
- Tamaño: 100 nm, esféricos o pleomorfos
- Ác. Nucleico: RNA segmentado, monocatenario (-)
- Aves: reservorio natural de la influenza.
- La influenza no solo ataca al Hombre sino también a múltiples especies animales y sobre todo, las **aves** que son el reservorio natural.

Denominación del virus de la influenza

Se basa en 6 parámetros.

1. Tipo: A,B o C.
2. Especie: si es humano se omite.
3. Localización del aislamiento: la ciudad.
4. Número del aislamiento: cada asilamiento tiene que tener un número.
5. Año
6. Subtipo: Si es influenza A se aclara el subtipo de hemaglutina (H) y de Neurominidasa (N)
7. Ej. : Influenza A/ chicken/ Hong Kong/ 220/ 1997 (H5N1) virus.

Forma de Transmission

- Enfermedades
- Síntomas iniciales
- Fiebre alta
- Niños pequeños
- Invierno
- Complicaciones

A través de estornudo, de fómites, de tos, se liberan partículas que quedan suspendidas en el aire hasta 24 hs tiene capacidad infectante entrando por la vía respiratoria, por ojo, por boca, por nariz. Pueden provocar infecciones respiratorias como el **resfriado común, trqueobronquitis** o **neumonías** (en caso de complicación).

Síntomas

Los síntomas iniciales son: **cefalea, fiebre, escalofríos, tos seca.**

Puede complicarse con **fiebre alta, dolor muscular, dolor articular, falta de apetito.**

En niños pequeños pueden tener **vómitos, diarreas.**

Se manifiestan sobre todo en invierno y existen complicaciones que son las infecciones secundarias ya que el sistema inmune se ve afectado viéndose más susceptible en la adquisición de otras infecciones secundarias, sobre todo bacterianas.

Tipos de Influenza

- Influenza aviar: es la enfermedad que afecta a aves silvestres, aves de corral, aves acuáticas, etc. Ocasionalmente se da que el ave transmita la enfermedad al Hombre. Puede darse en aquellas personas que trabajan en contacto directo con aves.
- Influencia estacional: es la enfermedad que se da en cada año en los meses de invierno; es la gripe común que circula cada año.
- Influenza pandémica: es cuando aparece un nuevo virus de tipo A. Se da periódicamente, o sea cada tantos años aparece esto. Afecta a todos los continentes afectando entre el 25-30% de la población mundial.

Lo único que le importa al virus es replicarse, produciéndose nuevas partículas víricas infectantes. A diferencia de una célula eucariota, que tienen mecanismos de regulación, control y corrección, el virus no lo hace. El virus copia y copia sin importar si hay error, por eso la existencia de una alta tasa de variabilidad por mutación. Si yo hago un aislamiento incluso en un solo paciente y hago un estudio de todo su genoma voy a encontrar que en un mismo individuo hay diferencias.

Drift Antigénico

- Alteración gradual (por mutaciones puntuales) de HA y/o NA dentro de un subtipo. Incapacidad para neutralizar los virus mutantes por los anticuerpos para las cepas previas.
- Ocurre en influenza A y B.
- Causa epidemias periódicas
- Rango: menor al 1% por año a nivel de aminoácidos. Cambio antigénico progresivo, cepa epidémica anual.

Se refiere a todas esas alteraciones o mutaciones puntuales que son pequeñas, son graduales y no tienen un efecto drástico, sobre todo cuando nos referimos a hemaglutinina y a neuraminidasa. Ocurre tanto en la influenza A como en la B. Por ese motivo todos los años se cambia de vacuna. El rango de mutación es menor al 1% por año a nivel de aminoácidos. Es un cambio antigéncio progresivo que es lo que da lugar a la cepa epidémica anual.

Shift Antigénico

- Aparición de un nuevo subtipo de influenza A
- Contiene una nueva HA
- Inmunológicamente diferente de los aislamientos que circularon previamente.
- Responsable de epidemias mundiales en todas las edades.

Es lo que me va a dar la aparición de un nuevo subtipo de influenza A. Es decir que contiene una nueva hemaglutinina. Puede estar acompañado o no de una nueva neuraminidasa. Es inmunológicamente diferente de los aislamientos de años anteriores, siendo el responsable de las epidemias mundiales que afectan a todos los grupos etáreos. Son cambios abruptos, queriendo decir que la hemaglutinina puede diferir en más del 50% de cepas comparando con cepas de años anteriores. No da lugar a que yo genere anticuerpos. Es una mutación adaptativa de este virus. Hay un reordenamiento genético dando lugar a la **cepa pandémica.**

Diferencias entre epidemia y pandemia

Epidemia	Pandemia
Drift antigénico	Shift antigénico
Cambios leves y graduales	Cambio abrupto en el genoma del virus

Ciclo de Multiplicación Viral

La partícula viral reconoce los receptores ingresando por endocitosis. Se desintegra. El genoma ingresa al núcleo. Se transcribe. Y luego se forman las partículas virales nuevas y son eliminadas.

Influenza A en diferentes especies

Las aves son el reservorio primario de influenza A. Tienen influenza A con 16 subtipos. De los 11 subtipos de neuraminidasa 9 pueden portar.

Los subtipos que circulan actualmente en humanos y son los que están en las vacunas anuales son **H1N1** y **H3N3.**

A su vez son los mismos subtipos que circulan en cerdos actualmente, en la llamada gripe porcina.

Otros huéspedes pueden ser ballenas, focas, aves de corral, aves acuáticas, caballos, Hombre, cerdos, murciélagos.

Hemaglutinina

Aves: H16

Hombre: H1, H2, H3.

Cerdo: H1, H2, H3

EL 17 y el 18 no portan las aves, encontrándolo en los murciélagos.

Neuraminidasa

Aves: De los 11 subtipos 9 lo portan las aves.

Hombre: N1, N2

Cerdo: N1, N2

Murciélago: N10, N11.

¿Cómo se inicia una cepa pandémica?

Las aves son las portadoras de todas las variabilidades y subtipos. Las aves pueden trasmitir al Hombre. A su vez, la gripe porcina también puede ser transmitida al Hombre. Lo que sucede es que el cerdo puede ser infectado por los 2 (aviar o humana). ¿qué pasa si al mismo tiempo es infectado por estos 2? Dentro del cerdo se produce una recombinación entre esas 2 cepas dando lugar a un nuevo subtipo. Esto es lo que se conoce como **shift antigénico,** en donde se da una recombinación nueva y totalmente diferente a la del año anterior. Y ahí da lugar a un virus **pandémico** reasociado. Por eso el cerdo es el **reasortante.**

Diferencia entre influenza pandémica y estacional

Pandémica	estacional
Ocurre raramente	Se dan anualmente
Poca o nula inmunidad	Hay inmunidad por exposición previa
Las personas saludables corren riesgo elevado de complicaciones graves	Solo existen personas que tienen alto riesgo
Hospitales colapsados	Los hospitales satisfacen las necesidades públicas
No hay vacuna disponible en la primera etapa	si
Suministros antivirales y eficacia limitada	no
Gran cantidad de muertes	Pocas muertes
Síntomas graves	Síntomas leves
Impacto en la sociedad	no
Impacto en economía nacional y mundial	no

Patogenia

Replicación en la parte superficial del tracto respiratorio.

Se replican macrófagos alveolares.

Necesita receptores específicos.

Patología

Inflamación aguda de laringe, tráquea, bronquios.

Pérdida de cilias del epitelio.

Edema submucoso con hiperemia e infiltración de neutrófilos.

Necrosis de paredes alveolares y bronquíolos en casos severos.

A nivel celular la replicación produce apoptosis.

Entre el 3er y 5to día se empieza a regenerar el epitelio nuevamente y la resolución completa requiere de 1 mes de evolución.

Síntomas

Fiebre de 38 a 40°C.

Dolor de cabeza

Tos

Dolor de garganta

Congestión nasal

Dolor muscular

Otitis media

Diferencias entre Resfriado común e Influenza

Resfriado común	Influenza
Gradual	Abrupto
No supera los 38.5°C	Fiebre más alta
Dolor de garganta leve	Dolor más agudo
Fatiga leve o moderada	postración
Cefalea leve o moderada	Cefalea intensa
Dolor articular leve o moderado	Severo

Complicaciones: otitis media, sinusitis, asma, bronquitis crónica,	Neumonía, sinisitis, broquitis, exacerbación de enfermedades crónicas.
Sin tratamiento preventivo	Si. Vacunas y antivirales.

Complicaciones

Neumonía → sobre todo por Streptoccoccus pneumoniae (50%), Staphylococcus aureus (20%), Haemophyllus Influenzae (10%).

Exacervaciones de bronquitis crónica, asma u otras enfermedades pulmonares.

Exacervaciones de enfermedades cardiovasculares.

Síndrome de Reget.

Infección del SNC.

Embarazo

Muerte

Toma de muestra

Niños menores de 5 años → cepillado de fauces

Adultos → cepillado nasofaríngeo o aspirado nasal.

Pruebas de Laboratorio

Pruebas directas → Antígenos Virales (H y N) por inmunofluorescencia. Detección de ácidos nucleicos (PCR) en tiempo real. Cultivo viral o cultivo celular.

Pruebas indirectas → Serología.

En todo caso sospechoso se hace un hisopado naso faríngeo, se hace PCR y si da positivo para influenza B o C se descarta. Si da negativo para influenza A se descarta. Si da positivo para influenza A se iba a realtares. El cultivo tarda muchísimo pero es el que tiene mayor especificidad. La detección de Ag es rápido pero puede dar falsos positivos y negativos. La amplificación molecular tarda y es muy sensible y específico. La serología tarda muchísimo.

Vacunas

Todas las vacunas son trivalentes (3 cepas), es decir tienen 2 de tipo A (H1N1, H3N2) y 1 de tipo B.

SREPTOCOCCUS PYOGENES

Generalidades

- Es un coco **gram (+)**
- Esta bacteria es un estreptococo beta hemolítico, o sea una bacteria que produce **beta-hemólisis.**
- En animales son raras las infecciones y usualmente requieren inóculos mayores, principalmente en **cerdos.**
- Por ahora esta bacteria tiene otro origen de otro reservorio.
- Es el agente etiológico bacteriano más frecuente de faringitis bacteriana aguda (25%) (beta-hemolítico). Dentro de las bacterias, este estreptococo es el más frecuente.

Reservorios

- ¿dónde está esta bacteria? El primer reservorio somos los **humanos.** Somos los que mantenemos y perpetuamos la existencia de esta bacteria.
- Lo ideal es eliminar el reservorio de un agente infeccioso. En este caso **no** es tan fácil.

➔ En nosotros está presente en la **piel** y en **vías respiratorias.** Sobre todo en el tracto respiratorio superior.

Portadores

Humanos

Transmisión

- Contacto directo
- Secreciones
- Tos
- Estornudo

Nosotros tenemos esa bacteria. No todos los casos que una bacteria esté presente implica que vallamos a tener una enfermedad infecciosa, dependiendo de factores

ambientales y del hospedador. Algunos de nosotros tenemos esa bacteria. En general la transmisión es por **proximidad,** por contacto directo con alguien que tiene la bacteria, por secreciones, si alguien estornuda o tose cerca de nosotros. O sea, es de trasmisión persona a persona.

Factores de Patogenicidad

Estructura

- Pared Celular
  - ➔ Carbohidrato de Lancefield: Ag de grupo (A) (polímero de ramnosa y N-acetilglucosamida). Sirve para la detección del antígeno en pruebas de laboratorio.
  - ➔ Ácidos lipoteicoicos: primeras etapas de colonización. Son esas especies de antenitas que salen de la membrana hacia el espacio extracelular que está asociado con la etapa de infección que implica la colonización. Contribuye con la adhesión.
  - ➔ Proteína M: Ag de tipo (más de 80 distintos). Sirve desde un punto de vista epidemiológico para las vacunas para clasificar en serotipos a estas cepas. Cada cepa va a tener 1 proteína M.
  - ➔ Proteína F: fijadora de fibronectina. Es una proteína que actúa como adhesina. Lo que hace es fijarse a la fibronectina que es nuestra. Es un punto más en el que la bacteria puede unirse para quedarse fijada.
  - ➔ Proteína símil M: Fijadora IgG, parecida a la proteína A. de S. Aureus. Está relacionado con la evasión de la respuesta inmune.
- Cápsula
  - ➔ Formada por Ácido Hialurónico (no antigénico): evasión. ¿en dónde podemos encontrar á.h.? en nuestro tejido conectivo. Si la cápsula está formada por una sustancia que está en nosotros ¿qué va a pasar cuando una bacteria encapsulada con á.h. se enfrente ante nuestro sistema inmune? **Nada,** porque nuestro sistema inmune lo va a reconocer como una estructura propia, por eso se dice que la cápsula es no antigénica porque no va a generar una reacción antígeno-anticuerpo. Entonces contribuye con la **evasión** de la respuesta inmune.

Establecimiento

Ácido Lipoteicoico

- ➔ Adherencia
- ➔ Células epiteliales
- ➔ Faringe

Actúa como una especie de pegamento (adhesina). Cuando la bacteria entra en contacto con las células epiteliales de la faringe se une a ellas. Cumple la función de adhesión. Como son gram (+) tienen ácidos lipoteicoicos contribuyendo con la adhesión.

Diseminación/Multiplicación

- Proteína M
  - ➔ Factor antifagocítico
  - ➔ Internalización
  - ➔ Adherencia
  - ➔ Invasión
  - ➔ Degrada C3b
  - ➔ Factor de patogenicidad

Es un factor antifagocítico interfiriendo con la respuesta inmune evitando que la bacteria sea fagocitada. Una de las primeras etapas de la respuesta inmune es más celular, luego aparecen los anticuerpos y una de las células que participan son los fagocitos. Si, por el contrario es fagocitada, la proteína M evita que se produzca el estallido oxidativo, o sea que explote dentro del fagocito. También está relacionada con la adherencia contribuyendo a que la bacteria se una al epitelio faríngeo. El C3b es un producto que surge de la degradación del C3. El C3b actúa como **opsonina.** La opsonización es un mecanismo en el cual participan las bacterias (víctimas), los anticuerpos, el sistema del complemento, actuando como una señal que le dice a los anticuerpos “aquí estoy”, “vení a atacarme”. Lo que pasa es que esta proteína M es vez de ser un martillo de Toll es una tijera que la corta privándola de señal, siendo otra forma de evadir la respuesta inmune. La proteína M aparte de ser el factor que determina el serotipo de esta bacteria es considerado el factor de patogenicidad más representativo de esta especie.

- Cápsula
  - ➔ Ácido hialurónico
  - ➔ Previene opsonización: porque no la reconocen como substancia extraña.
  - ➔ ¿todas las cepas tienen cápsula? **No.**

- ➔ No inmunológica

- Hialuronidasa
  - ➔ Es una enzima que reconoce al ácido hialurónico pero el de la cápsula sino al nuestro actuando como una tijera que corta á.h. liberando el camino para que la bacteria pueda entrar favoreciendo de esta manera la **invasión.**
  - ➔ Exoproducto (proteína): es producida y liberada.
  - ➔ Facilita el pasaje de la bacteria a través de los tejidos.
- Estreptoquinasa
  - ➔ Exoproducto que produce las lisis de los coágulos de fibrina. Una de las formas que tiene el organismo de defenderse de algo que no reconoce como propio es formar a su alrededor un **coágulo** de **fibrina.** Es como si fuera una pared y de esa manera los frena hasta que vengan los fagocitos, los anticuerpos, las opsoninas y todos los demás. Lo que hace es cortar la fibrina, se escapa de esa maya de contención del coágulo. La misma enzima lisa el coágulo pero a la vez activa el sistema de degradación del plasminógeno.
  - ➔ Spa B (cisteína-proteasa): exotoxina (toxina que se libera) pirógena (su mecanismo de acción produce fiebre) estreptocóccica (la produce un estreptococo) responsable de las manifestaciones cutáneas de la escarlatina.

<u>Daño</u>

Estreptolisinas O y S.

- Hemólisis *in vitro.*
- Daño producido a los tejidos

La O es la más conocida.

<u>Exotoxinas Pirógenas estreptocócicas</u>

- 7 serotipos identificados con letras A B C F G H J.
- Codificadas por bacteriófagos (virus que infectan las bacterias)
- Múltiples efectos: fiebre, erupción cutánea (escarlatina)
- SpeA: se comporta como superantígeno (antígeno que tiene un efecto exacerbado sobre el sistema inmune, siendo tan exagerado que termina siendo nocivo para el organismo que lo produce).

Desenlace

La proteína M constituye la diana principal de los anticuerpos proteicos ya que es antigénica.

Cuadros Clínicos

- Faringitis estreptocócica
- Erisipela
- Enfermedad relacionada con exotoxinas pirógenas estreptocócicas: escarlatina-síndrome del shock tóxico estreptocócico (SpeA)
- Secuelas autoinmunes postestreptocócicas (primero infección por estreptococo y después secuelas): fiebre reumática y glomerulonefritis postestreptocóccica.

Faringoamigdalitis aguda

1. Supuradas
2. No supuradas
3. Toxinas

Complicaciones no supuradas

- Fiebre reumática → faringitis previa (2-4 semanas). Enfermedad del tejido conectivo (cepas que contiene Ag de la membrana celular que muestran reacción cruzada con Ag del tejido conectivo humano.
- Glomerulonefritis → luego de faringitis (10 días) o infección cutánea (3 semanas).

Tienen en común en los 2 cuadros la existencia de una faringitis previa. Si uno hace el diagnóstico directo para buscar la bacteria, lo más probable es que no la encuentre porque ya haya sido tratado, pero con que queden ciertos fragmentos de la bacteria ya alcanza. La fiebre reumática es una enfermedad autoinmune donde el sistema inmune reconoce estructuras propias como ajenas. Son cepas que en su membrana tienen antígenos que tienen reacción cruzada con propios antígenos, generándose un desbalance en el sistema inmune llevando a la fiebre. En cambio en la glomerulonefritis el receptor es el mismo pero no se sabe bien qué pasa. Antígenos de esta bacteria reacciona con anticuerpos formándose un complejo inmune que pueden pasar antes o después de que el antígeno se haya depositado. Ya sea antes o después el resultado va implicar una reacción inmune.

Importancia de Dx y tratamiento

- Evitar complicaciones supurativas o abscesos en localizaciones contiguas, fascitis, escarlatina, etc. Si uno hace un rápido diagnóstico y tratamiento estamos disminuyendo el período de contagio y lograr que el paciente se cure lo más rápido posible.

¿Vacunas?

No. Por la variabilidad antigénica de esas proteínas M. No en todos lados circulan los mismos serotipos.

Streptococcus beta hemolítico grupos C y G

En estos grupos la bacteria es la misma. Lo que pasa es que puede expresar uno de los 2. Puede expresar el Grupo C de Lancefield o el G, no los dos a la par.

Infecciones invasivas

- S. dygalactiae: la subespecie más común es la equisimilis vista en caballos.
- Sangre/punc.asp.

Producen faringitis y también síndrome de shock tóxico.

HAEMOPHILLUS INFLUENZAE

Características generales

- Coco bacilos gram (-) */color rosa/* Forma intermedia ni coco ni bacilo.
- Inmóviles: no son invasivos. Son bacterias exigentes que necesitan de ciertos nutrientes específicos para poder crecer, siendo un problema para diagnóstico porque pueden crecer en cualquier medio.
- Crecimiento: necesitan del factor V y/o factor X que están en la sangre. Por ende estas bacterias precisan de sangre para poder crecer.
- ¿dónde están? Especies en hombre y animales.
- En nosotros en vías respiratorias altas.
- H. influenzae: el más representativo en nosotros.
- Cepas no capsuladas y capsuladas.
- Serotipos capsulados ABCDEF

- Tipo B con más patogenicidad de cepas capsulados. No está formado por ácido hialurónico sino que es un polisacárido con múltiples factores de virulencia.

Cápsula

- Polisacárido PRP, resistencia a fagocitosis. Tienen resistencia celular ya que una vez que es fagocitado trata de resistir a los neutrófilos.
- Adhesinas de la fimbria
- Adhesina HAP: implicadas en la adhesión.
- Hemosina: Es una bacteriocina, o sea una toxina producida por la bacteria actuando sobre otras cepas de haemophillus eliminando la competencia y favoreciendo la colonización del haemophillus.
- IgA proteasa: es la que degrada a la IgA, que está en la mucosa, siendo una de las primeras barrearas que se encuentra la bacteria cuando entra al organismo.
- Le confiere resistencia a la actividad bactericida de suero normal. En el suero hay muchas substancias entre ellas bactericidas.

Cuadros Clínicos

- Meningitis
- Otitis media aguda
- Sinusitis
- Neumonía
- Otitis y sinusitis

Vacunas Hib

Está dirigida contra la cápsula tipo B (la más patogénica). En Argentina forma parte de la cuádruple y de la pentavalente incluidas en el calendario de vacunación.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

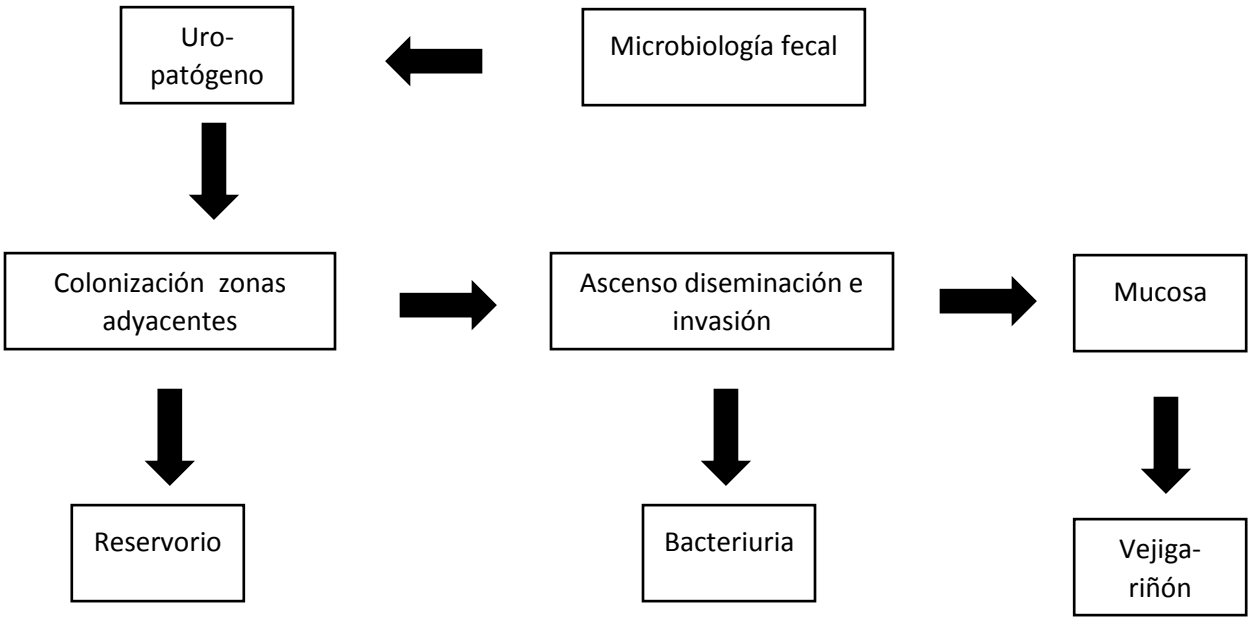
Características Generales

- Organismos más pequeños
- No tienen pared celular
- No se colorean con gram
- Pueden cultivarse en medios sintéticos

- Patógenos para el Hombre

Hasta no hace tanto, nadie sabía cómo clasificarlo hasta que por defaualt termina siendo una bacteria. Lo que hacía pensar que era un virus es la ausencia de pared celular. Cuando se hace la coloración de gram, no se colorean; es como no tuviera pared. Pero sí se puede cultivar. A nivel respiratorio produce neumonía típica. Uno de los agentes más frecuentes de Neumonía Típica es **mycoplasma pneumoniae** afectando principalmente a jóvenes. Hay que hacer diagnóstico diferencial con otros agentes de neumonía típica como la **chlamydophila psittaci** **y** virus como el **sincicial respiratorio.**

INFECCION DEL TRACTO URINARIO



Las ITU son consultas muy frecuentes ya sea en pacientes ambulatorios o internados. Aquí está todo normatizado: están todos los puntos corte y formas diagnósticas. La fisiopatogenia de la ITU consta de varios estadios: el principal reservorio u origen de las ITU son las bacterias encontradas en la **microbiota fecal (colon).** Uno a raíz de ello sabe hacia donde va a orientar la terapia antimicrobiana clínica. Estas infecciones son endógenas, o sea las mismas bacterias que me colonizan presentes abundantemente en el colon pero comienzan a ser patógenas cuando pasan a territorios donde no tienen que estar. Van a haber algunas cepas de esa microbiota fecal que van a tener determinantes de virulencia que hacen que se adhieran más a los epitelios o forman determinadas toxinas (hemolisina, colagenasa) destructoras de tejidos, entonces esas bacterias con mayor virulencia

y mayor adherencia van a convertirse en patógenas para el **sistema renal.** Esas bacterias que vienen de la microbiota fecal pero que tienen mayor posibilidad de colonizar zonas adyacentes (zona perigenital, uretra, zona perineal) van a empezar a hacer esa **colonización** y van a ser como un **reservorio** donde va a estar ese conjunto de bacterias probablemente patógenas que van a estar a esperas de determinada situación que pueda ocurrir en el huésped. Luego esa colonización de zonas adyacentes va a producirse en determinadas circunstancias como problemas de retención urinaria, por deshidratación, por situación de estrés, por malformaciones congénitas, por estrecheces, por litiasis, por reflujo, en donde va a comenzar a diseminarse en todo el sistema del tracto urinario y van a empezar a eliminarse bacterias por orina, conocida como **bacteriuria.** Entonces se van a instalar fijándose en la mucosa, pudiendo quedar directamente en la vejiga produciendo infecciones del tracto urinario bajas o directamente ascender hasta el riñón y producir infecciones del tracto urinario altas. Cuando suceden las colonizaciones y la diseminación con presencia de bacteriuria y la infección del tracto urinario baja o alta dependiendo qué está comprometido, si es la vejiga o llega hasta el riñón, siempre va a haber un reservorio.

Una cosa es el tratamiento del episodio agudo y otro tema distinto es el actual sobre reservorio para evitar la repetición del episodio. La ITU puede ser baja o alta. Es baja cuando el órgano comprometido es la vejiga y alta cuando se trata del riñón. Sea **baja** o **alta** la ITU, estas pueden ser **complicadas** o **no complicas.** Esto quiere decir que si el paciente tiene alguna alteración del árbol urinario (estrechez, dilatación ureteral, doble sistema, reflujo litiasis renal) siempre va a ser complicada; sea baja o alta. Detectar si es baja o alta es importante porque va a condicionar el tiempo de tratamiento, el tipo de antibiótico que utilizaré o la posibilidad o no de que ocurra recidiva porque ese reservorio de bacterias está esperando una situación desfavorable del paciente que favorezca la infección. Si una mujer tiene una primera infección del tracto urinario y luego no se repite, eso puede ser algo circunstancial, en cambio si comienza a repetirse y al mismo microorganismo, puede tratarse entonces de **recidivas,** y si son recidivas por un reservorio tengo que pensar en una ITU complicada y tengo que empezar a estudiar a mi paciente. ¿Qué otros pacientes van a hacer ITU complicadas? Los pacientes **inmunosuprimidos,** como los diabéticos, pacientes con HIV SIDA, pacientes oncológicos, pacientes con terapias corticoideas, etc. En la embarazada la patología urinaria es muy frecuente ya que a medida que progresa el embarazo comienza a suceder por compresión, una estasis del sistema urinario; ese estasis favorece el reflujo de orina condicionando la difusión del tracto urinario siendo en este grupo infecciones complicadas y con tendencia a la recidiva. El diagnostico de ITU en embarazadas es importante porque siempre es complicada y también la ITU en este grupo no diagnosticada está asociada con abortos, con prematurez, con mortalidad neonatal y con mayor probabilidad de muerte del lactante en el primer año de vida. Muchas veces uno no se puede guiar por los síntomas, sino que muchas veces las ITU de la embarazada

resulta asintomática donde esa sintomatología queda disimulada por el contexto del embarazo.

La invasión depende

- ➔ Virulencia bacteriana: hay bacterias que producen ciertas substancias que pueden destruir ciertos tejidos favoreciendo la invasión. Por ej. colagenasas, hemolisinas.
- ➔ Mecanismo de defensa del huésped: visto en pacientes inmunosuprimidos.
- ➔ Tamaño del inóculo: es muy distinto si tengo un reservorio de 100 bacterias a si tengo uno de 10 mil bacterias. La probabilidad de que suceda la infección va a ser mucho mayor cuando mayor sea el inóculo.

Las vías de acceso son

- ➔ Ascendente (90%): provienen de la microbiota fecal. De la colonización zona perineal y genital hacia lo que es la mucosa uretral a la vejiga ya hasta el riñón.
- ➔ Descendentes: corresponde a las Hematógenas. Es la que empieza con una sepsis, luego una bacteriemia (bacterias en sangre) y en determinado momento esas bacterias salen por orina. Es **poco frecuente.** Sin embargo hay 1 bacteria que utiliza la vía hematógena por excelencia, que cuando la encuentro en orina puedo asumir que ese paciente tiene una bacteriemia por esa bacteria. Esto es importante porque si encuentro bacterias en orina me está hablando de una infección generalizada porque puedo asumir que eso viene de la sangre hacia la orina. La bacteria es **Staphylococcus aureus.** La vía es ascendente salvo en esta bacteria que es descendente. Otro agente etiológico presente en las descendentes y visto mucho en pacientes en terapia intensiva es la **Candida albicans** (levadura).

Etiología de la ITU de la comunidad

- ➔ Escherichia coli
- ➔ Staphylococcus Coagulasa negativos (15% mayores, Staphylococcus saprophyticus)

Es importante conocer los agentes más frecuentes porque cuando tengo infecciones severas, lo que haga en las primeras horas con el tratamiento antimicrobiano, es lo que va a condicionar la vida del paciente. El agente más frecuente de la ITU de la comunidad es la **Escherichia coli**, siendo un agente muy frecuente encontrado en la microbiota fecal ratificando que la microbiota fecal es la

mayor responsable de las infecciones del tracto urinario. Luego tenemos otros agentes etiológicos en mucha menor frecuencia. Es muy importante porque si me encuentro con una ITU de la comunidad sea varón o mujer, lactante o no, sé que tengo que tratarla con un antibiótico que cubra o tenga un efecto de sensibilidad sobre e. coli. Y también que se elimine por orina.

También tengo que tener presente a un grupo muy selectivo que concierne a la **mujer** en **edad fértil.** Ellas tienen un patógeno muy frecuente que es el **Staphylococcus saprophyticus.** Es frecuente en la mujer porque se encuentra colonizando la región perivulvar donde se encuentra el reservorio de esa bacteria. Son bacterias muy nefritogénicas en donde existe una coincidencia del inicio de las relaciones sexuales en la mujer con la aparición de este microorganismo como agente etiológico de ITU.

Estos serían los 2 agentes etiológicos más frecuentes de ITU de la comunidad.

Etiología de las IU Nosocomiales

- ➔ Klebsiella spp.
- ➔ P. Auruginosa
- ➔ Staphylococcus epidermidis
- ➔ Baumannii
- ➔ Acinetobacer

Gram (-) Multirresistentes

Aquí la frecuencia del e. coli disminuye. Esto es lógico porque cuando el paciente está internado la microbiota comienza a cambiar, comenzando a colonizarse con microorganismos que son de hospitales. Como la infección del tracto urinario es ascendente y es endógena, los agentes de la ITU en la infección nosocomial van a ser diferentes comenzando a predominar los agentes de ITU nosocomial estén presentes en el mismo hospital donde esté internado el paciente. Estas bacterias en general son **multirresistentes** porque están en los hospitales y toda esa resistencia antibacteriana va quedando codificada en la microbiota fecal y eso es lo que va a colonizar el tracto urinario produciendo la ITU. Cuando iniciemos un tratamiento de ITU es muy importante que entendamos el contexto; si esa infección del tracto urinario es nosocomial tenderemos que hacer una cobertura antibiótica para bacterias multirresistentes y si es de origen comunitario va a ser mucho más probable que esa bacteria sea sensible a los antibióticos habituales.

Chorro Medio Miccional

- ➔ Paciente que controlan esfínteres
- ➔ Tener máximo de retención urinaria posible (más de 3 horas)
- ➔ Descartar el primer chorro

- ➔ Orinar dentro del frasco estéril y con tapa o rosca
- ➔ No incluir la última Proción
- ➔ Conservar en la heladera

Todo diagnóstico etiológico tiene que ser **muy estricto.** Acá en la orina, en su toma habitual de urocultivo, la orina va a pasar por la uretra, y la uretra (en su porción externa) está colonizada por bacterias de la piel y de la microbiota intestinal y fecal dependiendo mucho también de los hábitos higiénicos del paciente. Por lo tanto, tengo que también ser muy cuidadoso en la forma en que voy a tomar la muestra para el diagnóstico. La técnica habitual de toma de muestra es la toma de muestra de **chorro medio miccional.** Significa que yo no voy a recoger toda la orina para cultivar la misma y hacer diagnóstico de ITU, sino simplemente la **parte media** de la micción porque la parte inicial de la micción va a estar contaminada con las bacterias de la uretra. Entonces yo tengo que tratar de lavar la orina, que esa parte primera de la orina que sale contaminada con la microbiota de la uretra no recogerla y simplemente recoger el chorro medio. También tengo que tener en cuenta que tengo que hacer una **higiene** en toda la zona perineal para no contaminar las muestras.

Otra cuestión importante es, en las mujeres en edad fértil recoger la orina con **tapón vaginal** para que en el momento de la recolección de la orina no contaminar esa orina con contenido vaginal porque después no voy a saber si lo que estoy recuperando en la orina se debe a una bacteria que se encuentra en el sistema urinario o una que se encuentra en el aparato genital.

También es importante de que haya un tiempo de **retención mínima** de la orina para que yo pueda ponerla de manifiesto a través del cultivo y medios artificiales. Porque si el paciente no tiene una retención adecuada de orina puede dar **falso resultado (-).** La retención urinaria mínima es de **3 horas.**

Otra cuestión importante a recordar es que estas bacterias fecales tienen un amplio desarrollo y se duplican rápidamente por lo tanto es muy importante que una vez que uno recolecte la orina, la coloque en la heladera, refrigerándola y dejándola entre 4 y 8 grados porque si la dejo en la mesada a temperatura ambiente, algo que originalmente no era una infección del tracto urinario termina siendo una infección del tracto urinario pero de la mesa, **no del paciente.** Hay que tenerla siempre refrigerada entonces porque son bacterias de fácil desarrollo.

Entonces la técnica de chorro medio es la de mayor referencia y la menos cruenta.

<u>Transporte y Conservación de la muestra</u>

- ➔ Recolectar la orina en frasco estéril
- ➔ Refrescar inmediatamente 4ºC
- ➔ Transportar en un contenedor c/hielo

Punción suprapúbica

- ➔ Neonatos y lactantes graves
- ➔ Pacientes con uro-cultivos previos con resultados conflictivos
- ➔ Sospecha de bacterias de difícil desarrollo
- ➔ Confirmación de candiduria o bacteria habitual de piel
- ➔ Positivos: ≥ 100 ufc/ml en bacterias integrantes de la microbiota cutánea.

Muchas veces en la práctica médica, sobretodo en pediatría o en neonatología, en la que sabemos que las ITU son una de las más frecuentes y más graves porque en general esa infección ascendente se complica y hace bacteriemia y no solo hace eso sino que puede hacer meningitis ya que en el neonato y en el lactante todavía la barrera hematoencefálica no está bien definida. La sepsis urinaria es muy grave en el neonato y en el lactante por lo tanto el diagnóstico tiene que ser rápido y efectivo, y evidentemente la técnica que elegimos de chorro medio es muy difícil de aplicar en un neonato. Puedo hacer, por entonces, una **técnica** en la cual a través de la piel voy a punzar la vejiga, sabiendo que lo encuentre ahí será el agente etiológico con un material de punción siempre y cuando haya limpiado bien la piel. Entonces, la punción suprapúbica se utiliza en neonatos o lactantes que no se puede esperar a recoger la orina por medios más duraderos. Pero también la puedo utilizar en pacientes añosos, en donde hay un gran riesgo en la punción suprapúbica ya que punzando la vejiga corro el riesgo de perforación del colon haciendo una peritonitis.

Lo que yo encuentre va a ser el agente porque es un material de punción (a no ser que encuentre bacterias de la piel). Todo esto ya está validado que en la punción suprapúbica cuando son agentes habituales del tracto urinario lo que yo encuentre, sea 1 , 2 colonias de e. coli adjudico y trato. Cuando son microorganismos que pueden llegar a estar en la piel el punto de corte es 100 colonias por mililitro.

Punción sonda vesical

- ➔ Pacientes hospitalizados o con sonda permanente: se trata de no hacer la punción suprapúbica. A estos pacientes de les hace una sonda vesical. Se hace un cultivo de orina a través de la sonda vesical.
- ➔ Hay una distinción entre sonda colocada en forma reciente de corta permanencia o sonda de larga permanencia.
- ➔ Si el catéter fue colocado > 2 semanas antes de aparición de signos y síntomas de ITU, debe ser **removido** y la muestra se toma del nuevo catéter.
- ➔ **Positivo** ≥ 100 ufc/ml + manifestaciones clínicas.

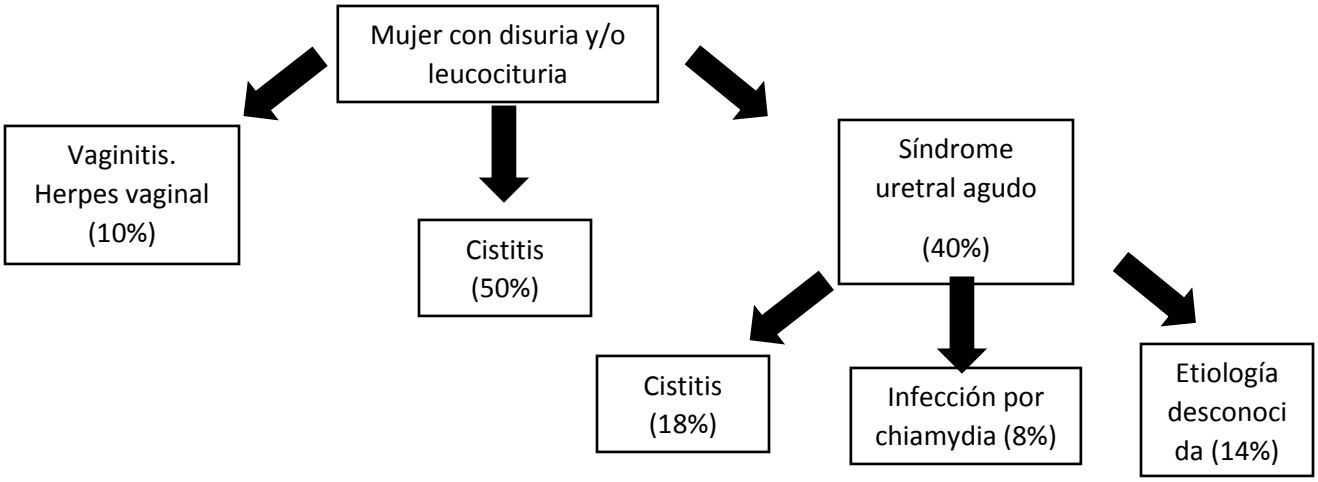
En los pacientes hospitalizados graves o adultos se trata de no realizar la punción suprapúbica. Aunque la PSP es la técnica de referencia, con la complicación mencionada de una peritonitis de origen fecal no se realiza. Entonces este grupo

de pacientes se va a encontrar sondado (sonda vesical). Como se trata de evitar de hacer una PSP por las complicaciones que acarrea se debe hacen un cultivo de orina a través de la sonda vesical. Se puede hacer una división entre sonda colocada recientemente o de corta permanencia y la sonda de larga permanencia. El punto de corte establecido es de más de 2 semanas-menos de 2 semanas. Si yo tengo un paciente que está sondado recientemente, está habilitado a realizar lo que es una **punción proximal de la sonda vesical,** en donde veo una zona próxima a la zona de la uretra y con una aguja estéril y con jeringa voy a punzar la zona más próxima a la sonda de la uretra, sacando el volumen de orina que haya y eso es lo que voy a cultivar. Eso es para sondas de corto período de colocación.

No puedo cultivar la bolsa, no puedo cultivar la zona distal y lo que voy a hacer para la zona de corta duración (porque en la de larga duración va a estar todo el sistema colonizado) es la punción de la zona más proximal de la uretra, o sea a la zona de implantación de la sonda uretral. Se limpia, luego se punza con aguja estéril y aspiro el volumen urinario que se pueda extraer. Mientras el paciente no tenga documentado infección del tracto urinario, no se cambia la sonda. Por eso se habla de sondas de corto período de colocación (menos de 2 s) y sondas permanentes (más de 2s). Si sospecho que el paciente tiene una infección del tracto urinario y el paciente está sondado más de 2 semanas ya todo el sistema desde la bolsa hasta la zona proximal de la uretra va a estar colonizado con bacterias intrahospitalarias. Por lo tanto que yo haga punción de sonda y que le encuentre una bacteria no quiere decir que ese sea el agente etiológico de la ITU. Lo que tengo que hacer es cambiar la sonda y tomar la muestra con una sonda vesical nueva eliminando la contaminación por la colocación de larga data de la sonda anterior. Son 2 casos distintos, en uno hago la punción y en el otro cambio la sonda.

Después de las 48 horas la bolsa está contaminada y la parte inferior de la sonda empieza a colonizarse y ya a las 2 semanas tengo todo el sistema contaminado yo no puedo hacer cultivo de orina por sonda vesical en pacientes que no tenga sospecha de ITU. No puedo hacerla por control ya que me van a dar siempre positivos y eso no quiere decir que el paciente esté infectado sino que la sonda está colonizada. Hay que cultivar pacientes a través de sonda vesical **cuando hay manifestaciones clínicas** sino **NO.** Entonces el **punto de corte** es más de 100uufc/ml de orina que junté más manifestaciones clínicas.

Causas Disurias/leucocituria en mujeres jóvenes



En la mujer en edad fértil es muy importante hacer el diagnóstico diferencial de ITU y a priori parece muy fácil pensar que una mujer con disuria y con presencia de leucocitos en la orina tenga una infección del tracto urinario. Pero lo que nos dice las distintas series es que cuando yo tengo una mujer en edad fértil con **disuria** o **leucocituria,** lo que conocemos como **cistitis** (infección de vejiga por bacterias de la microbiota intestinal) solo va a ser esto en un 50%. ¿Por qué en muchas pacientes con disuria no correlaciona muchas veces el cultivo con la presunción clínica? Porque en un 10% de esas mujeres con disurias y leucociturias que asemeja un cuadro urinario, en realidad se va a tratar de una **vaginitis,** es decir de una infección genital. Y en muchas otras ocasiones va a ser producido muchas veces por un herpes vaginal (no bacteriana sino viral autentica). El otro 40% corresponde a lo que conocemos como **síndrome uretral agudo** en la mujer; o sea no se trata de una infección en la vejiga sino directamente de una uretritis. Por eso es que tenemos muchas veces en mujeres jóvenes sintomatología de ITU y cuando le hacemos el urocultivo nos da **negativo.** Entonces es muy importante tener en cuenta que puede tratarse algunos otros de estos síndromes. El SUA muchas veces nos puede dar el urocultivo negativo porque puede ser el inicio de una futura cistitis, puede ser una infección por clamidia, a parte de dar endocervicitis, da **uretritis** dando una sintomatología en la mujer parecida a la de la ITU. Después va a haber alrededor de un 10% a un 15% de etiología desconocida.

Informe de Laboratorio

- ➔ Embarazadas
- ➔ Resección transuretral
- ➔ Manipulación urológica con sangrado
- ➔ Inmunodeprimidos

- ➔ Transplante renal
- ➔ Tx. Elimina bacteriuria de forma transitoria
- ➔ No se reducen los episodios febriles
- ➔ Selección de microorganismos **MR.**

¿Qué es lo que tendría que informar el laboratorio? Va a estar muy ligado el informe del laboratorio de adjudicar o no a una bacteria como agente de ITU como vimos al recuento. Si yo tuviera únicamente como patrón de referencia al recuento, realmente tengo un gran riesgo ya que eso está muy condicionado por la retención urinaria y su densidad ya que la densidad es una medida indirecta de la osmolaridad, y la osmolaridad es una medida de la concentración de solutos presentes en un determinado medio y para que una bacteria crezca necesita una determinada concentración de solutos significando que a densidades bajas son osmolaridades bajas con baja concentración de solutos y por lo tanto la bacteria no va a tener muchas posibilidades de desarrollo. O sea, teniendo solamente como criterio 1 recuento puedo tener falsos negativos por todo lo explicitado, pero también puedo tener **falsos positivos.** ¿qué pasa si el paciente está con un cuadro gastrointestinal en donde no se hace una higiene adecuada? entonces el recuento que yo tengo es por una diarrea, no es por agente de infección del tracto urinario. ¿qué pasa si la mujer no se puso tapón vaginal y está colonizada por e. coli en el introito vaginal? Tengo un recuento de lo que es proveniente del introito vaginal y no de ITU. Entonces puedo tener con los problemas del recuento falsos positivos y falsos negativos.

Un informe de laboratorio adecuado y que le permite al médico saber si eso que informa el laboratorio es un dato confiable o no y si realmente hay una asociación entre el recuento que informa el laboratorio y otros parámetros para informar si es una infección del tracto urinario o no es lo que llamamos **sedimento urinario.** El SU consiste en centrifugar la orina un tiempo que está estandarizado y mirar ese sedimento que queda al microscopio con un aumento que tiene que estar estandarizado para todos los laboratorios. Ese sedimento urinario se mide con 400 aumentos. Tiene que estar totalmente estandarizado el tiempo que centrifugo, el volumen de sedimento que miro, en el porta que lo miro, el tiempo que lo miro y su aumento pertinente, para que todo el mundo informe lo mismo y podamos comparar resultados y validar resultados.

Se considera que un sedimento urinario es inflamatorio (si hay inflamación hay infección), o no, si tiene leucocitos o no, con un punto de corte validado para un aumento de 400 de 5 leucocitos PMN por campo. Esto es **muy importante** porque si yo tengo un recuento significativo de bacterias pero tengo un sedimento que no es inflamatorio hay 2 cosas que no son congruentes. Se sabe que en todos los pacientes inmunocompetentes va a ir un recuento significativo bacteriano con un sedimento inflamatorio. Esto ayuda al diagnóstico de la ITU. Sumado a otro hecho que más del 90 % de las ITU son **monomicrobianas.** Tengo por entonces algunos indicios que inclinan a pensar si eso que informa el laboratorio es un informe que

puedo validar o que no. A parte de ver en el sedimento urinario esos leucocitos PMN voy a ver otro tipo de células: en la mujer en edad fértil (problemática para el diagnóstico diferencial) si no se colocó tapón vaginal para juntar la orina voy a ver células descamativas de epitelio estratificado provenientes de la vagina que queda en la uretra. Entonces si yo encuentro muchas células estratificadas quiere decir que no se ha recogido correctamente la orina entrándome la duda si esa bacteria es vaginal o urinaria. El punto de corte es que tiene que tener por lo menos 1 célula descamativa por campo. Más de 1 por campo riesgo de contaminación vaginal e indicio de ausencia de colocación de tapón vaginal.

Entonces, miro el sedimento, hago el cultivo (infecciones monomicrobianas) y hago luego el recuento porque como sale de la uretra es muy importante la cuantificación de las colonias. Además lo voy a tipificar, determinando de qué bacteria se trata y le voy a hacer el antibiograma ya sea por difusión (donde veo si es sensible o resistente) o le puedo hacer una concentración inhibitoria mínima (cuantifico su sensibilidad en X microgramos por mililitro o resistente en ello).

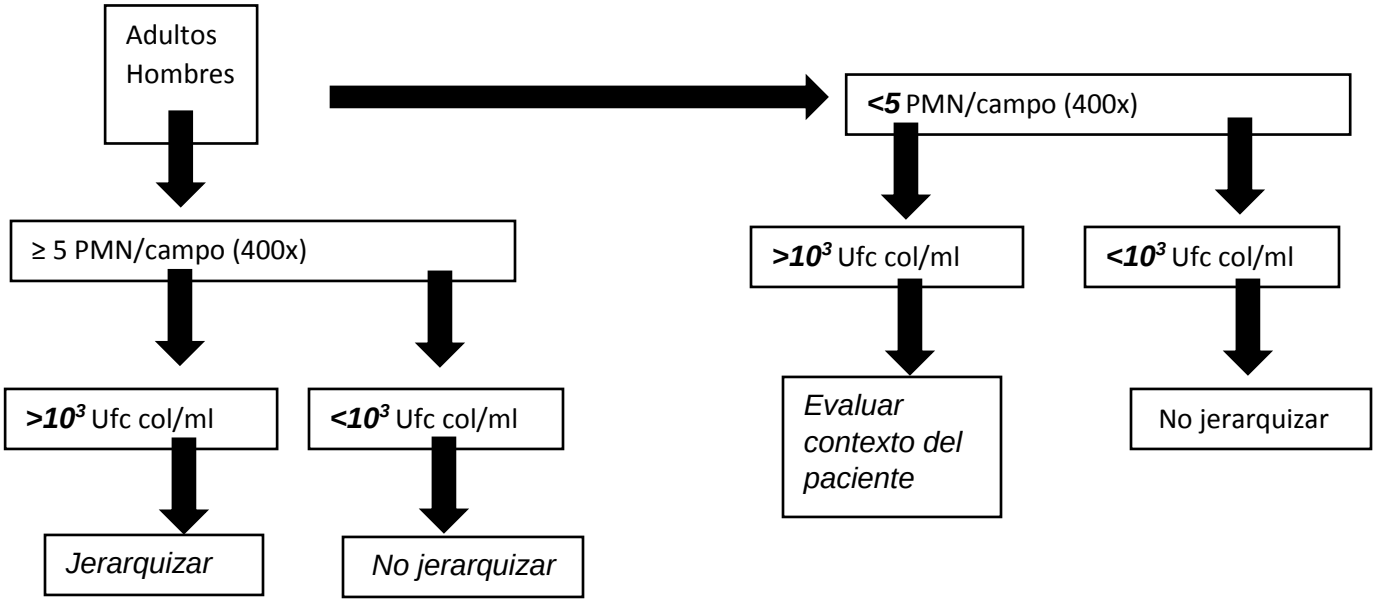
¿Para qué me sirve la cuantificación? Para las ITU bajas como la cistitis no tiene mucho valor. Pero cuando yo tengo pacientes en terapia intensiva (muy graves) en donde tengo que ajustar muy bien la medicación por estar con infecciones muy severas y multisistémicas que afectan órganos muy importantes, es indispensable que yo ponga la dosis exacta ya que la drogas para los pacientes que están infectados con bacterias multirresistentes, la dosis tóxica es muy próxima a la terapéutica. Por ende es muy importantes dosificar la droga. La cuantificación me permite no hacer una terapia global del antimicrobiano sino personalizada a ese paciente. Esa es la ventaja de hacer una sensibilidad cuantitativa a la bacteria siendo relevante en las infecciones complicadas o serias.

Van a haber algunos pacientes que van a tener bacteriuria, es decir una ITU, pero va a ser **asintomática.** Esto es muy importante que yo lo conozca ya que aunque sea asintomática tengo que hacer el diagnóstico y tengo que tratarlo.

La evidencia científica dice que la **bacteriuria asintomática** como hay cuestiones de base, su tratamiento implica una solución transitoria, en donde no se va a producir reducción de los episodios febriles y, esos tratamientos sucesivos que se hacen a los pacientes producen una selección de bacterias multirresistentes. Las ITU son los grandes selectores de las bacterias MR.

¿Cómo vamos a interpretar el informe del laboratorio para tratar infecciones del tracto urinario que sean verdaderas y no ITU falsas?

Urocultivo por Chorro Medio. Criterios de Jerarquización ITU monomicrobianas. Hombres



Aislamientos polimicrobianos: repetición

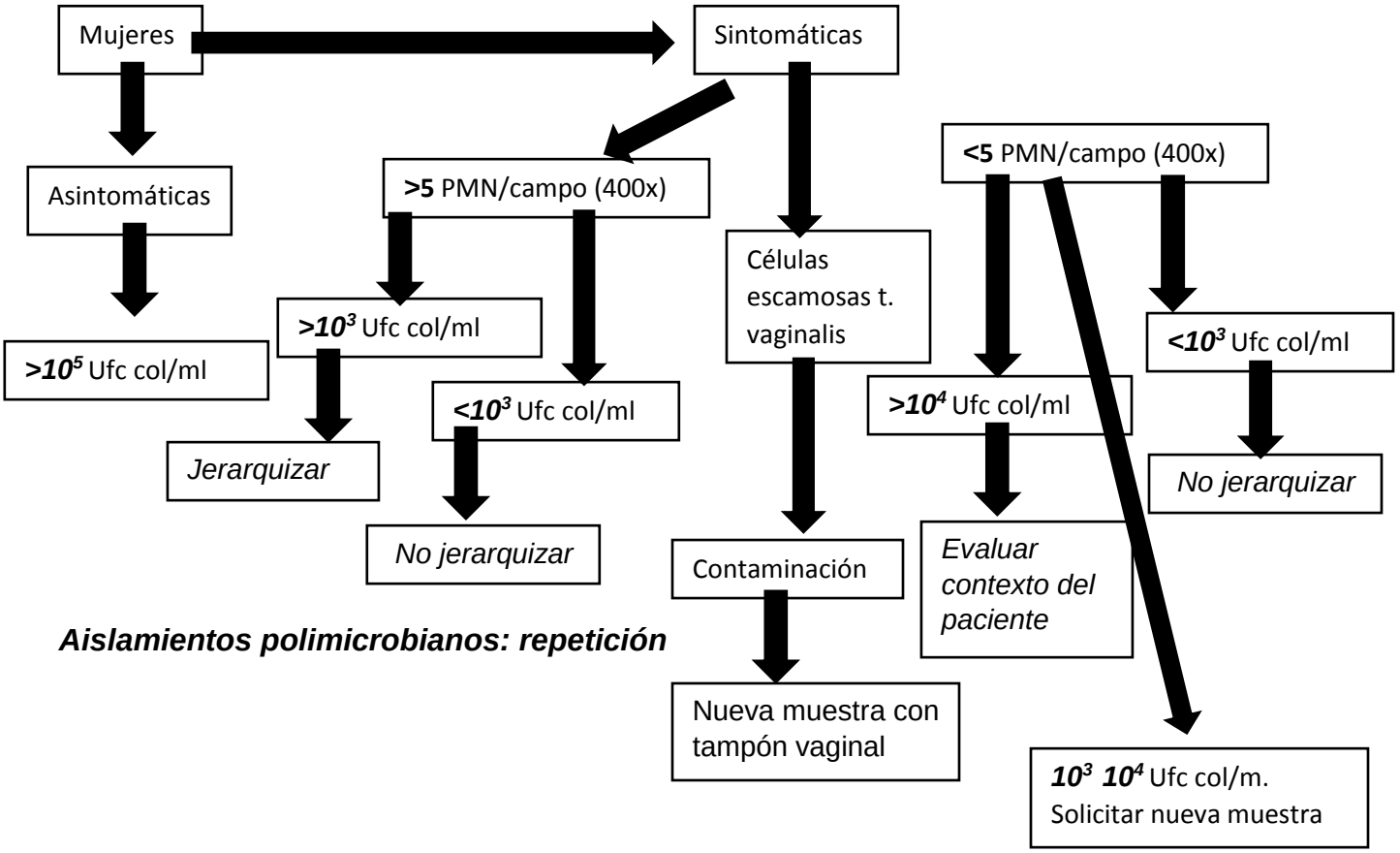
La ITU en varones es muy importante que se haga un diagnóstico adecuado ya que siempre va a ser complicada. Los varones tienen una uretra larga, por lo tanto para que haga una ITU tiene que haber algún factor predisponente para que llegue esa bacteria a la vejiga. A diferencia que la mujer, en donde tiene la uretra corta y por ende la infección del tracto urinario va a ser mucho más frecuente en donde muchas veces no se haya una patología subyacente para que esto suceda. Entonces es muy importante que nosotros diagnostiquemos y validemos lo que es una ITU en varones.

Siempre asociado a sedimento, el punto de corte con 400x es 5 leucocitos PMN. Es obligatorio que el laboratorio me informe acerca del sedimento ya que si no informa el sedimento y solo informa el cultivo o el recuento yo no puedo validar ese cultivo. Entonces ≥ 5 PMN/campo (400x), si tengo un recuento de ***>10³*** Ufc col/ml

Jerarquizo pero si tengo lo mismo pero el recuento es ***<10³*** Ufc col/ml *No lo jerarquizo. Esto es muy importante porque puede haber otras posibilidades de otras patologías que me pueden dar una respuesta inflamatoria y no ser una ITU. Si no tengo reacción inflamatoria y tengo* ***<5*** PMN/campo (400x), pero tengo un recuento significativo ***>10³*** Ufc col/ml, debo evaluar el contexto del paciente, donde puede ser un paciente diabético, infectado por HIV, etc. Sin embargo, si el recuento es ***<10³*** Ufc col/ml, directamente no lo jerarquizo.

La ITU en el 90% de los casos es monomicrobiana, por lo tanto si tengo más de 1 bacteria recuperada en la orina, debo repetirlo, porque mayoritariamente la ITU es monomicrobiana.

Urocultivo por Chorro Medio. Criterios de Jerarquización ITU monomicrobianas. Mujeres



Aislamientos polimicrobianos: repetición

Hay una situación especial en donde las mujeres embarazadas pueden manifestar una infección asintomática y hay que jerarquizar porque puede afectar al feto y van a ser siempre pielonefrícas por el estasis de la sangre del árbol urinario por el mismo embarazo, pero no en cualquier recuento. Voy a jerarquizar y voy a tratar una ITU asintomática en la mujer embarazada cuando ese recuento sea $>10^5$ Ufc col/ml, en donde existe un doble objetivo, en la mujer y en el feto.

En la mujer sintomática con un recuento **>5** PMN/campo (400x) con un recuento de $>10^3$ Ufc col/ml jerarquizo. Pero si es $<10^3$ Ufc col/ml, no jerarquizo.

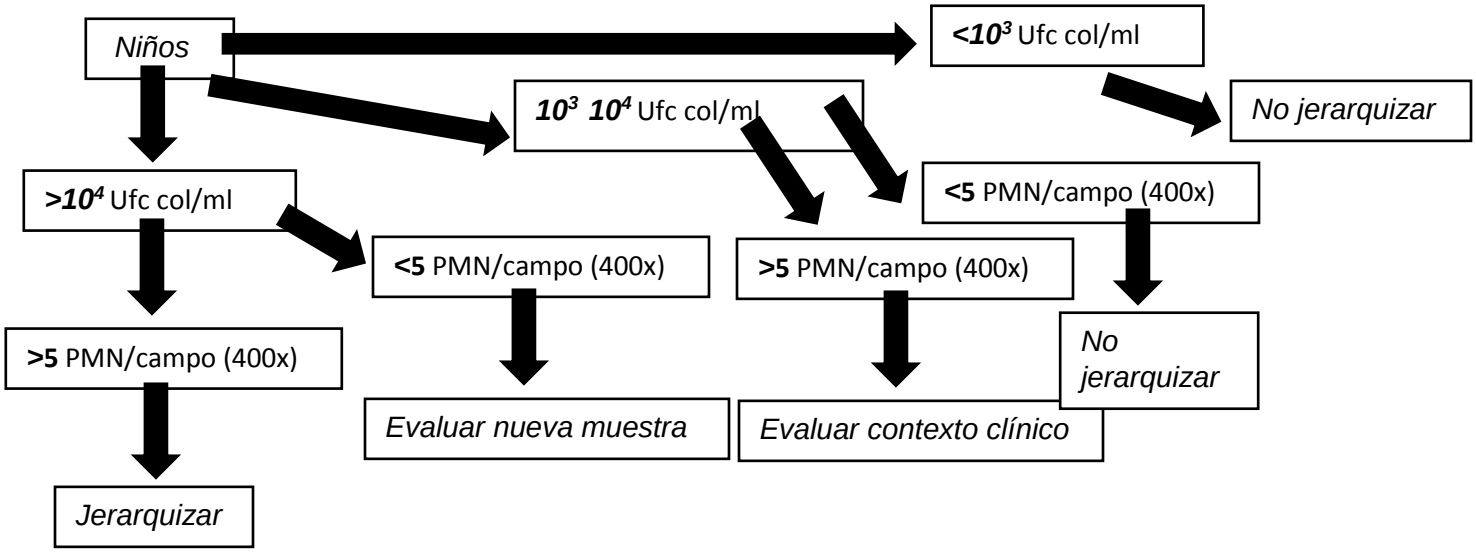
Cuando hay presencia de células escamosas vaginales en mujeres sintomáticas, eso remite a una contaminación vaginal. Se pide en este caso una nueva muestra con tapón vaginal.

También la mujer puede estar sintomática pero no tener patología en el sedimento. No tener un sedimento inflamatorio. Si el recuento está estipulado que es ***>10⁴*** Ufc col/ml debo evaluar el contexto del paciente (sobre todo en pacientes diabéticos insulino-dependientes). Sube el recuento porque, como pierdo especificidad por no tener un sedimento patológico debo aumentar el recuento.

Si no hay un sedimento patológico y tengo un recuento de ***<10³*** Ufc col/ml, no lo jerarquizo; es directamente negativo.

Es muy raro pero puede ser que esté en el intermedio entre ***10³ 10⁴*** Ufc col/m., en donde solicitaré una nueva muestra para que se defina.

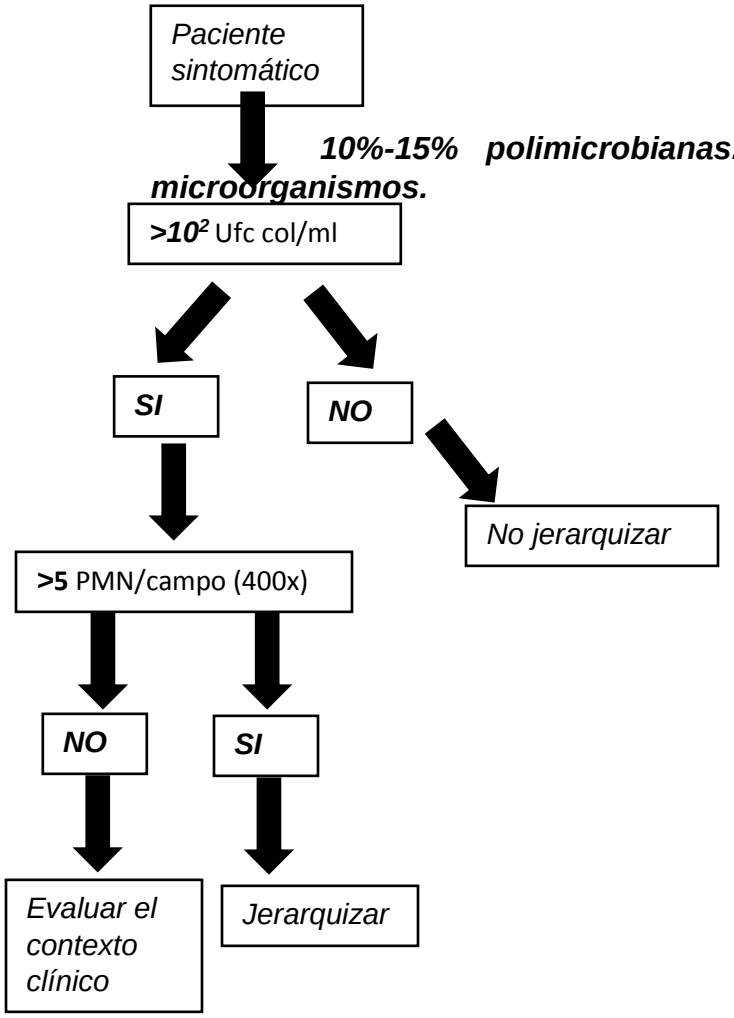
<u>Urocultivo por Chorro Medio. Criterios de Jerarquización ITU monomicrobianas. Niños</u>



Si yo tengo **>5** PMN/campo (400x), con un recuento ***>10⁴*** Ufc col/ml, acá subo el recuento por una mayor probabilidad de contaminación, jerarquizo. Si con este recuento, no tengo respuesta inflamatoria tengo que evaluar una nueva muestra. La 1ª causa de cultivo positivo en pediatría es la contaminación de la orina en la recolección, en donde su recolección es muy difícil. El recuento entre ***10³ 10⁴*** Ufc col/ml pero aumentando los PMN evaluamos el contexto clínico.

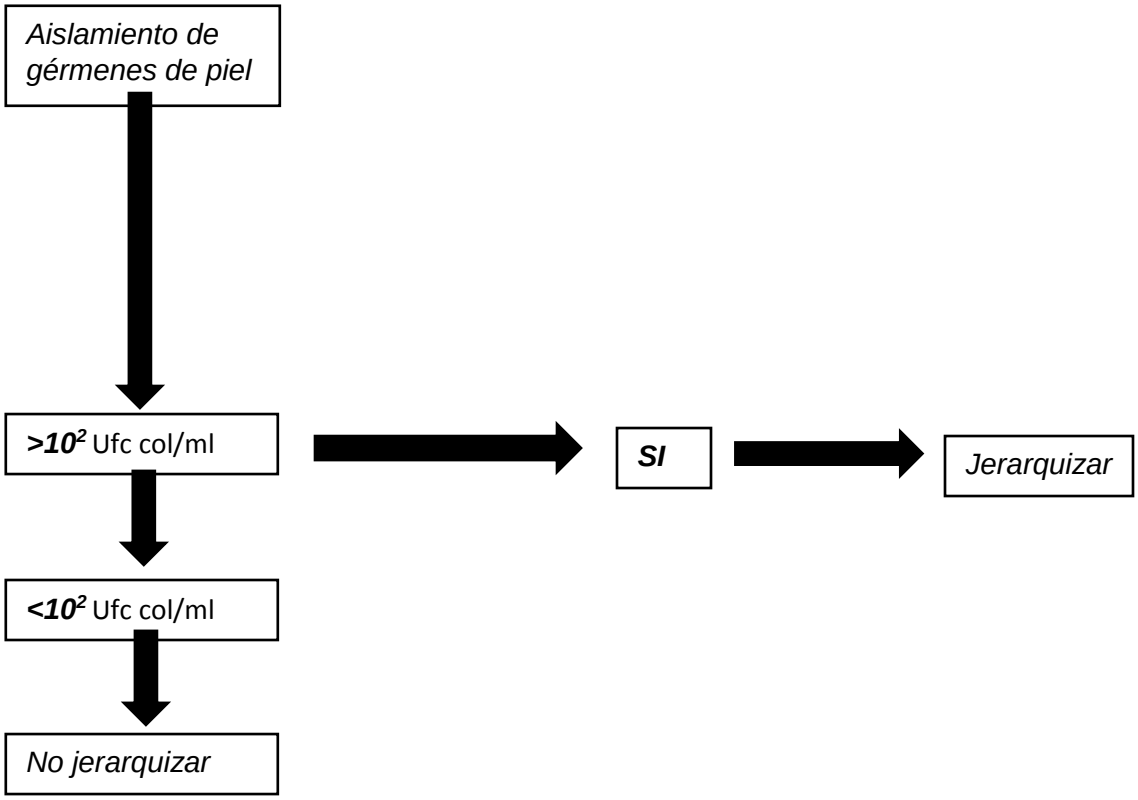
Todos los recuentos ***<10³*** Ufc col/ml no jerarquizo considerándolo negativo.

Urocultivo por Chorro Medio. Criterios de Jerarquización ITU monomicrobianas. Paciente con sonda permanente (>14días)



El punto de corte aquí ha bajado por el motivo de acompañarse de una disminución en la retención y el volumen. El punto de corte es de ***>10²*** Ufc col/ml. En general aunque se sabe que puede tratarse de infecciones polimicrobianas, para certificarlo porque son bacterias multirresistentes, acá se trata de hacer PSP. Se cultiva la orina en pacientes sondados si existe sintomatología (fiebre).

Urocultivo por Chorro Medio. Criterios de Jerarquización ITU monomicrobianas. PSP



Esto es el resumen de cómo se procede en caso de PSP, en donde siempre adjudicamos cuando es una bacteria que es agente de ITU y cuando se trata de de bacterias que forman parte de la microbiota habitual de la piel hacemos un punto de corte que es de 5 leucocitos PMN por campo.

Caso Clínico

Una estudiante universitaria de 22 años presenta polaquiuria (micción frecuente), disuria (micción dificultosa), tenesmo vesical (esfuerzo ineficaz y doloroso para orinar). Al examen físico se encuentra afebril, sin dolor a la puño-percusión lumbar con un leve dolor a la presión suprapúbica.

¿Cuál es su sospecha?

ITU

¿Qué muestra solicita y cómo se realiza la toma?

Se solicita un urocultivo de chorro medio. Porque para diagnosticar infecciones de transmisión sexual, sobretodo un varón que sospechamos infección por clamidia con poca secreción uretral. Lo que se pide es orina uretral en donde en vez de tomar el chorrro medio, cuando quiero diagnosticar infeciones de trasnmisión sexual pido primera porción de orina. Si se peticiona cultivo de orina de porción media será para diagnóstico de ITU, en cambio si se objetiva la búsqueda de agente de ITS se pedirá 1º chorro de la orina (orina uretral).

La toma de muestra de chorro medio se realiza con procedimientos higiénicos, con una retención mínima de 3 horas y colocación de tapón vaginal.

Informe del laboratorio

pH 6.5

densidad: 1018 proteínas (no detectables)

1 célula epitelial plana por campo

10 PMN/campo

7 eritrocitos por campo

Cultivo: $\boldsymbol{10^{3}}$ ***ufc/ml*** /e.coli/

¿Cuál es el significado?

El hecho de tener solamente 1 célula epitelial plana por campo me habla de que la técnica a priori fue correcta con colocación de tapón vaginal. 10 PMN/campo nos dice que hay una respuesta inflamatoria, o sea hay una infección y está validada que es urinaria en esta mujer porque muestra que no hay contaminación vaginal. El cultivo me dice que hay 1 sola bacteria. Eso me dice que sigo validando el cultivo. Y, el recuento es de $\boldsymbol{10^{3}}$ ***ufc/ml*** jerarquizaré. Iniciaré tratamiento de ITU.

CASO 2

Mujer de 33 años con antecedentes recientes de infección urinaria tiene 1 cálculo en el cáliz renal izquierdo. Se presenta con fiebre y declive enturbamiento de la orina aunque no refiere ningún síntoma de ITU. El análisis de la orina menciona que tiene un pH de 7.5, un sedimento de más de 25 PMN/campo.

¿Se debe considerar ITU entre los posibles diagnósticos?

¿Si se hubiese solicitado cultivo de orina y a las 24 horas no hubo desarrollo, cómo procedería?

- ➔ **Informaría negativo**
- ➔ **Averiguaría si tomó antibióticos**
- ➔ **Realizaría técnicas de laboratorio adicionales a las habituales**

LEPTOSPIROSIS

Introducción

La **leptospirosis** es una zoonosis de amplia distribución geográfica que aparece en forma aislada o en brotes epidémicos estacionales. Constituye un problema emergente de salud pública, al afectar tanto la salud del hombre y los animales como la economía. Más de 160 especies de animales silvestres y domésticos constituyen el reservorio y la fuente de infección del hombre, que es un huésped accidental. Las especies más involucradas son los roedores y los animales domésticos, especialmente el perro, el ganado bovino y el porcino.

El agente etiológico es una **espiroqueta** del género Leptospira.

Epidemiología

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial y puede presentarse en zonas urbanas y rurales. A pesar de que se presume existe una importante subnotificación debido a la gran variedad de presentaciones clínicas, se la considera la zoonosis más frecuente. El período de sobrevida de las leptospiras patógenas en el agua y en el suelo varía según la temperatura, el pH, la salinidad o el grado de contaminación: mueren con la desecación, toleran temperaturas bajas pero no superiores a 40°C; el pH óptimo para su multiplicación es 7,2- 7,4 y son destruidas en medios ácidos o en alcalinidad superior a pH 8. Los humanos pueden contraer la infección al entrar en contacto con la orina de animales infectados; por eso está vinculada con condiciones de vida, actividades recreativas o laborales que favorecen el contacto con animales infectados o con agua o suelos contaminados por la orina de los reservorios. La cantidad de casos se incrementa con el aumento de lluvias y temperatura, aunque puede ocurrir a lo largo de todo el año. Los brotes de leptospirosis suelen aparecer luego de desastres naturales tales como inundaciones y huracanes.

En cada región específica, el riesgo de infección humana variará dependiendo de la oportunidad directa o indirecta del contacto. Si bien todas las personas son

susceptibles independientemente del sexo y la edad, es más frecuente entre hombres jóvenes, lo que se explicaría por su mayor exposición a situaciones de riesgo.

Forma de transmisión

Las leptospiras ingresan a través de la piel erosionada o de las mucosas orofaríngea, nasal, ocular, aunque también pueden penetrar por la piel íntegra si permanece inmersa en agua por un tiempo. Se han descripto casos de transmisión vertical pero se desconoce la transmisión de persona a persona.

Período de transmisibilidad

El período de transmisibilidad se mantiene mientras está presente la leptospiruria o sobrevivan leptospiras en el medio ambiente. Los animales reservorios y hospederos accidentales eliminan el agente durante meses, años e inclusive toda la vida, dependiendo de la especie animal y el serovar involucrado.

Patogenia

La leptospirosis puede ser considerada como una enfermedad aguda y sistémica. La fisiopatología de la enfermedad estaría relacionada con varios mecanismos interrelacionados, como alteración de los endotelios de la microcirculación, formación de complejos inmunes, acción de toxinas, hipoxia tisular y fenómenos hemorrágicos. Luego del ingreso de leptospiras al organismo, las mismas se diseminan a tejidos y órganos incluyendo el líquido cefalorraquídeo y el humor acuoso, constituyendo la fase de leptospiremia. Entre el quinto y séptimo día, aparecen los anticuerpos en sangre y se eliminan leptospiras por orina, constituyendo por ello la fase inmune y de leptospiruria. Después de la infección, se produce una vasculitis sistémica, con compromiso del endotelio predominantemente capilar, extravasación de sangre, y anoxia local relativa que puede generar hemorragia pulmonar, nefritis intersticial y tubular, daño vascular de capilares hepáticos, presencia de colestasis intrahepática, inflamación meníngea y trombocitopenia, así como manifestaciones hemorrágicas secundarias a vasculitis y plaquetopenia.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad puede tener dos fases distintas, la fase septicémica febril inicial que suele durar de 4 a 7 días, a la que sigue la fase de estado (también conocida como inmune) que se extiende entre 4 y 30 días y coincide con la aparición de anticuerpos

circulantes y en la que se producen los síntomas graves. Sin embargo, estas dos fases pueden ser clínicamente indistinguibles, como ocurre en muchos casos graves. Luego de un período de incubación promedio de 10 días (se han observado casos con un período de incubación de 1 hasta 30 días), podrán aparecer las manifestaciones clínicas. Entre las personas que desarrollan la enfermedad, se distinguen diferentes formas clínicas:

a) Leptospirosis anictérica (90%de los casos), que se presenta como un síndrome febril inespecífico.

b) Leptospirosis ictérica o Síndrome de Weil (5-10%), que presenta diversos grados de compromiso

sistémico: insuficiencia renal, meningitis, neumonía, manifestaciones hemorrágicas.

c) Síndrome pulmonar hemorrágico grave.

Exámenes complementarios en leptospirosis

En la etapa inicial de la enfermedad las alteraciones de laboratorio pueden ser inespecíficas. En los estadios avanzados las alteraciones más comunes son:

• Hemograma:

- Leucocitosis con neutrofilia (> 70%).

- Trombocitopenia (menor de 150.000/mm3).

- Anemia normocrómica.

• Bioquímica:

- Aumento de creatinina y urea.

- Aumento de la bilirrubina a predominio de directa.

- Transaminasas normales o con aumentos que generalmente no sobrepasan 500 U/l, siendo la TGO más elevada que la TGP.

- Eritrosedimentación aumentada, mayor a 40 mm y con frecuencia entre 80 y 100 mm enla primer hora.

- CPK muy elevada.

- Hipokalemia (presente entre 40 al 70% de los pacientes con insuficiencia renal).

- Acidosis metabólica en los estadios finales de las formas graves .

- Tiempo de protrombina prolongado.

• Orina

- Proteinuria leve (menor a 1 gramo/24 hs).

- Leucocituria, piuria, hematuria microscópica.

- Baja densidad.

- Presencia de cilindros hialinos o granulosos en pacientes con compromiso renal.

• Liquido Cefalorraquídeo

- Presencia de células, habitualmente, entre 100 y 500/mm3 con predominio linfocitario.

- Aumento ligero de la concentración de proteínas (entre 50 y 100 mg/ml).

- Concentración de glucosa normal.

- En pacientes con elevados niveles de bilirrubina el LCR puede presentar xantocromía.

• Radiografía de tórax

- Puede ser normal.

- Infiltrados alveolares bilaterales a predomínio basal o de distribución homogénea.

- Consolidación confluyente (rara vez).

• Electrocardiograma

- Bloqueos a-v.

- Alteración de la repolarización ventricular.

- Fibrilación auricular.

- Taquicardia ventricular.

- Extrasístoles ventriculares

- Depresión del segmento ST.

¿Cuándo sospechar leptospirosis?

Se considera caso sospechoso de leptospirosis a cualquier enfermo febril agudo, con cefalea y mialgia, en ausencia de síntomas en vías aéreas superiores, con epidemiología compatible. Puede presentar además ictericia, meningitis, nefropatía, neumonía, hemorragias. Se consideran antecedentes epidemiológicos compatibles, en los 30 días anteriores al inicio de los síntomas, cualquiera de las siguientes actividades, consideradas como factores de riesgo:

• Actividades en ambientes urbanos y periurbanos vinculadas a recolección de residuos, clasificación de material para reciclaje, limpieza en canales o acequias, trabajo en alcantarillas, tareas de jardinería, albañiles, veterinarios o aquellas actividades que se desarrollen en contacto con ambientes contaminados con orina de roedores y/o perros u otros animales domésticos y silvestres).

• Actividades en ambientes rurales como manejo de animales domésticos (bovinos, cerdos, caballos, u otros), agricultura en áreas anegadas, o realizar actividades recreativas o deportivas que incluyan el contacto con aguas estancadas potencialmente contaminadas con orina de roedores y/o perros u otros animales domésticos o silvestres. La leptospirosis puede ser subdiagnosticada por la baja sospecha clínica, porque se suele confundir con otras enfermedades y por la dificultad en el diagnóstico de laboratorio.

• Haber estado en zonas afectadas por inundaciones o catástrofes naturales.

¿Cómo confirmar leptospirosis?

Se considera caso probable de leptospirosis a todo caso sospechoso sumado a:

a) Un resultado reactivo para estudios realizados por las siguientes pruebas de tamizaje:

Macroaglutinación (Antígeno TR) y/o ELISA.

b) Un resultado reactivo para la prueba de referencia: microaglutinación (MAT) con título

menor a 200 en una única muestra.

Se considera caso confirmado de leptospirosis a todo Caso sospechoso o probable sumado a:

a) En una única muestra:

1. MAT (microaglutinación) positiva a un título mayor o igual a 200

2. Aislamiento bacteriano

3. Detección de genoma bacteriano por PCR1

b) Seroconversión a la MAT, en dos o más muestras, preferentemente con más de 10 días de evolución:

1. 1er muestra negativa y 2da positiva o

2. 1ra y 2da muestras positivas con diferencia de al menos 2 títulos entre ellas (directa o inversa).

c) la comprobación de la existencia de exposición a la misma fuente y en el mismo periodo que un caso confirmado (a) o b)).

Se considera caso descartado de leptospirosis a todo paciente con:

- Dos muestras, con al menos 7 días de separación entre ambas, en las que NO se observe seroconversión directa o inversa a la MAT.

- Resultado NO reactivo para ELISA en muestras de más de 10 días de inicio de síntomas.

- MAT negativa en muestra única de más de 10 días de evolución desde el inicio de síntomas.

- Diagnóstico laboratorial confirmatorio para otra enfermedad febril.

Se considera Caso Sospechoso – Resultado No Conclusivo: a todo caso sospechoso estudiado por laboratorio por cualquier técnica, con resultado negativo en una única muestra de hasta 10 días de evolución desde el inicio de los síntomas.

¿Cómo se trata el paciente con leptospirosis?

El tratamiento de los pacientes que presenten signos o síntomas de caso leve incluye:

- Tomar muestra de sangre para diagnóstico y bioquímica básica (hemograma, hepatograma,

función renal).

- Reposo.

- Dieta general con abundante ingesta de líquidos.

- Tratamiento antibiótico.

- Paracetamol para el dolor y la fiebre. Están contraindicados los anti-inflamatorios no esteroides como diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, aspirina.

- Dar información oral y escrita acerca de los signos de alarma.

En el caso de que el seguimiento ambulatorio sea dificultoso ya sea por distancia geográfica, condiciones de riesgo social que dificulten su seguimiento, o se trate de una mujer embarazada o un lactante, se debe dejar al paciente en observación. enfermedades infecciosas | leptospirosis

- Seguimiento a fin de detectar signos de alarma o complicaciones.

Los pacientes que presenten signos o síntomas de caso moderado deben ser manejados en el segundo nivel de atención.

El tratamiento de los pacientes con cuadro moderado incluye:

• Ingreso para observación.

• Tomar muestra de sangre para diagnóstico y bioquímica básica (hemograma, hepatograma, función renal).

• Administrar tratamiento antibiótico.

• Administrar fluidos endovenosos para corrección de la hipovolemia o mantenimiento.

• Controlar periódicamente la función renal (UP de urea y creatinina).

• Reponer potasio si el paciente presenta hipokalemia.

• Suministrar oxígeno si hay evidencia de compromiso respiratorio: saturación de O2 menor de 95%, aumento de la frecuencia respiratoria o esfuerzo respiratorio.

• Controlar la aparición de ictericia, oliguria, insuficiencia respiratoria, u otros signos de complicación.

• Administrar paracetamol para el dolor y la fiebre, NO anti-inflamatorios no esteroides (diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, aspirina).

Periódicamente se debe evaluar al paciente:

- Si hay aumento de frecuencia respiratoria u otra complicación, se debe considerar un caso de leptospirosis grave y el paciente debe trasladarse a la Unidad de Cuidados Intensivos.

- Si presenta mejoría clínica, puede manejarse en forma ambulatoria.

Aquellos pacientes que presenten síntomas y signos graves deben ser atendidos en la

Unidad de Cuidados Intensivos, iniciando las medidas terapéuticas adecuadas para evitar las complicaciones.

El tratamiento de los casos graves se basa principalmente en la terapia de soporte, corrección del desequilibrio electrolítico y ácido base e incluye el cuidado específico de los órganos afectados.

En caso de hemorragia pulmonar se debe considerar el uso de Desmopresina 3 (Dosis: 0,3 µg/Kg en 30 ml de Sol. Fisiológica a pasar en 30 minutos, pudiéndose repetir 2 a 3 veces en un periodo de 12 a 24 horas).

3 Eventos adversos de la desmopresina: retención acuosa con hiponatremia (raro). Reporte de ACV o IAM en pacientes ancianos o panvasculares.

Recordar que en los pacientes con menos de 7 días de evolución de la enfermedad, la serología puede resultar negativa, por lo que se debe tomar una segunda muestra para poder confirmar o descartar la enfermedad.

Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico precoz acorta la fiebre y los días de internación.

Debe ser iniciado preferentemente durante la primera semana de aparecidos los síntomas, para evitar las lesiones en los tejidos. Los beneficios de los antibióticos después del quinto día de la enfermedad son discutibles.

¿Qué hacer si se confirma?

Todos los sectores de la comunidad deben ser involucrados en las acciones de control de la enfermedad:

• Informar al paciente, la familia y la comunidad sobre la enfermedad, el modo de transmisión y los métodos de prevención.

• Identificar la fuente de infección para localizar otros expuestos, tales como basurales, piscinas o fuentes de aguas contaminadas, para eliminar la contaminación o prohibir su uso.

• Investigar fuentes ocupacionales.

¿Cómo se tratan los casos caninos de leptospirosis?

Los casos agudos y graves requieren soporte para la supervivencia; la pronta administración de fluidos es esencial. El pronóstico es reservado para pacientes con falla renal aguda y/o enfermedad hepática.

Los dueños deben ser advertidos que la leptospirosis es una enfermedad zoonótica que se disemina principalmente por orina de perros infectados. Las áreas donde el animal enfermo se encuentra deben ser desinfectadas con hipoclorito de sodio.

Se recomienda la vacunación en zonas endémicas.

Un tratamiento exitoso depende de una evaluación de la severidad de la enfermedad del perro. Pueden utilizarse los siguientes fármacos:

En la terapia inicial, donde hay evidencia de disfunción renal y/o leptospiremia, se recomienda el uso de:

Tratamiento en la fase de septicemia (Ideal para fase de septicemia. No eliminan el estado de portador renal)

Betalactámicos

- Penicilina G procaínica: 40.000 UI/kg cada 12 a 24 hs SC o IM.

- Penicilina G benzatínica: 100.000 UI/Kg cada 48 a 72 hs IM.

- Amoxicilina: 20 a 40 mg/Kg cada 8 a 12 hs SC, IM o via oral 5 a 10 dias.

Tetraciclinas (Abortan la leptospiremia, la leptospiuria y elimina el estado de portador renal).

- Doxiciclina: 2 a 10 mg/Kg cada 12 hs vía oral durante 5 a 10 dias.

Prevención de la leptospirosis en la familia y la comunidad

Roedores

• Se debe estimular la reducción del riesgo de contacto con los roedores, su orina o excrementos.

Para esto se debe fortalecer la higiene en el hogar y combatir roedores en domicilios y alrededores. Tapar los orificios de las viviendas por donde puedan ingresar estos animales.

• Aplicar medidas de eliminación como cebos y trampas en los lugares de riesgo, controlándolos y renovándolos periódicamente.

• En las áreas cercanas al domicilio, evitar proveer de refugio a roedores manteniendo los alrededores ordenados, removiendo escombros y basuras, cortando pastos y arbustos.

• Mantener los residuos en recipientes cerrados de preferencia lejos del suelo hasta su destino final, para evitar que sean fuente de alimento para roedores y cerdos.

• Almacenar los alimentos en lugares secos y frescos, dentro de frascos, envases de plástico o lata con tapa a más de 50 cm del suelo (no usar bolsas para guardarlos ya que los roedores las rompen fácilmente). Vigilar periódicamente que estén libres de excremento de roedores o señales que indiquen la presencia de los mismos.

Animales

• Proteger los animales domésticos (caninos) y de interés económico (cerdos, bovinos y equinos) mediante la inmunización. Aunque la vacunación no es obligatoria, se recomienda en zonas endémicas y/o inundables. La vacunación de los caninos se debe realizar cada 6 meses.

• Impedir el acceso de ratas y ratones construyendo reservorios de agua, establos, patios y corrales a prueba de roedores.

• Limpiar, desinfectar y aislar con cercos, los lugares destinados para la crianza del ganado.

La mejor forma de controlar la enfermedad es prevenirla mediante actividades de promoción de la salud, saneamiento básico, protección de grupos de riesgo y de animales domésticos.

• Evitar tocar animales enfermos o muertos, fetos, placentas, órganos (riñones, vejigas) con las manos sin protección y evitar asistir a los animales cuando están pariendo sin guantes.

• En caso de identificación de animales domésticos infectados separarlos de los demás.

Ambiente

Las bacterias se destruyen fácilmente por el calor, desinfectantes como lavandina, desecación, frío intenso y valores extremos de pH (pH menores a 6 o mayores a 8).

• En pisos donde es posible la limpieza, realizar la desinfección con una solución de 1 parte de lavandina cada 9 partes de agua.

• Los suelos de tierra, sin exposición al sol, inundables o con falta de drenaje adecuado pueden tratarse con yeso o cal para lograr una modificación del pH.

• Drenar o rellenar terrenos inundados o fácilmente inundables.

• Se recomienda la correcta disposición de aguas residuales y de baños.

• Los excrementos provenientes de animales domésticos deben ser dispuestos de forma tal de evitar la contaminación del ambiente. Levantar diariamente la materia fecal.

Medidas preventivas para las personas

• Evitar la inmersión en aguas estancadas potencialmente contaminadas, y procurar que los niños no jueguen en charcos o barro.

• Cuando no se disponga de agua potable, clorar o hervir el agua para consumo humano y para lavar utensilios de cocina.

• Lavarse las manos antes de comer y después del contacto con animales, utilizando agua y jabón.

• Lavarse o tomar una ducha después de haber estado expuesto a salpicaduras de orina, suelo o agua contaminados.

• Para la limpieza de superficies contaminadas utilizar una solución de 1 parte de lavandina cada

9 partes de agua.

• En caso de inundaciones limpiar y desinfectar los domicilios con agua y lavandina, utilizando botas y guantes. Se debe remover el barro que pudo haber ingresado, antes de volver a habitar los mismos.

• Cubrir las lesiones de la piel con ropa impermeable. Lavar y desinfectar las heridas.

• Utilizar ropa protectora (botas, guantes, gafas, delantales, máscaras) durante la manipulación

Si la persona estuvo realizando actividades y/o trabajos de riesgo, debe concurrir precozmente a un servicio de salud en presencia de síntomas como fiebre, dolor de cabeza y dolores musculares.

Resumen

1. ¿Qué es la leptospirosis?

Es una enfermedad causada por una bacteria llamada leptospira, que puede estar presente en la orina de ciertos animales como roedores, perros, vacas, cerdos, caballos y animales silvestres. Si es diagnosticada y tratada en forma precoz suele tener una evolución favorable.

2. ¿Cómo se transmite la leptospirosis?

El contagio se produce por el contacto directo con la orina de un animal infectado, o con agua y/o ambientes contaminados con dicha orina. Dado que la bacteria sobrevive en lugares húmedos y protegidos de la luz, el riesgo de contraerla aumenta si se producen inundaciones o al desarrollar actividades recreativas en ríos, lagos, lagunas, arroyos (como nadar, pescar, acampar, o realizar deportes náuticos).

3. ¿Cómo ingresa la bacteria?

Las leptospiras ingresan por la piel lesionada (raspaduras, rasguños, heridas, úlceras), piel intacta macerada o por el contacto con ojos, boca o nariz.

4. ¿Cuáles son los síntomas de la leptospirosis?

Los síntomas más frecuentes son fiebre acompañada de escalofríos, dolor de cabeza, dolor muscular y malestar general. Luego se puede presentar una segunda fase de mayor gravedad.

Si se han realizado actividades o tareas de riesgo, ante la aparición de estos síntomas es necesario consultar a un médico en forma inmediata, dado que esta enfermedad puede resultar mortal.

5. ¿Qué hacer en caso de padecer de algunos de los síntomas mencionados

antes?

Si presenta esos síntomas debe consultar en un servicio de salud donde le dirán si es posible que se trate de leptospirosis y qué debe hacer.

Si la persona que presenta los síntomas es un niño pequeño, una persona anciana o una mujer embarazada el riesgo de complicaciones es mayor, por lo que se debe consultar precozmente.

6. ¿Cuál es el tratamiento?

El tratamiento incluye antibióticos y tratamiento de los síntomas, y un seguimiento estricto de los pacientes. El tratamiento antibiótico es más efectivo cuando es administrado precozmente.

7. ¿Cómo afecta la enfermedad a los animales domésticos?

Los síntomas de leptospirosis en los perros son variados e inespecíficos y pueden incluir fiebre, vómitos, dolor abdominal, diarrea, inapetencia, orina oscura y aletargamiento. En estadios avanzados, el desarrollo de síndrome urémico debido a insuficiencia renal (elevación de la urea y creatinina) es lo que frecuentemente genera la sospecha. Si se confirma la leptospirosis en un animal doméstico o mascota, se debe evitar el contacto directo o indirecto con la orina, sangre y otros tejidos.

8. ¿Qué podemos hacer para prevenir la leptospirosis?

• Evitar la inmersión en aguas estancadas potencialmente contaminadas, y procurar que los niños no jueguen en charcos o barro.

• Combatir los roedores –principales agentes de contagio- en domicilios y alrededores.

• Utilizar guantes y botas de goma para realizar tareas de desratización, desmalezado o limpieza de baldíos.

• Mantener los patios y terrenos libres de basura, escombros y todo lo que pueda ser refugio de roedores.

En áreas rurales:

• Ante la aparición de abortos en los animales de producción, es necesario consultar al veterinario.

• Es importante usar siempre calzado al caminar sobre tierra húmeda, y botas altas en zonas inundadas o al atravesar aguas estancadas.

• Usar guantes cuando se realizan tareas de desmalezado y cosecha.

• En zonas endémicas, vacunar a los perros y las vacas.

ANTIMICROBIANOS

Compuestos destinados a afectar la vida microbiana.

- ➔ Antibacterianos
- ➔ Antifúngicos
- ➔ Antiparasitarios
- ➔ Antivirales

Se dice antimicrobiano y no antibiótico, porque en realidad si uno va a la definición, un antibiótico es un compuesto que tiene por objetivo eliminar seres vivos. Si decimos antibiótico nos estamos incluyendo a nosotros. Entonces el término correcto es antimicrobianos porque son fármacos que se usan para afectar la vida microbiana. De acuerdo a cómo actúan hay 2 grandes grupos de antimicrobianos que según ciertos factores se los distingue. Dentro de los antimicrobianos hay 4 grandes grupos: nosotros vamos a ver 1 solo, los **antibacterianos** (actúan sobre las bacterias), también hay antiparasitarios, antifúngicos y antivirales.

<u>Antimicrobiano “ideal”</u>

- ➔ Erradicar patógeno causante de infección.
- ➔ Carácter de efectos adversos importantes: todo fármaco tiene algún efecto adverso. Hay que tratar de minimizarlos.
- ➔ Costo razonable
- ➔ Escasa capacidad de selección de mutantes R
- ➔ Biodegradable

<u>Clasificación</u>

- ➔ Origen
- ➔ Espectro de acción
- ➔ Efecto
- ➔ Sitio de acción
- ➔ Estructura química

Según origen

- ➔ Biológico: el antibacteriano es producido por un organismo. Pueden ser bacterias pero también pueden ser hongos (levaduras).
- ➔ Semi-sintético: la industria empieza a ser variaciones sobre los biológicos, entonces a partir de sus estructuras naturales hicieron cambios dando origen a los semisintéticos (base biológica a la que se le hacen cambios).
- ➔ Sintético: son de laboratorio.

Según Espectro de acción

- ➔ Amplio
- ➔ Reducido

Esto depende de la cantidad de especies o gérmenes sobre los cuales los antimicrobianos actúen.

Efecto antibacteriano

- ➔ Bactericidas: son los antibacterianos que matan a la bacteria sobre la cual actúa.
- ➔ Bacteriostáticos: no las mata pero elentece el crecimiento de la bacteria donde actúa.

Clasificación según sitio blanco

1. Inhibición síntesis de la pared bacteriana (la estructura de la pared, dependiendo de que sean gram positivas o gram negativas va a determinar que ciertos antibacterianos no puedan entrar y eso se relaciona con la resistencia natural).
2. Distorsión de la membrana celular
3. Inhibición de la síntesis de proteínas
4. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos
5. Inhibición de la síntesis del ácido fólico (precursor de las bases puricas y pirimidicas que se usan para la síntesis de ácidos nucleicos)

Célula afectada

- ➔ Bacterias gram (-): por su pared tan espesa la toxina no entra.
- ➔ Bacterias gram (+)

1. <u>Pared Celular</u>

Beta lactámicos

- ➔ Familia más extensa de ATM disponibles
- ➔ Todos tienen anillo beta-lactámico
- ➔ Amplio espectro de acción: actúan sobre una gran variabilidad de bacterias
- ➔ Muy buena tolerabilidad
- ➔ Pocos efectos adversos
- ➔ Inhibición de síntesis de pared: como inhiben la síntesis de PC son **bactericidas** porque al afectarla la PC es la última barrera que separa a la bacteria del ambiente. Si la pared se rompe entra lo que hay afuera generando un shock osmótico y muerte bacteriana.
- ➔ Modo de acción: Acción a través porinas gram (-). Las purinas son proteínas canales. Gracias a esas porinas los betalactámicos pueden entrar. Su blanco son las PLP's.
- ➔ Sitio de acción: PLP's. Alteran estructuralmente a estas proteínas que son enzimas dejándolas inactivas. Por lo tanto en esa etapa de la pared en la que las enzimas participan, se cortan y el efecto final es inhibirse la síntesis de la pared.
- ➔ Mecanismo de acción: acilación de serena de PBP s. La síntesis de pared cosnta de 3 etapas: la etapa citoplasmática, la de la membrana y la de la pared celular naciente. Imaginarse que la pared es de ladrillo. Es como si la bacteria fuera creando más ladrillos y los tiene que pasar para incorporar a los ladrillos que ya están. Entonces en disitntas etapas participan esas enzimas que son sobre las cuales actúan los betalactámicos. Lo que sucede es que la bacteria no se muere prque solamente la pared se deja de sintetizar ya que si la bacteria sintetizara sin parar llegaría un momento que la presión sería tan grande que generaría aplastamiento. Entonces naturalmente lo que pasa es la existencia de un equilibrio u homeostásis. Por un lado viene la síntesis de pared pero por otro lado están las **endolisinas** que hacen que la pared tenga un tamaño razonable. Eso es dinámico, pasa a la par. ¿qué pasa si no hay síntesis? Las endolisinas se activan igual. Entonces el efecto final no es que solamente mantienen el equilibrio porque ya no hay síntesis sino que actúa sobre lo que estaba sintetizado. Ahí está el **efecto.** Ahí se rompe la pared llevando consecuentemente a la muerte de la bacteriana.
- ➔ Efecto: inhibición de la síntesis de la pared celular
- ➔ Inhibición de síntesis + activación endolisinas → bacteria muerta

a) Penicilinas:
   - Naturales (G), Semisintéticas (B).
   - De espectro ampliado: al ser modificadas sintéticamente, actividad máxima en proliferación activa
   - Espectro nulo o pequeño en bacterias que no se dividen

- No actúan sobre microorganismos que no tienen PG o mycoplasmas, hongos y virus.
- Ejemplos: ampicilina, amoxicilina
- Tienen problemas con la reacción de hipersensibilidad , de alergia y la resistencia.

b) Cefalosporinas
   - Hoy en día hay 4 grupos llamados generaciones. Hay cpr's de 1ª, 2ª, 3ª y 4ª generación. Como son betalactámicos, el mecanismo de acción es el mismo acutuando sobre la síntesis de la pared celular.
   - Interfieren en síntesis de pared celular
   - Bactericidas
   - Más resistentes a las beta lactamasa, que son enzimas que cortan al betalactámico, o sea más resistentes a la resistencia.
   - A grandes rasgos el comportamiento de las cefalosporinas es inverso, según estemos hablando de bacterias grma (+) o bacterias gram (-). En las negativas desde las de primera a cuarta generación aumenta la actividad. Quiere decir que puede haber una bacteria resistente a la cpr de 1ªgeneración pero no a una de 3ª. En cambio con cocos gram (+) es al revés; son más activas las de 1ª gneración y a medida que vamos subiendo baja la actividad.
   - 4 generaciones: C1G aC4G
   - C1G a C3G > act. BGN <act CGR
   - C4G: amplio espectro
   - Orales
   - Parenterales

c) Carbapenemes
   - Surgieron los carbapenemes porque las bacterias terminaron haciéndose resistentes a la mayoría de las cefalosporinas. Entonces se objetaron alternativas haciendo cambios químicos surgiendo estos compuestos.
   - La ventaja que tienen ellos es que, dentro de los que son los cocos negativos las cefalosporinas actúan sobre enterobacterias.
   - Imipenem
   - Meropenem
   - Ertapenem
   - Doripenem

d) Monolactámicos
   - Aztreonam

- Tiene un espectro de acción un poco más acotado
- Actúa sobre bacterias Gram (-) incluida P. aeruginosa
- No cubre gram (+)
- No cubre anaerobios
- No cubre bacterias con blea

e) Inhibidor de beta lactamase (IBL)
   - Enzimas que cortan betalactámicos.
   - No es que tienen acción farmacológica, sino lo que hacen es chocar contra la enzima para knockearla y que los betalactámicos puedan actuar contra la bacteria.
   - Ácido clavulánico: Sulbactam y Tazobactam.
   - Combinaciones BL-IBL: para que actuen se combinan un inhibidor con un betalactámico. Como el inhibidor es el que bloqueea a la enzima, el betalactámico puede actuar. ¿cuáles combinaciones son las más comunes? Amoxicilina con acido clavulanico, ampicilina con sulbactam.

➔ AMC
➔ AMS
➔ PIP/TAZ
➔ TIC/CLAV

Glucopéptidos

➔ Actúan sobre síntesis de pared cellular también al igual que los betalactámicos, pero en otra etapa no coincidente con ellos. Acá no hay competencia, no hay antagonismo.
➔ 2 compuestos de uso clínico (vancomicina, teicoplanina)
➔ Peso Molecular muy alto: eso le otroga una desventaja.
➔ Espectro restringido (CGP, BGP), (aer/ana), (ECN:>tei)
➔ No son útiles sobre bacterias gram (-). Por lo tanto si tienen una infección por una bacteria gram negativa no dar vancomicina. Nunca llega a su sitio blanco de acción. Ellos son resistente naturales a glucopéptidos.
➔ Los glucopéptidos actúan sobre el pentapéptido. No actúan en la misma etapa sino antes que los betalactámicos, por eso no hay antagonismos, porque están en distintos lugares. Por eso se pueden complementar. Se dice que entre betalactámicos y glucopéptidos no hay resistencia cruzada ni competencia.
➔ S. aureus. Van=tei
➔ Strepto.: tei>van.
➔ Modo de acción:

- ➔ Sitio de acción
- ➔ Efecto
- ➔ Actividad bactericida: porque actúan sobre la síntesis de la pared celular. Actúan en otra etapa de la síntesis de la pared, y por eso no existe competencia entre ambos.

Fosfomicina

- ➔ Amplio espectro: por la cantidad de géneros y especies sobre las cuales actúa.
- ➔ Buena penetración tisular
- ➔ Altos niveles en suero y orina: eso da una idea de en dónde se usa (orina, infecciones urinarias).
- ➔ Baja toxicidad
- ➔ Difunde LCR
- ➔ Apta para pediatría
- ➔ Sinergia con betalactámicos y Aminoglucósidos: por el hecho de actuar en otro lugar.
- ➔ Modo de acción: actúa inhibiendo la etapa de membrana, que es el transportador que pasa ladrillitos del citoplasma a la pared naciente.
- ➔ Sitio de acción
- ➔ Mecanismo de acción
- ➔ Efecto
- ➔ Actividad bactericida
- ➔ Actúa sobre gram negativas y enterobacterias y bacterias gram positivas como Staphylococcus y enterococos.

2. <u>Membrana Celular</u>

a) Polimixinas
   - Polipéptidos
   - Cinco tipos (A-E)
   - Se usa la B y la E.
   - Colisten (polimixina E)
   - Moléculas grandes policatiónicas: la membrana celular tiene una carga neta negativa. Entonces si tenemos una molécula grande y policatiónica se van a atraer
   - Activas frente a mayoría de Bacilos gram (-) multirresistentes.
   - Mecanismo de acción: por una cuestión de cargas, lo que hace es, al neutralizar las cargas negativas de la membrana hace que se

desorganice. Si la membrana se desorganiza tenemos interjuego con el medio y explota la célula. Las gram negativas tienen lipopolisacáridos en la membrana en donde sirve como sitio de anclaje para que la enterobacteria no se una. El lipopolisacárido desestabiliza la membrana, se une generando un flip-flop y forman canales. Al formarse canales hay entrada de iones al contenido intracelular, shock osmótico, muerte de la bacteria.

- Sitio de acción
- Espectro de acción: es más limitado. Son activos sobre bacterias gram (-). Por ejemplo; Pseudomona aeruginosa o acinectobacter.
- Actividad bactericida: por el hecho de afectar la membrana pero no atraviesan la pared de bacterias gram (+).
- Asociación a LPS de ME
- Desestabilización de ME
- Unión a MC
- Flip-Flop

b) Daptomicina
   - Lipopéptido cíclico
   - Por una cuestión de cargas, lo que hace es despolarizar la membrana. Pero no se limita ahí; también inhibe la síntesis poteica de ácidos proteicos. Su acción principal es sobre la membrana citoplasmática que deja efectos secundarios que también contribuyen con que sea un antibacteriano de índole bactericida.
   - Actúa sobre las bacterias gram (+) pero no sobre las gram (-). Es al revés que las polimixinas. Si bien el mecanismo de acción es el mismo el espectro de acción está cambiado.
   - Se usa para Staphylococcus aureus.

3. <u>Síntesis proteica</u>

a) Aminoglucócidos
   - Se usan gentamicina, amikacina, estreptomicina, etc.
   - Bactericidas: porque al inhibir la síntesis proteica afectan la viabilidad de la bacteria
   - Amplio espectro.
   - Su actividad se ve afectada en pH ácidos y atmósfera anaerobia.
   - Escasa penetración LCR.
   - Nefrotoxicos y ototóxicos: son útiles pero con ciertas contraindicaciones en situaciones especiales.

- Mecanismo de acción (fijación a subunidad 30 S, detienen lectura ARNm, errores traducción): uniéndose a la subunidad 30 S generan una falla en la lectura del ARNm, implicando problemas en su traducción e inhibiendo por entonces la síntesis proteica.

b) Macrólidos
   - También actúan sobre la síntesis proteica.
   - El más conocido es eritromicina que se puede usar cuando uno tiene una faringitis por Streptococcus pyogenes. Otra es la claritromicina. Otra es la azitromicina que es un azálido.
   - Mecanismo de acción: se unen a la subunidad 50 S actuando en una etapa previa a la que actuaban lo aminoglucócidos.
   - Pueden ser bacteriostáticos o bactericidas dependiendo de muchos factores como la especie, el tamaño del inóculo, la fase de crecimiento y la concentración y el alcance del antibiótico para el lugar de acción.

c) Lincosamidas
   - El más usado es la clindamicina.
   - Tienen un mecanismo de acción muy parecido a los macrólidos.
   - inhiben síntesis proteica a nivel de traslocación.

d) Cetólidos
   - Telitromicina es el más usado.
   - La cuestión es que al ser derivados son activos contra cepas de bacterias que son resistentes a los macrólidos.
   - Por ahora no son inductores de resistencia.

e) Estreptograminas
   - Trabajan por sinergia: se dan las 2 juntas generando 1 acción.
   - La sinergia hace que sean bactericidas. Si se dieran por separado no se lograría dicha acción.
   - A (dalfopristina)
   - B (quinuspristina)
   - Comparten mecanismo con macrólidos, lincosamidas y cetólidos actuando sobre la subunidad 50 S inhibiendo la síntesis proteica.
   - Mecanismo de acción

f) Cloranfenicol
   - No se usa mucho.
   - Grupo Anfenicol
   - Inhibe síntesis proteica

- Bacteriostático: frena el crecimiento bacteriano pero no las mata. Porque si bien se unen como los anteriores a la subunidad 50 S la unión es reversible, o sea puede unire o separarse.
- Actúan sobre gram (+) y gram (-).

g) Tetraciclinas
- Antimicrobianos semi-sintéticos
- Se usan la tetraciclina, doxiciclina y minociclina.
- Actúan sobre la subunidad 30 S.
- No son bactericidas sino bacteriostáticos.
- Amplio espectro de actividad.

h) Tigeciclina
- Actúa sobre la subunidad 30 S, en el mismo lugar pero como está modificada químicamente tiene una mayor fuerza de unión.

i) Linezolid
- Inhibe síntesis proteica pero es un grupo aparte.
- Es relativamente nuevo como antibacteriano (1978).
- Actúan dentro de las primeras etapas porque inhibe la conformación del complejo 70 S.

4. <u>Sintesis de ácidos nucleicos</u>

a) Quinolonas
- Son sintéticas
- Amplio espectro de acción por cubrir bastantes bacterias.
- Mecanismo de acción: actúan sobre 2 enzimas que participan en la síntesis del DNA. Inhibiendo la síntesis del DNA.
- Son bactericidas.
- El efecto es escalonado. Tiene que haber mutaciones en las subunidades para generar susceptibilidad intermedia, resistencia de bajo nivel y resistencia de alto nivel.

b) Ripampicina
- Se usa
- Es la más activa.
- Es bactericida
- Actúa sobre la ARN polimerasa.
- Actúa en una etapa más temprana de la inhibición de la síntesis de DNA.

c) Metrodinazol
- actúa sobre la síntesis de ácidos nucleicos.
- Actúa en anaerobiosis.
- Actúa también sobre parásitos.
- Estructuralmente simple. Enterociclo.

5. Sintesis de ácido fólico

a) Sulfonamidas
- Amplio espectro
- Bacteriostáticos: se usan con otro compuesto (sinergia) para tener un efecto más amplio dando efecto bactericida.
-

RESISTENCIA BACTERIANA

Introducción

Cuando tengo una infección intrahospitalaria lo que importa no es la bacteria. La bacteria viene a ser como la transportadora de una información genética de resistencia. Lo que importa es la información. El cambio de paradigma es importante ya que capaz cuando uno está en el hospital va a escuchar que un médico dice "tengo un brote en neonatología" a escherichia coli" o un brote por una bacteria que está en el respirador por p. aeruginosa en terapia intensiva y otro brote en clínica médica a Klebsiella que está contaminando las sondas urinarias. Uno lo que va a hacer son políticas de control de infección intrahospitalaria diferentes para cada brote que está en el hospital. Si uno aplicara este nuevo concepto de este nuevo paradigma en donde lo que importa es la información y unos estudiara esa codificación genética ausente en el cromosoma ya que es independiente de la división celular (extracromosómica) y están unas estructuras llamadas **plásmidos,** que no son fundamentales para la bacteria (puede tenerlas o no tenerlas), pero cuando las tiene codifica esa multirresistencia y se la va pasando de un género a otro. Si yo aplico este nuevo paradigma diría que en realidad yo puedo llegar a tener 1 solo brote con 1 sola información pero que las bacterias son los transportadores o carriers que, como ya dijimos, en terapia, como es una zona con respiradores con mucha humedad, la p. aeruginosa es la que está en terapia, la klebsiella por los restos fecales es la que está en clínica y en el lactario está la e. coli; usa ese transportador porque está en ese ecosistema de esa sala pero en realidad yo tengo 1 brote.

Acá es donde yo tengo que evitar es que se transmita la información. Y transportar información es mucho más simple que transportar bacterias. ¿Cómo puedo transportar información en los hospitales? Por las **manos.**

Algo tan sofisticado como resistencia de transmisión horizontal por estructuras extracromosómicas implicando que en el laboratorio se tengan que hacer estudios moleculares, genéticos y con técnicas sofisticadas, con mecanismos sofisticados horizontales como técnicas de conjugación, transducción y transformación; con toda una cuestión de muy difícil estudio, todo vino nada más porque no nos lavamos las manos. Y vamos llevando esa secuencia genética de mi mano a la herida, de la herida al catéter, del catéter al respirador, del respirador a la sonda y al marcapasos.

Entonces toda esa sofisticación es algo que se generó en los hospitales por **hacinamiento,** por la **falta de higiene** y por el **transporte** desde el personal de salud hacia los pacientes y viceversa y del personal de salud a su familia y a la comunidad. Si yo no me lavo las manos cuando salgo del hospital yo voy a dejar impregnado mi información de resistencia en el colectivo, en los picaportes, en el celular, etc.

Esta resistencia horizontal ¿hacia qué antibióticos va a hacer? Hacia los más usados en clínica. Los más usados son los **beta-lactánicos.** Ellos van a actuar sobre la síntesis de la pared bacteriana (penicilina y sus derivados y las cefalosporinas).

La Resistencia Anti-microbiana está asociada a aumento de mortalidad. Uno sabe que cuando tiene un paciente con una infección severa con una bacteria multirresistente, ello está relacionado con aumento en mortalidad del paciente. Esto es independiente del sitio de infección. Tanto los mecanismos de acción como los de resistencia es una propiedad de las bacterias y de una interacción con el antibiótico. La importancia en farmacología es que la biodisponibilidad y la fármaco-cinética, sí va a tener que ver si la infección es respiratoria, urinaria, es del SNC, etc. Porque van a haber antibióticos que se van a eliminar por orina porque se van a metabolizar en hígado y antibióticos que no van a penetrar la barrera hemato-encefálica y no la puedo ver en una meningitis o encefalitis. De eso se encarga la farmacología clínica.

<u>Resistencia Bacteriana</u>

- Mecanismo de defensa que tienen las bacterias para poder conservar su lugar: desarrollo de concentraciones letales.
- El mecanismo de defensa es contra otras bacterias o contra otros microorganismos
- ¿qué permite la resistencia bacteriana? Que una bacteria crezca en concentraciones letales.

- Es una armadura que las bacterias tienen contra los antibacterianos que otras bacterias y hongos producen para tratar de eliminarla del medio.

Mecanismos de resistencia

- Eflujo
- Impermeabilidad
- Enzimas inactivantes
- Modificación de sitio blanco

Impermeabilidad/eflujo

Una de las formas que tienen las bacterias para evitar que el antibacteriano entre es tratar de deshacerse de las porinas. Lo que hacen es no expresar los genes que la codifican entonces tenemos menos porinas. De esta manera, si no hay porinas el anti bacteriano no entra. Eso es un mecanismo de defensa y es muy común en bacterias multirresistentes como pseudomonas aeruginosa hospitalaria.

¿Qué otra puede hacer la bacteria para sacarse de encima al antimicrobiano? Volverla a mandar al medio externo a través de las bombas de eflujo. Ellas son proteínas que son muy parecidas a las ATP'asas. Lo que hace es sacar lo que está dentro de la bacteria. Es como una aspiradora que no discrimina y saca. ¿Pueden estar los dos mecanismos en una bacteria? SI, eso puede pasar en bacterias MR. Incluso en 1 bacteria puede haber más de 3 mecanismos de defensa a la vez.

Inactivación enzimática

Hay distintos tipos de especies. La familia de los aminoglucósidos, como enzima inactivante es una de las familias más grandes que hay. Es tan grande que a su vez está subdividida en 3 subfamilias. Se dividen en base a su mecanismo de acción.

- Adenilasas: agregan grupo adenilo.
- Fosforilasas: agregan grupo fosfato.
- Acetilasas: agregan grupo acetilos.

Si cualquiera de esas 3 enzimas hace ese cambio en el antibacteriano ya el compuesto no es activo, entonces no hay acción porque se cambió. Es decir, con un cambio mínimo el compuesto ya no es activo.

Modificación de Sitio Blanco

- Metilasas

- Eritromicinasas

Resistencia Antimicrobiana

- Natural
  - Propia de las bacterias (ya está en su cromosoma)
  - VANCOMICINA en BGN
  - NIT en proteus spp.
- Adquiridas
  - Se llama adquirida porque normalmente una bacteria no la tiene. La incorpora mediante mutaciones o también por ADN extracromosómico.
  - A lo largo del tiempo. Esta resistencia adquirida no es espontánea, sino que lleva un tiempo para que se instaure.
  - PENICILINA (resistencia) en S. pneumoniae
  - ERY, TET, FQ (resistencia) en Enterococcus spp.

Transferencia de Resistencia

- Vertical. Visto en la resistencia natural.
- Horizontal. Visto en la resistencia adquirida.
- Transducción. Acá están involucrados los bacteriófagos (virus que afectan a las bacterias). Viene una bacteria que tiene un bacteriófago y se acerca a esta bacteria. Sale el virus. El virus se absorbe en la superficie de la bacteria. Y lo que hace es, como si tuviera una aguja, inyecta su ADN. En ese ADN vamos a tener el gen o los genes que están relacionados con los mecanismos de resistencia. Entonces cuando está involucrado un fago, es transducción.
- Conjugación. Es el mecanismo de resistencia horizontal más común. Aquí están involucradas 2 bacterias: 1 es la donante que tiene el material intracromosómico y otra es la receptora, que es la que no lo tiene pero mediante el proceso de conjugación adquiere esa información genética. ¿Quiénes participan en la conjugación? En general son **plásmidos**(ADN circulante cromosómico que no codifica productos para la supervivencia pero sí pueden haber genes de resistencia). La bacteria se acerca. Se pone como un puente entre las membranas con un poro. Entonces el plásmido de la bacteria donante en una de las cebras se abre. Se abre y pasa a la otra bacteria. En la bacteria donante el plásmido vuelve a duplicarse y tenemos el plásmido intacto. Y en esta bacteria se sintetiza la 2da hebra en donde tenemos a la bacteria y a una copia del plásmido. Entonces ahora las 2 bacterias tienen el plásmido con genes de resistencia.
- Transformación. Tiene que ver con la participación de ADN distinto. Por ejemplo tenés un paciente con infección en donde tiene que hacer un tratamiento. El tratamiento antibacteriano lisa la bacteria. Se rompe liberando

lo que hay adentro en donde puede ser el ADN, una fracción de él tenga genes de resistencia. El ADN busca un nuevo hogar.

Puede ser cepas de la misma especie, de distintas especies o del mismo género.

Mecanismos de Escape

- Descenso de la acumulación intracelular
  - Disminución de permeabilidad
  - Eflujo
- Alteración del sitio diana
  - Mutación
  - Modificación enzimática
- Detoxificación enzimática de la droga

Pruebas de sensibilidad a los anti-microbianos. Antibiogramas

- El objetivo de las pruebas de sensibilidad (antibiograma) es evaluar en el laboratorio (in vitro) la capacidad que tienen, una o varios antimicrobianos, de inhibir el crecimiento de una población bacteriana en determinadas condiciones.
- El resultado del antibiograma, junto con criterios microbiológicos, farmacológicos y clínicos sustentan la elección de los antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Con los antibiogramas se prueban distintos antimicrobianos para ver qué efecto tienen sobre la cepa bacteriana del paciente. No se puede generalizar. Es ese antimicrobiano para esa cepa. El antibiograma nos va a ayudar ver con otros criterios el tratamiento que vamos a instaurar como médicos. Es una orientación.

Pruebas de sensibilidad a los anti-microbianos

- Antibiograma por difusión y dilución
- Metodología: adoptada por nuestro país.

La **difusión,** implica lo sólido y en general, hay 2 tipos de pruebas: las cuantitativas (concentración en mg/ml de droga) y las cualitativas (si es sensible o resistente).

En la **dilución** estamos hablando de líquidos.

Caso clínico 1

Paciente con antecedentes de ACV domiciliario con sonda permanente. El paciente tiene fiebre y síntomas de infección urinaria. Se pide urocultivo por punción de sondas y en el sedimento se haya 20 a 30 leucocitos por campo (400x) siendo indicio de inflamación. El punto de corte para 400 x es 5. Se encuentra a e. coli con un recuento de 1000. Esta e. coli es causante de la infección urinaria.

Aislamiento y fenotipificación

Se encontró una beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE). Es una enzima hidrolítica cuyo blanco son los beta-lactámicos. Lo que se busca es la **sinergia.** Cuando uno quiere detectar BLEE se usan cefalosporinas de 3era generación. Si el antibacteriano difunde y se encuentra con la bacteria, y la bacteria es sensible no va a haber desarrollo de la bacteria y ella no crece.

Beta-lactamasas de espectro extendido

Son enzimas que hidrolizan al anillo beta-lactámico que tienen todos los antibacterianos beta-lactámicos.

Betalactamasa Caracteerísticas generales

- Superfamilia que incluye a las PBP (proteínas blanco de los beta-lactámico) y Beta lactamasas
- Hidrolizan enlace amida del anillo Beta-lactámico
- Serino Beta lactamasas (ser) y metalo-beta-lactamasas (Zn 2t)
- Clases moleculares A, C y D (ser); B (zn 2t)

Lactamasas-características

- Codificación
  - Cromosómicas: gran número. Características de género, especie o subespecie. Necesitan del cromosoma.
  - Extracromosómicas: posible difusión intragénica o intergénica. Amplia distribución. Está involucrado el material extracromosómico. Éstas son más preocupantes porque se diseminan. Puede haber diseminación intragénica (dentro del mismo género) o intergénica (entre género). Son generalmente desde su estructura distintas a las cromosómicas teniendo blancos distintos.

Lactamasas-características

- Síntesis
  - Inducibles: codificados por un gen no funcional por represión activa que se derreprime en presencia de inducto. El gen solamente se expresa cuando hay un estímulo que lo activa (el inductor). Los mismos antibacterianos pueden funcionar como inductor. Como bacteria censa la presencia del antibacteriano ahí el gen se activa y empieza a producir las proteínas que van a estar involucradas en los mecanismos de resistencia.
  - Constitutivas: no se requiere presencia de inductos. Se producen todo el tiempo, independientemente de que esté presente o no un inductor.
- Localización
  - Exoenzimas: se excretan al medio. Características de la mayoría de bacterias gram (+). Salen a buscar a su blanco. Salen a buscar.
  - Intracelulares: propias de las gram (-) en donde no pasan al medio externo. Esperan a que el antibacteriano atraviese la membrana externa para llegar al espacio. Se quedan a esperar.
- Espectro de acción (sobre cuáles y cuántos antibacterianos actúan)
  - Penicilinasas: fueron las primeras en aparecer por su simplicidad y en ese momento el único betalactámico antibacteriano que se usaba era la PENI.
  - Cefalosporinasas: actúan sobre las cefalosporinas.
  - Beta-lactamasas de Amplio espectro: BLEA. Lo que sucedió es que aparecieron los carbapenemes y las BLEA no eran activas sobre ellos. Dentro de las beta-lactamasas las BLEE son las que tienen más amplio espectro.

Clasificación de Beta-lactamasas

Bush y col.

BLEE

- Codificación: las primeras que surgieron fueron las cromosómicas. ¿aparecieron las beta-lactamasas porque estaban circulando los anti-bacterianos? o ¿las beta-lactamasas ya estaban?. Apareció primero la beta-lactamasa.
- Plasmídico: son los más importantes por el tema de la diseminación horizontal.

A nivel clínico… ¿en qué bacterias de relevancia clínica se producen las beta-lactamasas de espectro extendido? Por ejemplo; en **enterobacterias.**

Enterobacterias productoras de BLEE

Incremento paulatino de la prevalencia por diseminación de los elementos genéticos transferibles que portan las BLEE.

- Localización en elementos genéticos transferibles: plásmidos, transporinas, integrones.
- Transferencia entre distintas cepas de la misma especie y entre distintas especies.
- Asociación con otros mecanismos de resistencia cotransferibles en el mismo elemento genético (aminoglucócidos). ¿Por qué esas beta-lactamasas que hasta el momento se pensaban que eran cromosómicas, fueran capaces de poder diseminarse tanto? Gracias a la biología molecular se vio que eran extra plasmídicas que están en elementos genéticos móviles. Que puede saltar de una bacteria a otra. Y ahí se empezó a ver que esa transferencia horizontal eran de la misma especie o de distintas especies. Después se vio que las beta-lactamasas no estaban sola; habían otros determinantes de resistencia pero que eran antibacterinaos no beta-lactámicos. Lo más común es que hay resistencia bacteriana asociada a amino-glucósidos.

BLEE

- Mayor prevalencia hospitalaria
- Factores predisponentes
- Uso indiscriminado de C3G
- Estadios hospitalarios prolongados
- Transmisión: manos de personal de salud
- Prevención: lavado de manos

Integrones de clase I

Caso clínico 2

Paciente de 78 años ambulatorio quue tuvo un transplante hepático. Lo llevan a la guardia por un absceso intraabodiminal. Le encontraron klebsiella pneumoniae en un hemocultivo 2/2. Es una entorobacteria gram (-) que aparece en ciertos tipos de infecciones. Se hizo un antibiograma en donde se haya la sinergia. Pero apareció algo más; otra sinergia. Acá hay otro mecanismo de resistencia a los antimicrobianos que se conoce como KPC.

BLEE + KPC

Este paciente tiene 2 mecanismos de resistencia simultáneos: una beta-lactamasa de espectro extendido y una KPC (hidroliza a los carbapenemes).

KPC

- Codificadas en plásmidos transferibles
- En K. pneumoniae y otras enterobacterias
- Hidrolizan carbapenemes, cefalosporinas y AZT
- Mayor potencial de diseminación
- Codificación plasmídica, mayor frecuencia en k. pneumoniae. O sea, no son cromosómicas y se pueden diseminar horizontalmente en kebsiella pneumoniae.
- Diseminación por manos de personal de salud
- Lavado de manos
- Inhibe a todos los beta-lactámicos

KPC en Argentina

Metabolismo beta-lactamasas

- Hidrolizar carbapenemes C3G Y C4G
- Resistentes a ácido clavulámico y TAZ
- Inhibidas por quelantes como EDJA
- Familias: VIM, IMP, GIM, SIM.
- En integrones, como cassette.
- Transferencia asociada a plásmidos y Tn
- VIM-2 más frecuentes a nivel mundial

Metalo Beta-lactamasa

Son las que tienen Zinc. Son muy parecidas a la KPC. Porque también hidrolizan a las cefalosporinas de 3er y 4ta generación y a los carbapenemes. La diferencia que tienen con BLEE es que son resistentes a los inhibidores clásicos como amoxicilina. Los que inhiben a las que tienen Zn son el EDTA.

Caso Clínico 3

Paciente con EPOC que está internado hace 7 meses en TI. Tiene fiebre. Se le pide hemocultivo. Da 2/2 muestras. Acá no estamos hablando de enterobacterias sino de s. aureus, gram (+) presente en piel, mucosas. Esta cepa en particular era resistente a metilcinlina de origen hospitalario. En la placa se denotan 6 con resistencia. A diferencia de las lactamasas tenemos resistencia asociada a no beta-lactamasas (gentamicina, eritromicina, etc).

Emergencia y diseminación de SAMR

PRESION SELECTIVA ATB MEDIO AMBIENTE

EVOLUCION ACELERADA

Tiempo cero: adquisición gen mec A (1-2 Kb)

Scc mec (21-67)

Características S. aureus Intrahospitalarios

- Mec. A. Cassettes tipos I,II y III. Produce proteína modificada (PLP).
- PLP 2ª – baja afinidad. Es activa pero tiene baja afinidad por los beta-lactámicos. Los beta-lactámicos no la pueden inactivar.
- Resistencia a todos los beta-lactámicos.
- Expresión heterogénea.
- Detección problemática en ciertas cepas.
- Discos de oxociclina y cefoxitina. Detección PLP 2ª (látex).
- Métodos moleculares.
- Ocurre casi exclusivamente en pacientes internados con morbilidad previa.
- Generalmente, presenta resistencia acompañante.
- Si te dan un antibiograma y es una enterobacteria y no sabes si es una BLEE o una KPC, fijarse que el perfil de resistencia es parecido salvo para los carbapenemes. Las BLEE son sensibles y las KPC no. Entonces en el antibiograma probablemente vea resistencia.
- Los posibles mecanismos de resistencia, acordarse del BLEE y de la KPC (si estamos hablando de enterobacterias).

SAMR de la comunidad (CDC)

Los criterios son: que haya un diagnóstico microbiológico de resistencia afuera del hospital o dentro de las 48 horas de admisión. Tampoco que en el último año haya sido hospitalizado.

SAMR Características Generales

- Los distingue los cassettes (de 4 a 8). Son más chicos y por eso no hay resistencia asociada.
- El producto del mismo gen puede ser el mismo.
- Es resistente a todos los beta-lactámicos
- No resistencia a beta-lactámicos
- Pacientes internados. Más de 48 horas.

Caso clínico 4

Paciente operado por cáncer de colon. Está en terapia hace 20 días. Tiene fiebre por absceso. Tiene un enterococo. (trampas de afinidad)

Resistencia MLSB en SBH

BACTERIAS ENTEROPATOGENAS

- Diarrea en menores de 5 años

Etiología bacteriana	**Viral**	**parasitaria**
Salmonella spp.	Rotavirus	cryptosporidium
Shigella spp.	Adenovirus	Giardia lamlia
Escherichia coli	Virus Norwalk-like	entamoeba histolytica
campylobacter spp	astrovirus	cyclospora cayetanensis
aeromonas spp	calicivirus	isospora belli
vibrio cholerae		microsporidia
vibrio parahaemolyticus		
plesiomonas shigelloides		

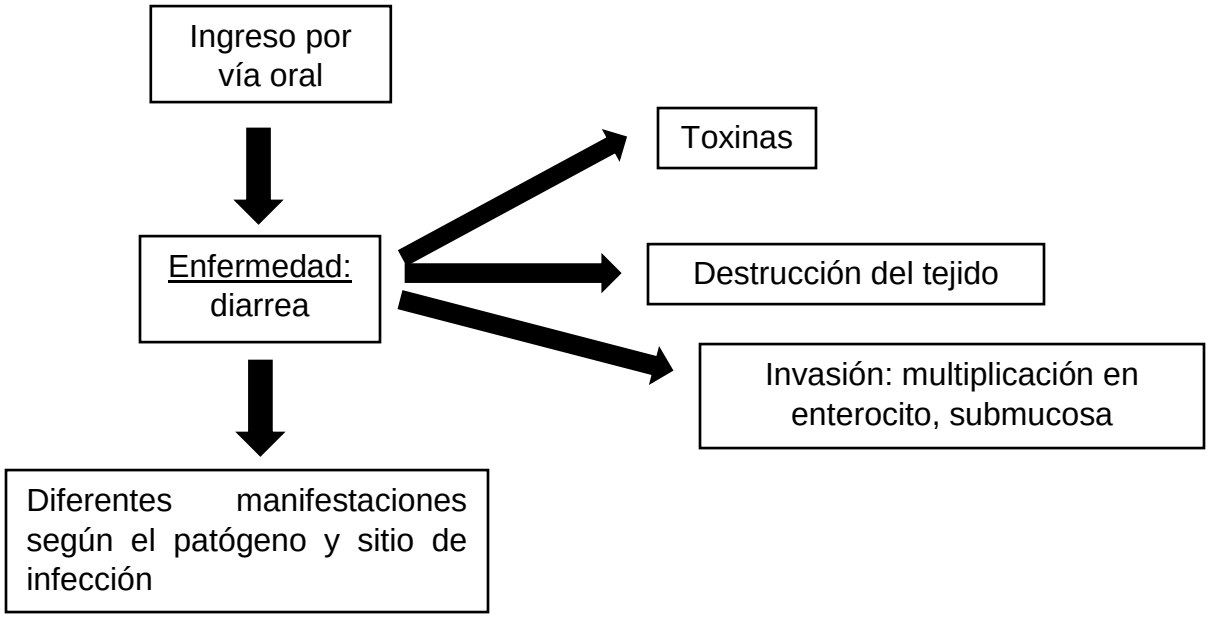
Transmisión

- Transmisión directa
- Transmisión indirecta

Mecanismos de defensa

- Boca → actividad mecánica de la saliva
- Estómago → pH ácido
- Intestino → peristaltismo, secreción de mucus, competencia con la flora normal, producción de substancias antibacterianas (lactoferrinas, IgA…)

Etapas de la infección entérica



FAMILIA ENTEROBACTERIACEAE

1. Género → escherichia

- Características:
  - ➔ Bacilo gram (-)
  - ➔ No es esporulado
  - ➔ Anaerobios facultativos
  - ➔ Fermentadores
  - ➔ Móviles

➔ Agente etiológico de septicemia, infecciones del tracto urinario, menigitis neonatal y gastroenteritis.
➔ Las infecciones son endógenas, mientras que las gastroenteritis son exógenas.
➔ Enteràtógena
➔ Uropatógena
➔ Meningopatógenas

Escherichia coli

- Poseen distintos factores de virulencia
- Establecen una interacción distinta con la mucosa intestinal
- Causan un síndrome diarreico diferente
- Tienen distinta epidemiología
- Pertenecen a distintos serotipos 0:H
- Biotipos:
  ➔ ECEI (enteroinvasiva)
  ➔ ECEH (enterohemorrágica)
  ➔ ECET (enterotoxigénica)
  ➔ ECEP (enteropatógena)
  ➔ ECEA (enteroagresiva)
  ➔ ECDA (difusamente adherente)

ECEI

- Contagio por alimentos contaminados
- La bacteria se adhiere, invade y destruye las células epiteliales del colon. Se diseminan lateralmente en las células adyacentes por polimerización de actina (cohete)
- Causa diarreas con sangre. Factores de invasividad plasmídicos.
- Toxina Shet 2
- Ingestión de la bacteria → lisis del endosoma → multiplicación endocelular→ muerte de célula epitelial → flujo de PMNs y GR hacia lumen → diarrea con sangre → disentería.

ECEH

- STEC: 400 serotipos
- Ag0, Ag H
- ECEH: subgrupo asociado a CH
- 0157: H7 → más frecuente
- 6 grandes: 026, 045, 0103, 0111, 0121, 0145
- Variación geográfica
- FV: plásmidos, isla genómica.

- Contagio directo por alimentos contaminados
- Baja dosis infectiva ($<10^2$ bacterias). Colon ascendente y transverso. Destruyen vellosidades.
- Causa desde diarreas leves hasta hemorrágicas
- Toxinas (shiga) VT1 y VT2 codificadas en dos profagos.
- Puede producir SHU por daño renal posterior a la diarrea.
- Sin tratamiento (por profago).

ECET

- Contagio por alimentos o aguas contaminadas
- Causa “diarrea del viajero” leves hasta diarrea hemorrágica.
- Se adhiere al intestino delgado.
- Fimbrias denominadas “factores de colonización” (CFA) codificadas en un plásmido. CFA 1 y CFA 2, se adhieren específicamente al epitelio del intestino delgado.
- Toxinas ST 1 y ST 2 (termoestables codificadas en un transposón G ciclasa) y LT 1 y LT 2 (termolábiles, aumentan el AMPc, A/B)
- ST 1 → estimula la salida de Cl y/o inhibe aborción de NaCl. Diarrea acuosa
- ST 2 → se cree que estimulará la salida de HCO3. Diarrea acuosa.
- LT 1 → función homóloga a la toxina del cólera
- LT 2 → rara en el humano.

ECEP

- Contagio por alimentos y agua contaminada
- D 1: 10x8 – 10x10 (voluntarios)
- Brotes estacionales: verano
- La bacteria se adhiere al epitelio del ID
- Intimina – TIT → lesiones A/E
- Los factores de virulencia están codificados en una “isla de patogenicidad” y plásmidos.
- BFP
- ECP → adherencia. Interacción bacteria-bacteria.
- Map → barrera epitelial, mitocondrias.
- EspF, Esp G → localización acuporinas.
- Esp B, EspH → antifagocitos.
- La diarrea se produce generalmente en niños pequeños por la reducción de la absorción
- No produce toxinas.

ECEA

- Diarrea acuosa persistente con vómitos y deshidratación.
- Frecuente en niños de países subdesarrollados.
- Un pequeño PI/I (fimbria) codificada por plásmidos causa una lesión por adherencia agregativa.
- Secreción de toxinas, daño inflamatorio → síntomas.
- Evidencia reciente de la presencia de toxina termoestable → aumentan niveles d GMPc.
- 1. Adhesión: formación de una biopelícula sobre las células epiteliales → adherencia agregativa.
  2.Toxicidad: Posee varias toxinas y citotoxinas (PET. Citoesq., EAST-1: enterotox.).
  3. CIE: 11-8 + CCL – 20 → recl N → inflamación mucosa.

2. Género → Salmonella.
    - Bacilos gram (-)
    - No esporulados
    - Fermentadores
    - Móviles
    - Anaerobios facultativo
    - Agente etiológico de fiebre entérica (s.thyphi), enteritis (s. enteritidis, salmonella typhimurium) y bacterianas.
    - En la actualidad se han descrito más de 2000 serotipos 0 diferentes.
    - 2 especies: entérica y bongori.
    - Salmonella entérica. 6 subespecies.

S. Typhi

- Único reservorio: hombre
- Áreas endémicas: Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Catamarca, Salta, Jujuy y Formosa.
- Inóculo: oral, alto (10^6 - 10^9 bacterias).
- Intestino: induce su fagocitosis → atraviesa c´lulas epiteliales → placas de Peyer y ganglios linfáticos → en fagocitos se disemina a la circulación sistémica.
- Salmonella spp
    - ➔ Reservorios no humanos. Vía oral.
    - ➔ Infecciones en animales y ser humano

➔ Proteína SipA: desarreglos de filamentos de actina. Isla de patogenicidad (SPI): spI-1/5

Salmonella spp.

- Vehículos comunes: huevos, carne vacuna, aves de corral, cerdo, vegetales, frutas.
- Estación: verano
- Mecasnimo patogénico: invasión tisular.
- Diagnóstico clínic: diarrea y/o cólicos 16-48 hs. La forma sistémica puede ocurrir en neonatos, desnutridos e inmunosuprimidos (bacteriemia y sepsis).
- La excreción de la bacteria se puede producir hasta 3 meses. 1 a 3 % de los infectados se convierten en portadores (mayores de 1 año).

3. Género → Shigella

- Bacilos gram (-)
- No esporulados
- Anaerobios facultativos
- Fermentadores
- Móviles
- Agentes etiológicos de gastroenteritis (shigelosis) y disentería (s. disenteriae)
- Se asocia además con diarrea hemorrágica (CH) y SHU.
- Invade y se replica intracelularmente.
- Shiga: toxina enterotóxica, citotóxica, a veces neurotóxica A/SB. Unión a GB3 (intestino, riñón). S. disenteriae tipo I.
- Tipo:
  - ➔ shigella sonnei: países desarrollados
  - ➔ shigella flexneri: países en desarrollo
  - ➔ shigella dysenteriae: infecciones más graves.
  - ➔ shigella boydii
- Reservorio: humano. Vía oral menos de 10^2 bacterias.
- Se % ID. Distal, 1-4 días colon.
- Penetración y % interior de las células mucosa y en la lámina propia, destrucción del tejido superior sobre todo en colon distal.
- Invasión, replicación intracelular e inducción de apoptosis en macrófagos.

Shigella spp

- Vehículos comunes: alimentos lavados con agua contaminada, alimentos contaminados por moscas.

- Estación: verano
- Mecanismo patogénico: invasión tisular.
- Diagnóstico: se realiza por los signos y síntomas clínicos. Aislamiento de las bacterias desde las heces.
- Tratamiento:
    - ➔ Antibiograma
    - ➔ Medidas de control para evitar la diseminación
    - ➔ Comer alimentos bien cocinados en períodos de riesgo.
    - ➔ Examen directo.

<u>Yersinia</u>

- 11 especies
- 3 patógenos
    - ➔ Yersinia pestis (agente etiológico de la plaga o peste bubónica)
    - ➔ yersinia enterocolitica (diarrea acuosa, a veces con sangre)
    - ➔ yersinia pseudotuberculosis (ileitis terminal, linfadenitis mesentérica-pseudoapendicitis)
- Mecanismo patogénico: producción de toxinas in vivo. Invasión tisular. Plásmido de adherencia. Toxina termoestable.
- Puede adquirirse del medio ambiente contaminado o por contagio por contacto con animales portadores (zoonosis): roedores, pájaros, etc.
- Estación: invierno.

FAMILIA VIBRIONACEAE

1. Género → Vibrio

- Bavilos gram (-)
- No esporulados
- Anaerobios facultativos
- Fermentadores
- M{oviles
- Agente etiol{ogico del **cólera** *(v. cholerae)* y diarreas explosivas.
    - ➔ V. cholerae
    - ➔ vibrio vulnificus
    - ➔ Vibrio parahemolyticus

Mecanismo de acción de la toxina del cólera (tipo A-Bs)

- Bloquea la absorción del sodio → sodio en luz → sodio eliminado → arrastra agua → se elimina sal y agua con deshidratación → se une a unas estructuras → aumenta el cAMP → bloqueo en la absorción de sodio.

Diagnóstico

- Clínico: se realiza mediante los signos y síntomas clínicos del paciente.
- Laboratorio: a través de cultivo en donde se realiza en etapas tempranas de la enfermedad.

Tratamiento

- Reposición de líquidos y electrolitos

FAMILIA CAMPYLOBACTERIACEAE

1. Género → Campylobacter

campylobacter jejuni, campylobacter concisus, campylobacter curvus, campylobacter rectus, campylobacter showae.

Carácterísticas

- Asociación a productos avícolas mal cocidos, leche NO pasteurizada.
- Bacilos gram (-) pequeños y ondulados, no esporulados, capsulados.
- Llegan hasta la l{amina propia
- Microaerofílicos, fermentadores
- Móviles (flagelos-pili)
- Dosis infectica: 50 a 500 UFC
- Agente etiológico de gastroenteritis, septicemias, meningitis, aborto espontáneo.
- Reservorio y transmisión: tubo digestivo de los pájaros.
- Estación: primavera
- Mecanismo patogénico: invasión tisular
- Diagnóstico clínico: diarrea sanguinolenta y/o cólicos.

Patogénesis

- Rearreglos citoesqueleto
- Pérdida de funciones CE
- Disrupción uniones estrechas
- Citoquinas
- Barrera epitelial y absorción
- Destrucción tisular
- Manifestaciones
- Síndrome de Guillan-Barré

FAMILIA HELICOBACTERACEAE

1. Género → Helicobacter

Helicobacter Pylori

- Primer cultivo: abril 1982
- HP: bacilo curvo gram (-)
- Productor de ureasa
- Coloniza superficie apical del epitelio gástrico
- Presencia HP: gastritis
- Respuesta inmune inefectiva ya que se esconde entre los espacios intersticiales.
- Respuesta inmune inefectiva
- Va a estómago: superficie apical del epitelio gástrico.

Factores patogénicos

- Movilidad: flagelos
- Adherencia: hemaglutinina, proteínas de superficie
- Invasión: ureasa, fosfolipasas, proteasas.
- Daño: LPS, vac A (citotoxina vacuolizante).
- Péptidos bacterianos: PMN s, II – 8 → inflamación
- Helicobacter persigue a UREA HCO_3^- → ureasa degrada UREA en CO_2 y amoníaco → se alcaliniza a su alrededor el pH para la mucosa gástrica.

Epidemiología

- Vía de transmisión: persona a persona
- Fecal u oral?
- Reservorio ambiental?
- Oro-oral → transmisión iatrogénica. }
- Mayor susceptibilidad en la infancia
- Factores de riesgo: nivel socio económico bajo.
- Hacinamiento

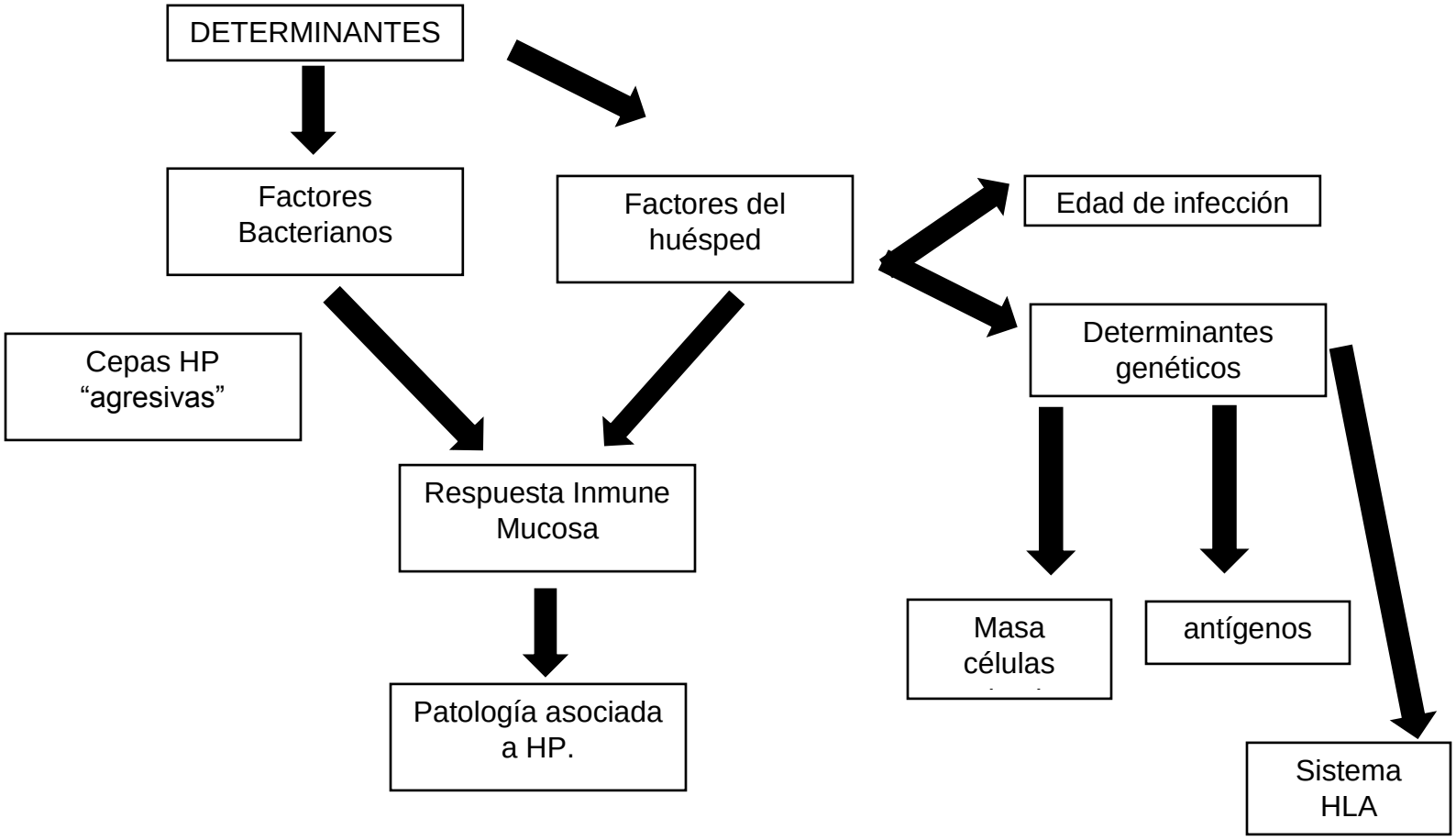
Patología asociada

- Gastritis crónica → 100%
- Úlcera GD → 10 %
- Cáncer gástrico → menos del 1%
- Linfoma → mucho menos del 1%

Infección por H. Pylori

- Antritis difusa: úlcera gastroduodena
- Gastritis Superficial: asintomáticos
- Pangastritis: todo el estómago tomado
  - ➔ Gastritis
  - ➔ Atrofia
  - ➔ Metaplasia

Consecuencias de la infección por HP



Diagnóstico HP

- Métodos invasivos
  - ➔ Test ureasa
  - ➔ Histología
  - ➔ Cultivo
  - ➔ Endoscopía y biopsia

- Métodos NO invasivos
  - ➔ Serología
  - ➔ Test espiratorios: 14 C- 13 C – UREA
  - ➔ Ag HP en deposiciones (HpSA)

Carcinogénesis

- Mucosa normal → gastritis crónica activa → atrofia gástrica → metaplasia intestinal → displasia → cáncer gástrico.

Perspectivas

- Diagnóstico microbiológico: PCR
- Contacto del paciente con otra persona afectada
- Tiempo de incubación

Orden para Coprocultivo

ENTEROPARASITOS

Los enteroparásitos son organismos que tienen tropismo por el tracto gastrointestinal.

Ascasis Lumbricoides

Generalidades

- Son prevalentes en la zona
- Son geohelmintos. Quiere decir que están en la Tierra.
- Son nematodos.
- Transmisión por vía oral.
- Tienen un ciclo monoxeno. Es decir hay 1 solo hospedador.
- El diagnóstico microbiológico es directo coproparasitológico.

Ciclo

Es **monoxeno** porque el único hospedador involuntario somos nosotros. Por eliminación retrocecal encontramos en la tierra el **huevo.** En estos parásitos que son metazoos tenemos huevo, larva. Hay 2 tipos de huevo:

1. Huevo NO fertilizado
2. Huevo fertilizado: se ve la larva apretadita que está en desarrollo. Del huevo fertilizado va evolucionando hasta que se diferencia en **hexacanto.** Luego entra a intestino; y ahí se forma el **adulto**, pasando de estado de larva a adulto. Es un parásito donde va a haber un macho y una hembra con su respectiva fecundación, proglotides, ovulación, huevos, cumplimiento del ciclo.

Los huevos son lo que se van a ver en el microscopio por examen directo viendo los preparados a través del microscopio.

¿Cuál es el elemento diagnóstico de ascasis lumbricoides? Los huevos fertilizados y no fertilizados.

¿Cuál es el elemento infectante? El embrión hexacanto.

Patología

Cuando pasa por el **ciclo de Loos,** pasa por el pulmón por arrastre mecánico, en donde rompe alvéolos y capilares. Al romper los alvéolos se va a producir **inflamación** y al romper los capilares va a haber **hemorragia.** Si hay una invasión masiva del pulmón, se produce el llamado **síndrome de Loeffer.** Cuando en el alvéolo se producen esas lesiones que son múltiples vamos a tener un **exudado** y, como también hay roturas de capilares, no solamente va a ser inflamatorio sino también **hemático.**

Puede suceder que en su recorrido por la circulación, el sistema inmune detecte al parásito generándose una respuesta inmune formadora de **granulomas de cuerpo extraño.**

Las manifestaciones no son intestinales sino respiratorias. Entonces el cuadro puede llegar a confundirse con catarro. Y, también puede haber manifestaciones alérgicas que da un cuadro parecido al asma. Y, también puede haber **reacción de hipersensibilidad,** asociado a la respuesta inflamatoria exacerbada produciendo una **neumonía atípica.** Generalmente estas neumonías atípicas se dan en una infección no endémica ya que si es un área endémica la persona es lo más probable que ya haya tenido contacto el parásito. Acá es un primer contacto, por eso la reacción es más enérgica.

Intestinal

Por ese arrastre mecánico, por volumen y por acción de masas, se produce **irritación** de la **mucosa.** Cuando el número de parásitos es muy grande puede llegar a producir una **obstrucción.** Puede llegar por intestino delgado hasta el colédoco llevando a obstrucción biliar, también se afecta el hígado, también puede escaparse hacia el peritoneo produciendo una peritonitis e incluso puede haber diseminaciones hacia las trompas de Falopio. Entonces el Ascasis Lumbricoides tiene impacto sistémico por el pasaje de larva a adulto por toda la corriente sistémica.

Prevención

¿Quiénes son los afectados? Sobre todo los **niños,** por la inmadurez de su sistema inmune con una mayor prevalencia en países en desarrollo.

La forma de diseminación está relacionado con la higiene alimentaria.

Hay que lavarse adecuadamente las manos y cocinar bien los alimentos.

Taenia spp.

Generalidades

- Cestodos
- Hospedador transitorio: vaca, cerdo. No es un ciclo monoxénico.
- T. saginata (vaca), T. solium (cerdo)
- Diagnóstico microbiológico directo: a través de coproparasitología.

Ciclo

Se elimina por materia fecal los huevos o las proglotide gravidas (los que tienen los huevos). Ambas son los **elementos diagnósticos.** Eso es lo que se va a ver en el microscopio.

Cloacas llegan a tierra → ganado come pasto → con contenido de huevo y proglótide gravida → nosotros comemos carne porcina/vacuna mal cocida → infestación.

El huevo se closiona. El huevo se enquista. ¿Qué tropismo tienen estos parásitos? Por el músculo. Llegan al músculo, se enquistan y los animales no lo eliminan. Entonces cuando uno come la carne con el quiste y llega al estómago, el pH ácido desintegra el quiste liberando la larva, llega a intestino, se forma el adulto, los huevos se eliminan y se completa el ciclo. El **elemento diagnóstico** es el huevo y el **elemento infectante** es la **oncosfera.** Y en el microscopio se ven los huevos. Cuando se hace el diagnóstico, no se puede distinguir la especie. El informe solo determina la presencia de Taenia spp.

Patología

En intestino las **escólices** por acción mecánica producen inflamación de la mucosa. Eso se traduce en dolor abdominal, sensación de náusea. Puede producir apendicitis aguda y subaguda por acción mecánica.

¿Qué es lo que se ve en el laboratorio bioquímico? La **eosinofilia** (asociada con parasitosis). Pero no todas las parasitosis cursan con eosinofilia. En este caso la eosinofilia en las tenias no es común. La eosinofilia es importante cuando hay **inflamación alérgica.** Cuando una persona es alérgica es más probable que su recuento de eosinófilos esté un poquito alto.

En caso de reacción alérgica la eosinofilia puede ir del 20-30%.

En el caso de Taenia solium, se llama cisticercosis (nombre de la larva cisticerco).

La Taenia saginata genera una eliminación espontánea de proglótides. Es frecuente que curse con trastornos digestivos y fenómenos alérgicos.

Cryptosporidium spp.

Generalidades

- Protozoos
- Transmisión por agua contaminada
- Recreacional
- Agua potable
- Alimentos
- Diagnóstico directo coproparasitológico.

Ciclo

Es te parásito es un ejemplo en los que en un mismo ciclo tenemos **reproducción sexual** y **asexual.**

Uno lo que ingiere es el **ooquiste.** Hay 2 tipos de ooquistes: el que tienen **pared gruesa** y el de **pared fina**. Los que están en el ambiente que van a estar contaminando el agua, la tierra y los alimentos son los de pared gruesa, los cuales son más resistentes a las condiciones ambientales externas.

Uno ingiere el ooquiste (elemento diagnóstico e infectante). Llega al epitelio intestinal, se desenquista y libera los trofozoitos. Cada quiste tiene 3 trofozoitos. Luego los trofozoitos se adhieren, y ahí empiezan en esta etapa su **ciclo asexual** que es en el epitelio. Los trofozoitos, por cambios estructurantes se convierten en **merontes.** A partir del meronte se liberan **merozoitos** y ahí pueden pasar 2 cosas: o el merozoito se convierte en trofozoito para invadir otras células, pero puede pasar también que algunos se desvíen y vallan al **ciclo sexual** para terminar formando el quiste. Entonces ese merozoito se convierte en **meronte tipo II** y luego aparecen las gametas por mecanismo sexual. Va a haber un **microgamonte** (gameta

femenina) y un **macrogamonte** (gameta masculina), en donde se unen para formar el **huevo** (cigoto). Del cigoto se puede suceder 2 cosas: el cigoto va a enquistarse. Si se forma una pared fina, ese va a volver al epitelio para hacer una **autoinfección,** pero si se forma un quiste con una pared gruesa; ese es el que es eliminado para seguir el ciclo.

Patología

- Es una zoonosis porque también afecta a los animales.
- la especie más frecuente para nosotros es el cryptosporidium parvum.
- Se puede trasmitir por contacto con animales infestados
- Hay muchos factores que favorecen o no el desarrollo de la enfermedad infecciosa.
- Cuadro gastrointestinal (diarrea acuosa, que puede asociarse con anorexia, náusea/vómito y también dolor de abdomen), deshidratación y síntomas respiratorios.

Toxocara canis

Generalidades

- Nematodo
- Hospedador definitivo perro. Ciclo monoxeno.
- Hospedador accidental Hombre
- Hospedador paratécnico conejo
- Zoonosis
- El diagnóstico NO es directo.
- No hay eliminación por materia fecal
- Se hace diagnóstico histopatológico y por serología.

Ciclo

El perro ingiere el huevo embrionado. En el perro el huevo se transforma en adulto. Y en el ambiente los huevos maduran para la formación de la larva. Se puede dar por ingesta directa del huevo (agua o alimentos) o por comer conejo es que a nosotros nos entra el huevo, y como nosotros no somos el hospedador definitivo (es el perro), acá no se da el ciclo entero; sino que se frena porque no están dadas las condiciones que necesita el parásito para la formación del adulto. Acá tenemos huevo, en vez de hexacanto, larva. Como la larva va a quedar como larva, no se elimina sino que queda en los tejidos, por eso no hay eliminación por materia fecal

y no se puede hacer el diagnóstico coproparasitológico haciéndose por histología y serología.

Este es uno de los parásitos intestinales que no puede diagnosticarse por forma directa porque no es eliminado porque no somos el hospedador definitivo.

Patología

El daño es producido por **acción mecánica** en su movimiento hacia la búsqueda de los tejidos. Como está a nivel extracelular, el sistema inmune lo detecta produciéndose quimiotracción con neutrófilos, citoquinas, etc., culminando con una respuesta inflamatoria granulomatosa con eosinófilos.

Puede migrar. Y uno de los blancos más frecuentes es el ojo. Produce una patología conocida como **larva migrans ocular.** También tiene otros blancos que son el hígado, el corazón y el SNC.

Puede ser asintomático.

Giardia lamlia

Generalidades

- Es un protozoo
- Tiene 2 formas: forma vegetativa (trofozoito) y forma de resistencia (quistes).
- Tropismo intestinal
- Diagnóstico directo coproparasitológico. Hay también equipos serológicos para detección de antígenos y la utilización de la PCR.

Ciclo

Tienen un ciclo monoxeno cuyo hospedador somos nosotros.

Patología

Dependiendo del cuadro diarreico, es decir si es más sólida o más líquida va a ser por quiste o por trofozoito, siendo el **elemento diagnóstico**. Eso es lo que se va a ver en el microscopio que en general depende del tipo de diarrea. Se trasnmite por agua o alimentos contaminados. El **elemento infectante** es el quiste.

Por acción mecánica se adhiere a la mucosa intestinal produciendo inflamación. No es invasivo. Por volumen puede producir síndrome global digestivo.

Inhibe la acción de las enzimas.

Puede haber infección por vía oral (alimentos y agua contaminada).

Entamoeba histolytica

Generalidades

- Es un protozoo
- Es una ameba
- Tiene ciclo monoxeno
- Tiene 2 estadios evolutivos: traofozoito, quiste.
- Diagnóstico coproparasitológico.

Ciclo

Se pueden diferenciar tanto quistes como trofozoitos. El **elemento infectante** es el quiste.

Patología

No hay citotoxinas. Produce enzimas produciendo la lisis tisular. Son eritrofágicos, o sea comen glóbulos rojos. Tienen una proteína formadora de canales actuando sobre los componentes nucleares contribuyendo con la evasión de la respuesta inmune. Forma poros saliendo contenido intracelular con shock osmótico y lisis celular. A este parásito le gustan las zonas templadas. Puede estar en hígado y colon.

Strongyloides stercoralis

Generalidades

- Es un parásito en donde se combina el ciclo de vida libre con el ciclo facultativo.
- Es un geohelminto
- No entra por alimento sino por la piel. O sea cuando el parásito encuentra una microlesión en la piel, ingresa al torrente sanguíneo.
- Aguanta 20 a 30 años.
- La zona endémica argentina es salteña.
- Diagnóstico directo coproparasitológico.

Ciclo

Tiene 2 tipos de larvas: L3 y L5. Tenés a la filariforme (vida libre) y la rabditoide (facultativo). La filariforme es la **infectante** que, por vía sistémica llega al pulmón y del pulmón sube hasta la faringe y desde allí es entregada bajando luego por intestino para convertirse en adulto. El adulto va a eliminar huevos, eclosiona y se forma la larva rabditoide. La larva rabditoidea es el **elemento diagnóstico.** La larva puede eliminarse o generar autoinfección perpetuando el ciclo. Esto es el ciclo facultativo.

El ciclo de vida libre tiene que ver con que la larva rabditoidea que es eliminada puede pasarle dos cosas: o se convierte directamente en filariforme o pasa a adulto, huevo, rabditoide y filariforme. Entonces tenemos en un mismo parásito los dos tipos de ciclos.

Recordar que entran por la piel, hay síntomas gastrointestinales, hay síntomas pulmonares, puede haber una hiper-infección por consecuencia de autoinfección masiva y la prevención acá no es la comida sino cubrirse la piel lo más posible.

HEPATITIS VIRAL

Etiología

Cuando hablamos de hepatitis estamos refiriendo a un cuadro inflamatorio del hígado que va a tener diferentes etiologías:

- No infecciosa → tóxica, medicamentosa, traumática, peritumoral, etc.
- Infecciosa → parasitaria, bacteriana, viral. Dentro de estas las virales son las más prevalentes.

En las patologías de origen viral, son múltiples los agentes virales. Por eso es tan importante que lo microbiológico esté asociado con la semiología, con la epidemiología y la fisiopatología porque vamos a tener virus que van a producir hepatitis virales y van a ser hepatotropos primarios (el órgano blanco inicial va a ser el hígado) y por otro lado un sin número de virus en donde el hígado va a ser afectado en una forma tangencial por haber una afectación pan-sistémica en donde el hígado va a estar involucrado. Por eso que es tan importante tener en cuenta la semiología como médico. La primera pregunta que me tengo que hacer como médico es si estoy ante un cuadro de hepatitis viral o no porque si tengo un paciente con medicación oncológica o inmunosupresora o terapia corticoidea crónica, tengo que estar pensando en una etiología tóxica. Si tengo un paciente con una parasitosis sistémica debo pensar en una hepatitis de corte parasitario. Primero tengo que preguntarme si eso es infeccioso y en segundo lugar si el virus va a estar adentro de la posibilidad diagnóstica en donde sumaré la semiología, epidemiología y la

bioquímica. La bioquímica del cuadro hepático es muy importante sostenida en esas enzimas marcadoras de necrosis, necrobiosis, colestasis, el cuadro hematológico, el cuadro de la respuesta inflamatoria a nivel central (PCR, cambio en la eritro-sedimentación, etc.); todo eso me va a dar una idea de qué tipos de hepatitis estoy teniendo.

Desde la microbiología nos preguntamos si ese cuadro hepático es de índole tangencial, o sea si se suma o si es el hígado como órgano primario.

Virus hepatotropos primarios	Virus hepatotropos secundarios
HAV	Virus de Epstein-Barr
HBV	Citomegalovirus humano
HCV	Herpes simplex
HDV	Varicela-zóster
HEV	adenovirus
	HIV
	Rubeola
	Fiebre amarilla
	dengue
	polio
	Coxsackie B virus
	ECHO
	Sarampión
	parotiditis
	Junin virus
	Lassa
	Ebola
	Marburg
	Andes
	Influenza aviar
	Coronavirus asociado al SARS

<u>Hepatitis virales. Reseña histórica</u>

Hepatitis virales → 1947

- hepatitis infecciosa
- hepatitis sérica

Toda la virología hepática tuvo un sólido desarrollo a mediados del siglo XX ya que la metodología diagnóstica es muy complicada por el hecho de que el problema en el diagnóstico de las situaciones virales es que los virus necesitan células para poder replicarse, entonces los medios artificiales comunes que se utilizan en los laboratorios no son útiles para su diagnóstico haciendo que se retrasara el

diagnóstico de los diferentes virus. Lo primero que se hizo a mitad del siglo pasado es identificar que había hepatitis infecciosa de origen viral, pero recién en los años ’70 se comienza a identificar el virus **A,** en los ’80 el virus **B,** luego todo el resto de los virus que se transmitían por vía sérica se conocían como no A y no B. Recién a fines del siglo pasado, fines de los setenta y ochenta, comienza a desarrollarse todo lo que es el diagnóstico de las hepatitis virales de corte parenteral. El desarrollo de todo lo que es el conocimiento de las hepatitis virales por virus hepatotropos es relativamente reciente comparado con el desarrollo de la parasitología.

Virus hepatotropos primarios

Virus	Flia	Vía de transmisión	características	Período de incubación (días)	Promedio (días)
Hepatitis tipo A (HAV)	picornaviridae hepadnavirus	Oro-fecal y sexual (oro-anal). Hay un leve pasaje sanguíneo entre 24-48 hs. Eso hace que la transmisión sanguínea del virus de la HA sea de muy baja probabilidad.	Genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva, desnudo con 1 solo tipo antigénico.	15-50	28-30
Hepatitis tipo B (HBV)	Hepadnaviridae hepadnavirus	Parenteral, sexual (cualquier tipo de herida en donde haya sangrado, vaginal, oral, anal) sanguínea, perinatal y percutánea.	Genoma de DNA de doble cadena, envuelto con 6 subtipos diferentes. La importancia de su cubierta recae en que hay susceptibilidad o no a los agentes físico si es o no desnudo. Los virus envueltos tienen una capa lioproteica que los hace sensibles a la acción de detergentes, siendo muy importante a la hora de tomar medidas preventivas sobre	45-180	60-90

			limpieza para evitar la transmisión del virus de la hepatitis. El HBV va a ser sensible a la acción de detergentes pero con el HAV no va a ser posible, teniendo que usar hipoclorito de sodio.		
Hepatitis tipo C (HCV)	flaviviridae hepacivirus	Parenteral, sanguínea, perinatal, sexual y percutánea.	Genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva, envuelto con 6 subtipos.	15-180	40-60
Hepatitis tipo D (HDV)	Satélites	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal y percutánea. Muy baja incidencia y prevalencia.	Genoma de RNA circular de cadena sencilla. Virus defectuoso-para infectar requiere una envoltura de HbsAg, un solo tipo antigénico.	15-60	30-35
Hepatitis tipo E (HEV)	Caliciviridae	Oro-fecal y sexual (oro-anal).	Genoma de RNA de cadena sencilla 7.5 kb.	15-64	26-42

Virus de la Hepatitis A

<u>Generalidades</u>

- virus no recubierto e icosaédrico
- resistente a las condiciones ambientales, ya que no tiene esa membrana lipoproteica que hace sensible a los detergentes sino que tengo que tener superficies limpias, lugares limpios (como es fecal oral apuntar a la limpieza de los sanitarios con desinfectantes).
- ARN
- 4 genotipos de virus de la hepatitis A.
- 1975 Feinstone y Cols.
- Hay vacunas. Aunque esté vacunado para hepatitis A, puedo desarrollar otro tipo de hepatitis por la misma vía de transmisión para las que no hay vacunas como la HEV.

Ciclo infeccioso

HAV → Intestino delgado → vena porta → hígado

- ✓ Replicación hepática (1-2 semanas inoculación)
- ✓ Viriones de excreción → bilis → ID
- ✓ Virus infeccioso → materia fecal → 2 semanas

Fundamentalmente la eliminación del virus y la forma efectiva que va a tener el virus en cuanto a su diseminación persona-persona va a ser a través de la materia fecal. Va a haber una leve circulación entre la vena porta y el hígado que no excederá las 48 horas en donde va a hacer un ligero pasaje sanguíneo de muy corto tiempo, haciendo que la vía sanguínea de transmisión del HAV sea despreciable. Ser despreciable no quiere decir que sea cero. Por eso que por una cuestión de práctica, a cualquier paciente que ha tenido hepatitis con sospecha actual de hepatitis es aislado desde todo punto de vista ya sea sanguínea como fecal oral. Esto es importante saberlo porque tengo que tener cuidado como médico para evitar la diseminación hacia la comunidad.

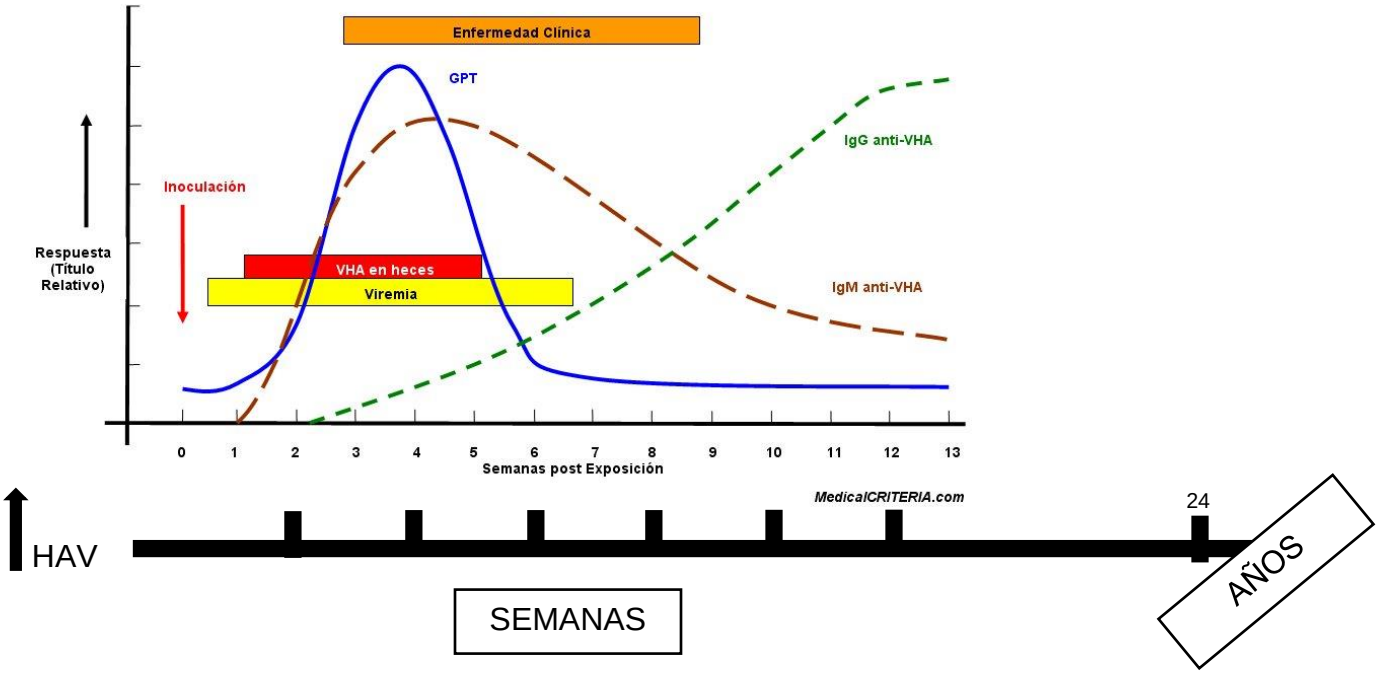
Patogenia

- Lesión hepatocitaria → El daño no lo hace el virus al hepatocito sino que lo hace la respuesta inmune inflamatoria del huésped sobre las mismas células del huésped.
- CD8 reaccionan contra fibroblastos infectados por HAV.
- Mecanismos inmunológicos comprometen células NK (inmunidad natural) y Killer (inmunidad adaptativa) activadas produciendo lesión aguda del hepatocito.
- Cuanto mayor es la respuesta inflamatoria del paciente mayor es el daño que va a suceder en ese hígado.
- A priori es impredecible la evolución del paciente. No es tanto el genotipo del virus sino cómo el huésped responde en ese momento.

Profilaxis

Activa	Pasiva
Argentina es el 2do país en el mundo en incorporar la vacunación anti HAV al calendario oficial de vacunación (I-I- OS) en donde se administra 1 dosis a los 12 meses de edad (vacuna a virus inactivado). Son de virus inactivados permitiendo su administración masiva sin restricción alguna. La restricción refiere a los pacientes inmunosuprimidos. En cambio con los virus atenuados tengo que tener mucho cuidado con ellos con bajo nivel de recuento leucocitario por ser susceptibles al desarrollo de patología por virus atenuado. Sobre todo en pacientes HIV SIDA con CD4 muy bajos desarrollan la patología.	. Si el paciente desarrolla la patología y no tengo tiempo de vacunar, se da en este caso una **Gamma globulina estándar.** No una gamma globulina estándar contra el HAV sino una gamma globulina común porque estoy aumentando de forma inespecífica la inmunidad y disminuir esa respuesta inflamatoria severa que puede jugar en contra del paciente.

Diagnóstico de infección aguda por HAV



Si yo certifico que es una hepatitis A yo sé que la misma en su mayoría no hace cronicidad, o sea estoy esperando una evolución. La mayor probabilidad es que no sea crónica porque la evidencia científica valida que la definición es **aguda**, a lo sumo **persistente** y **no crónica.** La evolución que estoy esperando va a ser benigna y se va a resolver, a excepción en una situación que no puedo predecir, que es cómo va a ser la respuesta inflamatoria del huésped y en algunos pacientes en los cuales no puedo predecir que lamentablemente son pacientes o muy jóvenes y embarazadas que pueden desarrollar la **fulminante,** que es terrible ya que la hepatitis fulminante no me da tiempo y cuando vea que algunas enzimas marcadoras de necrosis aumentan mucho más en relación con las de la necrobiosis y cuando vea que el tiempo de quick (marcador de los factores de coagulación sintetizados en el hígado) comienzan a alterarse en forma dramática (disminuye más del 60%), tendré que acercar a mi paciente a un centro de transplante ya !!. Es de bajísima frecuencia pero es terrible, con una elevada morbi-mortalidad. Entonces es importante saber qué tipo de hepatitis A tiene. Primero tiene que estar vacunado, y si luego certifico que tiene HA sé que lo más probable, con más del 90% de los pacientes es de evolución benigna. Sé que tengo con la respuesta individual de cada paciente, al inicio, la posibilidad y tengo que tener muy claro el perfil bioquímico y la epidemiología y ver que no valla a desarrollarse la hepatitis fulminante asociada a la hepatitis A. El resto es de muy baja frecuencia. Alguien que no recuerda que se vacunó y tiene ese riesgo, tendrá que hacerse el **estudio serológico** y ver si tiene anticuerpos. Los anticuerpos son para toda la vida por ser un solo tipo antigénico. Hay que pedir específicamente para qué hepatitis y qué quiero buscar: si ese paciente tiene memoria inmunológica o no o quiero hacer diagnóstico de cuadro agudo.

Respecto al diagnóstico de HA, primero aparece la exposición al virus de la HA. Ya las primeras semanas está el riesgo porque desde la exposición, a las **2 semanas** tengo **eliminación** del virus A en **materia fecal** a la comunidad cuando el paciente todavía no está amarillo y aislado. De ahí la diseminación tan importante en la edad pediátrica.

A partir de la **4ta semana** aumentan las enzimas hepáticas y aparecen en la **5ta** semana los síntomas. Yo estuve casi 1 mes en situación de diseminación del virus por el medio ambiente. Si no tengo cloacas, agua de red, baños higiénicos para los niños, medidas higiénicas correctas se disemina fecal-oralmente.

Hasta acá no tengo oportunidad diagnóstica microbiológica. No hay técnicas por ahora para detectar el virus de la HA por materia fecal; se podría hacer por biología molecular pero el costo no justifica el beneficio para la salud pública. ¿Con qué hacemos diagnóstico?

- <u>IgM anti-HAV:</u> Lo que aparece a la 4ta semana que coincide con la **aparición** de **síntomas** ya tengo niveles de **IgM** (primera inmunoglobulina que aparece en la respuesta inmune) para hepatitis A. Y eso es lo que tengo que pedir

cuando quiero diagnosticar una hepatitis a virus A. No pido anticuerpos para hepatitis A porque me pueden hacer anticuerpos totales; y ello no certifica hepatitis aguda ya que puede ser a IgG (es de memoria inmunológica). Lo que se precisa es una inmunoglobulina que certifique un **cuadro agudo.** La inmunoglobulina que aumenta a valores elevados en el cuadro agudo es la **IgM.** Entonces pido **IgM Anti-HAV.** Si pido anticuerpos en general me puede dar un valor que puede ser por la vacuna o porque tuvo hepatitis.

- IgG anti-HAV: La respuesta inmune va a tener primero una respuesta de un nivel un poco menor que desciende erráticamente (a IgM). Luego voy a tener una respuesta con **memoria inmunológica** donde van a estar involucrados los **linfocitos de memoria,** en la cual va a ser persistente y para toda la vida a **IgG.** Si yo quiero ver si mi paciente está vacunado o no le voy a hacer **IgG Anti-HAV.**

Diagnóstico de la infección aguda por HAV → IgM anti-HAV.

Interpretación de marcadores serológicos

- Anti HAV IgM → **infección aguda**
- Anti HAV IgG → **infección pasada**

En 3 semanas puede tener un título positivo.

Virus de la Hepatitis E

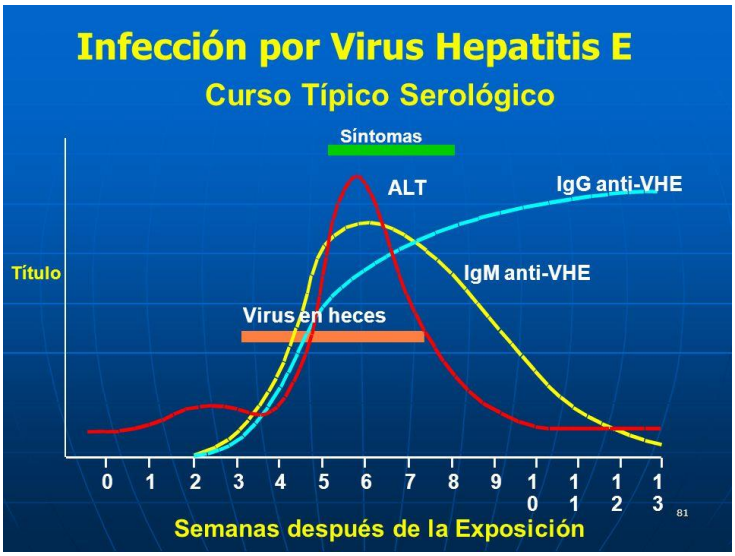
Generalidades

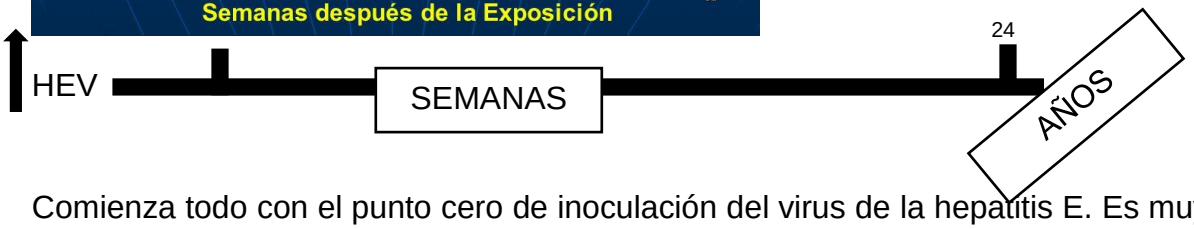
- Esférico
- Desnudo. Persistencia ambiental al no tener la membrana liposoluble.
- Virus RNA pequeño
- 4 genotipos
- Más frecuente en África, Asia y Am. Central.
- Epidemias en tiempos de lluvia por contaminación de las aguas de consumo.
- Período de incubación entre 15 a 60 días con un promedio de 40 días.
- Es más frecuente en adultos que en niños con una alta mortalidad en embarazadas (20%), a diferencia que la HAV.
- Tiene una alerta: se ha visto que tiene una mortalidad elevada en **embarazadas.**

Transmisión

- Fecal-oral
- contaminación fecal de agua y alimentos
- Reservorio en animales (cerdos). El cerdo es un reservorio asintomático de HEV y eso complica un poco la vía de transmisión.
- No se transmite sexualmente (relaciones genitales, sí anal-oral).
- No se transmite parenteralmente

Diagnóstico HEV





Comienza todo con el punto cero de inoculación del virus de la hepatitis E. Es muy similar y por eso tan difícil semiológicamente y epidemiológicamente diferenciarlo de la hepatitis A. El antecedente de vacunación para virus A sería lo que nos llevaría a una presunción de tipo E. Aparece en la fase **asintomática,** o sea semanas antes del inicio ya tenemos la aparición del virus E en **materia fecal.** Luego cuando aparecen los **síntomas,** el aumento máximo de las enzimas hepáticas (marcadoras de necrosis y de necrobiosis) y, lo mismo visto para hepatitis A hacemos para hepatitis E; cuando quiero diagnosticar la **infección aguda** por hepatitis E**,** ya con un paciente amarillo, lo que voy a pedir son **anticuerpos de corte IgM.** Por el contrario, quiero ver el **estado serológico HEV** por si el paciente tiene o no inmunidad para HEV, ahí le pediré **anticuerpos IgG** (anticuerpos para toda la vida).

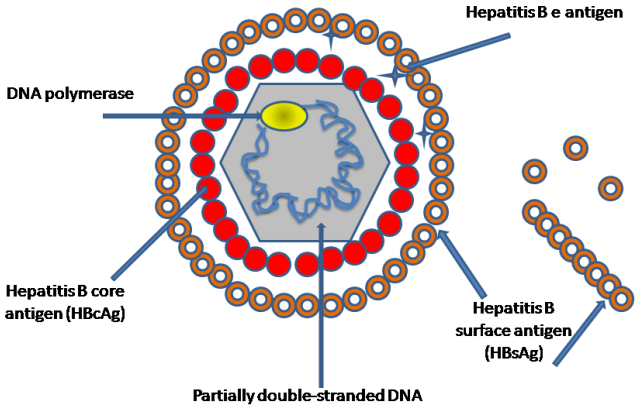
- Infección aguda HEV → anticuerpos IgM
- Estado serológico HEV → anticuerpos IgG

Virus de la Hepatitis B

Generalidades

- Virus de DNA parcialmente bicatenario envuelto. A diferencia de los anteriores.
- Cubierto por esa capa lipoproteica, a diferencia de los anteriores, otorgándole esa susceptibilidad a los detergentes.
- Distintos tipos antigénicos con comportamiento similar.

Estructura de la HBV



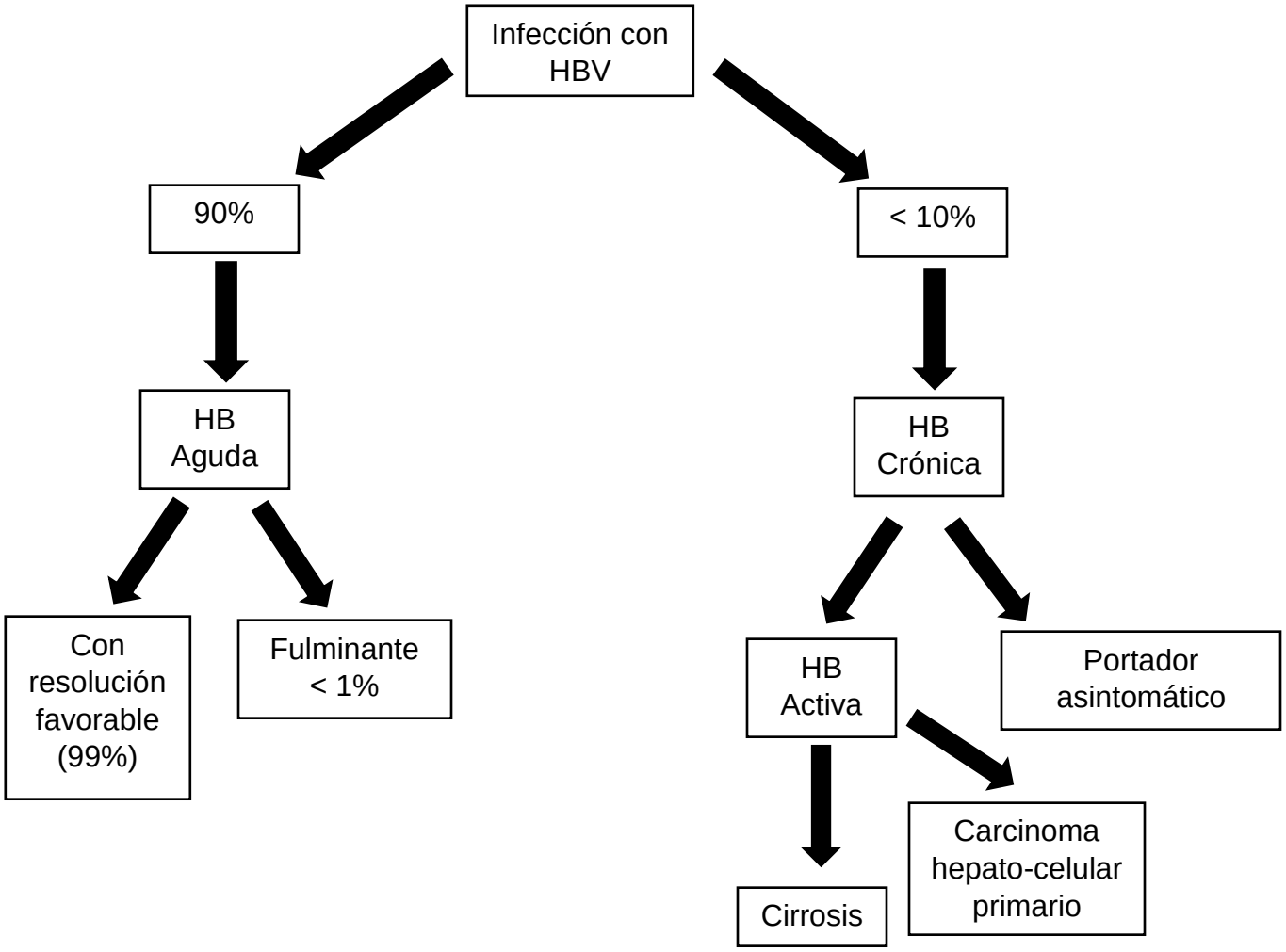
La estructura en este virus es muy importante porque el diagnóstico en éste no es tan simple y lineal como las otras hepatitis. Para ver los distintos tiempos y estadios de la infección se deben poner en evidencia determinadas estructuras o la respuesta inmune a esas estructuras. Cambia la situación ya que habíamos dicho que tanto en hepatitis A como en hepatitis E la evolución (sacando la fulminante) es en general aguda. Acá cambia y, si bien es muy poco probable la forma de presentación fulminante de la hepatitis B, hay un porcentaje de pacientes que puede ir a la cronicidad, entonces yo tengo que empezar a poder saber diferenciar los estadios ya que no a todos los pacientes los voy a tomar desde el día cero y la aparición de síntomas. Voy a tener cronicidad o persistencia. También sabemos del HBV, que en algunos pacientes, como va a depender de la respuesta individual del paciente y no en sí del virus, pueden hacer **hepatitis crónica** que sean activas o inactivas con distintos períodos, a veces activarse, a veces estar en recesión, y esta evolución cuando es crónica puede terminar en el hepatoma o en la cirrosis.

La hepatitis B hace 5 años que tiene tratamiento y se hace cuando se llega a la cronicidad. Hay que estratificar al paciente, o sea ubicar en qué momento estoy para ver cuando hago tratamiento o no. Los parámetros líquidos de diagnóstico son fundamentales, en donde se ve si el paciente va a la cronicidad, si es un paciente activo o inactivo, si está cerca de la cirrosis o no, si puedo hacer una punción de

biopsia o no, estoy cerca del hepatoma o no. Entonces, no es solo ver si tiene hepatitis a virus B o no, sino lo que se ve es el tiempo de evolución en el que está y ver si amerita o no la intervención terapéutica.

Lo importante de la estructura para el diagnóstico es que el virus de la hepatitis B tiene una **cobertura lipoproteica,** siendo lo que circula en sangre cuando yo me inoculé con el virus de la hepatitis B y no estoy vacunado accidentalmente, comenzando a ser portador del virus y a desarrollar esa hepatitis a virus B. Lo que hay circulando es el virus entero y lo que puedo poner de manifiesto es el antígeno en el laboratorio, llamado **antígeno de superficie para hepatitis B (HBs-Ag).** Cuando se informa HBs-Ag (+) quiere decir que tiene **hepatitis B,** siendo la cubierta lipoproteica, usada para el **diagnóstico.** Es muy precoz ya que no preciso respuesta inmune ya que es el antígeno y cubierta que está circulando por sangre, semen, contenido vaginal, sangrado de encías, etc.

Por otro lado la estructura cuenta con la información genética plasmada en el DNA. Ese DNA en el virus va a tener **cubiertas proteicas** con diferentes antígenos. Va a tener un antígeno llamado **Core** (una proteína) que cuando aumenta quiere decir que hay un aumento en la circulación de DNA de infección activa y va a producir **anticuerpos anticore** generando una respuesta inmune. Van a haber otros antígenos dentro de ese DNA relacionado con la replicación viral activa, llamado **antígeno E.** Entonces va a haber un antígeno en la superficie y otro dentro del Core en el ácido nucleico que van a marcar o la presencia del ácido nucleico de DNA o una activa replicación; uno es el core y el otro es el E.



Marcadores serológicos en el curso de la infección por HBV

1. Ag HBs

Marcador de infección-infectividad. La positividad por un período mayor a 6 meses indica **portador crónico.** Yo tengo a mi paciente que tuvo una hepatitis B y la resolvió desde el punto de vista clínico (ictericia, transaminasas elevadas, etc) pero si a los 6 meses le saco sangre y sigue teniendo el Ag-HBs, tiene lo que se llama "la cura clínica" pero no microbiológica, es decir sigue siendo portador. Siempre está el riesgo de que quede como portador asintomático y en algún momento eso puede evolucionar hacia la cronicidad, al hepatoma o a la cirrosis.

2. IgM Anti HBc

Si tengo alta sospecha clínica de una hepatitis B y el marcador de Ag da negativo, ésta sería la prueba referencial. Es el IgM contra el virus de la hepatitis B y contra el core. El core es ese antígeno que está en el DNA y cuando se exponía al sistema

inmune, venían los anticuerpos. Si yo quiero descartar con una seguridad del 100 por 100 de que mi paciente no está cursando una hepatitis por virus B, el Gold Standard es el **IgM Anti-HBc.** Marcador **diagnóstico** de infección aguda. Diferencia infección aguda de crónica por HBV. La negatividad descarta HBV como causa de infección aguda. Ocasionalmente presente en bajos niveles en los **portadores crónicos.**

3. Anti HBc total

Son los IgM + los IgG. Marca la inmunidad. Es decir cuando yo hice una hepatitis B natural (sin vacuna) voy a tener Anti-HBc ya que tuve circulando el core, a diferencia del vacunado donde no le daré el core sino el Ag-HBs. Cuando hay inmunidad por vacunación va a tener anticuerpos Anti Ag-HBs. Pero el que tuvo la hepatitis B va a tener contra el core. Confiere inmunidad permanente. Está presente en **infección presente** y **pasada.** No diferencia HBV aguda de crónica. No diagnostica infección aguda por HBV. Es útil para conocer el estado inmunitario del paciente antes de vacunar.

4. Ag HBe

Este antígeno está asociado no sólo con la presencia de ácido nucleico denotando una infección activa o que fue pasada por virus B, sino que nos está hablando de la replicación viral asociada a la parte de los ácidos nucleicos relacionado con la multiplicación del virus. Cuando yo quiero ver si hay activa replicación viral, tengo que pedir algo relacionado con el E. Esto es importante cundo quiero ver si el proceso es activo o no. Presente en gran parte del período infeccioso. Marcador de replicación viral. Evolución. Anti HBe. **Pronóstico de resolución.**

5. Anti HBs

Son los anticuerpos contra el antígeno de superficie. Esto es característico de la vacunación y de la resolución del proceso. Si nosotros nos hemos vacunado y a los 5 años queremos ver si hay que vacunarse nuevamente o si persiste la inmunidad, se saca sangre y se pesquisa Anti-HBs. Confiere inmunidad permanente. Recuperación. Anticuerpos adquiridos post-vacunación.

6. DNA-HBV (PCR)

Indicador de **infectividad.** Detección de mutantes Ag HBe-. Seguimiento de tratamiento con interferón (carga viral).

<u>Hepatitis B. Epidemiología</u>

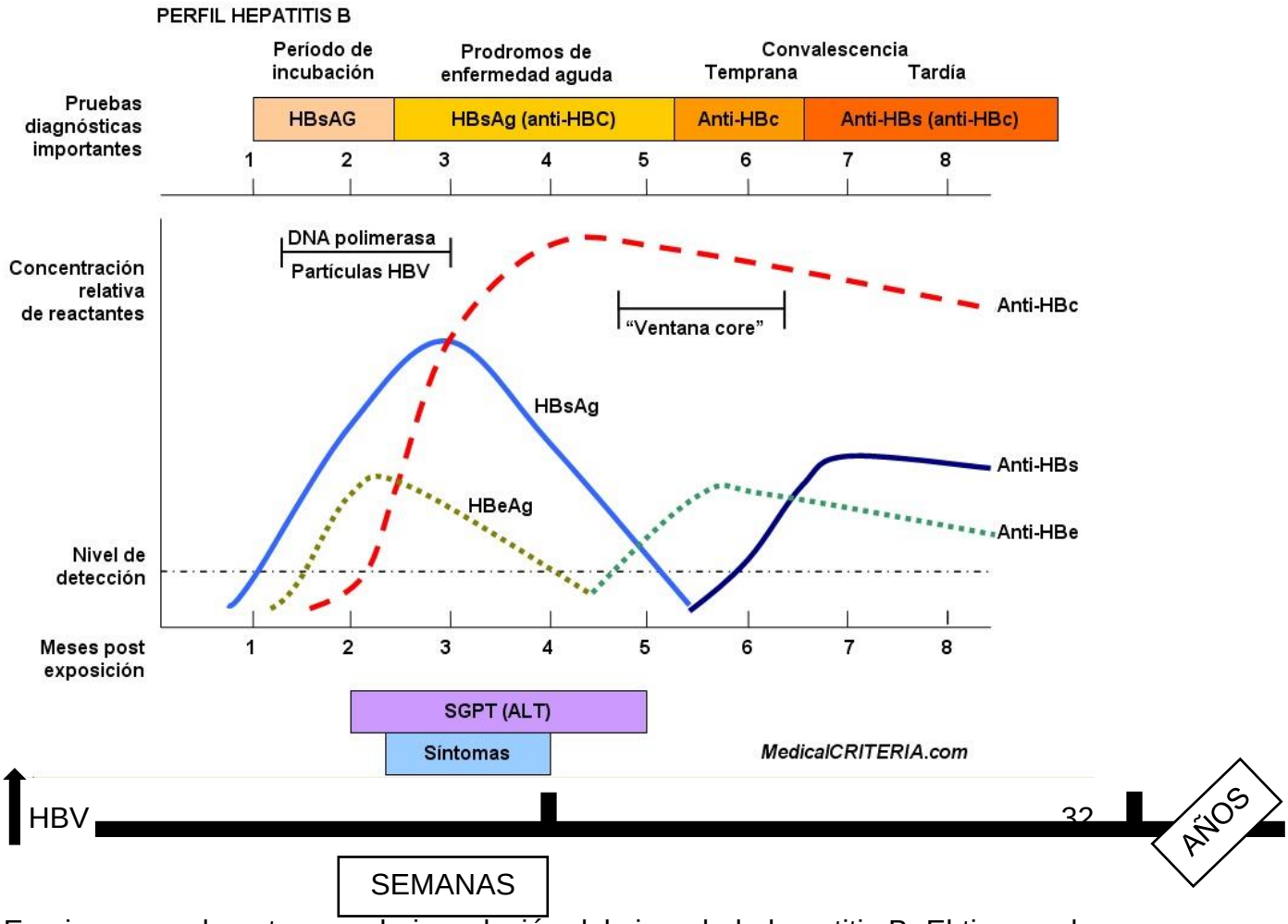
- Distribución mundial (350 millones de infectados crónicamente).
- Endemicidad variable (depende del porcentaje de portadores crónicos asintomáticos)-0.3/8%.

- Reservorio: Hombre infectado.
- Transmisión: parenteral (0.0001ml de sangre), sexual y vertical o materno-fecal. Hay un alto riesgo de transmisión del virus de la hepatitis B a nivel sanguíneo. La infectividad es altísima.
- En las formas prolongadas, la pérdida de la replicación viral (HBe-Ag) anuncia la resolución de la enfermedad.
- El riesgo de cronicidad depende de la edad de infección. A menor edad mayor riesgo de cronicidad. La morbi-mortalidad neonatal es altísima.

HB Profilaxis

- Vacunas
- Medidas de índole general
- Control de donaciones de sangre, hemoderivados y órganos.
- Uso de material desechable.
- Métodos de barrera
- Inmunización pasiva.
- A diferencia de la hepatitis A, en donde la inmunización pasiva la hacíamos con la gamma globulina standard, acá se hace con **gamma globulina hiperinmune.** Son anticuerpos específicos para el paciente que ha tenido hepatitis B y la ha resuelto.

Diagnóstico de infección Aguda por HBV



Empieza con el punto cero de inoculación del virus de la hepatitis B. El tiempo de incubación es prolongado. Cuando ya se inician los síntomas y tengo un aumento de las transaminasas hepáticas voy a tener una presencia de **Ag-HBs.** El Ag-HBe no lo voy a pedir y es el que me va a marcar la replicación viral. Pero también, al mismo tiempo que aparece el Ag-HBs aparecen los **anticuerpos Anti core.** Primero IgM y después IgG. Durante la evolución y en forma posterior de la hepatitis aguda voy a tener la aparición de los anticuerpos contra Ag activo de replicación viral (e). Y luego el **Anti-HBs** marcando el de superficie.

Puede haber algunos pacientes en donde el tiempo de determinación del antígeno de superficie no es temprano cuando inicia la patología que puede tener bajo el porcentaje con con HBs (-). La técnica referencial es la **IgM Anti-HBe.**

HBs Ag → infección por HBV

HBe Ag → replicación viral

IgM anti-HBc → hepatitis B aguda

IgG anti HBc → inmunidad para HBV

Anti- HBe → pronóstico de resolución

Anti-HBs → si está vacunado o no.

Diagnóstico de la infección aguda por HBV → IgM Anti HBc ¿por qué el IgM anti HBc y no el HBs Ag ?

Infección aguda B con HBs Ag (-)

Infección crónica B HBs Ag (+). Es el portador asintomático. En cambio el IgM va a dar negativo.

Infección Crónica

HBs Ag positivo por más de 6 meses

HBe Ag (+)

Virus de la Hepatitis C

Generalidades

- Virus de RNA de polaridad (+)
- No cultivable
- La infección suele ser asintomática o leve
- Hasta el 85 % de los casos cronifican
- Diferentes genotipos con distinto comportamiento.
- No hay vacunas para el HCV, siendo un riesgo para los grupos de riesgo, es decir los más expuestos a infectados, como médicos. Otro problema de la hepatitis C es que en general se presenta en forma **crónica.** O sea cuando nos inoculamos es asintomático, a diferencia de lo que pasa con la hepatitis B.
- Es importante no solo trabajar con normas sino en forma periódica (los que trabajan con pacientes) checkearse el estado inmunológico en relación a la hepatitis C.
- En general la infección aguda es asintomática y pasa desapercibida. Nosotros somos grupo de riesgo (contacto con fluidos de pacientes). En general cuando se pone de manifiesto es cuando ya la función hepática está muy afectada y la evolución de la patología está muy definida.
- Hoy día hay tratamiento por hepatitis C.

Modo de transmisión de HCV

- Fundamentalmente va a ser a través de la sangre.
- 60% usuarios de drogas inyectables
- 15% sexual

Genotipos de HCV en Argentina

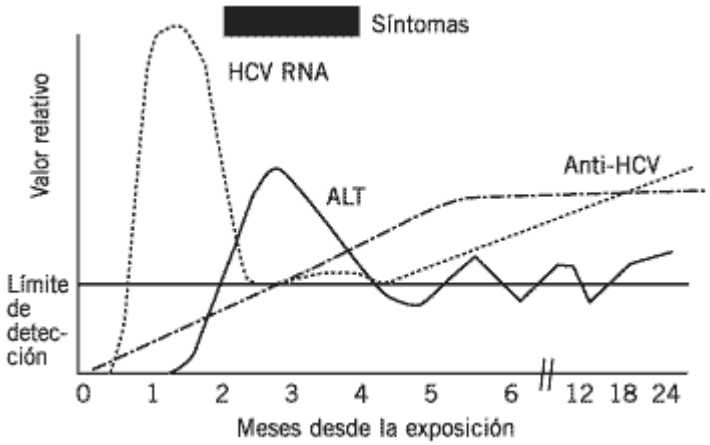
- Buenos Aires:
  - 2000… Genotipo 1 (61.4%), 2 (21.9%) y 3 (7.3%)
  - 2001… Genotipo 1 (70.77%), 3, 2 y 4.
- Córdoba:
  - Marcadores serológicos y moleculares en HCV
    1. IgM Anti HCM → continúa su detección en la **fase crónica.**
    2. IgG Anti HCV → detección 2 meses después de la infección en individuos inmuno-competentes.

La determinación de los genotipos es muy importante no solo para ver la virulencia sino también por el hecho de que existen genotipos más resistentes a la quimioterapia que otros. A nuestro país llego hace muy poco la posibilidad de este nuevo tratamiento.

RNA-HCV

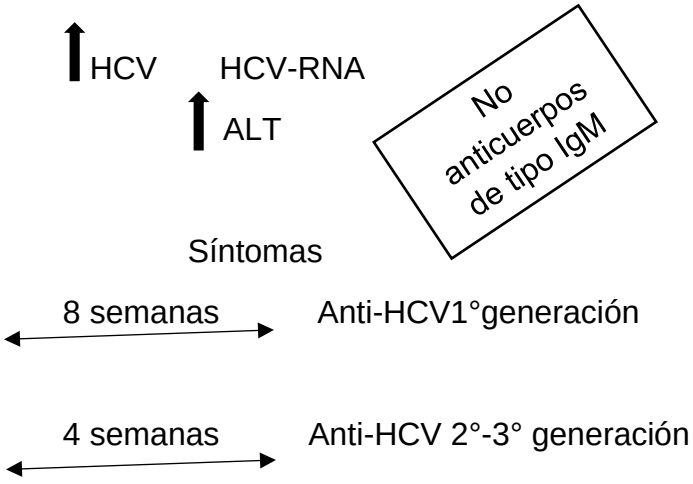
- lo primero que tenemos que saber de hepatitis C es que nos percatamos de la hepatitis C en la cronicidad. A diferencia de lo visto en todas las hepatitis, la IgM no tiene valor ya que en el 85% de los pacientes la detección viene en el momento de la cronicidad. Lo que tiene valor son los anticuerpos tipo **IgG.** El otro problema recae en la sensibilidad con que estos anticuerpos detectan esta patología, por lo tanto el diagnóstico de la hepatitis C es mucho más caro que el de las otras hepatitis virales porque el único marcador que me va a detectar en forma específica la presencia del virus va a ser la **biología molecular.** Es decir, directamente el marcador de viremia. Va a ser la amplificación génica de RNA viral. Porque lo que yo quiero es que apenas el paciente cumpliese con esa sintomatología el poder detectar el virus para poder iniciar el tratamiento.
- Marcador de viremia (activa replicación).
- Mejor marcador en la **fase aguda precoz.**
- Detectable 2 semanas después de la infección en muestras individuales.
- El Gold Standard de diagnóstico de infección activa por virus de la hepatitis C es la **amplificación génica** del virus RNA de hepatitis C.

Diagnóstico de la infección aguda por HCV



Diagnóstico de la infección aguda por HCV → HCV RNA PCR

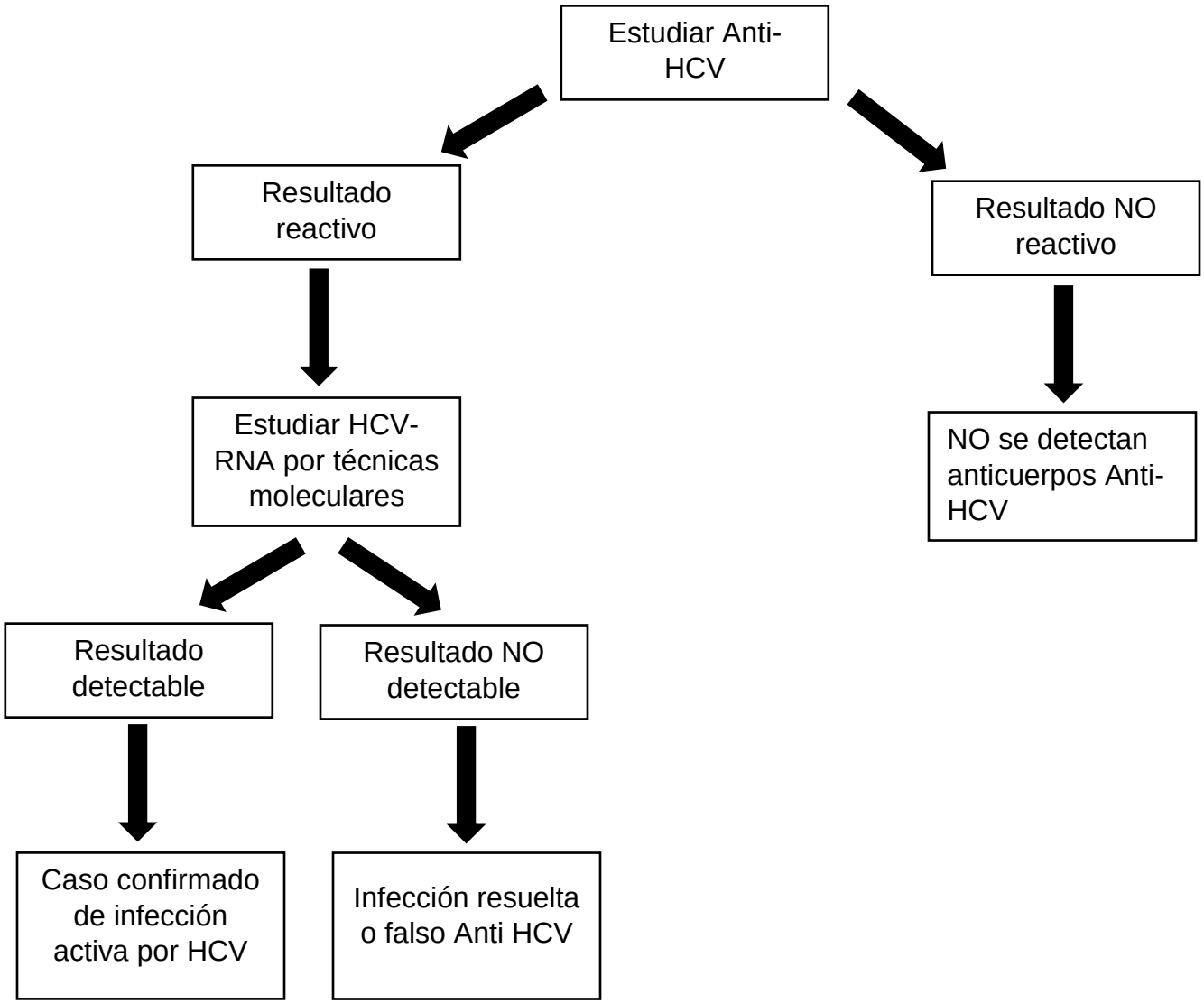
¿Por qué el HCV RNA y no el anti-HCV?



Tenemos el virus. Tenemos el aumento de las transaminasas. Tenemos los síntomas. Hay una distancia importante entre la inoculación y la presentación de los síntomas. Lo primero que aparece y yo detecto es el virus y lo voy a hacer por **amplificación génica.** Recién a las 8 semanas de detectar el virus y cuando utilizo técnicas de inmunoenzimas-ensayo o de primera generación (más antiguas). Cuando uso técnicas de 2da generación (más caras y sofisticadas) recién a las 4 semanas de la aparición del virus. O sea, la aparición del virus sigue siendo lo más precoz. Entonces, la técnica referencial sin complicación es la **molecular.**

Si da negativo y tengo alta sospecha clínica en técnicas de tamizaje, tendré que corroborarlo con técnicas diferenciales. Si me da positivo también tengo que corroborarlo.

Algoritmo Consenso Hepatitis C 2015



Primero se hacen los anticuerpos con distintas generaciones. Luego estudio el HCV por técnicas moleculares y me da reactivo y así lo certifico. Y si no me da reactivo no se pone negativo sino que no se detectan anticuerpos (no que no hay HCV). Entonces será el médico el que tomará una decisión si sigue teniendo alta sospecha clínica, haciendo una técnica molecular o se quedará con el resultado

de que no se detectan anticuerpos. Nunca se descarta una hepatitis C con anticuerpos negativos.

Resumen Práctico

Diagnóstico serológico de los marcadores virales de la hepatitis A

Anti-HAV IgM	Anti HAV IgG o total	Diagnóstico
-	-	Ausencia del virus de la hepatitis A o NO vacunado. Habrá que vacunarlo.
+	-	Hepatitis A aguda
+	+	Hepatitis A aguda reciente. Hepatitis en resolución, de más semanas por infección y menor a 6 meses.
-	+	Hepatitis A pasada o vacunado

Alternativas probables en una Hepatitis B aguda

HBs Ag	Anti HBc IgM	Anti HBs	Interpretación
+	-	-	Incubación/viremia. Portador asintomático.
+	+	-	Fase aguda
-	+	-	Fase aguda (ventana inmun.)
-	+	+	Fase aguda (en resolución)
-	-	+	Vacunado-resolución (seroconversión).

Alternativas probables en una Hepatitis B crónica

HBs Ag Mayor a 6 meses	Anti-HBc IgM IgG	Anti HBs	HBe Ag	Anti HBe	Diagnóstico
+	+/- +	-	+	-	Hepatitis B crónica Activa
+	- +	-	-	+/-	Hepatitis B crónica Inactivada

Alternativas de la Inmunidad A. La Hepatitis B

HBs Ag	Anti HBc IgG	Anti HBs	HBe Ag	Anti HBe	Inmunidad
-	+	+	-	+/-	Post. Hepatitis B
-	-	+	-	-	Post. Vacuna hepatitis B

¿En un cuadro clínico sospechoso de hepatitis viral aguda, cuáles son los marcadores virales que se deben solicitar?

1. Anti – HAV IgM
2. Anti – HBc IgM
3. HBs Ag
4. Si tiene Hepatitis A: Anti - HAV IgM (+)
5. Si tiene Hepatitis B: Anti - HBc IgM (+) y HBs (+) o (-)
6. Si no tiene HA ni HB: investigar hepatitis C solicitando el PCR – HCV.

¿En un cuadro clínico sosechoso de hepatitis viral crónica, cuáles son los marcadores virales?

1. HBs Ag
2. Anti – HBc IgG
3. Si tiene HB crónica: HBs Ag (+) y Anti – HBc IgG (+)
4. Si no es portador de HB: investigar HC con el Anti – HCV.

¿Cuáles son las circunstancias en que se encuentran el HBs Ag (+) y el Anti - HBs (+)?

NUNCA !!!

¿Si un paciente con HA aguda tiene HBs Ag (+), Anti – HBc IgM (+) y Anti - HCV (+), cuál es su interpretación?

Es una HB aguda en un portador de hepatitis C.

INFECCIONES DEL TRACTO GENITAL

Generalidades

Las infecciones del tracto genital pueden ser por:

- Transmisión sexual
- No transmisión sexual

Concepto de enfermedad venérea

Se habla de infecciones de transmisión sexual y no de enfermedades. El término “enfermedades de transmisión sexual” es un término viejo. Anteriormente, desde que comenzaron a conocerse este tipo de infecciones transmitidas sexualmente, se las llamaba “venéreas”, y el hecho de que cambiara el término de venéreas a enfermedades de transmisión sexual fue un avance en la lucha de los derechos de las mujeres. Se consideraba venérea porque la mujer transmitía y no tenía sintomatología clínica, directamente hace la infección del tracto genital inferior, en cambio el hombre entre los 10 y 13 días de contacto con una mujer con estos patógenos, desarrollará una supuración ureteral. Entonces, en la antigüedad se las llamaba enfermedades venéreas por pensarse de que la mujer lo transmitía pero no lo sufría; pero lo que no se sabía es que si bien la mujer no tenía sintomatología clínica directamente lo que hacía era una enfermedad inflamatoria pélvica mucho más grave que la patología que hacía el varón.

Luego de haberse conocido estos mecanismos a comienzos del siglo XX, se empezó a cambiar el nombre de enfermedad venérea por enfermedad de transmisión sexual.

¿Qué es lo que se vio en cuanto a la transmisibilidad de estas enfermedades? Que yo puedo no tener la enfermedad, no estar enfermo de SIDA pero sí llevar el virus

del HIV en el contenido vaginal o en la sangre, entonces igualmente aunque no esté enfermo lo va a transmitir por tener el virus en el contenido vaginal, sangre, semen, etc. Por lo tanto, los enfermos son la "punta del ice-berg" con lo que está pasando; el HIV va a tener un universo mayor que comprenderán a los infectados más los enfermos. Y por eso es que se cambió el nombre de enfermedades de transmisión sexual por infecciones de transmisión sexual. Recordar que la enfermedad no es otra cosa que la manifestación clínica de una infección y que en general cuando tengo la manifestación clínica de una ITS ya el nivel de diseminación va a ser mínimo porque ese paciente está aislado y enfermo, con ganglios, disminución de peso, con fiebre. La diseminación va a suceder cuando está infectado y no presenta la sintomatología clínica.

Microbiota vaginal endógena

Todas las cavidades que tenemos están colonizadas. La mayor parte de las enfermedades infecciosas van a estar producidas por patógenos oportunistas, es decir por microorganismos que son habituales en determinadas cavidades pero son patógenas cuando atraviesan órganos enteros.

Si queremos conocer la patología que tiene la mujer deberemos conocer su microbiota habitual.

- dinámica y compleja, variaciones día a día. La variación de la microbiota es diaria, relacionada con los hábitos higiénicos, hábitos sexuales, con la alimentación, con el estrés, es decir hay un montón de factores que van condicionando la microbiota.
- Mujeres en edad fértil > 10^4 g lactobacilos. S. epidermis, difteroides, cocos gram (+) anaerobios y bacteroides spp. La microbiota habitual que tendrá que tener una mujer en edad fértil serán los lactobacilos, y es importante que tenga una predominancia de ellos en su vagina porque son los que la van a proteger de las ITS. La principal protección femenina de ITS son los **lactobacilos.** Esas mujeres que no tienen lactobacilos van a ser más proclives a tener ITS.
- A parte de tener estos lactobacilos que son la mayoría en la microbiota de la mujer en edad fértil va a tener otros microorganismos minoritarios, como S. viridans, S. agalactiae, G. vaginalis, E. coli y otras enterobacterias, micoplasma hominis, U. urea lyticum, bacilos gram (-) y (+) anaerobios. Esto hay que conocerlo ya que la disminución de los lactobacilos en la mujer por distintos factores genera que estos microorganismos que son minoritarios comiencen a aumentar y comience la alteración del ecosistema de la mujer.
- Comensales habituales (ej. SCN).
- Copatógenos (bacterioides spp).
- Oportunistas

- Variaciones individuales y acorde a edad, cambios hormonales, embarazo, hospitalizaciones. Hay numerosos factores que pueden contribuir a la alteración de la microbiota. Por ejemplo, las mujeres con duchas vaginales frecuentes suelen alterar el ecosistema vaginal, resultando en problemas en la disminución de los lactobacilos
- Estos lactobacilos van a estar en las mujeres en edad fértil, pero también van a estar en las niñas recién nacidas, mujeres en edad reproductiva y post menopáusicas con tratamiento con estrógenos.
- Post-menopáusicas. Y la mujer post-menopáusica que no tiene tratamiento con estrógenos la microbiota lactobacilar es escasa o ausente. Esto es importante saberlo porque la mujer post-menopáusica va a tener alteraciones vaginales muy importantes relacionadas con esa ausencia de los lactobacilos. La presencia de lactobacilos es muy importante para conocer la salud vaginal en la mujer.

<u>Microbiota habitual uretral (ambos sexos)</u>

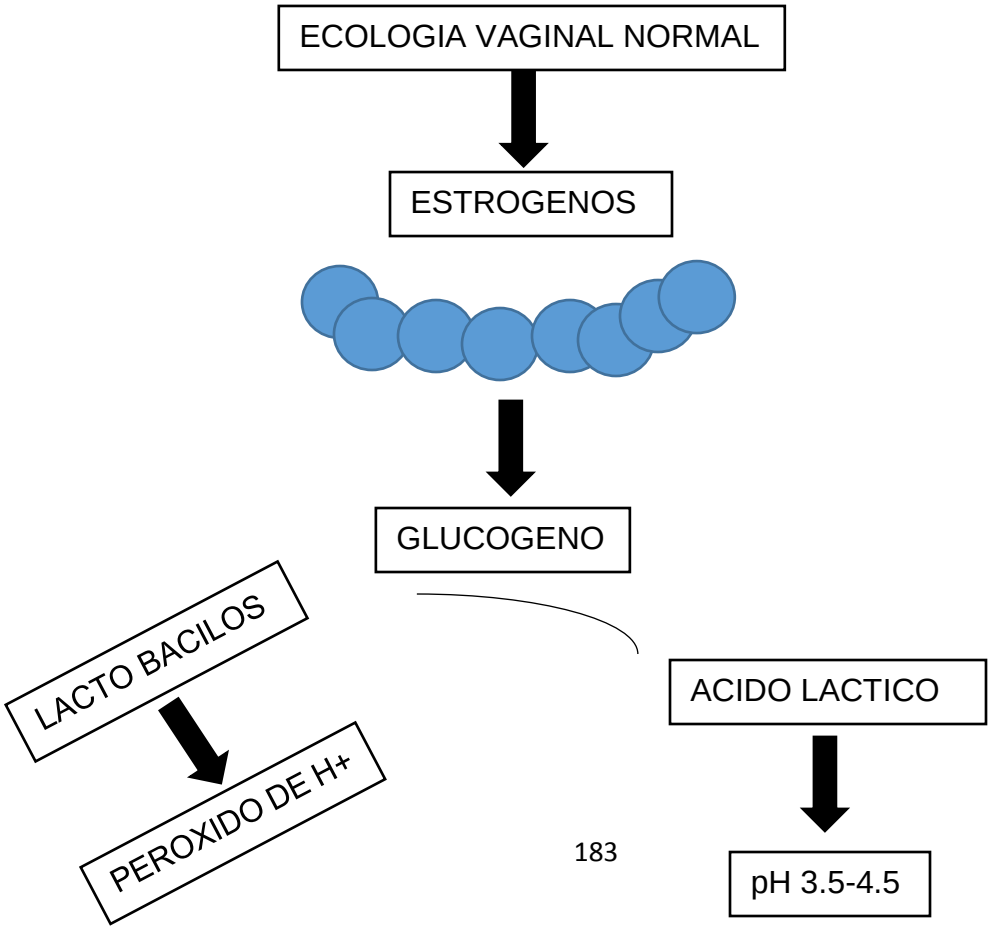
- SCN
- Enterococos
- neisseria saprophyticus
- difteroides
- micobacterias atípicas
- micoplasmas
- G. vaginalis
- Acinetobacter spp.
- Ocasionalmente S. aureus

La uretra también tiene **microbiota.** Tanto la uretra de la mujer como la del varón. Esto es muy importante tenerlo en cuenta porque cuando tenemos una supuración uretral en el varón o en la mujer tenemos que saber que es una cavidad no estéril con la presencia de distintos microorganismos que en algunas situaciones podrán actuar como patógenos oportunistas. Por ejemplo; en un varón sondado hay veces que se producen supuraciones uretrales peri-sonda, y justamente el patógeno que lo producirá será uno que en pequeñas cantidades es habitual en la uretra masculina (s. aureus) pero cuando se le coloca una sonda en forma crónica puede aumentar su concentración y producir supuración uretral. El hecho del conocimiento de la microbiota me explica después sobre diferentes agentes etiológicos en diferentes patologías.

Microbiota habitual de genitales externos

- SCN
- S. viridans
- Bacteroides spp.
- Micobacterias no tuberculosas
- Enterococos
- Difteroides
- prevotella spp
- enterobacterias
- levaduras
- cocos gram (+) anaerobios

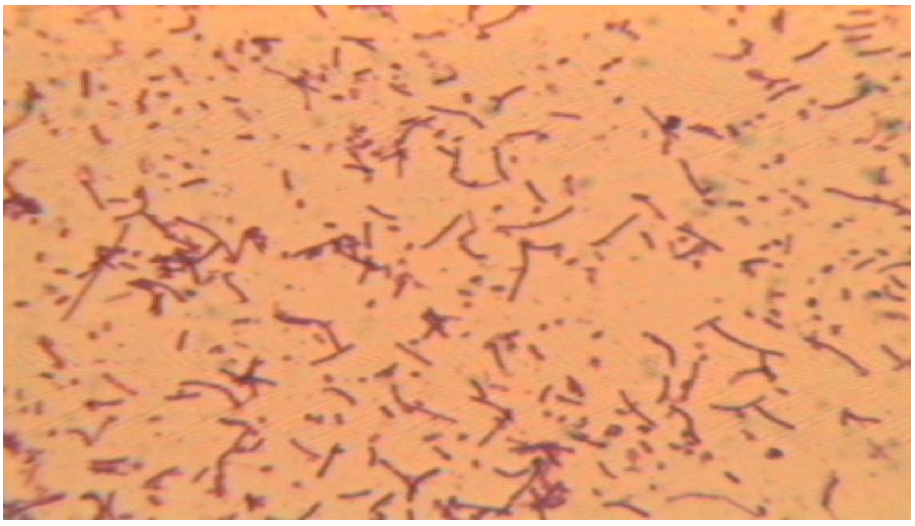
También tenemos que saber que los genitales externos están colonizados. Muchas de las bacterias que se encuentran colonizando los tractos genitales externos, serán también agentes de ITU. Son regiones muy colonizadas con bacterias que son habituales en estas regiones pero cuando estas bacterias aumentan el número por diferentes situaciones o atraviesan tejidos estériles pueden dar diferentes patologías. Estos colonizantes no son agentes de ITS, sino que son esos otros agentes de infecciones endógenas que en determinadas situaciones podrán producir patología en dicha región.



Una ecología vaginal normal o habitual en edad fértil va a estar constituida en su mayoría por **lactobacilos.** Estos lactobacilos tendrán una actividad sinérgica en la mujer con los **estrógenos.** Por eso lo dicho anteriormente que los lactobacilos son predominantes en **edad fértil** donde se cumple el ciclo estrogénico o en la mujer post-menopáusica con terapia sustitutiva porque los estrógenos son los que le van a dar la fuente de **carbono** e **hidrógeno** al lactobacilo para que se desarrolle. Es muy importante el **glucógeno** para el desarrollo del lactobacilo, que a su vez va a ser sinérgico con la ecología vaginal porque en su desarrollo van a producir **peróxido de hidrogeno** (productor de una acidificación del ambiente vaginal) y a parte **ácido láctico.** Esto hace que el ecosistema vaginal tenga en condiciones habituales un pH entre 3.5-4.5 y ello es lo que protege al ecosistema vaginal de las ITS, donde es condición necesaria un aumento del pH para que pueda suceder la multiplicación de trichomonas vaginalis, klebsiella gonorrhoeae, chlamydia trachomatis y otros patógenos de transmisión sexual.

La base de la protección de la microbiota lactobacilar es la protección del pH bajo en el ecosistema vaginal. Por eso, una de las determinaciones que se pueden hacer rápidamente cuando el obstetra o el ginecólogo están revisando a la mujer es la determinación del pH vaginal ayudando al conocimiento de la salud vaginal porque si oscila entre estos valores puedo decir que la microbiota lactobacilar puede ser la predominante en este ecosistema.

Foto de Lactobacilos



Los lactobacilos son **bacilos** gram (+) que son bien característicos, grandes, pleomórficos, gordos con puntas redondas. En ese ecosistema vaginal normal se

ve qué es lo predominante. Lo único que logra ver el ojo por microscopía electrónica es esta microbiota lactobacilar.

Generalidades

- ITU (vulva, vagina y cuello de útero)
  - ➔ Microorganismos que no forman parte de la microbiota normal y se adquieren por contacto sexual.
- ITS

Hay infecciones endógenas y por contacto sexual. También van a haber infecciones del tracto genital inferior e infecciones del tracto genital superior (aquellas que van a tener mayor morbilidad).

Clasificación de infecciones genitales

úlceras	t. pallidum, h. ducreyi, herpes, linfogranuloma venéreo, donovanosis, micobacterias, histoplasmosis, procesos malignos, traumatismo.
Pápulas	Molusco contagioso, verrugas venéreas, sífilis, escabiosis, candidiasis.
Vesículas y ampollas	Herpes genital, escabiosis.
Eritema difuso	Candidiasis, dermatitis por contacto, traumatismo, erupción fija por fármacos.
Costras	Herpes genital y escabiosis.
Secreciones genitales	N. gonorrhoeae, C. trachomatis, U. urealyticum, M. hominis, GAM, T. vaginalis, candida spp., S. aureus, listeria, S. agalactiae.

Respecto a las úlceras los predominantes en nuestra región son el **t. pallidum** (sífilis), el **herpes,** el **linfogranuloma venéreo.** Hay otras como la **histoplasmosis** que no son ITS pero que producen úlceras; el histoplasma capsullatum es un hongo endémico en la provincia de Buenos Aires y entre las úlceras que da está la de la zona genital.

Respecto a las pápulas, los más prevalentes en nuestra región son el **molusco contagioso,** un virus que se disemina sin contacto sexual sino que simplemente es por contacto con piel y en piel puede suceder esa transmisión. Eso hace que tenga una transmisión y una diseminación importante en nuestra comunidad.

Respecto a las vesículas y ampollas, está el **herpes genital** y la **escabiosis.**

En cuanto a los eritemas difusos, lo predominantes en nuestra región son la **cándida** produciendo la candidiasis.

La presentación en costras tiene como predominante en nuestra región al **Herpes genital** y **escabiosis.**

La gran presentación de las infecciones del tracto genital está dada por las secreciones genitales purulentas, acuosas, mucosas, hemorrágicas. Lo más frecuente es la **N. gonorrhoeae, C. trachomatis** (más frecuente en jóvenes). También es prevalente **T. vaginalis, candida spp.,** y otras bacterias con mucho menor predominio.

VAGINOSIS BACTERIANA

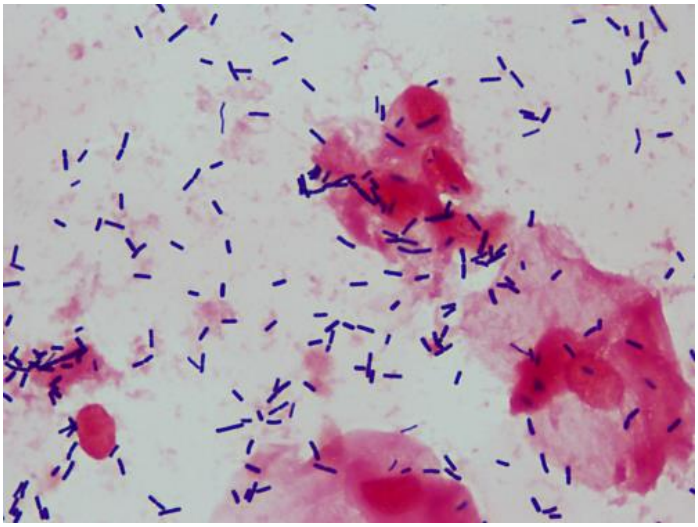
Generalidades

- Infección endógena del tracto genital inferior de la mujer y no es una infección de transmisión sexual. Lo tiene la mujer pero no lo transmite al hombre. ¿por qué le damos tanta importancia? Es de suma relevancia en la **mujer embarazada** porque se ha visto la asociación entre aborto, parto prematuro, muerte en el 1er año de vida del lactante, recién nacidos de bajo peso, mortinatos. Hay evidencia científica de problemas obstétricos y en problemas en el recién nacido con madres que tienen vaginosis bacteriana. La Salud Pública tiene que estar para aquellos huéspedes susceptibles, por lo tanto el estudio de la vaginosis bacteriana es un estudio importantísimo.
- Endógeno quiere decir que si la mujer no está embarazada y tiene una vaginosis bacteriana, como es un tema endógeno de la mujer hasta que otras cuestiones internas de la mujer no cambien (hormonal, alimentación, hábito sexual, etc.) la microbiota de la vaginosis va a regresar. O sea, va a quedar descolonizada la vaginosis durante un tiempo que luego va a volver. Entonces el tratamiento en la mujer no embarazada no tiene demasiado sentido ya que si no se cambian condiciones básicas de la mujer esa vaginosis no se va a resolver. Por eso se trata de descolonizar en el momento del **riesgo mayor** de la mujer que va a ser en el embarazo. En cuanto al embarazo va a afectar al feto en cuanto a su viabilidad y en cuanto a la posibilidad en su desarrollo posterior. Por eso que el tratamiento se hace sobre todo durante el embarazo.
- El mecanismo profundo de la infección endógena recae en la existencia de un desequilibrio de la microbiota con sobre crecimiento de varias especies. Ese lactobacilo fundamental para la salud vaginal, hacedor de un pH vaginal ácido y protector del ecosistema por determinados factores comienza a

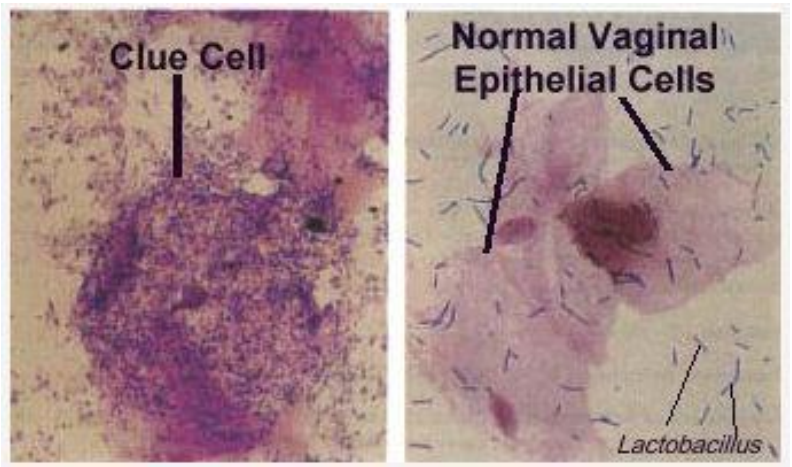
descender y hay una alteración de la microbiota. Desciende su cantidad hasta desaparecer, impactando en el pH vaginal. Entonces todas esas bacterias que estaban en cantidades mínimas comienzan a aumentar.

- No hay una inflamación sino una **secreción vaginal,** sin respuesta inflamatoria, con elevación del pH vaginal. Es una alteración del ecosistema vaginal. Si el pH vaginal se altera al no haber lactobacilos, el riesgo de ITS aumenta en forma exponencial.

Muestras Vaginales. Coloración gram habitual en mujeres asintomáticas (foto)



Coloración de gram. Células clave ("clue cells") foto



El diagnóstico de vaginosis bacteriana por el BACOVA es muy fácil de hacer. No hay que cultivar. Microscópicamente se ve. Las células están deshilachadas y están totalmente recubiertas por esas bacterias pequeñas pleomórficas totalmente diferentes al otro tejido. Una es tejido limpio con células intactas y el otro es un tejido

sucio con células totalmente cubiertas por esta microbiota que ha desarrollado. Esas células se llaman **clue cells.** Y esto es diagnóstico de vaginosis bacteriana. Es importante esto desde el punto de vista obstétrico ya que conlleva un riesgo al avance del embarazo en una mujer con vaginosis bacteriana. La microscopía es muy clara y es barata.

Consecuencias de la Vaginosis Bacteriana

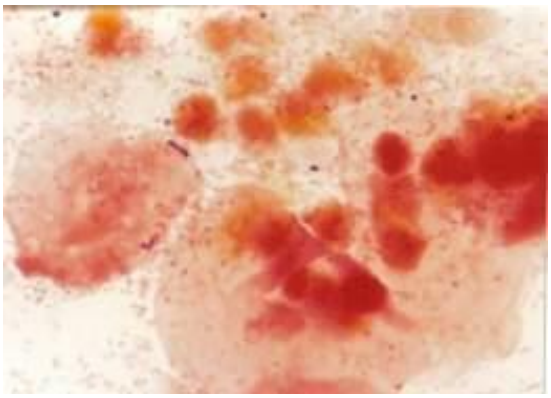
- Ginecología
    - ➔ Síndrome disúrico
    - ➔ Endometritis por inserción del DIV
    - ➔ EPI
    - ➔ Facilitación del ingreso del VIH

Si bien se ha dicho que tiene problemas de hábitos y de problemas hormonales, higiénicos, actitudes sexuales que hacen que esa vaginosis persista y que muchas veces es asintomática y puede regresar cuando hago tratamiento, hay veces en las mujeres que también puede traer aumento del contenido vaginal y síntomas ginecológicos y el síndrome disúrico es uno de los síntomas que da y puede confundirse en la mujer con infecciones del tracto urinario. No es tan simple en la mujer el diagnóstico diferencial entre enfermedad inflamatoria pélvica-infección del tracto urinario y vaginosis bacteriana. Ahí habrá que hacer una semiología profunda un diagnóstico complementario con estudios de laboratorio de microbiología. También, si la mujer tiene vaginosis bacteriana, colocar un DIU es un factor de riesgo porque esa mujer no tiene un estado de salud vaginal con esos lactobacilos protectores; va a tener otra microbiota que, al colocar el DIU puedo desplazar hacia el endocérvix y provocar una enfermedad inflamatoria pelviana. Tengo que tener cuidado al colocar un DIU que la mujer no sea portadora de una vaginosis bacteriana, pudiendo llegar a provocar una enfermedad inflamatoria pélvica. Recordar que esa mujer va a ser más susceptible a otras ITS como infección por HIV ya que va a estar privada de ese pH ácido de 3.5-4.5 protector de la infección por el retrovirus.

- Obstetricia
    - ➔ Nacimiento de pretérmino
    - ➔ Rotura Prematura de Membranas (RPM)
    - ➔ Amnionitis y corioamnionitis
    - ➔ Endometritis postparto y postcesárea

Donde cobra más relevancia va a ser en el tema obstétrico. La morbilidad que tiene en le mujer embarazada, la entidad de la vaginosis bacteriana es interesante.

Foto de Vaginosis Bacteriana



Cualquiera que sea la coloración que yo haga voy a ver una diferencia muy importante entre este extendido y lo que es el contenido vaginal patológico. Y es un tema sinérgico ya que pueden informar acerca de muchas bacterias. Lo que nosotros sabemos es que no son lactobacilos es sinérgico con aerobios o anaerobios que han sobrecrecido porque los metabolitos han disminuido.

Recomendación del Ministerio de Salud en cuanto a cómo tiene que ser la práctica realizada en la mujer embarazada

Se recomienda usar el BACOVA, un estudio del **ba**lance del **co**ntenido **va**ginal para la pesquisa de la vaginosis bacteriana enmarcado en lo que el ministerio de salud dice que es la salud reproductiva.

Datos de interés

- 15-20% de VB en mujeres adolescentes y adultos no embarazadas.
- 15-17% de VB en mujeres embarazadas.

Patogenia

La Vaginosis Bacteriana es un síndrome con alta prevalencia (15%) en mujeres en edad fértil y embarazadas. Información destinada para su aplicación en la atención primaria de la totalidad de mujeres en:

- Edad fértil
- sintomáticas
- No sintomáticas

Solicitud

- Apellido y nombre
- Historia clínica
- edad
- servicio
- Hora de toma de muestra
- Hora de proceso
- No embarazada: sintomática/control.
- Embarazada

Toma de muestra

- Requiere el uso de un espéculo descartable. No se puede tomar la muestra sin la visualización de la zona en donde se va a tomar.
- Se utilizan hisopos de algodón esterilizados.
- La paciente debe concurrir sin haber mantenido relaciones sexuales las 48 horas antes de la fijada para la toma de muestra. Es muy importante para la toma de la muestra de la vaginosis bacteriana como para cualquier toma de diagnóstico de una ITS que la mujer no tenga relaciones 48 hs antes de la toma de la muestra porque el esperma tiene substancias bacteriostáticas alterando el ecosistema vaginal y el pH.
- No utilizar duchas vaginales en el período ovulatorio. 5 días previos a la toma de la muestra no haya realizado la mujer ningún tratamiento local vaginal, ni cremas, ni duchas ya que todo eso altera el ecosistema vaginal e interfiere en el diagnóstico.
- En embarazadas realizar este estudio durante el 2° trimestre.
- Establecer la hora de día de toma de muestra. Es importante la hora del día porque la microbiota vaginal cambia y tiene oscilaciones durante todo el día.
- Hisopo estéril.

Cómo se hace la toma

- Paciente en posición ginecológica
- Introducir el espéculo, localizar…
- Hay que tomar el contenido vaginal (por eso usar espéculo).
- No hay que tocar las paredes vaginales sobre la región externa vaginal. Hay una técnica determinada.

BACOVA

Determinaciones-Score de Nugent

Cómo vemos y cómo hacemos la clasificación de la microbiota con la observación microscópica. El BACOVA es una práctica obligatoria que recomienda el ministerio de salud en la mujer embarazada haciéndose con una observación microscópica y con un **score.** El **Score** de **Nugent,** que determina la salud vaginal va de 0 a 10.

- Microbiota normal: 0-3 ausencia de Vaginosis Bacteriana (lactobacilos). No hay riesgo obstétrico que pueda producirse un daño en el feto o una interrupción en el embarazo por la entidad de la VB. O sea el ecosistema vaginal está sano. Tendrá entonces como microbiota predominante **lactobacilos.**
- Estadio intermedio: 4-6. Significa que no tiene vaginosis bacteriana pero que los lactobacilos están disminuyendo. Entonces yo no puedo decir si lo que ha pasado es que está regresando de una vaginosis bacteriana hacia una microbiota normal o si está evolucionando a una VB. Para eso necesito otra muestra. En una mujer embarazada es muy importante. Se espera 15 días como mínimo para la toma de otra muestra.
- Vaginosis bacteriana: 7-10. Tengo aquí ya una paciente con amenaza de **aborto, sufrimiento fetal.**

Modelo BACOVA

A partir del examen BACOVA se pueden indicar estudios puntuales:

- ➔ Cultivos microbianos
- ➔ Amplificación génica
- ➔ Detección y cuantificación de anticuerpos
- ➔ Detección y cuantificación de enzimas y de interleukinas
- ➔ Confirmación de células vinculadas a infecciones virales y procesos malignos…

Esto es Atención Primaria de la Salud porque no es cultivo, ni biología molecular. ¿Cuál es el valor agregado del BACOVA? Se pide así. El ministerio y las obras sociales lo reconocen como BACOVA. En la orden de prestación se estipula “estudio de BACOVA”. Si el BACOVA no es definitorio, por ejemplo; yo hago un BACOVA en una mujer embarazada y veo que tiene un 0 en el score (no tiene VB) pero la mujer sí tiene riesgo de aborto, tiene inflamación vaginal, diferentes cuestiones que puedan llevar a algún riesgo obstétrico, etc… entonces ahí es donde yo hago otra práctica que es el **cultivo microbiano** o la **biología molecular** o la **PCR,** o la **detección de Ag.** O sea, voy subiendo el nivel de complejidad: son 2 niveles distintos, uno es el de la APS (bacova) que hay que hacerla en todos porque tiene

que ver con la salud obstétrica. Si ese BACOVA no resuelve la problemática voy a niveles superiores.

VAGINITIS POR TRICHOMONAS VAGINALIS

Generalidades

- Mujer
    - ➔ Infecciones a nivel vaginal
    - ➔ Poco frecuente su recuperación de endocérvix
    - ➔ Producen inflamación vaginal

El **Trichomonas Vaginalis** es un parásito protozoo agente de ITS. La infección es sobre todo a nivel vaginal, y esto es relevante tener en cuenta por la toma de la muestra porque vamos a ver otros patógenos que son endocervicales (por ej; gonococo). Si yo en la mujer fértil lo que tomo es de la vagina nunca voy a recuperar gonococo. Trichomonas es fundamentalmente vaginal, por lo tanto la toma de muestra que tengo que hacer cuando coloco el espéculo para buscar trichomonas es del fondo posterior del saco vaginal. Si hago una toma endocervical es muy probable que no la encuentre. Es muy importante la toma de muestra para el diagnóstico del lugar correcto.

- Hombre
    - ➔ Uretritis (3-15% de las uretritis no gonocócicas).

Llega hasta el 15 % de las uretritis no gonocócicas y aparte suele acompañar a la uretritis gonocócica o a la uretritis por clamidia. Muchas veces hasta que no resuelvo el tema de la tricomoniasis no termina de resolverse el tema de la uretritis. Suelen quedar uretritis residuales, que son uretritis gonocócicas por trichomonas.

- Síntomas en la mujer
    - ➔ Dolor vulvo vaginal
    - ➔ Abundante leucorrea vaginal amarillenta, de olor desagradable (porque cuando aparecen las trichomonas aumenta el pH vaginal desapareciendo los lactobacilos viniendo otras bacterias anaerobias productoras del olor) y espumoso.
    - ➔ Disuria. Es muy importante por eso el diagnóstico diferencial entre ITU y vaginitis porque los síntomas suelen confundirse.

El síntoma en la tricomoniasis en la mujer es muy florido.

- Síntomas en el Hombre
    - ➔ Secreción puede ser muy escasa.

Al revés de la mujer, la sintomatología es mucho menos florida y suele dar una secreción tipo clara de huevo, semilíquida y escasa.

Muestras

- Mujer
  - ➔ Contenido vaginal.

Es fundamental para el diagnóstico. El hábitat de la trichomonas es la vaginal.

- Hombre
  - ➔ Primer chorro miccional. Hay que centrifugar y dejar en recipiente sedimento en 0.5 ml de solución.
  - ➔ Secreción uretral

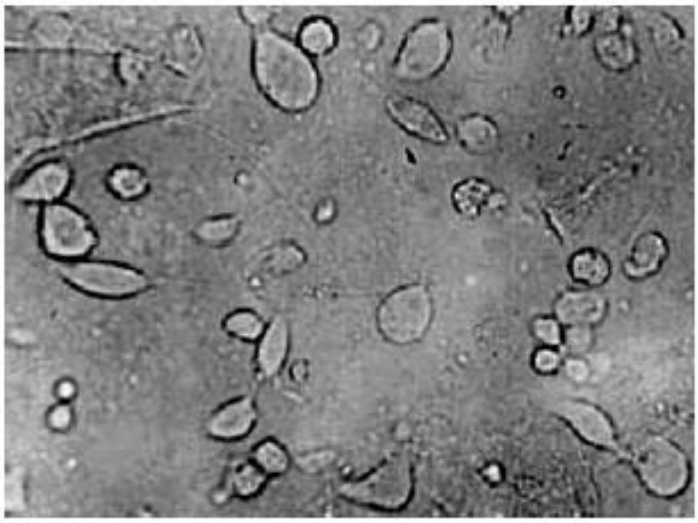
En el hombre se ubica en la uretra y se podrán optar por 2 formas de hacer diagnóstico: o un hisopado uretral (no recomendado) u orina uretral (primer chorro miccional).

Formas de diagnóstico

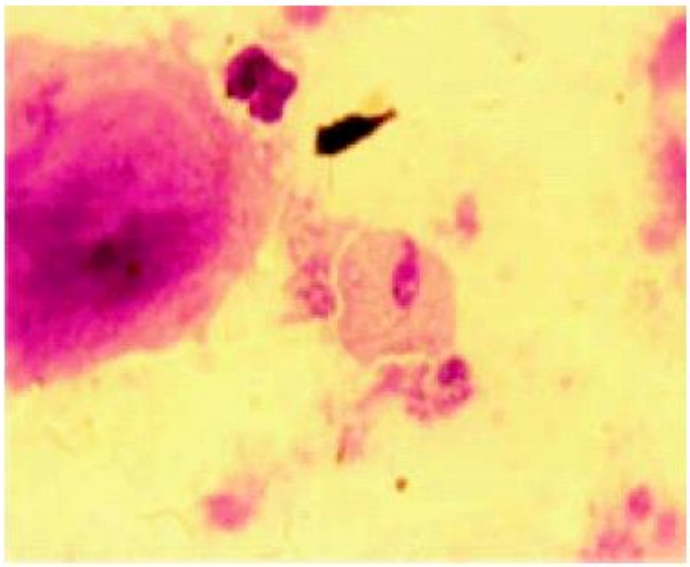
Examen en fresco	Sensibilidad 60-70%
Coloración fluorescente de naranja de acridina	Sensibilidad 60%
giemsa prolongado	Sensibilidad 50%
papanicolaou	Sensibilidad 70%
Inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales	Sensibilidad 90%

Hay distintas formas de hacer diagnóstico de la vaginitis por trichomonas. Una que va a ser más barata y otra con mayor costo. La más barata es directamente el **examen en fresco,** o sea se extrae el contenido vaginal viendo entre porta y cubre esas formas parasitarias con una movilidad determinada. También puedo hacer **inmunofluorescencia,** el patólogo la puede ver a través del **Papanicolaou** y de acuerdo a lo que yo pueda gastar voy a tener distinta sensibilidad. Esto es importante saberlo porque si en el laboratorio tengo una alta sospecha clínica de tricomoniasis y el laboratorio lo único que hace es el “fresco” y te informa negativo, yo tendré que jerarquizar mi impresión clínica e insistir con otra metodología para el diagnóstico microbiológico.

Examen en fresco para T. vaginalis foto



Coloración de Giemsa y T. vaginalis foto



Cultivos por TV

- Útil frente a:
  - ➔ Examen directo negativo
  - ➔ Menos de 1000 protozoarios/ml

El Gold Standard es el **cultivo.** Hay diferentes métodos y es donde se aumenta muchísimo la sensibilidad y la especificidad. Quiere decir que con alta sospecha clínica, el método referencial es siempre el cultivo.

VAGINITIS POR LEVADURAS

Generalidades

Además de haber vaginitis bacterianas hay causadas por **hongos,** en este caso por **levaduras,** por hongos unicelulares como la cándida.

1. Cándida spp

Habíamos mencionado que las trichomonas son agentes de ITS; con cándida vamos a hacer una salvedad ya que pueden ser o no infecciones de transmisión sexual. Una candidiasis puede ser porque una mujer tenga una baja concentración de cándidas en su vagina y que por distintas cuestiones aumente la concentración de las mismas produciéndose una candidiasis. Eso es un mecanismo independiente de la transmisión sexual. También puede ser que una mujer tenga relaciones sexuales con un hombre con cándida en el surco balanoprepucial contrayendo una candidiasis vaginal. En el caso de la cándida es dual, en cambio en la trichomonas es siempre sexual.

La cándida spp. forma parte de la microbiota vaginal endógena en el 10 a 20% de las mujeres asintomáticas sanas. La candidiasis vulvovaginal (CVV) es común en adultos. El 50-55% de las mujeres universitarias presentan por lo menos un episodio de CVV antes de los 25 años.

2. Candidiasis vulvo vaginal

El problema de la cándida en algunas mujeres es la candidiasis persistente o residual, muy frecuente en las mujeres. ¿Cuál es el agente estiológico de la candidiasis? **Cándida albicans.** Hay también otras cándidas emergentes que son resistentes a los antifúngicos utilizados habitualmente para cándida albicans. Es muy importante documentar los cultivos con el tipo de cándida que es porque muchas veces son resistentes a las drogas utilizadas para tratar a la cándida albicans. Hay mujeres que no van a tener factores de riesgo que produzcan esta candidiasis vulvo vaginal, pero existe un grupo de mujeres que desarrolla esta candidiasis por diferentes enfermedades o situaciones.

C. albicans es la responsable del 80-90% de los episodios de CVV, aunque se ha observado un incremento de otras especies de Cándida, especialmente C. glabrata dependiendo de los factores predisponentes.

Sintomatología

El paso de la candidiasis implica una **inflamación,** o sea es una **vaginitis.** La diferencia fundamental con la tricomoniasis es que acá la microbiota lactobacilar está preservada. O sea si le hiciéramos un Score de Nugent será 0 ya que la microbiota vaginal está preservada y el pH.

Pueden presentar o no secreción vaginal. Si la presentan: aspecto blanquecino, espeso, grumoso.

Diagnóstico

- cultivo
- Examen directo

El Gold Standard es el **cultivo** permitiéndome distinguir a la especie. También haré un **examen directo.** En el examen en fresco se podrán apreciar las levaduras con la producción de pseudo micelios en forma de brotes. Esto es muy importante en la C. albicans porque el pseudo micelio es un factor de virulencia porque va a perforar la célula epitelial para producir el daño. Por eso cuando vemos un pseudo micelio en el frotis de la paciente se trata de una **infección activa** con mucha signo-sintomatología.

3. Candidiasis vulvovaginal recurrente

Generalidades

- CVVR se define como 4 o más infecciones por año de candidiasis vaginal.
- Ocurre en el 5 a 8% de las mujeres sanas.
- Hay factores predisponentes.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

Generalidades

Es un coco gram (+) estreptococo. Puede encontrarse como una microbiota habitual en la vagina y también se encuentra en el intestino y es habitual y no da sintomatología.

¿Por qué controlar?

El riesgo está en la mujer que en forma asintomática lo lleva en la vagina puede afectar al bebé en el momento del nacimiento. Tenemos que controlar en el embarazo la contracción del S. agalactiae porque hay evidencia científica que sugiere la posibilidad de producirse un cuadro de sepsis al momento del nacimiento, a los 15 días, a los 3 meses, pidiéndose acompañar de meningoencefalitis por S. agalactiae por contaminación del bebé en el canal de parto en el momento del nacimiento. Este chequeo de la mujer embarazada es obligatorio por ley penal.

¿Qué dice la ley? Diagnóstico microbiológico

- Embarazadas
    - ➔ Hay que controlar a la mujer embarazada desde la semana 35 y 37 de gestación.
    - ➔ Toma vaginal sin espéculo.
    - ➔ Toma vaginal con hisopo.
    - ➔ Toma optativa de hisopado rectal (si paciente evacuó intestino dentro de las 5 horas previas al estudio para disminuir el inóculo bacteriano y sea más fácil la recuperación de esta bacteria). Por el hecho de que también se puede encontrar en intestino.

CDC

Determina que la combinación de la muestra vaginal + la muestra rectal es lo que va a aumentar la sensibilidad de la búsqueda en forma significativa.

Evidencias científicas

Entre el 10-40% hay prevalencia de portación de esta bacteria en las mujeres. Pero la tasa de transmisión vertical es del 50%. De esta transmisión del 1 al 2% va a ser una infección clínica. La morbi-mortalidad es muy elevada.

Conclusión

En la mujer embarazada hay 2 cuestiones que tenemos que tener en cuenta para un control de embarazo saludable: uno es el estudio de la vaginosis bacteriana a través del BACOVA y otro es en la 35-37 semanas la búsqueda de Sreptococcus agalactiae. El problema no es para la mujer sino para el bebé.

Profilaxis

- Penicilina
- Ampicilina

Caso clínico

Paciente embarazada 19 semanas de gestación con contenido vaginal blanco-grisáceo con olor fétido.

Informe de Laboratorio

Test aminas: positivo

pH: 5.3

Score de Nugent: 8

Células guía: se observan

Leucocitos: 1 por 5 campos (400x) (5 normalidad)

Investigación de *Trichomonas vaginalis*: ausente.

¡ INTERPRETAR CASO !

Primero, ese olor fétido es el del cambio de microbiota, muy característico y es debido a esa ausencia de lactobacilos que genera un contra-aumento de la microbiota anaerobia y sus productos finales metabólicos, al no tener aceptores de de O_2 van a ser todos productos reducidos que contienen azufre. Entonces ese olor es resultado de los productos sulfurosos del sulfito, de los sulfuros; un olor nauseabundo característico. Un olor muy característico de la vaginosis bacteriana. Por más de que la mujer se higienice y por más de que trate de evitarlo se va a dar.

El médico va a pedir un estudio de BACOVA.

El **test de aminas** y el pH tiene una correlación estrecha con la vaginosis bacteriana. El test de aminas es un test de olor poniendo un poco de contenido vaginal con hidróxido y hay que percibir el olor fétido nauseabundo. El olor se puede percibir cuando uno estudia a la paciente o haciendo el test de aminas percibiendo el olor fétido en el material y correlaciona entre un 60-70% con la vaginosis. Hay otros procesos inflamatorios que también eliminaran los lactobacilos y que puede también tener olor ese contenido vaginal, como la trichomonas que aumentan el pH generando la desaparición de los lactobacilos y contra-aumentando bacterias que no producen vaginosis pero van a tener ese olor por aumento de la anaerobiosis. No siempre el valor predictivo positivo del test de aminas es elevado pero **sí** el **valor predictivo negativo.**

Respecto al **pH**, sucede algo similar con el test de aminas. El valor predictivo positivo no es muy elevado pero sí el negativo. Porque las trichomonas eliminan los lactobacilos y aumentan el pH. La vaginosis bacteriana aumenta siempre el pH.

El **Score de Nugent** es de 8, significando que hay **vaginosis bacteriana.** Eso sumado al pH refiere que los lactobacilos han sido sustituidos radicalmente y estoy frente a una vaginosis bacteriana. No hay lactobacilos, ratificado por el test de aminas y por el pH.

Sé que esa embarazada es de riesgo. Luego se le hace las **guías.** Las células guía son las “clue cells”, esas células deshilachadas con toda esa microbiota encima cuya observación es importante porque también complementa el informe y me dice que no solamente tengo un score alto por desaparición de lactobacilos, sino que tengo las células dañadas, que si bien no hay una respuesta inflamatoria, sí hay un daño celular (células deshilachadas o descamativas) por la presencia de toda esta microbiota. Lo que se pone es que se observan.

Luego es muy importante cuantificar los **leucocitos** porque habíamos mencionado que la VB no era inflamatoria. Indagar acerca de la existencia inflamatoria o no es relevante porque nos orienta hacia el posible cuadro infeccioso. Me ratifica la etiología de la vaginosis bacteriana el hecho de que no tenga. Si por el contrario me informara la presencia de 10 leu por campo hablaríamos de una **vaginitis** sumada a la vaginosis, y si no encontrara ningún patógeno en examen directo tendré que pasar al 2do nivel de atención.

Después, como se hace un estudio microscópico, yo puedo ahí con coloraciones o con fresco investigar **trichomonas.** No le hago cultivo pero las puedo ver. Entonces también se informa para complementar trichomonas vaginalis; en este caso dice **ausente.** Esto correlaciona con que no hay leucocitos. Si hubiera leucocitos y no se detectaran trichomonas, pero como hay algo inflamatorio tendré que pasar a un 2do nivel. La **toma de muestra** para poder encontrar gonococo y clamidia tiene que ser endocervical porque no son patógenos vaginales. Patógenos vaginales son la cándida y trichomonas, y respecto a ITS gonococo y clamidia endocervical. Quiere

decir que con el BACOVA no lo voy a encontrar, por eso que es 1er nivel de atención.

Si tuviéramos que interpretar este caso clínico, ¿qué diríamos? Se trata de una **vaginosis bacteriana.**

Si el Score de Nugent fuera 5 se trataría de un **estado intermedio.** Lo que no sé si es un estado intermedio hacia la salud vaginal o hacia la vaginosis bacteriana. Tendré que volver a citarla para definir situación.

Si el Score de Nugent fuera de 2 se trataría de una microbiota habitual y una ausencia de vaginosis bacteriana. Cambiaría el test de aminas tendría que dar negativo. El pH tendría que estar entre 3.5-4.5. Las células guía no se observarían.

Lo que condiciona en mayor proporción el despegue de los lactobacilos es el estrés crónico.

¿Qué provoca la vaginosis bacteriana? Estudios moleculares han demostrado que la vaginosis bacteriana a nivel central produce un estímulo de la secreción de las interleukinas 1 y 2, entonces el organismo comienza a reconocer como extraño al feto desencadenando el mecanismo del **aborto** y la etiopatogenia del aborto en la vaginosis bacteriana. Esta sería la explicación molecular de por qué la vaginosis bacteriana está relacionada con el aborto. En el tracto vaginal o tracto genital inferior produce una alteración celular, que a nivel sistémico provoca el estímulo liberador de interleukinas y eso se da porque en la sinergia bacteriana hay anaerobios, y entre los anaerobios que producen la sinergia bacteriana van a estar los bacteroides que producen substancias proteicas que actúan como antígenos que estimulan a las interleukinas.

¿Cómo diagnostico las infecciones del tracto genital superior? Biopsia de útero o un estudio laparoscópico para llegar a las trompas o hacer un cultivo de endometrio con catéter protegido. Nunca usar el cultivo vaginal para hacer diagnóstico etiológico de una enfermedad inflamatoria pélvica.

ITS ‘S

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Generalidades

Es una bacteria defectuosa en el sentido energético, es decir para poder desarrollar su ciclo vital necesita estar dentro de una célula eucariota, siendo **intracelular.** No puede generar ella sola suficiente ATP como para en forma extracelular poder cumplir su ciclo, por ende se presentan en general 2 formas: una forma metabólicamente **activa** y una forma **inactiva** que está en forma extracelular. Energéticamente se comporta como un parásito, por eso tardó tanto tiempo en diagnosticarse, por no cultivarse en los medios artificiales comunes.

Para hacer diagnóstico de infección por *clamydia* no la encontraré en una **secreción.** Si yo saco secreción uretral o vaginal o endocervical no la voy a encontrar porque es **intracelular.** ¿Qué es lo que tengo que hacer? **Raspado,** sacar células, como si fuera un virus. Se comporta coo un virus pero su estructura genética es de una bacteria.

El diagnóstico de infección por C. trachomatis es por **raspado endocervical** o **raspado uretral.** Esto si lo hago por detección de antígeno.

Si el diagnóstico es por **biología molecular,** en donde se buscan restos de información genética, podré encontrarlo en orina. SI yo busco el patógeno lo tendré que buscar entonces con el raspado.

Introducción

En 1984 la fuerza de tareas canadiense publicó el rastreo de infección genital por chlamydia trachomatis (CT) como una recomendación de grado D * en el examen periódico de salud. Es decir, la práctica estaba basada en pobre evidencia para recomendar su rastreo en población general. Al mismo tiempo, la recomendación para el grupo de mayor riesgo era de grado C y la recomendación durante el embarazo de grado B.

En 1985 el CDC publicó una guía para la prevención y el control de la infección por chlamydia tra c h o m a t i s, resaltando la importancia en conocer su prevalencia y remarcó la morbilidad de esta entidad.

Actualmente, la fuerza de tareas canadiense recomienda su rastreo solo en población de riesgo y durante el embarazo como recomendación grado B; mientras que para la población general es una recomendación grado D. La última actualización publicada de la fuerza de tareas americana (US Preve n t i ve Task Force) en cambio, recomienda el rastreo de rutina a todas las mujeres sexualmente

activas menores de 25 años y aquellas con riesgo de infección como de grado A. También recomienda el rastreo de rutina a todas las embarazadas menores de 26 años y todas las embarazadas con riesgo de infección aumentado como de grado B; y para aquellas mujeres asintomáticas o embarazadas de bajo riesgo como una recomendación grado C. F i n a l m e n t e, considera como insuficiente la evidencia para el rastreo en hombres (Recomendación I).

En la actualidad la infección por CT es una de las infecciones más frecuentes en los adultos jóvenes y entre la población de adolescentes; el curso de esta entidad es insidioso, con un gran número de infectados asintomáticos que sostienen su transmisión en la comunidad. Hasta hace poco tiempo la mayor limitación se encontraba en el test disponible para realizar el rastreo o el diagnóstico pero esta barrera ha sido superada por las técnicas de amplificación del ácido nucleico. Por otro lado, para lograr un adecuado control de esta entidad es necesario no sólo establecer programas de rastreo, sino también implementar estrategias de educación, facilitar el acceso de los pacientes; y reunir los esfuerzos sanitarios para reducir tanto su morbilidad como sus costos.

Epidemiología

La infección por CT es muy frecuente entre adolescentes sexualmente activas y adultos jóvenes. En USA es dos o cinco veces más frecuente que la infección por **Neisseria gonorrhea,** en Canadá tiene una incidencia de 216 por 100000 habitantes. La infección asintomática es la más común en ambos sexos, entre el 60 y el 80 % de las mujeres son asintomáticas aunque también se puede presentar como: cervicitis mucopurulenta, endometritis, salpingitis, síndrome uretral, proctitis, sepsis post aborto y peri hepatitis. En estudios observacionales se la ha asociado con complicaciones a largo plazo de la enfermedad inflamatoria pelviana (EPI), infertilidad y embarazo ectópico (EE).Estudios serológicos sugieren que el 64% o más de los casos de infertilidad tubaria y el 42% de los EE se atribuirían a la infección no identificada por chlamydia trac h o m a t i s.

El rastreo en diferentes poblaciones de Canadá demuestra estado de portador entre el 1% y 25%, siendo mayor porcentaje en el grupo de 15 a 19 años y luego en el de 20 a 25 años de edad. Otros factores asociados con riesgo aumentado de infección son: tener más de dos parejas por año, pertenecer a un bajo nivel socio económico, no uso de preservativos o uso incorrecto del mismo, sangrado intermenstrual, friabilidad de cervix, y secreción mucopurulenta de endocervix. La tasa de infección en embarazadas se encuentra entre el 5 y 25%. En estudios prospectivo s, del 11 al 44% de los recién nacidos de madres infectadas tienen conjuntivitis y entre el 11% al 20% desarrollaron neumonía durante el primer año de vida.

En los hombres la infección por chlamydia puede causar uretritis, epididimitis, prostatitis y ocasionalmente proctitis o proctocolitis en la trasmisión homosexual . Cerca del 50% de las uretritis no gonocócicas y el 31% de las epididimitis agudas son debidas a la infección por chlamydia trachomatis y entre el 1 y el 21% de los hombres podrían ser portadores asintomáticos y funcionar como reservorio.

Importancia

La importancia del rastreo de esta entidad radica en que la infección asintomática por chlamydia trachomatis es la forma más frecuente de presentación, tiene secuelas importantes y representa un alto costo en salud (los costos directos e indirectos ex c e d e n los US$2,4 billones anuales en USA).Los test disponibles actualmente para realizar el rastreo son confiables y la entidad tiene t ratamiento efectivo. Su detección temprana mejora los outcomes de salud en la población . La proporción de mujeres entre 15 y 25 años rastreadas anualmente para chlamydia trachomatis constituye hoy un indicador de las medidas HEDIS #.

Presentación clínica

La enfermedad inflamatoria pelviana es la forma más seria de su presentación clínica aguda. La mujer se expone a esta infección por vía sexual y el sitio inicial de infección es el tracto genital bajo, aunque la uretra y el recto pueden infectarse, lo más frecuente es que se infecte el cérvix . Los síntomas ocurren en muy pocos c a s o s, y generalmente como disuria o flujo vaginal. El ascenso de la infección por endometrio y trompas de Falopio puede causar a normalidades menstruales o dolor abdominal bajo. Las infecciones no tratadas pueden persistir varios meses, período en el que se puede desarrollar una complicación, y por supuesto continuar transmitiendo la infección a otros sujetos. La proporción de mujeres que desarrollan patología en el tracto reproductivo superior (endometritis , salpingitis, peritonitis pélvica) no se conoce. Por otro lado, tanto el diagnóstico como el tratamiento de la EPI no son satisfactorios y se estima que el 17% de las mujeres tratadas por EPI tendrán infertilidad y un porcentaje similar tendrá dolores pelvianos crónicos y alrededor de un 10% desarrollarán embarazo ectópico.

En las embarazadas infectadas con CT uno de los riesgos temidos es desarrollar EPI post parto. El tratamiento oportuno de ellas y su pareja previene la enfermedad post parto y perinatal. E n t r e un 10– 28% de las embarazadas que interrumpen su embarazo y están infectadas, desarrollará endometritis y/o salpingitis de manera similar ocurre endometritis en el 19 al 34%de las mujeres que llegan a parto de término.

Alrededor de dos tercios de los recién nacidos de madres infectadas, se contagiarán durante el parto, aunque reciban profilaxis oftálmica con nitrato de plata el 15-20%

tendrá conjuntivitis y entre el 3-16% tendrá neumonía. La CT es la causa más frecuente de conjuntivitis en los recién nacidos y una de las causas más comunes de neumonía durante los primeros meses de vida.

En los varones la forma más frecuente de presentación de la infección por CT es la uretritis y raramente deja secuelas. Los síntomas son similares a la gonorrea como la secreción uretral o disuria, pero generalmente mucho más leves. La uretritis por CT representa el 30-40% de las no gonocócicas y el 50% de las internaciones por epididimitis en adolescentes o adultos jóvenes, y responden rápidamente al tratamiento antibiótico. Las infecciones rectales son más raras, generalmente asintomáticas pero podrían dar síntomas similares a proctitis o proctocolitis.

Pruebas diagnosticas

Las pruebas de labora t o rio actualmente disponibles son el cultivo, la detección de antígenos y técnicas de amplificación del ADN. Existe clara evidencia que las técnicas de amplificación del ADN , la reacción en cadena de la ligasa (LCR) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tienen una sensibilidad cercana la 100% y es superior al 60-80% que ofrece el cultivo o la detección de antígeno. Además tanto la LCR como la PCR pueden realizarse en mu e s t ras de orina, lo cual facilita la toma; y evita la toma más invasiva y complicada de la muestra cervical para el cultivo que a d e m á s, también requiere de personal entrenado. La elección del test depende de la situación clínica, la prevalencia de la infección y las disponibilidades locales. En los hombres el análisis de la orina es de elección.

Tratamiento

El tratamiento de los infectados previene obviamente la infección en sus parejas. Particularmente el tratamiento de las embarazadas previene la trasmisión de CT a los recién nacidos durante el nacimiento y el tratamiento de la pareja reduce la reinfección en el caso índice.

La coinfección con CT generalmente ocurre en pacientes con infección por gonococo por lo cual se presume que el tratamiento de estos pacientes para CT parece apropiado.

Los regímenes de tratamiento recomendados son: Azitromicina 1g VO en única dosis, ó Doxiciclina 100mg VO dos veces por día durante 7 días Regímenes alternativos son: E ritromicina 500mg cuatro veces por día durante 7 días, ó Ofloxacina 300mg dos veces por día durante 7 días, ó Levofloxacina 500 VO durante 7 días

El tratamiento con azitromicina y doxiciclina son igualmente efectivos, la elección de la monodosis de azitromicina se reserva cuando es dudosa la adherencia del

paciente, o no se asegura su s e g u i m i e n t o, ya que el tratamiento con doxiciclina es de menor costo y ha sido usado durante más tiempo. La eritromicina es menos efectiva y es frecuente su abandono por intolerancia digestiva. La eficacia de la ofloxacina es similar a la azitromicina y doxiciclina , pero es más costosa y no ofrece mayor beneficio que las anteriores, finalmente la levo floxacina no ha sido evaluada en ensayo s clínicos para el tratamiento de la CT.

Se deberían adoptar estrategias para maximizar la adherencia al tratamiento, como observar la primera toma o administrar la medicación en centros de salud. Para minimizar la trasmisión de la infección se debería instruir a los pacientes para realizar abstinencia sexual después de 7 días de la monodosias o hasta haber completado los 7 días del tratamiento; y para reducir el riesgo de reinfección también abstenerse hasta que la pareja haya completado el tratamiento.

En el embarazo están contraindicadas la doxiciclina y la ofloxacina . No obstante, el tratamiento con azitromicina es seguro y efectivo. Se recomienda como re-test el cultivo luego de tres semanas de haber completado el trataminto.

Los esquemas recomendados en el embarazo son los siguientes: Eritromicina base 500mg VO cuatro veces por día durante 7 días A m oxicilina 500mg VO tres veces por día durante 7 días Regímenes alternativos son: Eritromicina base 250mg cuatro veces por día durante 14 días Azitromicina 1g VO única dosis (el estolato de eritromicina está contraindicado en el embara zo) A los pacientes VIH positivos y negativos se les indica igual tratamiento.

Seguimiento

No es necesario retestear para chlamydia una vez completado el esquema con azitromicina o doxiciclina, a menos que persistan los síntomas o que se sospeche reinfección, igualmente se puede considerar retestear al paciente luego de tres semanas de haber completado el tratamiento con eritromicina; pero no tiene validez realizar un cultivo antes de ese período. Los resultados falsos negativos pueden ocurrir como consecuencia de infección por pequeño número de microorganismos. Además el retest con técnicas diferentes del cultivo antes de tres semanas podrían dar resultados p o s i t i vos (falsos positivos) por excreción de microorganiosmos muertos.

Se ha hallado alta prevalencia de CT en mujeres con antecedentes de infección en los meses previos. La mayoría de las infecciones post- tratamiento resultan de la reinfección, y generalmente porque sus parejas no han recibido tratamiento oportunamente. La reinfección aumenta el riesgo de EPI y otras complicaciones, en estas situaciones se sugiere restestear a la paciente luego de tres o cuatro meses, también se considera una población especial (de riesgo aumentado) a las adolescentes.

Es importante diferenciar el re-screening de la re-evaluacion del paciente para identificar fracaso en el tratamiento. El retesteo en general no se recomienda, excepto en las embarazadas o pacientes de dudosa adherencia.

Manejo de las parejas

Se recomienda educar a los pacientes para que convoquen a la evaluación médica a sus parejas para realizar test y recibir el tratamiento adecuado.

Se debe indicar abstinencia sexual hasta haber completado el tratamiento o continuarla durante 7 días si han recibido monodosis.

Estrategias de educación

No hay estudios que hayan evaluado en qué medida las intervenciones educacionales modifican patrones de conducta. Existen tres grupos diferentes hacia los cuales habría que dirigir estrategias educacionales éstos son los pacientes, el público en general y los profesionales de la salud. Algunas posibles estrategias podrían constituir:

1. Prevención primaria para los pacientes: promoviendo la educación sexual de manera integrada para prevención de ETS y embarazo no deseado.

2 .Prevenir la reinfección, el control de las ETS implica una complicada intervención para modificar la conducta. La educación a este nivel debería ser adecuada según los grupos etarios, sex o, clase social, raza, etc.

3. Para el público general, la educación acerca de la infección por CT debería ser parte de una estrategia educacional que integre la educación sexual y promueva el uso de preservativos.

4. Los profesionales de la salud deberían estar capacitados para entablar una real comunicación con sus pacientes para obtener su historia sexual y lograr un consejo o intervención adecuada y efectiva.

NEISSERIA GONORRHOEAE

Generalidades

Aquí sí la N. gonorrhoeae pasa a la **secreción extracelular.** Si yo como médico, lo quiero es investigar todas las ITS, es decir, incluir la búsqueda de clamydia y klebsiella, tendré que hacer secreción endocervical y raspado endocervical. Si hago secreción sola no podré encontrar clamydia y si hago raspado solo no voy a encontrar gonococo.

La toma de muestra condiciona los patógenos que voy a encontrar.

Uretritis por k. gonorohoeae

Uretritis por c. trachomatis

Cervicitis por clamydia y klebsiella

Patología asociada al género Neisseria

Gonorrea (blenorragia) La gonorrea es la segunda enfermedad más frecuente entre las de transmisión sexual (sólo superada por la clamidiasis genital); de hecho, se acepta que actualmente existe una pandemia mundial y que en E.U.A. se presentan 78 millones de casos anuales nuevos. De acuerdo con lo que establecen los sociólogos, entre las causas que determinan su elevada incidencia, destacan: el aumento de la promiscuidad, la ignorancia y la existencia/utilización de los anticonceptivos orales, aunque otro factor relevante es el gran número de individuos asintomáticos (principalmente entre el sexo femenino), quienes diseminan al microorganismo entre la población.

Sin lugar a dudas, la frecuencia de este padecimiento se relaciona con la edad de las personas, siendo los grupos etarios más afectados el de 19 a 24 años y el de 14 a 18, después el de 25 a 30 y, finalmente, el de "otras edades".

Cabe mencionar que el gonococo es muy sensible a las condiciones climatológicas externas y a la desecación (por lo cual se transmite casi totalmente por contacto directo) y suele aparecer, en las preparaciones teñidas, dentro de numerosos neutrófilos (en forma intraleucocitaria), cuando los cuadros patológicos implicados cursan en forma aguda.

Por otra parte, los siguientes son factores de patogenicidad detectados en N. gonorrhoeae:

9 Pili o fimbrias (PilE y PilC): adhesión y variación antigénica. 9 Endotoxina (LOS): parálisis del movimiento ciliar en la mucosa genital y dispara la liberación de TNF-α −lo que lesiona las trompas de Falopio−. 9 Cápsula: Interferencia de la fagocitosis. 9 P.I: Interferencia de la fagocitosis, impidiendo la fusión fagolisosomal. 9 P.II (Opa):

Intimina-invasina. 9 β-lactamasas, cada vez en un mayor número de cepas; los casos de resistencia a penicilina son resueltos con espectinomicina. 9 IgA hidrolasa: Neutraliza la acción de anticuerpos IgA, formados por el individuo en casos anteriores de gonorrea.

Es conveniente subrayar que la gonorrea tiene un período de incubación de 3 a 4 días (y hasta de 1 semana en algunos casos) y que las entidades clínicas más frecuentes asociadas a dicha enfermedad son: en el varón, la uretritis aguda (con alrededor de 15 % de casos asintomáticos), que se caracteriza por disuria (dificultad para orinar), sensación de micción frecuente y de ardor al orinar, y por la aparición de secreciones uretrales grisáceas que drenan en forma espontánea o previo masaje prostático; en cuanto a la mujer, la vaginocervicitis (con 40 a 60 % de casos asintomáticos), con dolor abdominal, fiebre y secreción vaginal y eventuales sensaciones de micción frecuente y de ardor al orinar.

Evidentemente, en los casos de falta de tratamiento o cuando éste no es adecuado y oportuno, la uretritis y la vagino-cevicitis pueden derivar en otras entidades clínicas, de acuerdo con lo señalado en los diagramas 2 y 3.

Diagrama 1. Principales vías de transmisión de *N. gonorrhoeae*.

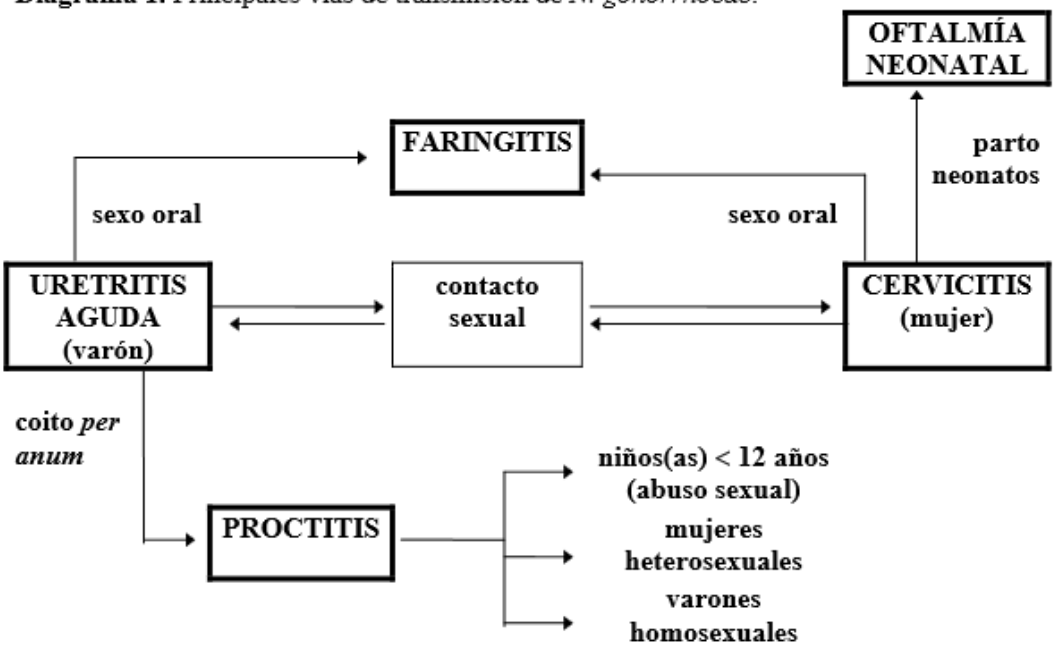
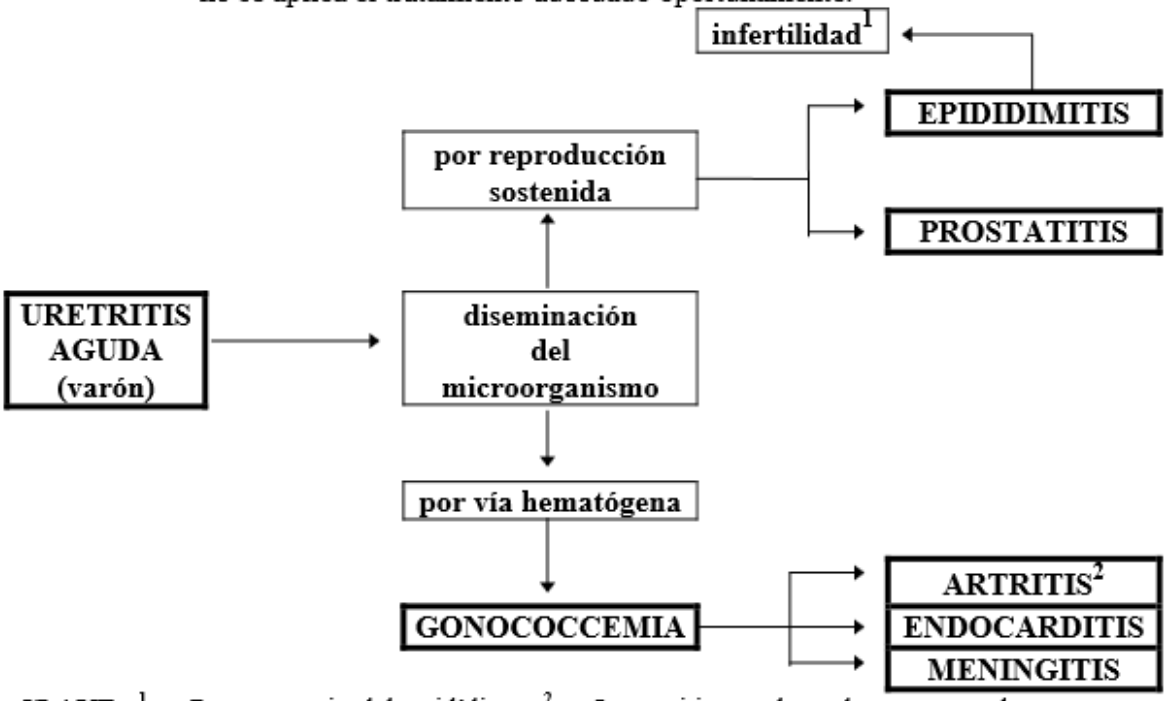
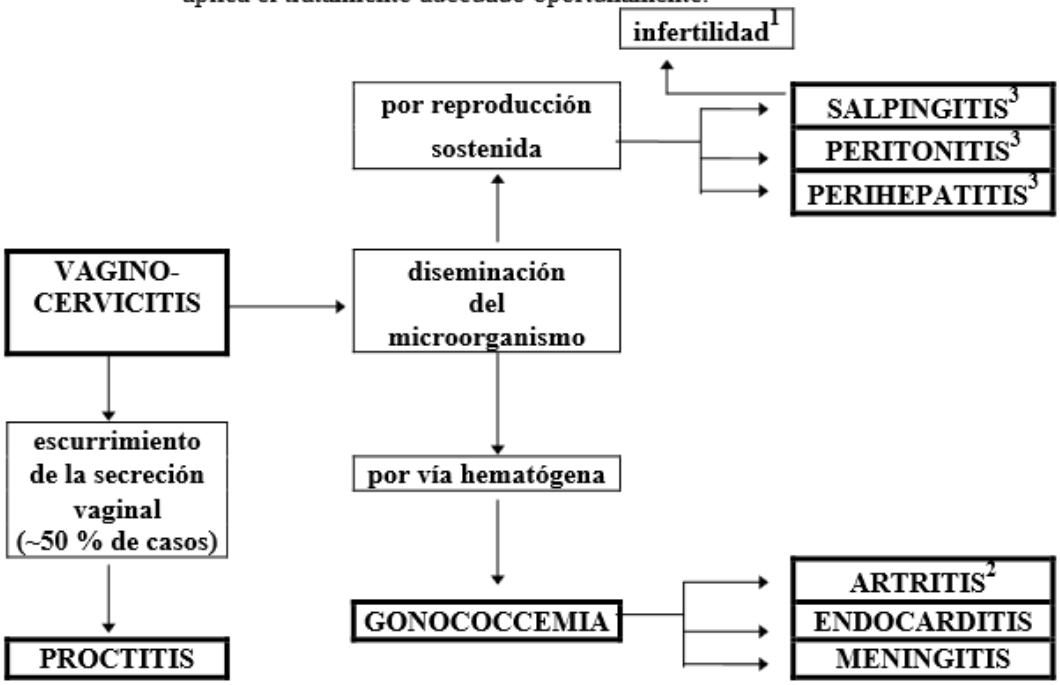


Diagrama 2. Diseminación de *N. gonorrhoeae*, a partir de los genitales masculinos, cuando no se aplica el tratamiento adecuado oportunamente.



CLAVE: [1] = Por estenosis del epidídimo; [2] = La artritis es el cuadro que sucede con mayor frecuencia a la gonococcemia (de hecho, la endocarditis y meningitis gonocóccicas son raras).

Diagrama 3. Diseminación de *N. gonorrhoeae*, a partir de vagina y cérvix, cuando no se aplica el tratamiento adecuado oportunamente.



CLAVE: [1] = Por estenosis del oviducto; [2] = La artritis es el cuadro que sucede con mayor frecuencia a la gonococcemia (de hecho, la endocarditis y meningitis gonocóccicas son raras); [3] = Si además de la salpingitis aparecen la peritonitis y/o la perihepatitis, el cuadro se conoce con el nombre de enfermedad inflamatoria pelviana (EIP).

En relación con los diagramas 2 y 3, es preciso tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- La salpingitis (inflamación de las trompas de Falopio) y la epidimitis (inflamación del epidídimo) suelen resolverse por fibrosis, en cuyo caso las y los pacientes pueden quedar infértiles.

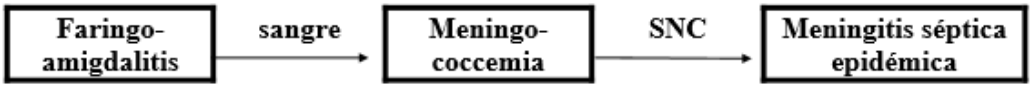
- Cuando el microorganismo ocasiona gonococcemia y alguna(s) otra(s) entidad(es) clínica(s) derivada(s) de la antes mencionada, el cuadro se denomina infección gonocóccica diseminada o IGD. En este sentido, se ha observado que ello sólo puede ocurrir cuando las cepas implicadas pertenecen a un biotipo auxótrofo para arginina, hipoxantina y uracilo.

- Cuando en la mujer se presenta salpingitis y peritonitis y/o perihepatitis, se asigna el nombre de enfermedad inflamatoria pelviana o EIP a dicho cuadro.

N. meningitidis (meningococo)

Los portadores nasofaríngeos sanos de este microorganismo fungen como los principales focos infecciosos si bien, en nuestro país, las meningocóccicas son realmente raras, al parecer por razones de índole racial que no favorecen el establecimiento de N. meningitidis en la mucosa de vías respiratorias. Esta especie se subdivide en nueve serotipos, mediante reacciones de quellung: A, B, C, D, X, Y, Z, Z' (29E) y W135, y las principales entidades clínicas relacionadas con ella se señalan en el diagrama 4.

Diagrama 4. Principales entidades clínicas asociadas al meningococo



En el caso de la meningococemia, es importante considerar que el 40 a 60 % de los pacientes suele presentar petequias (erupciones rosas) en la piel -a lo cual se conoce también como fiebre manchada-, por la activación de los procesos intrínsecos de coagulación; además, en algunas ocasiones, la septicemia también puede derivar en artritis y/o endocarditis.

Finalmente, es oportuno señalar que la meningitis meningocóccica (o séptica epidémica) se trata preferentemente con penicilina.

Moraxella catarrhalis y la exacerbación de la bronquitis crónica

De acuerdo con numerosos reportes generados durante las décadas anteriores, uno de los principales agentes etiológicos de la exacerbación (agravamiento) de la bronquitis crónica es M. catarrhalis, seguida por Haemophilus influenzae, S. pneumoniae y, con mucha menor frecuencia, S. aureus, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa.

La bronquitis crónica se define como un proceso inflamatorio localizado en el árbol bronquial, que se caracteriza por la hipersecreción de moco y la ocurrencia de tos con expectoración; afecta al paciente en por lo menos tres de los doce meses del año y su duración se extiende por dos o más años.

En términos generales se acepta que las infecciones en el árbol bronquial no representan la causa principal de esta enfermedad y que el establecimiento de los microorganismos es posterior a la generación del proceso, por lo que éstos sólo exacerban (magnifican) la evolución del cuadro y los síntomas.

En otras palabras, los agentes infecciosos sólo logran establecerse en la mucosa bronquial cuando ésta presenta alguna lesión previa, producto de factores tales como el tabaquismo, la contaminación ambiental, las condiciones climatológicas

extremas (principalmente las temperaturas bajas) y ciertas ocupaciones laborales en las que se inhalan constantemente polvos y/o gases industriales, entre algunos otros.

De hecho, se ha comprobado ampliamente que, durante el sueño, algunas bacterias de la flora bucofaríngea pueden descender al tracto respiratorio inferior pero, en condiciones de salud, la eficacia de los mecanismos inespecíficos de defensa (las barreras mecánicas y aerodinámicas, los accesos tusígenos, macrófagos bronquiales y alveolares, el sistema ciliar, etc.) provocan que dichos microorganismos sean expulsados antes de que se adhieran al epitelio correspondiente.

Por lo tanto, el establecimiento de bacterias en bronquios y pulmones depende de que los mecanismos antes señalados se encuentren afectados y, sobre todo, de que exista una hipersecreción de moco que favorezca el desarrollo microbiano.

Evidentemente, este padecimiento es más evidente entre la población mayor de cincuenta años y, en el I.M.S.S., se considera entre los siete primeros motivos de consulta, del octavo a décimo de hospitalización y entre las doce más importantes de defunción. Su tratamiento depende de la gravedad del cuadro, figurando como medidas más relevantes la interrupción del tabaquismo y del desempeño de actividades laborales de riesgo, el uso de broncodilatadores, anti-inflamatorios, antialérgicos, expectorantes, la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

La antibióticoterapia se considera secundaria y se elige mediante antibiogramas aplicados al agente infeccioso aislado a partir de expectoraciones y/o aspirados transtraqueales.

SIFILIS

Nuevos casos anuales

Hay 3 millones de casos nuevos por año.

Tasa de incidencia de sífilis temprana y sin especificar. Argentina 1992-2006

Hay una tendencia hacia la estabilización de la sífilis en la Argentina en cuanto a su incidencia. En Argentina, al igual que el resto del mundo es una patología que tenemos que reconocer.

Tasa de sífilis congénita

Es una patología actual y de gran morbilidad. La sífilis congénita que produce lesiones importantes (sobre todo a nivel del SNC) da como resultado el nacimiento de niños border con alguna deficiencia intelectual importante. Y eso pasa en una enfermedad prevenible. Y aparte de ser prevenible, el tratamiento no es tóxico, sino con una gran distancia entre la dosis tóxica y la terapéutica, usando la **penicilina** como droga de primera elección.

Gracias a la falla del sistema de salud en cuanto a la prevención y el control del embarazo, culmina con el nacimiento de chicos con problemas motrices e intelectuales.

¿Qué causa la sífilis?

Una bacteria → **Treponema pallidum,** una espiroqueta. Es una espiroqueta, por su forma de espirilo.

Características

Van a estar constituidas por elementos que van a ser comunes en todas las bacterias sin tantos determinantes de virulencia. En general, el daño está dado por la respuesta que hace el huésped a la infección por esta bacteria.

- Longitud: 6-15 µm
- Ancho: ----------
- Fibrillas: 3 a 6
- Periplasto: 91
- Constitución química: proteínas, polisacáridos y 2 lípidos.
- Tiempo medio de división: 33 horas. Desarrollo lento.
- Movilidad característica: rotación, translación y contorsión. Esta movilidad es tan característica, siendo uno de los criterios usados en el laboratorio para hacer el diagnóstico directo desde la lesión primaria con el chancro sifilítico. Se hace un examen en fresco con una microscopía especial (campo oscuro) para poder ver esa motilidad. La dificultad que tiene el diagnóstico directo es que esta espiroqueta es tan delgada que a la microscopía de luz habitual no se puede observar. Por eso es que hay que usar una microscopía diferente, como la de campo oscuro para poder hacer la visualización directa de esta bacteria.
- Labilidad: alta. El calor, la humedad y la desecación lo destruyen.
- No es cultivable en medios artificiales.

Treponema pallidum: subespecie pallidum

- Muy finas: no tiñen por gram.
- No se pueden ver con microscopía habitual.
- Lo vamos a ver por campo oscuro.
- Móviles.
- Lo podemos ver también por Contraste de fase.
- También se puede ver por Impregnación argéntica.
- El Gold Standard de visualización es por Inmunofluorescencia. Hacer directamente de la lesión primaria o chancro que tiene el paciente, una extracción de la muestra y lo que hago es la búsqueda del treponema con anticuerpos fluorescentes y directamente lo miro al microscopio.

Historia natural y evolución de la sífilis

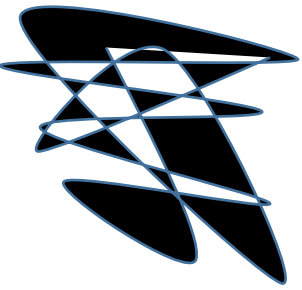
A la sífilis se la llama “la gran simuladora” porque a lo largo de toda la evolución me va a dar oportunidad a mí como médico de diagnóstico pero simulando otras patologías. Va a hacer lesión en piel, lesiones gomosas en piel, alteraciones en la marcha, placas alopécicas; es decir va a distintas manifestaciones hasta lamentablemente terminar en la sífilis nerviosa por no hacerse diagnóstico como corresponde. La **sífilis** es una infección sistémica de evolución crónica, con períodos asintomáticos causada por *Treponema pallidum.*

Datos

- Argentina: 5000 casos reportados por año.
- Transmisión sexual:
  - Grupo etario 15-20
  - Individuos con múltiples parejas sexuales
- Transmisión vertical

El grupo de mayor afectación es el de 15 a 30 años. Un factor que aumenta la probabilidad está dado por las múltiples parejas sexuales. Va a tener entonces una transmisión sexual y una vertical. Hay transmisiones accidentales. Y transmisión transfusional cuando no hay control adecuado de la sangre.

Patogenia I



INVASIÓN

horas

Multiplicación rápida

Bazo

médula ósea

LCR

Humor acuoso

DISEMINACIÓN

Vasos linfáticos perivasculares, circulación sistémica (espiroquetemia)

Antes del desarrollo de la lesión primaria (incubación)

Respuesta inflamatoria a la infección en el sitio de inoculación

19-90 DÍAS

> inóculo < PI

CHANCRO

FIBROSIS

Eliminación profusa del chancro

Acumulación de linfocitos, monocitos y plásmidos

Tumefacción del endotelio capilar

>ganglios linfáticos regionales (infiltrado celular chancro)

Va a haber un tiempo (generalmente 10 años) que nos da la patología hasta que termina su estadio final con afectación del SNC. Va a tener períodos en que va a estar muda y períodos en donde va a tener manifestaciones. El diagnóstico es aprovechado más desde las manifestaciones. La reacción que la detecta tiene una alta sensibilidad.

Desde el momento que sucede la infección (fundamentalmente de transmisión sexual) ya hay una **invasión sistémica.** Lo que sucede es que el chancro puede

cicatrizar, o sea pasa este primer período y el paciente va a creer que se ha resuelto la patología, pero lo que ha sucedido es una **terminación** de la **primera fase.** Esta patología desde el inicio es estéril. Hay una invasión desde el inicio del inóculo y la **diseminación** pasa a través de los vasos linfáticos a la circulación sistémica. Es una enfermedad sistémica desde la inoculación.

Antes del desarrollo de la lesión primaria, en el **período de incubación** sucede la **diseminación.** En el período de incubación es muy difícil establecer el período de contacto ya que es muy amplio, entre 10-90 días y lo más importante es que cuando mayor es el inóculo (con más espiroquetas) menor es el período de incubación.

Hasta acá todavía **no hubo lesión,** solamente diseminación y sin sintomatología.

Luego de ese período de incubación en el sitio de inoculación van a suceder las lesiones, conocidas como **chancros.** El chancro es una lesión única, siendo útil por haber un diagnóstico diferencial con otra ITS que provoca lesiones, conocido como **herpes simplex.** El herpes simplex provoca lesiones ampollares pero muchas veces se rompen formando lesiones que simulan un chancro, pero el herpes en general es **múltiple,** en cambio el chancro es único. Las 2 cursan con **ganglios inguinales** con adenopatías. El chancro sifilítico es indoloro cuando no está sobreinfectado, pero muchas veces por problemas higiénicos del paciente o por la localización del chancro (perianal, surco balanoprepucial), siendo zonas de difícil higienización, y entonces las mismas bacterias de la zona sobreinfectan ese chancro generando el dolor. Duele, pero **no** por la lesión en sí del treponema sino por la sobreinfección. La **exudación** que produce el chancro es sobre todo **linfática** (clara de huevo). Cuando veo el chancro con una lesión purulenta-amarillenta denota un **sobre-infección,** ayudando ello a su diferenciación.

Es importante recalcar que es sistémico antes de la lesión ya que desde ya estoy generando la respuesta inmune aún antes de la lesión.

El fin de la primera etapa es la **fibrosis.** Cuando inicia la cicatrización y comienza la fibrosis no me servirá el campo oscuro. El momento de la toma de muestra del chancro es dentro de los primeros días.

¿Cómo hago para sacar la muestra?

Si veo que el chancro tiene una supuración amarillenta, lo que tengo que hacer es limpiar esa lesión con mucho cuidado, sacar toda esa supuración, dejar que exude toda esa linfa (secreción tipo clara de huevo) y aspirarla y colocarla entre porta-cubre y mirarla o por **campo oscuro** o hacer **inmunofluorescencia.**

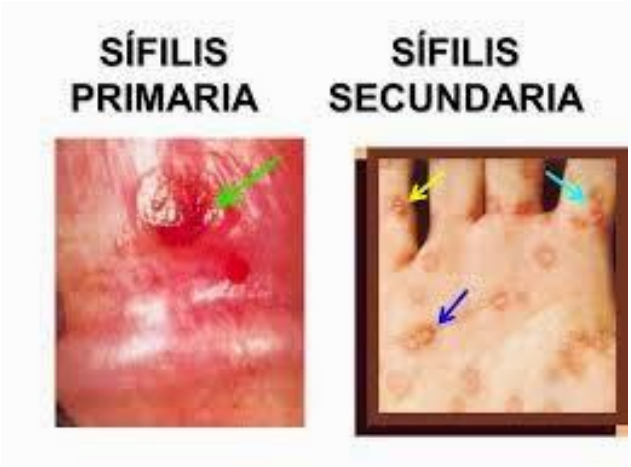
Cuando el paciente reconoce una lesión en sacabocado, deberá consultar al médico y desde allí el profesional indagará acerca de un posible herpes, sífilis y demás. Lo que se le tiene que pedir es fondo oscuro o inmunofluorescencia. Se prefiere ahora

la inmunofluorescencia porque para lo que es la observación directa (fondo oscuro) se precisa de personal entrenado, es decir un bioquímico o un microbiólogo que se haya entrenado en cómo se mueven las espiroquetas. En cambio la inmunofluorescencia es algo **objetivo,** o sea es negativo o positivo.

Ese chancro va a tener una **resolución.** Se resuelve sola su enfermedad en el estadio I, creyendo el paciente que se cura, cuando en realidad ha pasado a otro nivel. Cuando el chancro comienza a cicatrizar o resolverse disminuye mucho la cantidad de espiroquetas porque comienzan a migrar hacia otros sitios, entonces pueden dar falsos negativos en campo oscuro o por inmunofluorescencia y ahí paso al otro estadio diagnóstico: el **serológico.** La oportunidad del primer nivel tengo muy poco tiempo (apenas aparece el chancro y antes que comience la cicatrización).

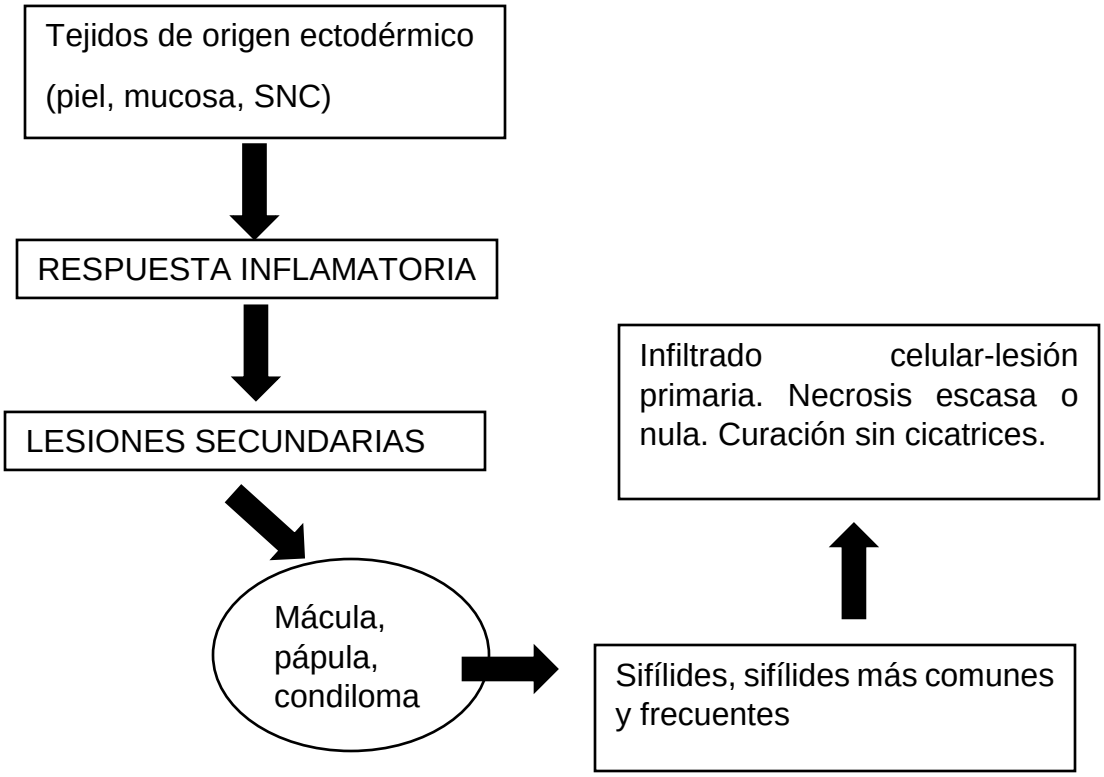
Recordar que la sífilis es marcadora de HIV SIDA, por ende siempre que me encuentro con un paciente sifilítico se deberá solicitarle serología para descartar HIV SIDA. Y también hay una cercana asociación entre infección por sífilis e infección herpética.

<u>Sífilis primaria</u>



Chancro duro, indoloro, infiltrado, adenopatías regionales a la semana. Hay diferentes presentaciones; chancros genitales, chancros perianales, labiales, etc. La adenopatía regional es la que me ayuda en su diagnóstico diferencial, viéndome obligado a pedir una VDRL o hago el estudio directo dependiendo de si está en cicatrización o no. Son oportunidades que nos da la sífilis para su diagnóstico. Las **adenopatías regionales** son marcadoras.

Patogenia II



De ese primer aviso que nos dio, luego pasa a un **período mudo** o **latente,** que la única forma que voy a tener de hacer el diagnóstico será por **test serológico.** Pero luego aparecen lesiones en los tejidos de origen **ectodérmico** porque ya hubo una diseminación inicial y desde el inicio fue sistémica, afectando, piel, mucosa y sistema nervioso. Va a seguir la respuesta inflamatoria y eso se va a expresar en **lesiones secundarias.** Acá ya pudo haber pasado 1-2años. A medida que la enfermedad avanza las secuelas son aún mayores.

Aparecen entonces máculas, pápulas, condilomas y la curación puede ser de 1 a 3 meses y su aparición puede ir como un tiempo mínimo de 2 meses de contacto a 2 años, dependiendo del inóculo, del estado inmune, de las enfermedades subyacentes o de base. Hay que pedir una **VDRL.**

Recordar que en este estadio hay espiroquetas.

Roseolas sifilíticas

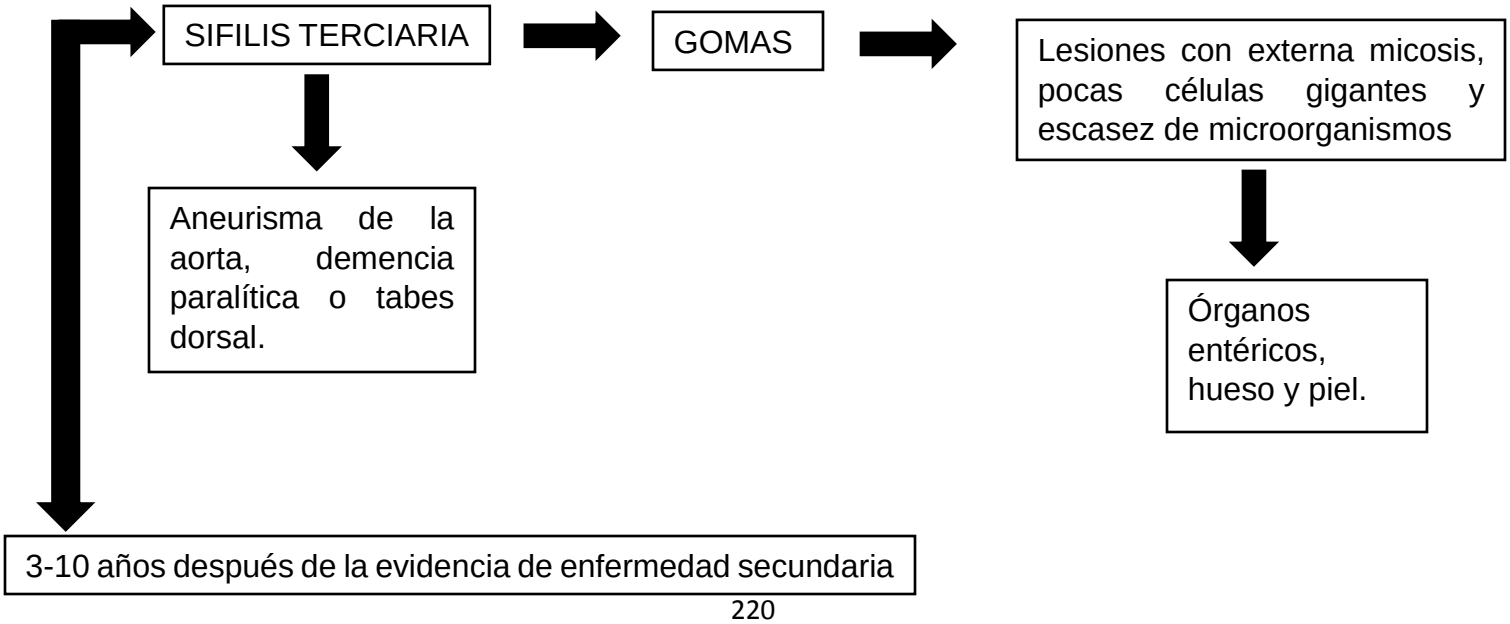
Rash cutáneo

Máculas

Pápulas

Condilomas

Patogenia III



Aquí la morbilidad de la patología está en su máxima expresión y ya empezamos específicamente entre los 3-10 años de la evidencia del secundarismo a la **sífilis terciaria.** Con lesiones con extensas necrosis.

La escases de microorganismos es importante ya que más que nada el tema es de respuesta inflamatoria sistémica con el depósito de complejos autoinmunes con demencia, con trastornos severos en la marcha, con aneurisma de aorta, donde muchos pacientes muchas veces terminan internados en clínicas psiquiátricas cuando en realidad lo que tenían era una enfermedad infecciosa tratable con penicilina.

Transmisión

- de persona a persona a través del contacto directo con una lesión sifilítica durante el sexo vaginal, anal u oral.
- La mujer embarazada puede pasar su enfermedad al bebé ya sea por el útero por pasaje transplacentario o por el canal del parto.
- El 30% de los contactos se infectan. Tiene un alto nivel de infectividad.
- Es importante en la embarazada con sífilis, clasificar la etapa en que se encuentra la enfermedad; pues de ello depende el tratamiento, el seguimiento y el efecto sobre el feto porque puede ser que el bebé nazca con una sífilis congénita sintomática y a pesar que es terrible no es tan dramático ya que si la sífilis congénita es sintomática lo veo y hago tratamiento. El tema es cuando es asintomática al inicio de la sífilis congénita, dándonos cuenta después cuando el daño es totalmente irreversible.

Transmisión vertical en mujeres no tratadas-estadísticas

- Sífilis primaria → 70%
- Sífilis secundaria → 100%
- Sífilis temprana → 40%
- Sífilis tardía → 10%

Presentaciones clínicas posibles

- mortinato
- Aborto espontáneo
- RN con sífilis congénita
- RN sanos

Estas son todas las posibilidades que yo puedo tener cuando tengo una mujer embarazada.

Diagnóstico

- **Clínica**
  Es la “gran simuladora”.
- **Métodos directos**
  - Campo oscuro
  - Inmunofluorescencia (Gold Standard)
  - PCR
  - Western blot
- **Métodos serológicos**
  - No treponémicos
    a) VDRL
    b) RPR
  - Treponémicos
    a) FTA ABS
    b) TPHA

Prueba de microfloculación, detecta anticuerpos heterólogos. Utiliza un antígeno no treponémico. El antígeno al unirse a anticuerpos n el suero o LCR de pacientes con sífilis produce floculación.

Verifica la reactividad de las pruebas NO treponémicas

La mayor parte de la evolución de la sífilis va a estar cubierta por los **métodos serológicos.** Hay 2 métodos serológicos: los no treponémicos y los treponémicos. Hay lípidos que tiene el treponema que son muy parecidos a lípidos que tenemos nosotros. Aprovechando esa propiedad de tener el treponema algunos lípidos con composición química similar a nuestras cardiolipinas es que se diseñan pruebas **no treponémicas,** o sea pruebas en el que el antígeno no es el treponema sino lípidos de composición similar a los que tienen treponemas; basándose en eso la **VDRL.** La VDRL es una técnica serológica en el que el antígeno lipídico que se usa no es de origen treponémico. ¿Qué ventaja tiene? Tiene la ventaja de ser **muy sensible** y si yo tuviera que saber de una población general cuántos están infectados por treponema haría una VDRL porque al ser tan sensible no se me van a escapar personas positivas dándome negativo. Pero toda técnica que sea muy sensible pierde especificidad, y la VDRL tiene **poca especificidad** porque el antígeno que usábamos es no treponémico. Entonces cuando yo tengo que hacer de que nadie pueda tenerla y me de negativo hago VDRL, sabiendo que tendré una gran masa que me pueda dar reactiva y que puedan haber algunos que sean falsos, pero no importa porque yo lo que quiero indagar es que no se me escape ningún positivo.

Por eso como es muy poco específica, cuando le informa el laboratorio de la VDRL no pone “positivo” sino “reactivo”, siendo la reactividad una expresión lingüística de querer decir de que esto es muy sensible pero poco específico. **Toda VDRL reactiva tiene que confirmarse con una prueba treponémica.**

Si la VDRL da reactiva no significa que ese paciente tenga sífilis, sino que probablemente lo tenga, teniendo que confirmarlo con una prueba treponémica. La

VDRL nos sirve también para hacer el diagnóstico de **sífilis nerviosa,** siendo el último estadio de la sífilis. Todo paciente adulto en el que yo le haga una punción lumbar a pacientes con trastornos de conducta con algún tipo de alteración neurológica sería oportuno pedir una VDRL en LCR porque tiene una alta especificidad para el diagnóstico de la neurosífilis en las biopsias.

Luego tengo las pruebas **treponémicas.** Las más usadas en la Argentina son: la inmunofluorescencia indirecta y la hemoaglutinación para treponema pallidum. Cualquiera de las 2 tiene la misma sensibilidad y especificidad, eligiendo una de las 2 dependiendo de la elección que quiera hacer el laboratorio, infraestructura y complejidad que tenga. Se usan para verificar la reactividad de las pruebas no treponémicas. Las pruebas treponémicas no sirven para ver evolución de enfermedad. ¿Cómo hago para saber si un tratamiento es exitoso o no? Las pruebas treponémicas son cualitativas, diciéndome positivo o negativo, o sea no me van a dar **título** de evolución. En cambio cuando tengo una VDRL, a ella la voy a **cuantificar.** Entonces tengo un paciente con una sífilis temprana en que tengo una VDRL que le da 1024 de título, iniciaré tratamiento. Entonces voy viendo a lo largo del tiempo cómo va decayendo el título. Si el título permanece constante referirá que no adherencia al tratamiento por parte del paciente. Cuando se adapta la cantidad de Ac. Diliyuendo, se llama **fenómeno** de **prozona.** Por eso se pide VDRL directa y diluida al quinto. Si no se pide es mala praxis.

TP-HA

- Microhemaglutinación-T-pallidum
- Fundamento: hemoaglutinación indirecta para la detección de **anticuerpos específicos.** Eritrocitos de aves son recubiertos de antígenos de *Treponema pallidum*. En presencia de anticuerpos sifilíticos las células sensibilizadas se aglutinan para tomar patrones característicos en las placas de micro titulación.

Prueba rápida para sífilis

Las hace el médico en consultorio por tarjeta. Esto se hace mucho cuando uno hace atención comunitaria, es decir cuando el laboratorio va hacia el centro de salud. Se confirma en el momento con test rápido treponémico para que el paciente se valla con una resolución rápida diagnóstica.

Conceptos a recordar

- Pueden haber muchos **falsos (+),** pero no va a haber falsos (-).
- Los **no treponémicos** tienen una alta sensibilidad pero muy baja especificidad. La VDRL no se avisa como (+) o (-), sino como **reactiva.** No todos los que tienen VDRL reactiva tienen sífilis. La VDRL busca lípidos **≈** al Ag. Una persona con dislipemia o alteración en la dieta puede darle reactiva. Las patologías autoinmunes también pueden dar por acomodación de los lípidos.
- Los **treponémicos** tienen alta especificidad y baja sensibilidad. Entre ellos tenemos al FTA Abs (IFI), **TPHA (HAI), ELISA IgM-IgG (EIE)** y pruebas rápidas. Los usados en Argentina son los resaltados.

Sífilis-Serología-Interpretación

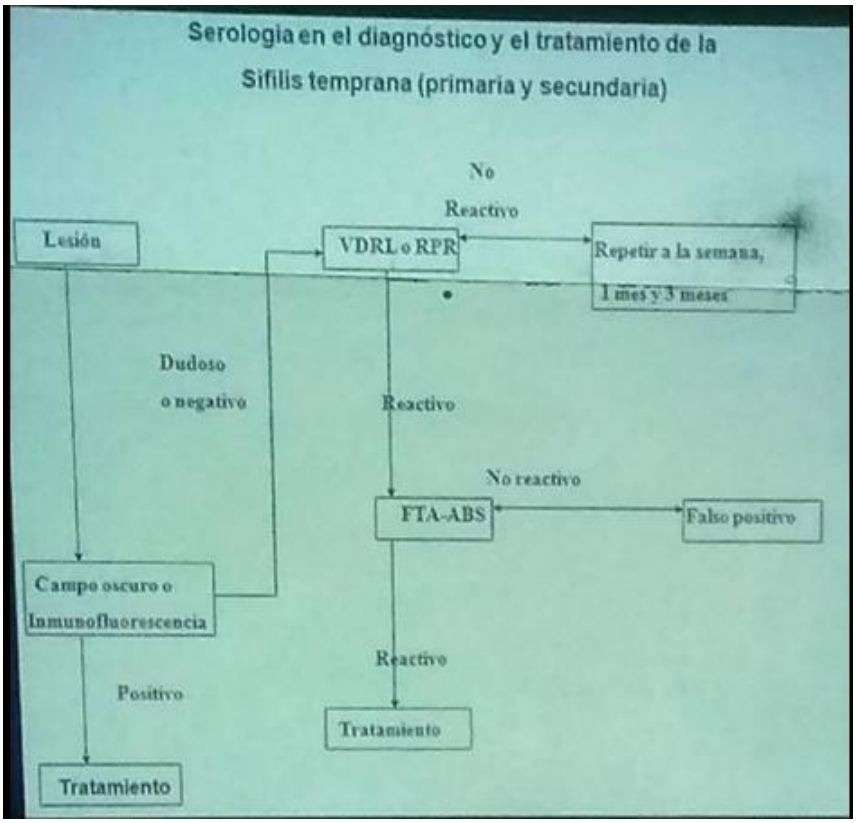
VDRL/VSR/RPR	TP-HA o FTA-Abs	Diagnóstico	Explicación
Reactiva	Reactiva	Sífilis actual o pasada (memoria inmunológica). Infección activa o latente	¿Cómo diferencio si tengo que tratar o no al paciente? Tengo que volver a citar al paciente a los 15 días y hago un título. Si el paciente 16 dils y a los 15 días le da 500 dils significa sífilis actual. Si tenía 16 y a los 15 días me da 32 eso será una infección crónica. Para que una patología como la sífilis esté en evolución, cuando hago la repetición a los 15 días tiene que dar reactiva 2 dilusiones más. Por ende lo mínimo sería 64.
Reactiva	No reactiva	Inespecífico (otras patologías)	Falso reactivo biológico.
No reactiva	Reactiva	Sífilis tratada, sífilis primaria muy reciente, sífilis tardía o reacción de prozona en sífilis secundaria.	Sucede rara vez en los primeros estadios, cuando el chancro recién comienza. Hice el tratamiento en forma inmediata y no llegó a positivarse la VDRL. Al laboratorio siempre hay que peticionarle VDRL directa y diluida, nunca VDRL directa solamente por el fenómeno de prozona, generándose una inhibición de la visualización de la reacción por exceso de anticuerpos o antígenos.
No reactiva	No reactiva	Ausencia de infección o período de incubación de sífilis.	

D (x)	Prueba no treponémica	Título	Prueba confirmativa
Infección activa	Reactiva	Menor 1:8	Reactiva
Sífilis latente	Reactiva	Menor 1:4	Reactiva
Falsos positivos	Reactiva	Gral menor 1:4	Negativa
Tratamiento exitoso	Reactiva o no reactiva	Disminución de 2 concentraciones (por ej; 1:16 a 1:4)	Reactiva

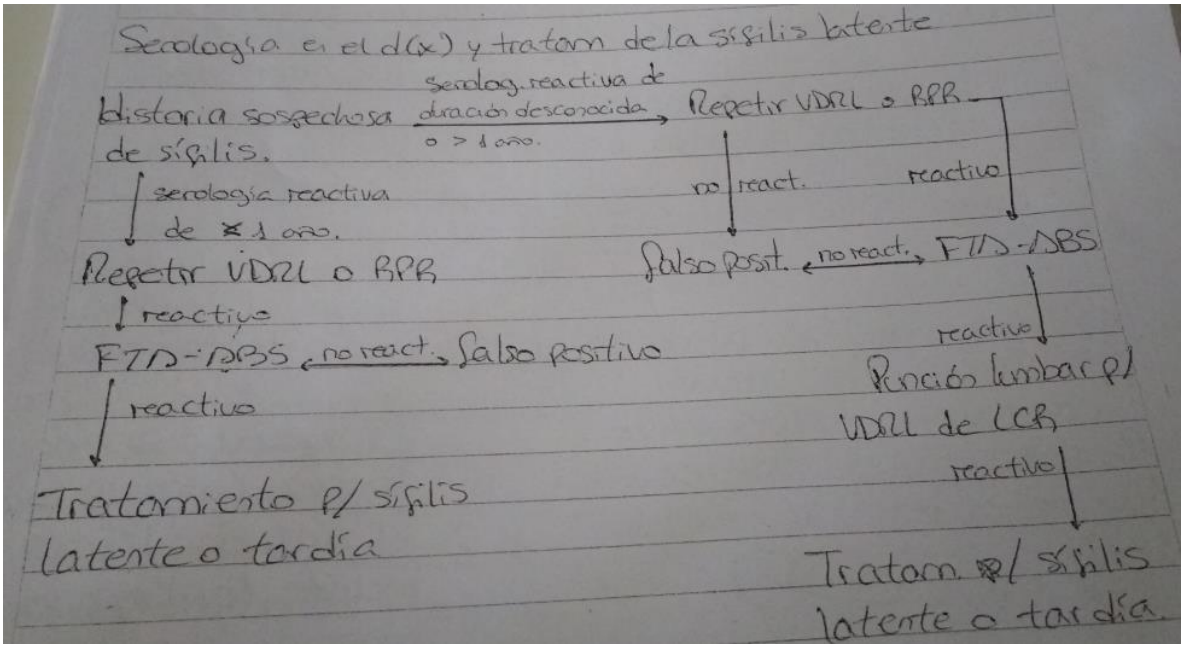
- Títulos de VDRL muy elevados corresponden a sífilis aguda. 1/16 o 1/32 de VDRL suelen ser sífilis verdaderas.
- Si las 2 pruebas son reactivas
  - Cicatriz serológica
  - Nunca se negativiza aunque no se contagie nunca porque no hay infección activa.
- No toda VDRL reactiva = sífilis
- No toda VDRL reactiva = sífilis activa
- El treponema no da inmunidad permanente

Para determinar si es un proceso agudo o es un proceso pasado (memoria inmunológica) se requiere la realización de 2 determinaciones de VDRL con un intercambio mínimo de 15 días y si se comprueba el aumento en 4 títulos de la VDRL en la 2da determinación es un proceso agudo.

Serología en el d(x) y tratamiento de la sífilis temprana (1° o 2°)



Serología en el d(x) y tratamiento de la sífilis latente



Diagnóstico de neurosífilis

En ausencia de contaminación con sangre, la VDRL tiene alta especificidad pero es poco sensible (30-70%). Una VDRL reactiva es suficiente para diagnosticar neurosífilis, pero el negativo no la descarta. Tiene alta especificidad en LCR por el pasaje de lípidos al mismo a través de la barrera hemato-encefálica aumentando la especificidad de la VDRL. La sensibilidad cambia que tiene el LCR en relación a la VDRL. A veces te puede dar negativo y no descarta, teniendo que repetir la prueba si hay elevada presunción clínica.

Sífilis congénita

- Congénita → antes de los 2 años
- Tardía → después de los 2 años
- prematurez
- retardo en el desarrollo uterino
- hepato/esplenomegalias
- Nefropatías
- hepatitis
- neumonitis
- Alteración oftalmológica
- Rinitis
- Lesiones mucocutáneas
- Adenomegalia
- Eritema máculo-papilar
- Perforación del paladar
- Dientes de Hutchinson
- Nariz en “silla de montar”
- Tibia en forma de sable
- Goma en glúteo

Puede ser reciente o tardía y el problema que tenemos es cuando el niño aparentemente está sano.

Signos tempranos

Cerca del 50% de los RN con sífilis congénita están asintomáticos. Retraso madurativo, restricción del crecimiento, pseudoparálisis, eritema maculo-papilar con descamaciones, perforación del paladar.

Sífilis congénita. Diagnóstico

- Madre no infectada
- Madre sifilítica

Se considera madre adecuadamente tratada y seguida, cuando:

- El tratamiento fue con penicilina
- Recibió 3 dosis separadas por 1 semana cada una
- La última dosis fue hace más de 1 mes
- Tiene VDRL mensual materna luego del seguimiento
- Tengo que ver que no sigan aumentando los títulos. Los títulos tienen que permanecer estables al comienzo para sí luego comenzar a disminuir.
- Tiene que ser los títulos estables durante los primero 3 meses de tratamiento y luego comienza el descenso.

Diagnóstico de sífilis congénita

- Directamente desde las lesiones
- Prueba de inoculación en conejo (RIT) → no se usa.
- Campo oscuro
- Inmunofluorescencia directa (IFD)
- detección de IgM en neonatos → **infección → falsos reactivos.**
- Una vez que se positiviza la prueba específica (treponémica) nunca se negativiza.

Prevención

- Primer nivel
- Específico

Lo principal es la **educación** y **eliminar** el prejuicio.

CASO 1

Varón de 37 años, consulta a su médico clínico para una revisación anual. Entre los resultados de laboratorio se resalta:

VDRL activa 4 dils (1/4)

Interpretarar cómo seguiría el algoritmo diagnóstico, estudios complementarios y otros datos.

CASO 2

Recién nacido cuya madre tuvo diagnóstico de sífilis durante su embarazo, efectuando el tratamiento específico presenta los siguientes valores de laboratorio:

Evolución serológica del RN

- **24 hs VDRL reactiva 1/512 (512 dils)**
- **3 meses VDRL reactiva 32 dils**
- **6 meses VDRL no reactiva**

CASO 3

En examen de rutina en una mujer en edad fértil, el laboratorio elabora el siguiente informe:

- **VDRL no reactiva**
- **HBsAg no reactiva**

¿Ud. qué le dice al paciente?

CASO 4

En un paciente varón sexualmente activo, 30 años, HIV negativo, laboratorio de inmunoserología informa:

- **VDRL no reactiva**
- **VDRL dil 1/5 reactiva**
- **Título 1024 dils (1/1024)**

Interpretar

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Generalidades

La infección por VIH es prevalente en nuestro país. Hace 5 años la OMS ha cambiado el rótulo de infección mortal a una patología crónica tratada con antiretrovirales. Todavía nos resta un largo camino hasta hallar la vacuna que sería el método de prevención ideal del virus.

Familia Retroviridae

- HTLV-1 → leucemia T
- HTLV II → leucemia de células vellosas
- VIH → virus de la familia de los lentivirus
- Virus VH-1 y VH-2

Este virus es RNA perteneciente a una familia conocida como **retroviridae.** Y, dentro de esta familia retroviridae va a producir sobre todo una característica importante en la mayoría de estos virus con esas características, en donde se destacará por la citolisis y por la proliferación de corte neoplásico. Dentro de este grupo hay 2 tipos de virus relacionados con la enfermedad de tipo **leucemia** y luego vamos a tener los que conocemos como el HIV-1, prevalente en nuestra región y el HIV-2, prevalente en regiones del África.

El virus de la inmunodeficiencia humana es un **retrovirus.** Hay 2 tipos de HIV: el 1 y el 2; siendo el HIV-1 el que a nosotros nos compete por cuestiones geográficas.

Estructura

- Esférica. 100 nm con envoltura. Doble capa lipídica de origen celular.
- Espículas. GP 120 y GP 41.
- Cápside externa. Poliedro de 60 caras triangulares (p17)
- Core. Conoide (p24)
- RNA monocatenario. 2 cadenas idénticas.

Las glicoproteínas de estas estructuras son las que participarán en la lesión, en la fijación, en la penetración y también en la liberación. Al igual que el virus de la gripe, el VIH es un virus **envuelto;** eso quiere decir que posee una capa glicoproteica con espículas (glicoproteínas), como la 120 y la 41. Es importante recordar estas estructuras porque inciden en la penetración y en las estrategias para los tratamientos. Es decir yo puedo hacer tratamientos que afecten a la adhesión, actuando sobre las glicoproteínas o tratamientos antirretrovirales que afecten otros tipos de mecanismos de daño que tiene. A parte de esa cubierta glicoproteica va a tener una **cubierta proteica** conocida como **cápside.** En la parte central tendrá el

core, siendo el que va a tener el ácido nucleico de corte RNA. Y dentro de este core con el ácido nucleico va a haber una proteína de relevada importancia, conocida como **p24.** Es una proteína de expresión temprana, aludiendo a que va a pasar al torrente sanguíneo en forma inicial cuando sucede la infección por HIV. Es una proteína que si yo pudiera detectarla por algún instrumento de laboratorio podría ser un diagnóstico precoz de infección por HIV antes de la detección de anticuerpos. d

Genoma viral

- 2 cadenas de RNA monocatenario asociado a proteína p7 y p9.
- Transcriptasa reverso. Funciones de ribonucleasa y polimerasa.
- Integrasa.
- Proteasa.
- 9800 nucleótidos.
- 2 secuencias terminales repetitivas LTR.
- Genes.
- Envoltura. Gp 160, gp 120 y gp 41.
- Gag. p55, p24 y p17.
- Pol. Transcriptasa reactiva (p66/51), integrasa (p32), proteasa (p10).
- Genes regulados. Tat, rev, vef, vif, vpr, vp24.

El genoma viral tiene 2 cadenas de RNA monocatenarias asociado a proteína p7 y p9. Si bien el p24 nos sirve para el diagnóstico, todo el resto de las proteínas se verán en forma exhaustiva en infectología porque son sitios de acción en donde yo puedo actuar para inhibir la replicación o la penetración. A parte de tener el ácido nucleico va a tener **transcriptasas reversas;** es un RNA, y para poder replicarse va a pasar antes a DNA y después actuar. Tendrá también integrasas y proteasas para romper e integrar y poder así armar los ácidos nucleicos. Es muy sofisticado este virus porque pasa desde un RNA a través de un DNA intermediario para después de nuevo volver a ser un RNA. Hay un DNA intermedio que queda incluido dentro del genoma del huésped. En todas estas glicoproteínas y en todas las proteínas es en donde nosotros utilizamos coctel de drogas para poder dañar al virus. El virus a su vez es tan complejo que tendrá toda una serie de genes reguladores que generarán que determinados genes se expresen o no. Por eso es que tenemos dentro de lo que es la patología ciclos mudos en donde no se produce la lisis celular por mecanismos regulatorios inhibitorios y ciclos sintomáticos de la enfermedad. Es un virus muy sofisticado, que pasa por un DNA intermedio, con genes reguladores que a veces llevan a la lisis celular o a la incorporación del virus al genoma, llevando ello a la complejidad del cuadro clínico, complejidad del tratamiento y a la complejidad en cuanto al control de toda la infección viral.

Variabilidad genética

- El genoma varía por errores de la transcriptasa reversa.
- Mayor variabilidad en gp120 en el loop V3
- El loop V3 (35 aa) es el principal determinante de neutralización.

Acá radica el problema en la implementación de una vacuna efectiva: esta complejidad lleva a errores de transcripción, resultando en una variabilidad genética, llevando a distintas formas antigénicas de expresión, siendo muy difícil el hallazgo de una forma constante de con baja variabilidad para poder hacer una vacunación efectiva.

Replicación

- GP 120 se une al receptor CD4. Se modifica la envoltura. GP41 se inserta en la membrana celular.
- Fusión. Co-receptores. Penetración del core al citoplasma, TR transcribe (híbrido DNA/RNA)
- DNA bicatenario que migra al núcleo y se integra por la integrasa viral (provirus).
- Si la célula se activa: el provirus inicia la síntesis de RNA viral. Produce proteínas estructurales.
- Ensamble-brotación-lisis celular-modulación por genes regulados, tat, rev, nif.

Lo primero que hay que resaltar es que el virus va infectar toda célula que exponga receptores **CD4** porque va a tener un receptor principal el virus (glicoproteína gp120) que es la que se une al receptor. Esto es uno de los centros diana en los cuales se centra el tratamiento antirretroviral, inhibiendo esa unión gp120 con el receptor CD4. Cuando se une ese receptor con otros correceptores lo que va a suceder entonces en ese momento es una modificación en la envoltura viral y otras glicoproteínas se insertarán en la membrana celular, produciéndose una fusión entre la membrana celular del huésped y el virus, comenzando entonces la penetración del core al citoplasma. Y ahí es donde sucede la transcripción de un híbrido DNA formándose el DNA intermediario o provirus. Lo más interesante de este provirus es que cuando tenemos esos períodos asintomáticos y mudos de la infección por VIH es cuando ese provirus queda asimilado a lo que es el genoma de la célula huésped. Es decir no se expresa sino que queda ahí codificado.

Genes reguladores

Luego, si la célula se llegara a activar, lo que pasará es que ese DNA que estaba genómico tiene un provirus pasará a RNA sucediendo todo de nuevo el ciclo viral,

saliento del virus por brotación y a producir la lisis celular. Todo esto sucederá por **genes reguladores.**

Vías de transmisión

- **Sexual**
  Sexo no protegido homo o heterosexual.
- **Sanguínea**
- **Vertical**
  Puede ser en el útero, en el parto o en la lactancia. Es muy importante tenerlo en cuenta para la profilaxis de la mamá HIV (+).

Historia natural de la infección

- **Primoinfección**
  - ➔ Dura semanas, cuadro símil a gripe o mononucleosis e inespecífica.
  - ➔ Alta tasas de replicación, viremia, invasión de órganos, en especial linfoides. Se infectan CD4 y células dendríticas. Aquí es donde penetra el RNA pasando a provirus pero inmediatamente es confiscado a virus RNA y produce la lisis celular.
  - ➔ El virus llega al cerebro inmediatamente después de que el virus penetra. La mayor parte de los pacientes a las 2 semanas de la primoinfección se comienzan a detectar anticuerpos.
- **Fase asintomática**
  - ➔ Aquí está la infección por HIV pero sin signos y síntomas de SIDA.
  - ➔ Hay un momento en que el virus queda en una forma intermedia como provirus que no producirá esa explosión lítica de célula a célula.
  - ➔ 5-6 años dura aproximadamente esta fase.
  - ➔ DNA viral está integrado al celular
  - ➔ Baja tasa de replicación
  - ➔ Hay anticuerpos neutralizantes y CD8 pero no alcanzan a controlar la replicación.
  - ➔ Control inmunológico parcial. Atrapamiento del virus en tejidos.
  - ➔ El virus HIV va a estar en el genoma de la célula del huésped como provirus incorporado al genoma. O sea que la tasa de replicación viral es baja por tenerlo como RNA intermedio en el genoma.
  - ➔ Infección crónica persistente.

- **Fase clínica del SIDA**
  - ➔ Es una fase donde la infección por HIV se trasforma en SIDA.

- ➔ Aparece la inmunosupresión: depleción de linfocitos CD4, inversión de la relación CD4/CD8, alteraciones de NK, disminución funcional de LB, de macrófagos.
- ➔ Complejos inmunes, auto-anticuerpos, trombocitopenia, anemia, neutropenia.
- ➔ Mayor replicación → reaparece el Ag p24.
- ➔ La patología clínica comenzará fundamentalmente cuando desde el punto de vista molecular empieza a haber una relación visible entre los linfocitos CD4 (blanco del virus del HIV y participantes de la respuesta inmune activa) con los CD8 (los supresores de la respuesta inmune). Cuando esa relación CD4-CD8 comienza a invertirse aparecerá toda la manifestación clínica por infecciones asociadas a lo que es el SIDA.
- ➔ El p24 tiene una utilidad diagnóstica muy importante porque aparece en el inicio de la infección por HIV y en el inicio de la enfermedad SIDA.
- ➔ Cuando no hay un tratamiento adecuado antirretroviral aparecerán infecciones asociadas que darán el **cuadro terminal** de esta patología.

<u>Patogénesis</u>

- Células con CD4: la gp 120 se une con alta afinidad. Poseen CD4
- Linfocitos T
- 45% de macrófagos, monocitos, timocitos, células dendríticas de piel, mucosas, ganglios, hígado y bazo. Todas células que tengan receptores CD4 serán células susceptibles a infección por virus del HIV.
- Se producen 10 billones de nuevos virus por día (vida media 6 horas).
- Vida media del linfocito T infectado 1-6 días.
- Desde el inicio de la infección viral habrá una diseminación masiva del virus en todo el organismo del huésped.

Los CD4, cuando sucede la primera infección, habrá una depleción en la primoinfección porque hay una división activa de un sito citolítico y luego hay un breve aumento cuando sucede esa fase asintomática. Pero después cuando comienza la sintomatología baja valores. En cambio la carga viral (presencia de RNA viral) aumenta en forma interesante cuando comienza la primoinfección, luego desciende en la fase asintomática por estar como provirus (sin replicación activa) pero luego aumenta en forma exponencial cuando comienza el SIDA. A nivel molecular, cuando comienza el SIDA se podrá ver un descenso crítico de CD4 con un aumento exponencial de la carga viral. Esto es lo que yo tengo que revertir porque aparecerán las infecciones oportunistas y la evolución tórpida del paciente. Lo que revierte la terapia múltiple antirretroviral es hacer que los CD4 aumenten bajando la carga viral que produce inmunosupresión. Donde sucede la primoinfección, uno de los primeros parámetros que voy a utilizar es la **viremia** con biología molecular. Pero también se puede medir el **p24** con el **citoinmunoensayo.**

Esto aumenta en forma significativa en la primoinfección. Va a descender pero cuando sucede el SIDA aumentará. Es un marcador útil para la infección temprana y para la aparición temprana de la enfermedad.

Mecanismos de Inmunosupresión

- Citotoxicidad directa del virus → Si va a actuar sobre toda célula que tenga los receptores CD4 habrá una citotoxicidad directa del virus hacia todo ese tipo de células que tenga esos receptores.
- Linfocitos T citotóxicos que destruyen células infectadas
- Formación de sincicios
- Regeneración dañado de LT
- Destrucción autoinmune
- Suprantígenos (anergia)
- Apoptosis → muerte celular programada.
- Exposición de antígenos → generará una falta de conocimiento de la respuesta autoinmune.

Neuropatogénesis

HIV es la causa más común de demencia en USA. Hay 40 millones de adultos y 1 millón de niños infectados en el mundo. La penetración en el SNC se da en las primeras etapas. Va a infectar toda célula que tenga CD4. ¿Dónde hay receptores CD4 en el SNC? En la microglía, en los macrófagos cerebrales pero no neuronas. Va a afectar todo el sistema nervioso pero no neuronas y el daño es fundamentalmente al final por mecanismos apoptóticos (muerte celular programada). Las neuronas serán afectadas pero de forma **indirecta** por falta de nutrición neuronal, pero el daño **directo** será en las glías y macrófagos.

Neuropatogénesis en HIV (+)

- El virus infecta monocitos
- Primarias (meningoencefalitis por HIV)
- Secundarias (infecciones oportunistas)

Va producir infecciones oportunistas que pueden dar cuadros de encefalitis. Y hay neoplasias específicamente que están asociadas con virus del HIV ya que hay algunas neoplasias cuyos agentes disparadores son virus que se asocian con el HIV, como el **herpes.** El sarcoma de Kaposi u otros tipos de neoplasias como los linfomas están asociados a virus incluidos al HIV.

Mecanismos de defensa antiviral

- Anticuerpos neutralizantes
- Citotoxicidad mediada por anticuerpos

Estos son mecanismos parciales en la transmisión, es decir el virus logra superar estos mecanismos y lleva a una infección crónica persistente.

Cuadro clínico: clasificación

- Infección asintomática, linfoadenopatía generalizada, infección aguda primaria.
- Síntomas e inmunosupresión.

Permite estratificar la evolución de los pacientes con HIV. Lo que hemos logrado con la terapia antirretroviral es en el estadio en el que el paciente tenía evolución tórpida con las infecciones asociadas tratar de controlarla, logrando bajar la carga viral y aumentar el nivel de CD4.

Clasificación molecular por CD4

- > 500 CD4: inmunocompetente
- Entre 200 y 500: inmunodeficiente
- Menor de 200: SIDA

Todos nosotros si somos inmunocompetentes tendríamos que tener un nivel de CD4 mayor a 500 por mm^3. Cuando hay inmunodeficiencia los valores estarán entre 200 y 500 mm^3 y el paciente tendrá SIDA cuando tiene menos de 200 CD4, con alta carga viral, con signo-sintomatología y estará expuesto a las infecciones asociadas al HIV.

Diagnóstico clínico

- Leucopenia con linfopenia
- Trombocitopenia
- Anemia
- ERS alta
- Disminución CD4
- CD4/CD8 < 1
- Disminución de VR
- Producción de IgA
- Blastogénesis linfocitaria B

- Alergia cutánea

Diagnóstico virológico de infección por HIV

Es fundamentalmente **serológico!!!** Modificado en 2012 para mejorar el diagnóstico de infección reciente!! El RNA plasmático lo voy a encontrar en la primoinfección. Luego voy a tener un descenso por estar como provirus, para luego sí tener un aumento. Como hay baja carga viral voy a tener alto nivel de CD4. Cuando yo esté en ese período asintomático sin SIDA pero sí infección tendré 2 armas para diagnóstico:

- p24
- respuesta inmune (comienza en forma posterior pero constante, aun cuando baje el p24).

Para el diagnóstico de la infección cuando el paciente es **asintomático** la única arma que dispongo es la del diagnóstico **serológico.**

Diagnóstico

- Detección de Anticuerpos: ensayos de tamizaje o screening
  Lo hago para que no se me escape nadie que vaya a ser HIV (+) asintomático y yo lo ponga como negativo.

Después tendré otros estudios complementarios que me permitirán confirmar ese HIV (+):

- ELISA ‘s con antígenos de:
  - Listado de partículas virales
  - Proteínas recombinantes
  - Péptidos sintéticos (sintetizados químicamente)

Los tests de ELISA van a actuar sobre distintos antígenos. Va a depender del nivel de sensibilidad que tenga ese test.

- ELISA’s con Inmunoglobulinas que detectan:
  - IgG (ensayo de 1era y 2da generación)
  - IgG, IgM, IgA y antígenos p24 (ensayos de 4ta generación)
  - IgG, IgM, IgA (ensayos de 3era generación).

Nunca podré hacer un diagnóstico de un paciente HIV (+) con 1 sola reacción serológica de tamizaje. El óptimo es el de **4ta generación,** siendo el que disminuye al máximo el período ventana y tener máxima posibilidad de que de positivo. Es el que uno tendría que pedir a todos los laboratorios porque tiene una combinación ideal de memoria inmunológica, anticuerpo de respuesta aguda, aumento de

sensibilidad y no necesito respuesta inmune porque tengo la expresión temprana de un antígeno (p24).

Diagnóstico de infección por HIV-1

- Otros ensayos para detección de anticuerpos.
- Test de aglutinación → usa plasma o suero
  - Aglutinación de partículas de gelatina o látex: para HIV y 2 o solos para HIV-1 detecta IgG + IgM sensibilidad similar a ensayos de 3era generación.
  - Hemoaglutinación pasiva.
- Tests rápidos
  - Inmunoensayos de fase sólida (viral)
  - Inmunocromatografía.
  - La ventaja de los tests rápidos es que pueden no hacerse en el laboratorio y eso se usa mucho para la masificación del test de HIV. Se usa para búsqueda de screening masivas para HIV.

Ensayos para conformación de la infección por HIV luego del Tamizaje

Ensayos complementarios o suplementarios →todas las pruebas anteriores de HIV como el ELISA de 4ta generación con p24 tienen que confirmarse con ensayos complementarios o suplementarios. Se emplean para conformar si una muestra que fue positiva en un ensayo de tamizaje presenta anticuerpos específicos para HIV y para descartar la presencia de falsos positivos. Al paciente se le dice que se le hará un estudio complementario-suplementario para confirmar el resultado. Todo esto para detectar anticuerpos específicos. Ellos son:

- **Western blot** → el más usado.
- LIA
- Inmunofluorescencia
- Detección de antígenos virales → ELISA para **p24.**
- Aislamiento viral en el cultivo de linfocitos.

¿Qué es el Western blot?

Es un inmunoensayo de fase sólida sobre el papel de nitrocelulosa. Se inmovilizan las proteínas del HIV en una placa de celulosa haciendo un estudio de las proteínas del HIV. El problema que tiene es que me puede dar positivo, me puede dar negativo o dar indeterminado. Es indeterminado cuando da unas bandas compatibles con el

virus pero no alcanza al número mínimo de bandas necesarias para que se considere positivo. El Western blot estudia IgG's.

Interpretación del Western blot

- Positivo: reactividad a 2 de cualquiera de los productos de:
  - GAG: p24
  - ENV: gp 120/160, gp 4'
  - Indeterminado: cualquier patrón de 1 o más bandas reactivas.

¿Por qué hay que usar el Western blot?

Porque cuando da positivo tiene un valor predictivo positivo muy elevado y alta sensibilidad. El único problema es cuando me da indeterminado.

LIA

Es un inmuno-ensayo ELISA en fase sólida. Es de muy alto costo.

Detección de antígenos virales → ELISA para **p24**

Este es el que más usamos nosotros. Cuando tengo un ELISA de 3era-4ta generación positivo, tendré que hacer un ensayo complementario o suplementario. Puede ser para argentina el Western blot o el p24.

Otros ensayos para diagnóstico de infección por HIV

Ensayos moleculares para diagnóstico y/o seguimiento de infección por HIV

- Detección de ácidos nucleicos (RNA o DNA) → puedo detectar el RNA, o sea el virus que me infecta (HIV) siendo el genoma viral del virus, pero también puedo detectar el DNA, es decir ese ácido nucleico intermedio o provirus que quedó inserto en el genoma. Para monitorear el tratamiento y ver si disminuye la carga viral lo voy a hacer estudiando el RNA. Porque la infectividad me va a estar dada por el RNA circulante, o sea el virus activo que circula en sangre. El DNA o provirus es el que está adentro de la célula.
- Para diagnósticos:
  - Detección de DNA proviral de HIV en células polimorfonucleares.
  - Detección cualitativa plasmática de RNA de HIV.
- Para seguimiento de la infección o monitoreo de la terapia antirretroviral:

- Carga viral plasmática de HIV → cuantitativa.

Carga viral para HIV

La carga viral es lo que vos analizás cuantitativamente el número de copias de RNA del virus HIV cuando estás realizando la terapia antirretroviral. ¿Para qué sirve la carga viral? Predice la evolución. Disminuye la carga viral. Aumenta los CD4. Monitorea la respuesta al tratamiento. Permite establecer el nivel de base para saber cuánto tiempo voy a tener para lograr descenderla. Lo que se ve en general es un marcador de evolución. Es un marcador muy sensible.

Seguimiento

- CD4
- Carga viral

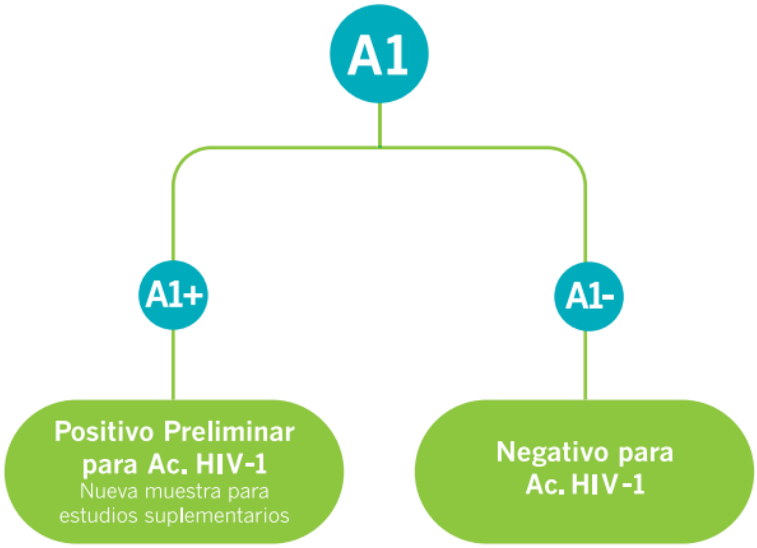
Neonato

- Aislamiento viral,
- PCR,
- Antigenoma p24,
- La madre infectada transmite la infección entre el 20 al 50% si no es tratada.

Hay una transmisión que oscila entre el 20-50% en madres no tratadas. La transmisión disminuye dramáticamente con la profilaxis. Si a la parturienta en el momento de hacerle la serología le encuentro que es HIV (+) tendré que ver en qué porcentaje se encuentra el bebé. No podré usar anticuerpos para un neonato. Acá sí se hace por una cuestión de costo-beneficio la técnica de la **biología molecular** y **p24.** Tenemos que tener tolerancia 0 (cero). Lo puedo hacer con carga viral DNA.

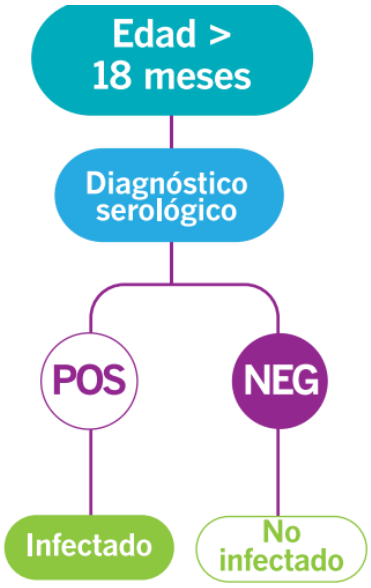
Usaremos carga viral. Si yo detecto cuando tiene más de 18 meses entra en el algoritmo del adulto por tener ya respuesta inmune desarrollada. Hay que hacer 2 distinciones: los menores de 18 meses y los mayores de 18 meses.

Algoritmo de tamizaje con un único test rápido

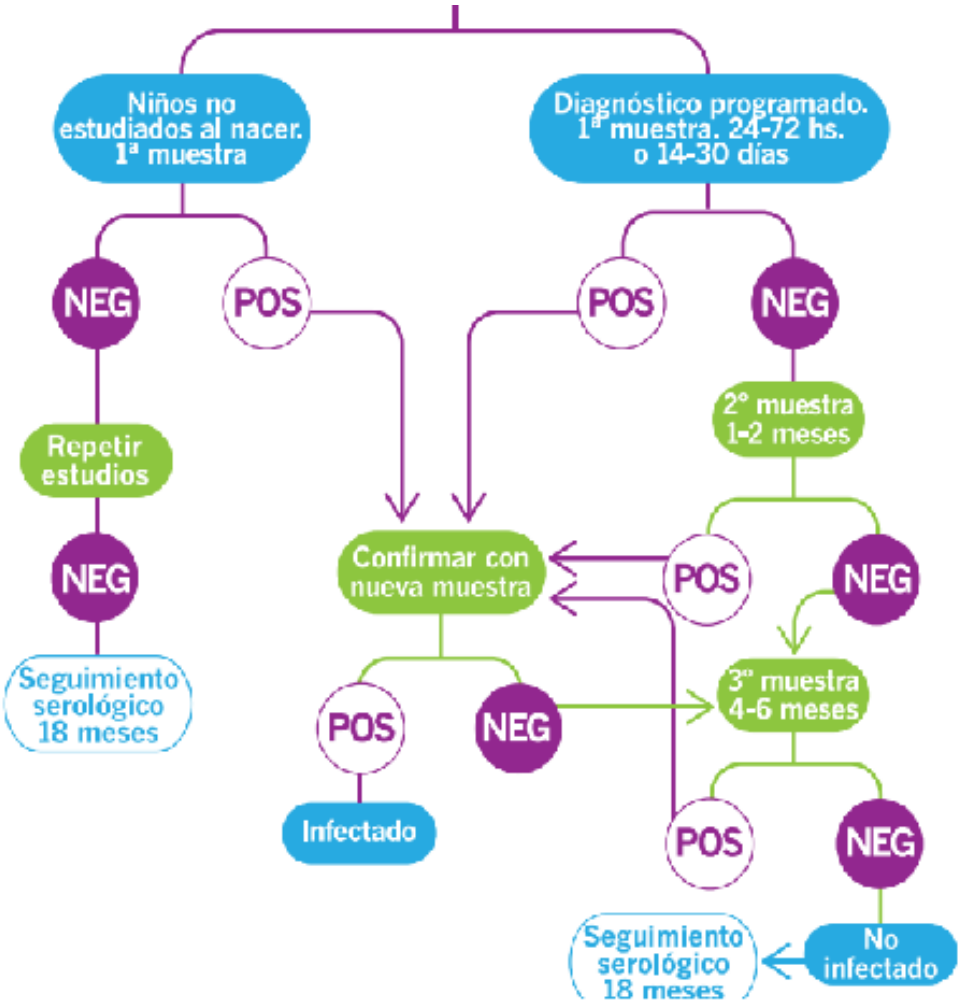


Si tengo una prueba de tamizaje y me da negativo, yo directamente lo informaré como negativo. Hay conductas de riesgo que ameritarán una repetición citando al paciente nuevamente en 3 meses. No necesita más confirmación. Si da en cambio positivo tendré que confirmarla con una prueba complementaria-suplementaria.

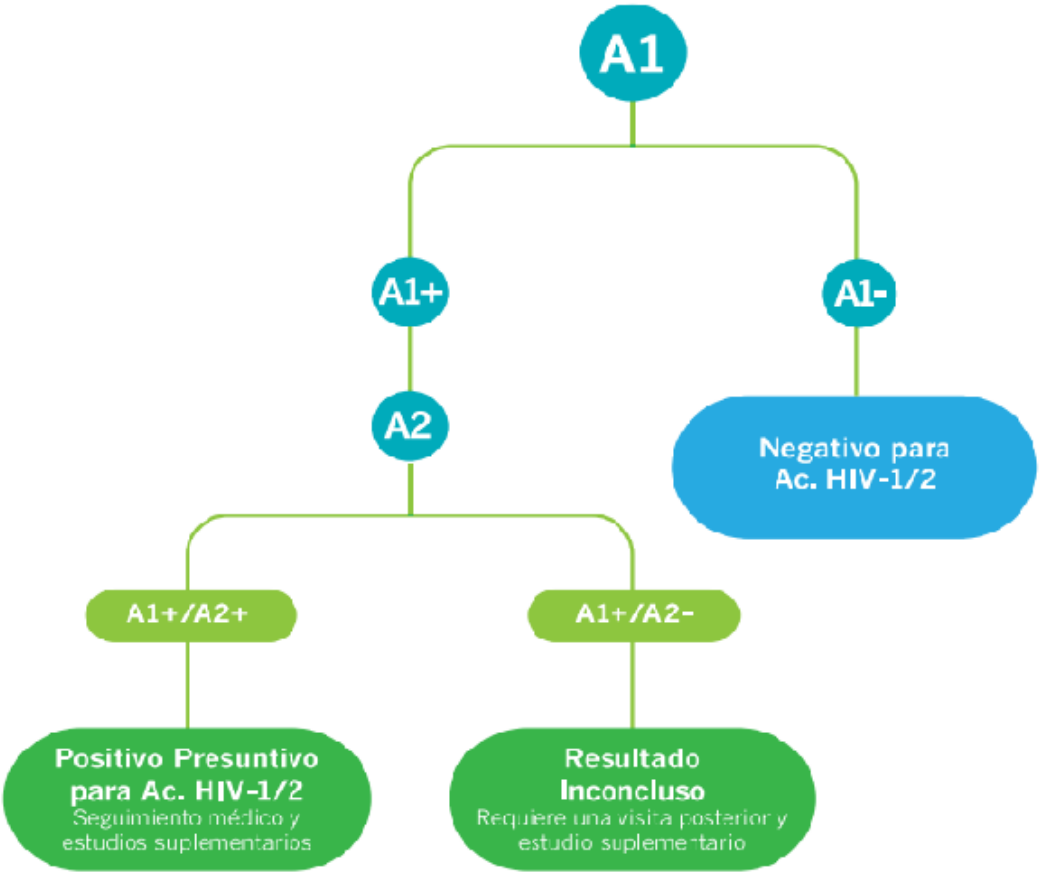
Algoritmo diagnóstico de VIH en mayores de 18 meses



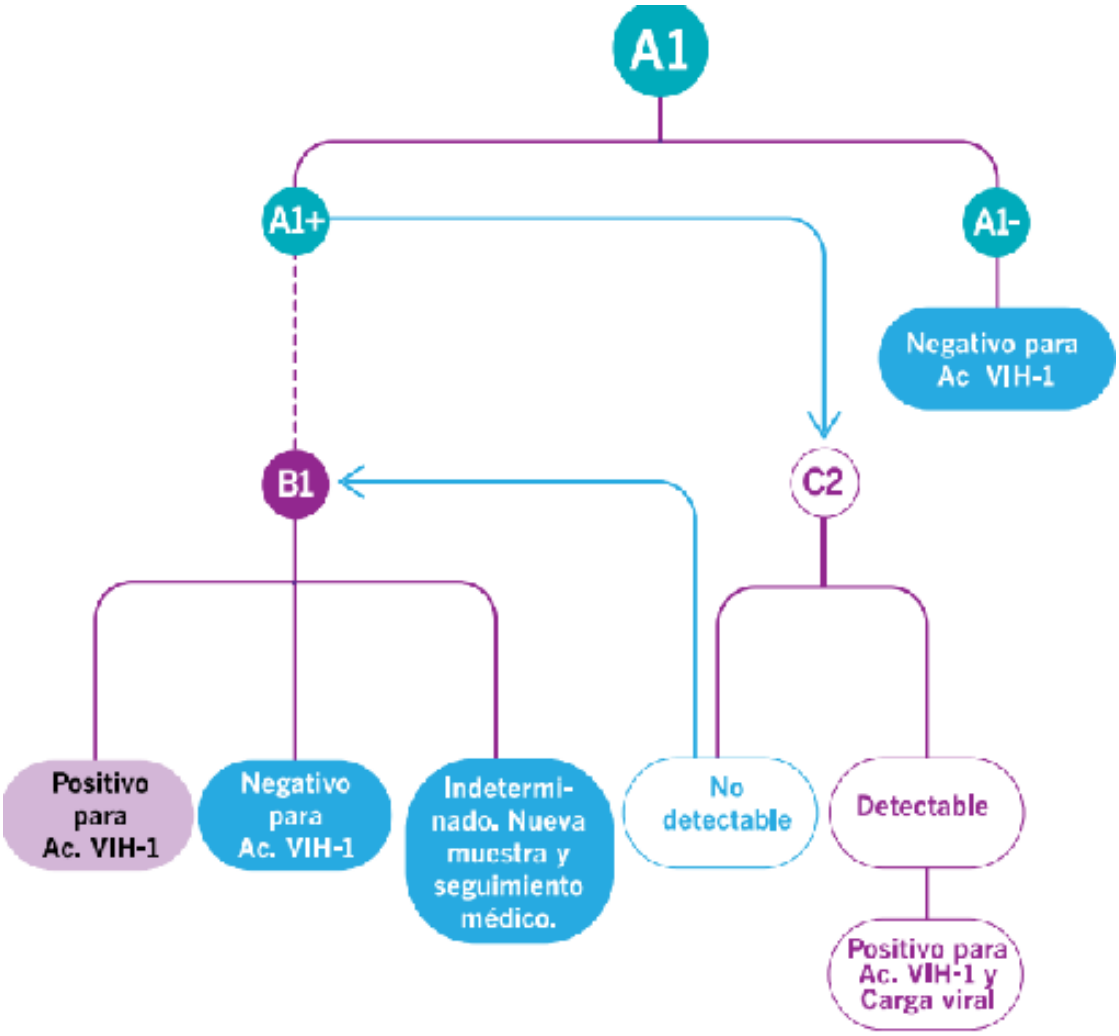
Algoritmo diagnóstico de VIH en menores de 18 meses



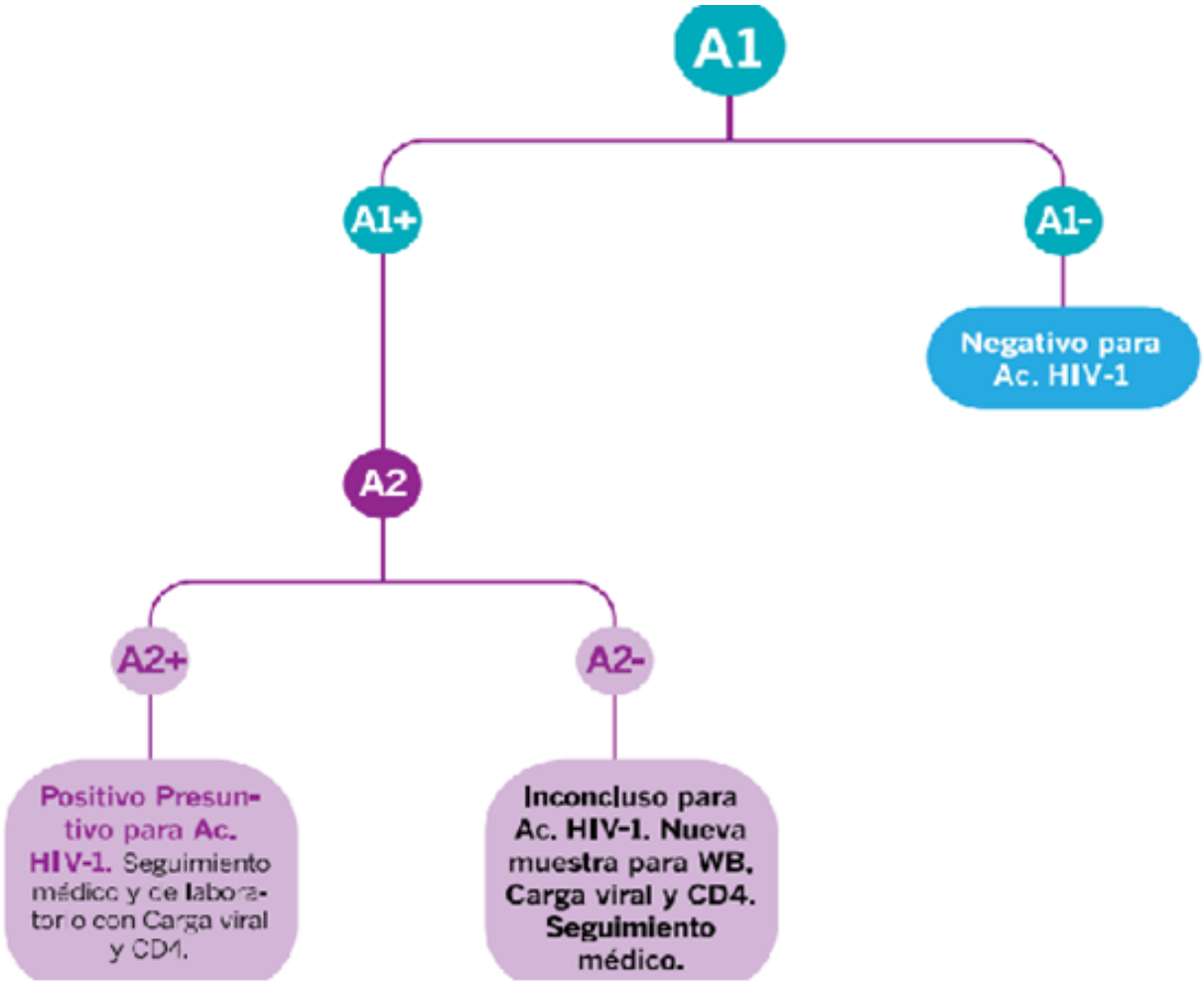
Algoritmo de tamizaje con 2 tests rápidos combinados en serie



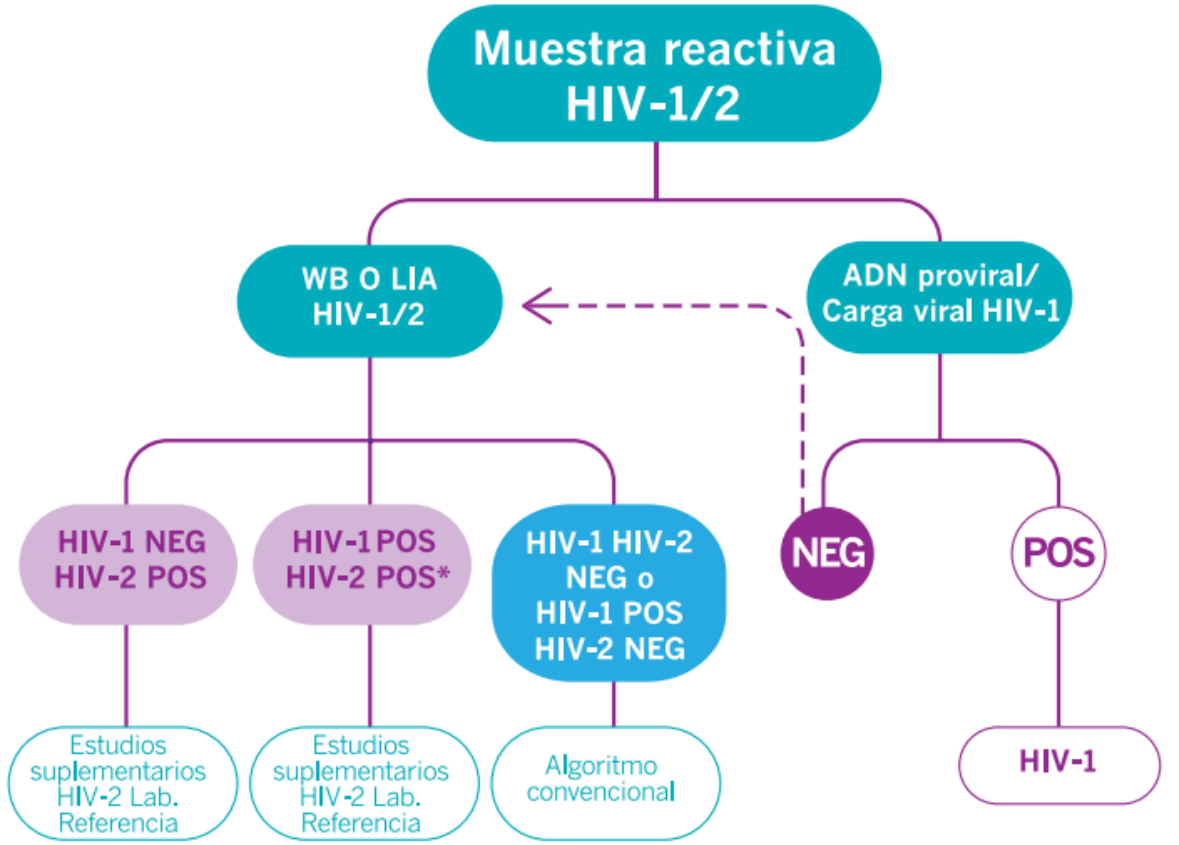
Inmunoensayo con ensayo suplementario molecular



Combinación de dos inmunoensayos para VIH-1/2



Diagnóstico de VIH-2



TOXOPLASMOSIS

Características generales

Enfermedad parasitaria del hombre y diversas especies de aves y mamíferos. Agente: *toxoplasma gondii,* protozoario intracelular obligado.

Importancia

- Antropozoonosis (el destinatorio somos nosotros y el origen los animales).
- Cosmopolita (están en las grandes ciudades)
- Gran adaptación parasitaria (esto es una de las tantas causas que contribuye a que la toxoplasmosis persista en el tiempo).
- Prevalencia de la infección humana
- Capacidad nosógena (toxoplasmosis congénita, ocular, huésped inmunocomprometido).

- Problema de salud pública.
- Importancia veterinaria.
- La toxoplasmosis no se da solamente en inmunodeprimidos sino también en inmunocompetentes.
- Recordar que este parásito es **intracelular obligado.**

¿Qué importancia tiene la toxoplasmosis para la medicina humana?

Su alta prevalencia.

Agente

Toxoplasmasma gondii

- Ciclo indirecto
- Huésped definitivo: gatos y otros felinos salvajes
- Huésped intermediario: otros mamíferos, el hombre y aves. Designa a un hospedador igualmente imprescindible en el ciclo vital del parásito, donde éste desarrolla alguna o todas las fases larvales o juveniles.

Vías de transmisión

- Oral (algo que uno come)
- **Transplacentaria** (congénita por trasmisión vertical)
- Transfusional
- Trasplantes

Biología

- Trofozoito
- Forma de media luna
- 4-6 µm de largo, 2 µm de ancho.
- Núcleo redondo a un extremo, cuerpo paranuclear.
- Polo anterior conoide, microtúbulos radiales.

Factores de Patogenicidad

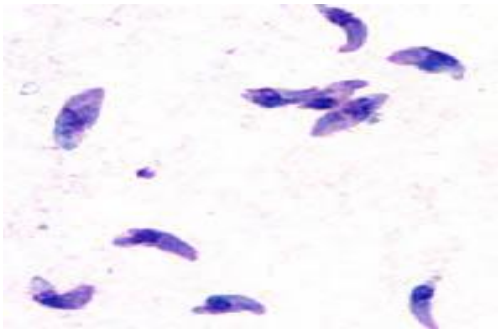
- SAG 1: adhesión. Son proteínas adhesinas. No hay enfermedad infecciosa.
- ROP 1: GRA 1, GRA 2 y tubulinas: invasión. Son proteínas invasinas que están involucradas en la etapa de invasión.

- BAG 1: diferenciación de taquizoitos a bradizoitos. Ellos son 2 estadios del parásito trofozoito.

Estadios morfológicos

- Taquizoitos: etapa aguda de la infección. Si uno tuviera a un paciente con una toxoplasmosis aguda y sacara una muestra, lo que vería en el microscopio son los taquizoitos.
- Bradizoitos: etapa crónica, dispuestos en quistes. Y se pueden enquistar.
- Merozoitos: producto de la reproducción esquizogénica.
- Esporozoito: por maduración de ooquistes.
- Gametocitos: estadios sexuados.

Taquizoitos en lavado bronquial



Ooquiste

- El ooquiste es la forma de resistencia que tiene el parásito.
- Oval.
- 11-14 µm por 9-11 µm.
- 2 esporoblastos.
- 4 esporozoitos.
- Pared refringente y transparente.

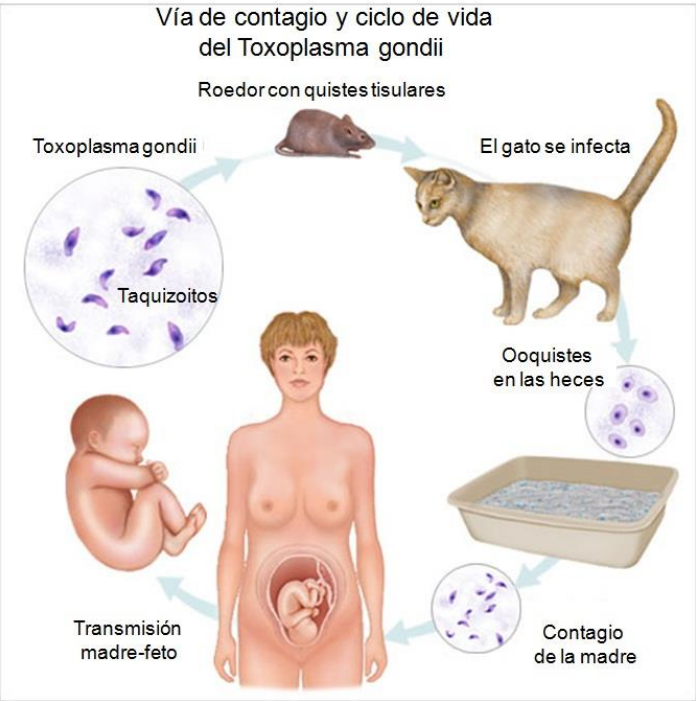
Morfología quiste y pseudo quiste

La diferencia entre ambos es que el pseudo quiste tiene una pared más larga. Está a mitad de camino entre un quiste verdadero y un trofozoito.

Predilección (tropismo)

- Células del ER (retículo endotelial)
- Células del SNC
- Células musculares
- Retina

Ciclo biológico



Ciclo biológico en mamíferos. Huésped intermediario

- Hombre
  - ➔ Fase proliferativa: zoitos penetran las células. Se multiplican por endodiogenia y rompen la célula liberando taquizoitos. Ya sea los quistes felinos o tisulares, cuando entran los ooquistes se pueden convertir en taquizoitos (trofozoitos rápidos). Van al tejido muscular o tejido del SNC. El taquizoito es una especie de estadio intermedio. Para que se produzca la reproducción el taquizoito tiene que infectarse convirtiéndose en, bradizoito (crecimiento lento) en donde se enquista.
  - ➔ Fase quística: los zoitos penetran a una célula formando una membrana quística, se multiplican por endodiogenia, degeneran la célula formando un pseudoquiste.

En las embarazadas los taquizoitos por circulación sanguínea pueden llegar al feto y ahí es cuando tenemos la **transmisión vertical.**

Elementos infectantes

- Ooquistes infectantes de los gatos
- Tejidos infectados de otros animales

Muestras diagnósticas

Como somos hospedadores intermediarios tenemos que buscar muestras alternativas para poder hacer el diagnóstico. Las muestras que se usan para diagnósticos son:

- **Suero**
- Sangre
- Líquido amniótico (toxoplasmosis congénita)
- **LCR** (toxoplasmosis neurológica).

Ciclo biológico en felinos. Huésped definitivo

- Fase esquizogónica
- Fase gamagónica
- Fase esporogónica

El ciclo tiene una **fase asexual** y una **sexual.** La fase asexual es la esquizogónica donde el tropismo en los gatos es en los intestinos. Cuando entran al intestino ahí pasamos a otra etapa de esquizogontes. La fase sexual se da cuando se forman las gametas, se fusionan, se forma el huevo o cigoto para formar el ooquiste. Termina con la fase esporogónica que es lo que se disemina al ambiente y contribuye con la contaminación.

El **gato** como sí es el hospedador definitivo, elimina por materia fecal los ooquistes. Teniendo contacto con el gato nos contagiamos del ooquiste entrando a nuestro organismo. También el ingreso puede ser a través del consumo de animales infectados como cerdos y ovejas. El toxoplasma también lo tienen algunos animales.

Epidemiología

- Zoonosis.
- Cosmopolita y rural.
- Distribución mundial.

- Felinos: principal reservorio.
- Ooquiste es el eslabón de la cadena epidemiológica.

Patología

- 90% benigna o asintomática
- 10% sintomática (forma pseudogripal o síndrome mononucleósido). Muy poco específico.
- Huésped inmunocompetente
  - ➔ Forma asintomática,
  - ➔ Toxoplasmosis ganglionar,
  - ➔ Toxoplasmosis ocular,
  - ➔ Otras
- Huésped inmunodeprimido
  - ➔ Reactivaciones,
  - ➔ Siempre formas graves,
  - ➔ Toxoplasmosis cerebral más frecuente,
  - ➔ Toxoplasmosis pulmonar,
  - ➔ Toxoplasmosis diseminadas,
  - ➔ Otros.

Patogenia

- Adquiere el parásito
  - ➔ Diseminación sanguínea y linfática,
  - ➔ Penetración celular y multiplicación del parásito por endodiogenia,
  - ➔ Lisis celular.
- Producción de
  - ➔ Focos tisulares necróticos,
  - ➔ Exudados serosos,
  - ➔ Foco de consolidación,
  - ➔ Fenómeno granulomatoso,
  - ➔ Vías de calcificación en diversos parénquimas.

Toxoplasmosis adquirida

Las formas clínicas adquiridas fuera del útero son fundamentalmente tres:

- Ganglionar
- Generalizada (diseminada)
- Ocular

La forma ganglionar es probablemente más frecuente en el niño en edad preescolar y escolar.

Toxoplasmosis en inmunocomprometidos

Puede haber primoinfecciones, pero es muy común que haya reactivaciones.

Toxoplasmosis y embarazo

Si se infecta por primera vez durante el embarazo (primo infección) existe riesgo de infectar a su hijo. La probabilidad de transmisión y daño depende del trimestre de embarazo en que esto ocurra. Si se trata durante el embarazo su probabilidad de transmisión disminuye a la mitad. La mayoría de las veces la primo infección puede ser asintomática, realizar tamizajes periódicos (trimestrales). Si la embarazada tiene la infección primaria durante el embarazo ahí sí habrá riesgo de **transmisión vertical** porque no tenemos respuesta inmune. Los anticuerpos no se generan de un día al otro, entonces el parásito aprovecha y ataca. La probabilidad de trasmisión y de los efectos nocivos que pueda tener el parásito sobre el chico por nacer va a depender del trimestre del embarazo en el que suceda la infección. Si se hace tratamiento durante el embarazo la probabilidad de infección disminuirá también.

Cuanto más temprana sea la infección más grave serán las secuelas. Si se infecta más tarde mayor es la probabilidad de trasmisión pero a la par menores las secuelas.

¿Por qué es importante hacer controles trimestrales?

Porque en la mayoría de los casos son **asintomáticos.** Se detecta por serología. Hay que hacer control trimestral. Avanzando por trimestre, a niveles más avanzados del embarazo hay más probabilidad de que se genere la primo infección.

Triada de Sabin

Transmisión al feto

La transmisión al feto se da en la etapa aguda, al menos que sean pacientes inmunodeprimidos o que tengamos una infección crónica activa por la cantidad de parásitos.

Diagnóstico serológico

- Inmunodeprimido
  PCR. T. gondii de gran utilidad. Se busca el antígeno (DNA del toxoplasma).
- Inmunocompetente
  - ➔ Aguda
    - IgM (+)
    - IgG (-) o (+) en ascenso
    - títulos altos.
  - ➔ Crónico o latente
    - IgM (-)
    - IgG (+)
    - Títulos bajos.

Diagnóstico parasitológico (infección aguda)

- Estadio de LCR,
- Frotis sanguíneos,
- Biopsia de tejidos,
- Inoculación de animales de experimentación (bajo rendimiento),
- PCR (técnica biología molecular).

Diagnóstico serológico (otros)

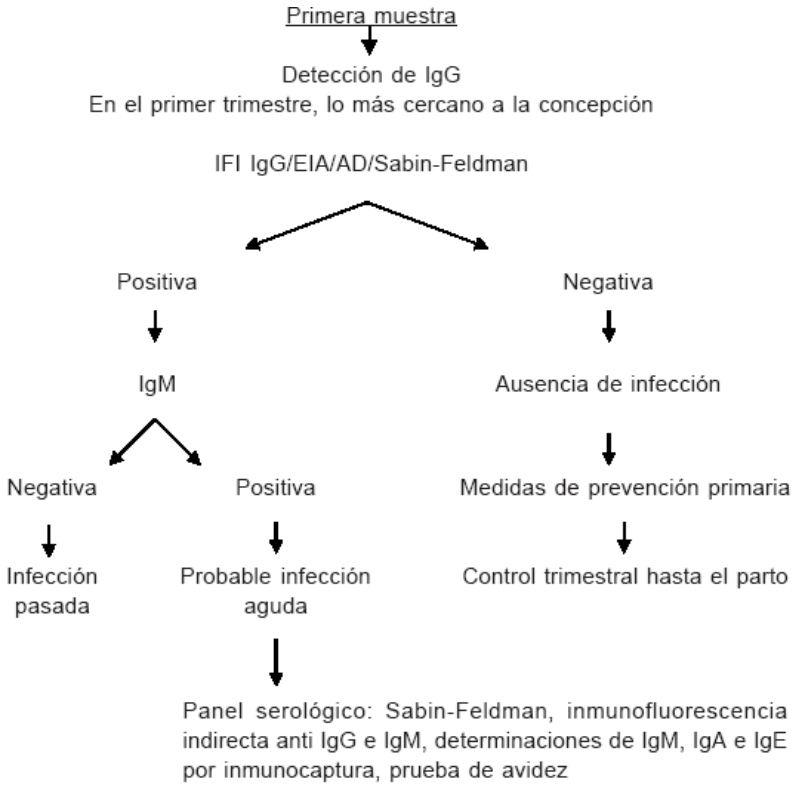
- Sabín y Fieldman (test de referencia clásico)
- HMI (hemaglutinación indirecta)
- FC (fijación de complemento)
- **IFI** (inmunofluorescencia indirecta)
- **ELISA**
- Intradermorreacción.

Algoritmo diagnóstico de toxoplasmosis congénita

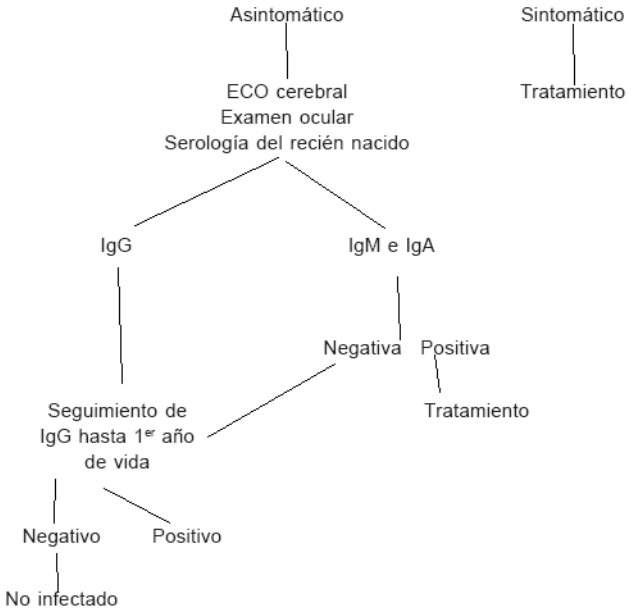
En una primera etapa se hacen las pruebas de tamizaje screening buscando IgG e IgM. Si dan positivas se hará determinación de IgG en muestras pareadas. Las muestras pareadas usamos sangre al día 0 y a las 3 semanas se le vuelve a sacar sangre. Ahí se pueden comparar títulos de IgG e IgM y ver si es una infección aguda o crónica. Y lo que se puede hacer también pruebas muy específicas, conocidas como **paneles de anticuerpos** (prueba de avidez).

¿Qué pasa en el RN con la serología? La IgG nos sirve porque es la que atraviesa placenta. Entonces si tenemos cierto título de IgG, ¿cuánto corresponderá a la madre y cuánto al hijo? La serología en el RN mucha utilidad no tiene, por lo que solicitaremos PCR.

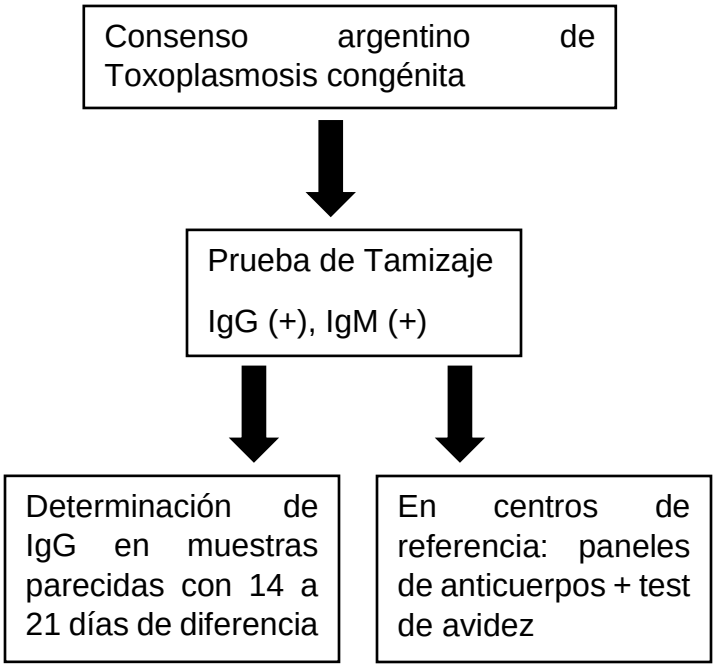
Algoritmo de las pruebas de tamizaje en el diagnóstico de la toxoplasmosis aguda, en la mujer embarazada



Algoritmo diagnóstico de un niño nacido de madre con toxoplasmosis adquirida durante el embarazo



¿Cómo confirmar una infección aguda reciente?



Diagnóstico en RN

- Clínica, radiología (hidrocefalia, calcificaciones cerebrales).
- Serología
  - ➔ IgM se desarrolla tardíamente.
  - ➔ IgG no apoya diagnóstico (traspaso desde la madre). Si los títulos del RN fueran mayores podría orientar, no es frecuente.
- PCR aguda.

Profilaxis primaria

- Embarazos seronegativos
- Inmunodeprimidos

Factores de riesgo documentados

- Consumo de alimentos contaminados,
- Tenencia de gatos.

MENINGITIS

Aspecto general

Es necesario abordar la meningitis, no tanto por su prevalencia sino por su alta **morbi-mortalidad.** La población a la cual es más susceptible a este tipo de patología y justamente la pediátrica. El LCR circula por el espacio subaracnoideo.

Factores predisponentes

- Factores de corte anatómico como las fístulas adquiridas o congénitas.
- Todo lo relacionado con la instrumentación quirúrgica.
- Las derivaciones por hidrocefalia.
- Traumatismos.
- Pacientes esplecnotomizados siendo susceptibles a las bacterias capsuladas, siendo ellas las principales agentes de meningitis (S. pneumoniae encapsulado, K. meningitidis encapsulado, H. influenzae encapsulado, etc).
- ITU's en neonatos. Como la barrera hematoencefálica no está definida pueden transmitirse en meningitis.

- Trastornos en la inmunidad. Principalmente trastornos en el complemento porque la acción fundamental del complemento es la inflamatoria. La ausencia del complemento saca una de las principales alertas.
- Enfermedades malignas
- HIV SIDA
- Contacto con aguas contaminadas.
- La vía más relacionada con meningococo es la colonización nasofaríngea reciente por transmisión persona-persona.

Clasificación acorde a la etiología

- Infecciosa
  - ➔ Viral (enterovirus, arbovirus, virus de parotiditis endémica, virus de coriomeningitis linfocitaria, herpes, HIV.). Son en general benignas y las más prevalentes.
  - ➔ Micótica (c. neoformans, h. capsulatum, c. immitis.). Visto en pacientes inmunosuprimidos pero también puede ser de corte endémico como el histoplasma, siendo las palomas y los murciélagos sus reservorios.
  - ➔ Tuberculosa
  - ➔ Relacionada a otras bacterias de fácl desarrollo. Son las que van a tener una mayor afectación en la población pediátrica o en la población adulta de la comunidad como el S. pneumoniae, el H. influenzae, K. meningitidis, S. agalactiae, E. coli.
  - ➔ Parasitarias. Son amebas de vida libre encontradas en aguas estancadas, en las piletas, lagos, que puede contaminar, teniendo un ingreso a nivel ocular y en determinados pacientes producen meningitis que tienen una elevada morbi-mortalidad.

- No infecciosa
  - ➔ Hemorrágia subaracnoidea
  - ➔ Carcinoma meníngeo
  - ➔ Leucemia
  - ➔ Química
  - ➔ Radiaciones

Clasificación acorde a la clínica o forma de presentación

- Aguda
  - ➔ S. pneumoniae,
  - ➔ N. meningitidis,
  - ➔ H. influenzae,
  - ➔ L. monocytogenes,

➔ S. agalactiae, bacilos gram (-),
➔ estafilococos,
➔ amebas.

- Crónica
  ➔ M. tuberculosis,
  ➔ T. pallidum,
  ➔ Hongos,
  ➔ Toxoplasma.

Clasificación según sea primaria o secundaria

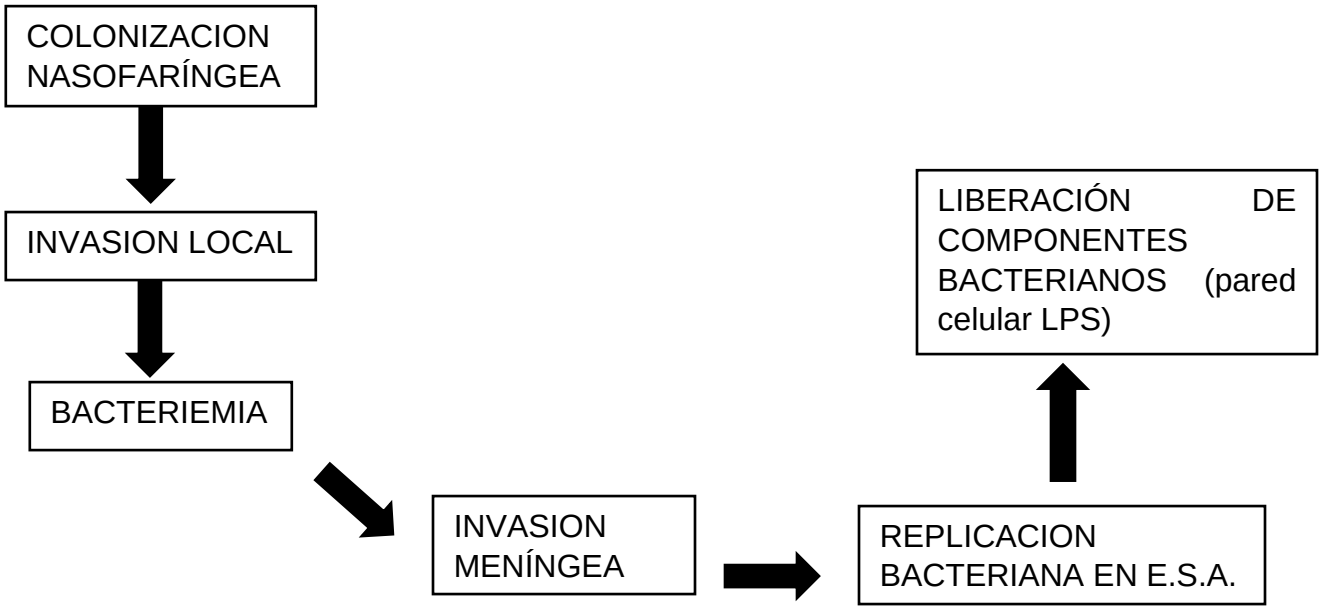
- Primaria
  ➔ Bacteriana de la comunidad
  ➔ Meningitis aséptica (virales, tuberculosa, micótica, parasitaria, sifilítica).

Será por inoculación directa en la comunidad donde la primera patología donde la enfermedad de base es la meningitis.

- Secundaria

Secundaria a otro tipo de patología como una **complicación,** ya sea post-traumática o post-quirúrgica.

Fisiopatología



La más frecuente es aquella que sucede por **colonización nasofaríngea** por contacto persona-persona. Lo primero que va a aparecer es esa colonización nasofaríngea. Todo proceso infeccioso para que suceda tiene que empezar con una colonización previa, es decir por la adherencia a la mucosa o al receptor celular. Si no hay adherencia no va a haber infección. Luego va a suceder una **diseminación local.** Luego esa bacteria va a pasar a la sangre dando una **bacteriemia** y va a atravesar la barrera hemato-encefálica para hacer una **invasión meníngea** y se produce la **replicación bacteriana** para terminar con una **liberación de los componentes inflamatorios** que ofrecen los distintos agentes etiológicos produciendo la respuesta inmune con todo el proceso inflamatorio.

Signo-sintomatología

Signo	Frecuencia relativa (%)
cefalea	> 90
Fiebre	> 90
Alteración del sensorio	> 80
Signo de Krenig	> 50
Signo de Brudzinski	> 50
Vómitos	35
Convulsiones	30
Signos de foco	10-20
Edema de papila	< 1

Vías de infección

- Hematógena
  Por ejemplo; hubo un foco a distancia en un lactante por ITU, donde el foco a distancia en el orificio del tracto urinario entro E. coli, hace una bacteriemia y atraviesa la barrera hematoencefálica.
- Focos contiguos
  Un ejemplo bastante frecuente es la otitis media. Tenés una otitis media a S. pneumoniae, puede por contigüidad atravesar la barrera hematoencefálica y hacer una meningitis a S. pneumoniae o neumococo.
- Inoculación directa
  A través del contacto persona-persona.

Etiología acorde a edad

- 0-1 mes
  - Adquisición vertical por la madre (E. coli, L. monocytogenes, S. agalactiae, enterococcus spp.). Son gérmenes que la mamá los tiene colonizando en su canal del parto.
  - Adquisición horizontal (SCN, S. aureus, grupo KES, P. aeruginosa.). Horizontal quiere decir por contaminación ambiental.
- 1 a 3 mes
  - E. coli k1, L. monocytogenes, S. agalactiae. De manera vertical tardía.
  - Por transmisión horizontal se agregan los agentes de la comunidad como H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae.
- 3 meses a 50 años
  - N. meningitidis, S. pneumoniae.
- > 50 años
  - Bacilos gram (-), L. monocytogenes, S. pneumoniae, N. meningitides. Hay un aumento en ellos de dichos agentes porque comienzan los mecanismos apoptóticos fisiológicos.

Recordar que tengo que elegir antimicrobianos que penetren la barrera hemato-encefálica. Son muy pocas las drogas que tienen alto nivel de concentración en el LCR que pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Meningitis en pacientes inmunosuprimidos

- Pacientes onco/hematológicos
- Pacientes con déficit de la inmunidad celular
- Pacientes con déficit de la inmunidad humoral

Cada uno va a tener sus agentes patógenos prevalentes.

Neisseria meningitidis

Características generales

- Diplococos gram (-)
- Se clasifican en 13 serogrupos por su polisacárido capsular
- A,B y C responsables del 95% de los casos (brotes epidémicos) luego Y, W135.
- Coloniza TRS en portadores asintomáticos
- Transmisión persona-persona
- Incubación 1-3 días
- Transmisibilidad: No 24 hs después de iniciar tratamiento con penicilina

- Labilidad 5-10%
- Quimioprofilaxis

El agente patógeno más prevalente en la Argentina de origen bacteriano es la **Neisseria meningitidis.** Es muy importante acordarse de que el meningococo es capsulado ya que la cápsula tiene una composición antigénica muy similar a los polisacáridos humanos, haciendo que el sistema inmune no reconozca la presencia del meningococo como un agente infeccioso y entonces le da tiempo a que desarrolle su mecanismo de patogenicidad y por eso la infección es tan seria. Es el agente etiológico de meningitis bacteriana con mayor mortalidad dentro de las 24 horas. Entonces es muy importante el tratamiento precoz y el reconocimiento porque si bien es el que menos secuelas deja post-meningitis es el de mayor mortalidad dentro de 1 día.

La inoculación se produce porque se va a colonizar el tracto respiratorio superior en portadores asintomáticos con una transmisión persona-persona y no hay problema con el tratamiento (penicilina). El problema recae en el diagnóstico precoz y los signos de alerta, sobre todo en lactantes.

Distribución mundial

En Argentina, de acuerdo a estudios realizados en el 2010, tenemos todos los serogrupos mundiales menos el A (b,c y w135). Es importante conocer la evolución de los grupos por el tema de la **vacunación.** Como son antígenos capsulares muy diferentes hasta ahora no hay una vacunación que comprenda a todos los grupos. Entonces, dependiendo del grupo circulante será la vacunación que se hará en la población susceptible. Por eso solamente se vacunan cuando existen grandes brotes.

Etiología

- Edad (niños pequeños).

Los niños pequeños son más susceptibles.

- Condición socioeconómica.

Está relacionada con el hacinamiento. La transmisión persona-persona es menor a 30 cm.

- Bajo nivel de anticuerpos bactericidas.
- Enfermedades con inmuno-compromiso.
- Hacinamiento.

Datos

- W135 49%
- B 42%
- C 5%

Si hubiera un brote en la Argentina, en primera instancia no tendría que cubrir el C. No hay resistencia microbiana a los antibióticos utilizados en la actualidad.

Haemophilus influenzae

Características generales

- Coco bacilo gram (-) inmóvil
- Necesita factores de crecimiento
- Cepas capsuladas (6 tipos de a hasta f) y no capsulados (no tipificables)
- Las enfermedades invasivas. Cepa capsulada de tipo b.
- Mortalidad 8-10%
- Secuelas 20-40%
- Transmisión persona-persona.
- La mortalidad es mucho menor pero las secuelas que deja son mucho mayores, desde ceguera, sordera, discapacidad neuro-cognitiva y demás.

Streptococcus pneumoniae

Características generales

- Diplococo gram (+)
- Coloniza mucosas
- Es encapsulado. Tiene cápsulas con diferentes variaciones que pueden llegar hasta 90 serotipos diferentes. Los que sí son relevantes no son más de 13, afectando a la población pediátrica principalmente pero cubierta por la 13 valente.
- Elevada tasa de mortalidad (15-30%)
- Mayor número de secuelas
- Enfermedad esporádica en lactantes, ancianos y grupos de riesgo como esplecnotomizados.
- Es el agente más frecuente de la NAC y de la OMA.

Listeria monocytogenes

Generalidades

- Recién nacidos
- Mayores de 60 años
- Alcohólicos
- Pacientes oncológicos
- Tratamiento con corticoides
- Inmunosupresión
- Diabetes
- Hepatopatías y nefropatías

Mencionamos este patógeno porque si bien no tiene una prevalencia importante tiene una elevada morbi-mortalidad. Está muy subdiagnosticado. Es un **agente zoonótico** con un tratamiento antimicrobiano totalmente diferente a otras bacterias y la puerta de entrada, como es un patógeno zoonótico es el tracto gastrointestinal. En el ambiente está en las aves de corral (gallina, pollos, patos, en los forrajes). Afecta sobre todo a RN.

Meningitis asociada a estafilococos

Generalidades

- Incidencia baja
- Neurocirugía
- Traumatismos de cráneo y columna
- Mielomeningocele

Está asociado a determinados grupos de pacientes o a determinadas prácticas médicas. El S. aureus y los coagulasa negativos.

Meningitis asociada a S. agalactiae

Generalidades

- Neonatal
- Adultos

Bacilos Gram (-)

Generalidades

Asociado a pacientes con algunas alteraciones. Cuando tengo un neonato prematuro, uno de los agentes que tendría que cubrir son los **bacilos gram (-)** como E. coli, klebsiella y pseudomonas.

Espiroquetas

Generalidades

Esta tiene que ver con la meningitis asociada a la sífilis, conocida como **meningitis sifilítica.**

Parásitos

Generalidades

Si yo tengo un cuadro meníngeo en un paciente con el antecedente de haber estado en lagos, piscinas, lagunas, ríos. Esa persona corre el riesgo de contraer una infección por **amebas de vida libre** como **acanthamoeba.**

Diagnóstico

LCR. Procesamiento bacteriológico

- Examen directo (muestra sin centrifugado). Esto es el examen en fresco, o sea entre porta y cubre. Permite descartar patógenos como meningitis parasitaria por acanthamoeba o etiología fúngica. Examen en fresco. Observar la presencia de amebas.
- Coloración de gram. Permite observar las distintas presentaciones de los agentes etiológicos. Se sabe por evidencia que tiene una especificidad del 90% y que la sensibilidad puede llegar hasta el 90% dependiendo si hubo o no tratamiento antibiótico previo que atraviese la membrana hemato-encefálica.
- Observar respuesta inflamatoria
- Microorganismos
    - Diplococos gram (-) intra y extracelulares (n. meningitidis)
    - Diplococos gram (+) lancelados (s. pneumoniae)
    - Cocobacilos gram (+) (l. monocytogenes)
    - Cocobacilos gram (-) (h. influenzae)
    - Bacilos gram (-) (p. aeruginosa, enterobacterias)
    - Cocos gram (+) en cadena (s. agalactiae y enterococos)

- Examen por cultivo. El cultivo debe ser inmediato. Es el Gold Standard.
- Examen con tinta china. Para buscar un hongo capsulado (estreptococo), siendo una práctica barata. Permite ver la presencia o no de estreptococo, importantísimo sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.

El LCR es un material irrepetible, siendo una oportunidad única para hacer diagnóstico microbiológico en una enfermedad de alta morbilidad como es la meningitis. Lo primero que hay que saber como médico es que el líquido cefalo-raquídeo **no** se refrigera porque las bacterias patógenas más frecuentes (meningococo-neumococo) son muy sensibles al frío haciendo que se lisen estas bacterias. Se extrae, se lleva al laboratorio y se procesa dentro de los 30 minutos de extraída la muestra porque la osmolaridad del LCR es muy baja, haciendo que la labilidad bacteriana sea muy superior y el tiempo de permanencia de fiabilidad sea bajo.

Se recomienda no hacer la extracción en un solo tubo. El LCR va a ameritar distintas fases de análisis: una fase citológica, una físico-química y una fase microbiológica. Entonces si uno pudiera hacer por lo menos 3 tubos, sería lo ideal porque uno destinaría el último tubo a los citológicos ya que cuando hago una punción, por más de que no sea cruenta siempre va a haber un pequeño traumatismo con una pequeña extravasación de sangre; entonces cuando tenga que hacer el citológico no voy a saber cuáles son los elementos que responden a un pequeño trauma que pudo haber sucedido en la punción o que realmente sea de una pleocitosis de origen infeccioso.

El primer tubo entonces los dispongo para la microbiología, el segundo para el físico-químico y el último para el citológico.

<u>Diagnóstico gram de LCR</u>

- Especificidad 97%
- Sensibilidad (60-90%) depende de: tratamiento antibiótico, tipo de microorganismos, inóculo.
- Sensibilidad del cultivo: 70-85%
- Los cultivos inicialmente positivos de LCR se vuelven estériles con 24 horas de tratamiento con ATB.

<u>Antígenos capsulares en LCR o suero de</u>

- S. pneumoniae
- N. menigitidis
- H. influenzae
- C. neoformans

Sabemos que si el paciente tomó antibióticos van a haber bacterias en lisis, o sea cápsulas circulando y esos antígenos los podemos detectar por medio de la detección de anticuerpos específicos, ya sea utilizando la suspensión de partículas en látex u otras maneras. Esto lo podemos pedir cuando el paciente ha recibido una terapia antimicrobiana y va a atravesar la barrera hemato-encefálica. Van a haber falos negativos y falsos positivos.

Técnicas de

- Aglutinación con partículas de látex
- ELISA

Diagnóstico de sífilis

Vamos a agregar la VDRL. Es un parámetro importante cunado da reactiva de la neurosífilis.

Meningitidis. Perfiles citoquímicos

	Células	Recuento (por µl)	Glucosa (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)
Personas sanas	----------	----------	----------	----------
Adultos normales	linfocitosis	0-10 0-30	40-80 34-119	15-50 15-1701
Meningitis bacteriana	PMN	>1000	< 40	>100
micótica	linfocitos	aumentados	< 30	aumentados
Viral	PMN (inicio), linfocit. (tardío)	< 500	Normal	< 100

Recordar que para la **tuberculosis** el cloruro disminuido es un parámetro con una elevada correlación.