



# Infectológica

## CONTENIDO

### Carta Infectológica



- **Influenza estacional y pandémica.**  
Dra. Susana Cabrera  
3
- **Infección urinaria.**  
Dr. Jorge Facal Castro  
7
- **Sarcoma de Kaposi.**  
Dra. Graciela Pérez Sartori  
13
- **Evaluación infectológica del riñón marginal**  
Prof. Dr. Eduardo Savio  
16
- **Criterios de gravedad de la neumonía aguda comunitaria. Algoritmos de decisión**  
Dr. Julio Medina  
18
- **Eventos en Infectología**  
21

## Editorial | Prof. Dr. Eduardo Savio Larriera

El primer número de la Carta Infectológica del año 2006 comienza destacando algunos conceptos sobre influenza estacional e influenza aviar, en el momento de alerta sobre la posibilidad de una nueva pandemia de influenza. Desde el año 2003 se viene gestando un escenario epidemiológico cada vez más propicio para que una pandemia de influenza se desencadene, y esta vez a partir probablemente de mutaciones en la cepa A (H5N1) de influenza aviar, que se dispersa internacionalmente desde Asia, habiendo alcanzado ya los continentes africano y europeo. Cuanto mayor sea la dispersión de la enfermedad por aves, mayores la probabilidad de que ocurra una potencial transmisión a los seres humanos.

En una primera etapa, el Dr. J. Facal realiza una actualización del tratamiento de las infecciones urinarias, un tema cotidiano especialmente para infectólogos, médicos generales y urólogos. Se plantean aquí las líneas terapéuticas más razonables

para los distintos tipos de infecciones urinarias. En el segundo número de este año se completará esta revisión.

El sarcoma de Kaposi es una de las patologías tumorales indicadores de infección por VIH en estadio C. En este número se presenta una revisión práctica sobre el mismo, siendo de interés para todos poder reconocer precozmente esta enfermedad, para alertar sobre el debut de un caso de SIDA o la progresión hacia éste en un paciente infectado ya conocido.

En Uruguay se continúa estimulando la donación voluntaria de órganos, por lo cual es de interés recordar las enfermedades infecciosas potencialmente transmisibles en el trasplante, haciendo especial referencia al trasplante renal. Interesa especialmente tener en cuenta que no siempre la presencia de algunos indicadores de agentes infecciosos contraindicarán en forma absoluta el procedimiento.

### EQUIPO DOCENTE

**Dr. Eduardo Savio Larriera** | Profesor Director.  
**Dra. Olga Hernández** | Profesora Agregada. **Dra. Alicia Cardozo** | Profesora Agregada. **Dr. Anibal Dutra** | Profesor Adjunto. **Dra. Mariela Vacarezza** | Profesora Adjunta. **Dra. Graciela Pérez** | Asistente. **Dra. Susana Cabrera** | Asistente. **Dr. Julio Medina** | Asistente. Sra. Valeria Tejera | Secretarí Administrativa





# Influenza estacional y pandémica

**Dra. Susana Cabrera**

Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Prof. Dr. Eduardo Savio.



La **gripe o influenza** es una enfermedad infecciosa de distribución mundial, de elevada transmisibilidad. Aproximadamente, el 20% de los niños y el 5% de los adultos de la población mundial desarrollan influenza sintomática cada año. Es considerada una enfermedad emergente dado la variabilidad antigénica del virus causal con potencial de provocar brotes estacionales y pandemias. A lo largo del siglo pasado se registraron tres pandemias: 1918 – 1919, «gripe española» con más de 50 millones de muertes; 1957 – 1958, «gripe asiática»; 1968 – 1969, «gripe Hong Kong».

En 1997 se identificó en Hong Kong una cepa de influenza aviar altamente patogénica transmitida de aves a humanos, con 18 personas infectadas y 6 muertes. Desde entonces se han reportado numerosos casos en aves y varios en humanos en Asia y se han identificado aves infectadas en Europa. Desde 2003 hasta febrero de 2006, el número total de casos y muertes por influenza aviar —H5N1— confirmados son de 169 y 91, respectivamente.<sup>1</sup> Estos brotes recientes de influenza aviar por la cepa H5N1, que ya se ha convertido en endémica en aves salvajes del sudeste asiático, han puesto en alerta a las instituciones sanitarias mundiales por el riesgo de desarrollo de una nueva pandemia en humanos, promoviendo y creando protocolos de actuación y planes de contingencia para intentar controlar esta situación.

## VIROLOGÍA

El virus influenza pertenece a la familia *Orthomyxo-viridae* y se caracteriza por un genoma ARN segmentado y por la presencia de cápside. Se reconocen tres tipos de virus influenza capaces de desencadenar la enfermedad en humanos: A, B y C. El virus A puede infectar también animales y es el responsable de brotes estacionales y pandémicos. El virus B causa enferme-

dad sólo en el hombre y el virus C ha sido descrito con menor frecuencia, puede causar enfermedad en humanos y cerdos y no es responsable de epidemias ni pandemias.

El virus de la gripe se caracteriza por su variabilidad antigénica. El virus de influenza A es clasificado en subtipos basados en las diferencias antigénicas de sus dos glucoproteínas de superficie, hemaglutinina y neuraminidasa. Han sido identificadas 16 hemaglutininas (H1 – H16) y 9 subtipos de neuraminidasa (N1 – N9). Sólo se reconocen un subtipo de hemaglutinina y uno de neuraminidasa de los virus tipo B.

La penetración del virus a la célula se realiza a través de un endosoma y la liberación desde el mismo depende de la proteína M2 que regula el pH viral. El ARN y las proteínas responsables de la replicación entran al núcleo de la célula huésped dando lugar a la replicación de los segmentos y a la producción de las diferentes proteínas en los ribosomas. Luego se produce el ensamblaje y la liberación de nuevos virus por gemación y lisis de las células infectadas. La neuraminidasa hidroliza los radicales de ácido siálico presente en glucoconjugados celulares, interviniendo en el proceso de liberación de las partículas virales y favoreciendo su diseminación.

El comportamiento epidemiológico de la influenza está relacionado a dos tipos de variaciones antigénicas en sus glucoproteínas de superficie. Las variaciones menores —«*drift*»— consisten en mutaciones puntuales que generan nuevas cepas virales relacionadas con cepas circulantes en epidemias precedentes, explicando los brotes estacionales. Las variaciones mayores —«*shift*»— es la emergencia de una nueva cepa de virus influenza A por reordenamiento genético con codificación de una nueva hemaglutinina o neuraminidasa y por lo tanto antigénicamente diferente a las cepas precedentes. Son éstas últimas, a las que no han estado expuesto los humanos,

las que tienen la capacidad de provocar pandemias.

Todos los subtipos de hemaglutininas y neuraminidasas han sido recuperados de aves acuáticas. La aparición de variantes virales en animales, sobre todo en aves, pueden tener la capacidad de transmitirse al hombre u otras veces pueden recombinarse con virus humanos y así emerger un nuevo subtipo viral. Los cerdos pueden infectarse con virus de diferentes especies simultáneamente (por ej.: aviar y humano) dándose las condiciones para que se produzca el reordenamiento entre los subtipos virales y así dar origen a un nuevo subtipo transmisible al hombre.<sup>2</sup>

Por lo tanto, no debe confundirse los brotes estacionales o epidémicos (gripe provocada por subtipos virales que ya circulan desde hace un tiempo entre la población) con pandemias, brotes que afectan la población mundial provocados por subtipos a los que la humanidad no ha estado expuesta y es incapaz de defenderse adecuadamente.

## INFLUENZA AVIAR

La influenza aviar es una enfermedad contagiosa producida por virus de influenza A que generalmente afecta a aves y ocasionalmente cerdos. Los virus de influenza aviar son altamente específicos de la especie, pero como fue explicado, raramente adquieren la capacidad de infectar y producir enfermedad en el hombre. Puede presentarse de dos maneras, con baja virulencia o elevada virulencia, esta última forma llamada «altamente patogénica» conduce a una enfermedad severa de las aves con mortalidad cercana al 100%. Existe suficiente evidencia que muestra que las aves migratorias infectadas podrían ser las que diseminan la enfermedad a diferentes áreas geográficas. Por lo tanto, se han dado dos de las condiciones para el surgimiento



de una pandemia: la aparición de un nuevo subtipo viral altamente patogénico en aves y la ocurrencia de casos en seres humanos. Si se cumple la tercera condición, la adquisición por parte del virus de la habilidad de transmitirse de manera efectiva y sostenida entre humanos, el riesgo de pandemia es inminente.

## Clínica

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda y febril que se transmite de persona a persona, o menos frecuentemente a través de fomites, en pequeñas partículas aerosolizadas que son inhaladas. El período de incubación es entre 1 y 4 días y la excreción viral en secreciones respiratorias es positiva desde este período hasta 5 a 7 días del inicio de los síntomas. Sin embargo, en lactantes e inmunodeprimidos el virus puede ser excretado por varias semanas.

El espectro clínico es amplio, variando con la edad del paciente y las condiciones co-mórbidas. Durante la estación de gripe la frecuencia de infecciones asintomáticas puede ser tan alta como la de sintomáticas. Desde el punto de vista clínico se ha definido como enfermedad *influenza-like* a la presencia de fiebre o febrícula con al menos dos de los siguientes síntomas: cefalea, tos, mialgias y odinofagia. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la definición clínica varían ampliamente con el grado de co-circulación de otros patógenos respiratorios, la prevalencia de la influenza, la presencia de comorbilidades en el huésped y el antecedente de vacunación. Considerando el inicio súbito del cuadro clínico (36–72 horas) la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la enfermedad *influenza-like* es aproximadamente 64–86%, 40–67%, 78% y 60%, respectivamente.<sup>3,4</sup>

La enfermedad es típicamente autolimitada resolviéndose en un plazo entre 3 y 7 días, aunque la tos y astenia pueden mantenerse por un tiempo mayor a 2 semanas. Ciertos grupos de población tienen un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad: mayores de 65 años, niños y adultos con enfermedad cardiopulmonar previa, insuficiencia renal, desórdenes metabólicos, hemoglobinopatías, inmunosupresión y embarazadas. Las hospitalizaciones por influenza alcanzan valores cercanos a un 20% dentro de las causas respiratorias y un incremento en el uso de antibióticos entre un 10 y 30%.<sup>5</sup>

Las complicaciones de la influenza pueden ser respiratorias y extrarrespiratorias. Dentro de las primeras la más frecuente es la neumonía, que puede ser provocada por el propio virus de la gripe que da una afectación parenquimatosa difusa con insuficiencia respiratoria y es la principal causa de muerte en la infección por influenza aviar. Sin embargo, la causa más frecuente de neumonía en la influenza estacional es la bacteriana, con predominio de infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

Otra complicación respiratoria de la influenza es la exacerbación del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Dentro de las complicaciones extrarrespiratorias, la más frecuente es la descompensación de enfermedades crónicas. Otras complicaciones asociadas descritas menos frecuentemente son: encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, miocarditis, pericarditis, miositis, rabdomiólisis, síndrome de Reye.

## Diagnóstico

Sí bien el diagnóstico de infección por el virus influenza puede realizarse por cultivo celular, detección de antígenos, reacción en cadena de polimerasa y determinación de anticuerpos, en la práctica diaria el diagnóstico es clínico. Las técnicas de diagnóstico se aplican con fines epidemiológicos para identificar las características de la cepa circulante.

## Prevención y tratamiento

La principal acción frente a la gripe es la prevención, la cual se puede realizar con vacunación y en determinadas circunstancias con fármacos antivirales.

### Vacunas

La vacuna antigripal contiene las cepas o antígenos que con mayor probabilidad circularán durante el brote estacional, esta información proviene de sistemas de vigilancia que reportan su información a centros de referencia en base a la cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) determina la composición de la vacuna cada año. En nuestro país la vacuna se comenzó a aplicar en el año 1997 en forma de campañas anuales previo a los brotes estacionales.

La vacunación promueve la generación de anticuerpos en un plazo entre 10 y 14 días. En adultos sanos previene

la enfermedad en aproximadamente un 80% y en ancianos aproximadamente un 50–60% y disminuye la gravedad de la infección cuando ésta se produce, las tasas de hospitalización por neumonías, descompensación de enfermedades crónicas y muertes.<sup>6–9</sup> Reduce la circulación del virus en la población.

Las vacunas existentes son: a virus inactivados, fragmentos virales, virus vivos atenuados y virosomales. Las vías de administración dependiendo del tipo de vacuna puede ser intramuscular, subcutánea e intranasal. Los efectos adversos más frecuentes son: enrojecimiento, dolor y tumefacción local en el sitio de punción, fiebre, mialgias y decaimiento. Efectos adversos serios como encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, reacciones de hipersensibilidad severas son muy infrecuentes. Está contraindicada en individuos con antecedentes de alergia al huevo o componentes de la vacuna y se recomienda posponer la vacunación en embarazadas en el primer trimestre y durante un cuadro febril. La vacuna atenuada nasal se desaconseja en inmunodeprimidos y menores de 5 años.

En el cuadro 1 se enumeran los grupos de riesgo en quienes se recomienda la vacunación anual. Frente a la amenaza de una pandemia de influenza la vacunación contra la influenza estacional podría reducir la probabilidad de coinfección de cepas de influenza aviar con cepas de influenza humana, minimizando de este modo el riesgo de reordenamiento genético. Por esta razón la OMS ha recomendado la vacunación a individuos expuestos a aves infectadas.

### Vacuna pandémica

La vacuna anti-influenza es el arma principal para prevenir no sólo la influenza estacional sino también la influenza pandémica. Son varias las dificultades para su rápida obtención. En primer lugar se debe identificar y aislar la cepa pandémica una vez que ésta emerja. A partir de ella deberá fabricarse la vacuna, ser probada en humanos y finalmente debe ser producida en gran escala para satisfacer las demandas de la población mundial.

### Antivirales

Existen dos familias de drogas antivirales aprobadas para su uso en la influenza, los inhibidores de la proteína M2 —amantadina y rimantadina— y los inhibidores de la neuraminidasa (INA) —zanamivir y oseltamivir—.

Cuadro 1.

Grupos de riesgo
Adultos > 65 años
Niños de 6 – 23 meses (sin indicación de pediatra)
Residentes en instituciones de cuidados crónicos (hogares de ancianos, niños, otros)
Reclusos
Niños y adolescentes en tratamiento con ácido acetilsalicílico
Personal de salud, trabajadores y voluntarios en contacto con pacientes de alto riesgo
Paciente con enfermedad crónica respiratoria (asma, EPOC, otras); cardiovascular; metabólicas; insuficiencia renal; hepáticas; hemoglobinopatías.
Inmunodeprimidos: trasplantados; VIH positivos; neoplásicos; asplénicos.

La amantadina y rimantadina son las drogas antivirales más antiguas. Actúan a través de la inhibición de la proteína M2, impidiendo la liberación del virus en el citoplasma. Son activos sólo contra influenza A dado que el virus B no posee esta proteína. Ambas drogas son efectivas tanto en prevención como en tratamiento de la influenza acortando la duración de los síntomas y las complicaciones. Sin embargo, tienen limitaciones que restringen su uso: elevada frecuencia de efectos colaterales a nivel del sistema nervioso central y la inducción de resistencias intratratamiento que puede llegar a un 30%.<sup>10</sup>

Los INA son análogos del ácido siálico y actúan uniéndose al sitio activo de la neuraminidasa, bloqueando su actividad e impidiendo que las partículas virales sean liberadas desde la célula. Son activos frente a los virus influenza A y B.

El zanamivir es de uso inhalatorio, teniendo por lo tanto una escasa absorción sistémica. Sus principales efectos adversos son: náuseas, sinusitis, tos, cefaleas e infecciones respiratorias altas. Puede inducir broncoespasmo por lo que su uso debe ser cauteloso en asmáticos y en pacientes con enfermedad obstructiva crónica.

El oseltamivir tiene una excelente absorción por vía oral. Los efectos colaterales más frecuentes son náuseas y vómitos, que se minimizan cuando es administrado con alimentos.

Se ha descrito resistencia a estos agentes tanto por mutaciones que determinan cambios en la hemaglutinina como en la neuraminidasa, aunque estas son poco frecuentes en adultos, se desarrollan tardíamente durante el tratamiento y las cepas resistentes no parecen ser más virulentas ni

transmisibles.<sup>11</sup> Sin embargo, la frecuencia reportada de resistencias al oseltamivir en niños tratados con esta droga es significativamente mayor (18%).<sup>12</sup> Se ha sugerido que esta diferencia entre adultos y niños podría ser explicada por la ocurrencia de una infección primaria en niños con mayores tasas de replicación debido a la falta de inmunidad previa. Más alarmante resultan las recientes comunicaciones de muertes en niños con influenza aviar (H5N1) bajo tratamiento iniciado precozmente en quienes se detectó resistencia al oseltamivir.<sup>13</sup> Es aún desconocido si estas cepas resistentes son más virulentas y transmisibles.

La quimioprofilaxis con INA es eficaz en prevenir la infección en pacientes expuestos, sin embargo no sustituye a la vacunación que es la principal medida de prevención. Ambos agentes tienen una eficacia entre 70 y 80% y recientemente se ha aprobado el zanamivir para este uso.<sup>14-16</sup>

Zanamivir y oseltamivir han demostrado acortar la enfermedad entre 1 y 2 días cuando se inician en las primeras 48 horas.<sup>17,18</sup> El oseltamivir disminuye la incidencia de otitis media en niños en un 50%. Reduce el uso de antibióticos y hospitalizaciones en adultos sanos y de alto riesgo con influenza confirmada, pero no en aquellos con síndrome *influenza-like*.<sup>19,20</sup>

En un meta-análisis recientemente publicado de 51 estudios clínicos de antivirales tanto en profilaxis como en tratamiento los autores concluyen: a) amantadina y rimantadina previenen la influenza y acortan la duración de la enfermedad con una incidencia elevada de efectos adversos que obligan a su discontinuación. No tienen efectos sobre la excreción nasal de virus; b) zanamivir y oseltamivir previenen la

influenza y acortan el período de enfermedad cuando se inician en las primeras 48 horas, en cambio no son eficaces frente a la *influenza-like*. Disminuyen significativamente los títulos virales en secreciones nasales. El oseltamivir disminuye las complicaciones infecciosas del tracto respiratorio inferior.<sup>21</sup>

## INDICACIÓN DE PROFILAXIS Y TRATAMIENTO CON INA

Antes de indicar profilaxis o tratamiento específico anti-influenza se deben tener en cuenta las siguientes premisas:

- 1) **Los antivirales son eficaces en influenza demostrada y no en la enfermedad influenza-like.** Debido a la carencia de exámenes diagnósticos en la práctica clínica se deberá tener presente que la probabilidad de una verdadera influenza es elevada cuando se ha documentado la circulación del virus en la comunidad, por lo tanto, los sistemas de vigilancia deben estar alertas para identificar dicho virus y comunicarlo a la comunidad médica. Con la confirmación de la presencia del virus y un cuadro clínico compatible, aumenta considerablemente la certeza diagnóstica y en consecuencia, la eficacia de los antivirales.
- 2) **La terapéutica con INA es efectiva cuando se inicia en las primeras 48 horas de la enfermedad.** Deben indicarse sólo en este plazo.
- 3) **Los INA pueden desencadenar mutaciones de resistencia,** fundamentalmente en niños y en dosis subterapéuticas.

**Influenza estacional:** el papel fundamental de los antivirales en profilaxis y tratamiento es el control de brotes de influenza institucionales. Están indicados en poblaciones de riesgo (excepto embarazadas por falta de datos de seguridad) no vacunados y en vacunados cuando el brote de enfermedad ya se ha iniciado y por lo tanto no ha transcurrido el tiempo suficiente para el desarrollo de anticuerpos protectores. Varios autores han cuestionado el uso de estas drogas en individuos sanos e inclusive en cualquier población durante la influenza estacional fundamentalmente por la dificultad en obtener certeza diagnóstica y la posibilidad del desarrollo de resistencias.<sup>22</sup>

**Influenza pandémica:** el uso de antivirales en esta situación adquiere una gran jerarquía dado las dificultades en obtenerse rápidamente una vacuna y la predecible rapidez de propagación de una influenza pandémica. De los dos grupos de antivirales sólo los INA son efectivos dado que la cepa circulante H5N1 que provoca la gripe aviar pertenece al genotipo Z con resistencia natural a los inhibidores de la M2. Por otro lado, esta cepa se ha mostrado altamente virulenta encontrándose el virus no sólo en el tracto respiratorio sino en tejidos extrarrespiratorios como aparato digestivo y cerebro. La OMS recomienda el oseltamivir como agente de elección por su fácil administración y excelente biodisponibilidad; el zanamivir tiene la dificultad de su administración por vía inhalatoria distribuyéndose sólo por el tejido respiratorio y la variabilidad de la susceptibilidad de los virus A. Se ha propuesto que el oseltamivir debería ser usado en dosis mayores y por períodos más prolongados que los habituales, dado la observación de mayor carga viral y excreción prolongada en secreciones respiratorias de la cepa H5N1.

La OPS ha propuesto las siguientes intervenciones en orden de prioridad<sup>23</sup>:

1. Tratamiento de hospitalizados por influenza.
2. Tratamiento de trabajadores de la salud.
3. Tratamiento de pertenecientes a grupos de alto riesgo en la comunidad.
4. Profilaxis de trabajadores de la salud.
5. Control de brotes en pacientes institucionalizados de alto riesgo.
6. Profilaxis de trabajadores de servicios esenciales.
7. Profilaxis de personas de alto riesgo hospitalizados.
8. Profilaxis de personas de alto riesgo en la comunidad.

Las recomendaciones para el uso de antivirales dependerá en definitiva de la disponibilidad de los mismos, de la situación epidemiológica y de la estrategia propuesta por las autoridades sanitarias: a) profilaxis de la expansión de un brote y tratamiento de los enfermos; b) con la influenza ya establecida, tratamiento de los enfermos para disminuir las complicaciones y mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. [www.pandemicflu.gov](http://www.pandemicflu.gov)
2. **Nicholson KG, Wood JM, Zambon M.** Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45
3. **Monto AS, Gravenstein S, Elliot M, Colopy M, Schweinle J.** Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243-47
4. **Boivin G, Hardy I, Tellier G, Meziade J.** Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1166-9
5. **Neuzil K, Mellen B, Wriqth P, Mitchel E, Griffin M.** The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 34: 225-31
6. **Wilde JA, McMillan JA, Sewint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC.** Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. *JAMA* 1999; 281: 908-13
7. **Deguchi Y, Takasugi Y, Tataru K.** Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes: reduction in risks of mortality and morbidity during and influenza A (H3N2) epidemic. *J Med Microbiol* 2000; 49: 553-56
8. **Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, Rush B, Safirstein B, Wheeler D, Nichol KL.** Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J Infect Dis* 2001; 184: 665-70
9. **Armstrong BG, Mangtani P, Fletcher A, Kovats S, McMichael A, Pattenden S, Wilkinson P.** Effect of influenza vaccination on excess deaths occurring during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people. *BMJ* 2004; 329: 660-4
10. **Suzuki H, Saito R, Masuda H, Oshitani H, Saito M, Sato L.** Emergence of amantadine resistant influenza A viruses: epidemiological study. *J Infect Chemother* 2003; 9839: 195-200
11. **Gubareva L.** Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res* 2004; 103: 199-203
12. **Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami Ch, Kimura K, Hayden FG, Sugaya N, Kawaoka Y.** Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65
13. **de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, Hien VM, Smith GJD, Chau NV, Van Cam B, Tu Qui P, Quang Ha D, Guan Y, Peiris M, Tinh Hien T, Farrar J.** Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72
14. **Monto AS, Pichichero ME, Blanck-enberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM, Kerr C.** Zanamivir prophylaxis: and effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002; 186: 1582-8
15. **Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson H, Huson L, Ward P, Oxford JS.** Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-54
16. **Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P, Carr J.** Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440-9
17. **Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C.** Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001; 161: 212-7
18. **Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG.** Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA* 2000; 283: 1016-24
19. **Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P.** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33
20. **Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F.** Impact of oseltamivir treatment on influenza - related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72
21. **Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonio C, Rivetti A.** Antivirals for influenza in healthy adults: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13
22. **Moscona A.** Oseltamivir resistance - disabling our influenza defenses. *N Engl J Med* 2005; 353: 2633-36
23. PAHO Strategic and Operational Plan for Responding to Pandemic Influenza. September 23, 2005

# Infección urinaria

Dr. Jorge Facal Castro

Profesor Agregado. Departamento de Emergencia del H. de Clínicas. Prof. Dr. Augusto Müller.



Las **infecciones del tracto urinario** (ITU) son las más frecuentes de todas las infecciones bacterianas y pueden afectar a individuos en cualquier momento de su vida. Comprenden una amplia variedad de entidades clínicas, que van desde la bacteriuria asintomática, a la cistitis, prostatitis y pielonefritis. En este artículo se analizará la etiopatogenia de las ITU y los aspectos diagnósticos y terapéuticos de la bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis no complicada.

Las ITU pueden ser clasificadas en **no complicadas** (individuos sin alteraciones anatómicas u otro factor predisponente) o **complicadas** (cuando se asocian con anomalías estructurales o funcionales del riñón o del tracto urinario); y a su vez en adquiridas en la **comunidad** o **nosocomiales** (generalmente asociadas a la presencia de sonda vesical).

Las ITU ocurren más frecuentemente en el sexo femenino, excepto en las edades extremas de la vida. La incidencia es similar en ambos sexos a partir de los 50 años, debido probablemente a la aparición del factor obstructivo en los hombres (hipertrofia prostática).

Entre el 50 y 80% de las mujeres presentan por lo menos un episodio de ITU a lo largo de la vida, correspondiendo la mayoría de los casos a cistitis aguda. Muchos de los factores predisponentes de cistitis también aumentan el riesgo de pielonefritis.

Si bien las ITU son poco frecuentes en los hombres jóvenes, y su aparición ha sido tradicionalmente atribuida a la existencia de anomalías urológicas, existen casos de ITU no complicada en hombres que tienen relaciones sexuales anales sin protección (método de barrera), o relaciones vaginales no protegidas con mujeres con colonización vaginal por uropatógenos.

Entre 20 y 30% de las mujeres que han tenido un episodio de ITU presentarán re-

currencia. Se define como **ITU recurrente** cuando la frecuencia es superior a 3 episodios en el año, e **ITU episódica** cuando es menor. La recurrencia puede ser debida a una recaída o a reinfección. La recaída está determinada por la reaparición del mismo microorganismo en las 2 primeras semanas de completado el tratamiento, aunque en el hombre los plazos pueden ser mayores. Habitualmente son secundarias a la persistencia de microorganismos secuestrados en focos profundos en riñón o próstata. En la reinfección, se produce una nueva infección por otro germen y más allá de las 2 primeras semanas, siendo el mecanismo habitual la reintroducción de los microorganismos desde el reservorio fecal. Se plantea que la mayoría de las recurrencias corresponden a reinfecciones. La probabilidad de recurrencia disminuye a medida que transcurre en tiempo desde la última infección.

La incidencia de bacteriuria asintomática en la mujer embarazada es aproximadamente 4 a 10% (similar a la no embarazada). Un 20 a 40% de las mujeres con bacteriuria durante el primer trimestre del embarazo adquirirán una pielonefritis aguda si no reciben tratamiento. Los embarazos complicados con ITU presentan una tasa mayor de nacimientos prematuros y mortalidad perinatal.

La frecuencia de bacteriuria asintomática e ITU en mujeres diabéticas es 2 y 3 veces mayor que en mujeres no diabéticas; sin embargo, esta diferencia no se observa en los hombres.

## DEFINICIONES

- I. **ITU no complicada:** cistitis o PNA en mujer no embarazada y ausencia de alteraciones anatómicas o funcionales del aparato urinario
- II. **ITU complicada:** paciente con alteraciones anatómicas o funcionales del

aparato urinario, comorbilidad, alteraciones metabólicas (diabetes), catéter urinario, edad avanzada, embarazo, infección nosocomial, instrumental, compromiso loco-regional o sistémico, sexo masculino

- III. **ITU recurrente:** > 3 veces en el año.
- IV. **Recaída:** mismo microorganismo, < 2 semanas de completado el tto.
- V. **Reinfección:** otro microorganismo, > 2 semanas de completado tto.
- VI. **ITU episódica:** < 3 veces en el año.
- VII. **Bacteriuria asintomática:** > 105 UFC/mL en 2 muestras consecutivas, en ausencia de síntomas.

## ETIOLOGÍA

El espectro de microorganismos que causan ITU varía según el síndrome clínico. Los agentes etiológicos son altamente predecibles en las cistitis no complicadas. *E. coli* es responsable del **75–90% de los aislamientos**. *Staphylococcus saprophyticus* es el agente etiológico en 5–15% de los casos (particularmente en mujeres jóvenes), mientras que *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, enterococos y otros gémenes están involucrados en el 5–10% restante. Los agentes etiológicos en las pielonefritis no complicadas son los mismos que en las cistitis.

En las **ITU complicadas**, *Escherichia coli* permanece como microorganismo predominante, pero se aíslan con mayor frecuencia otros bacilos gramnegativos como *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Citrobacter* spp, *Acinetobacter* spp, *Morganella* spp y *Pseudomonas* spp. Las bacterias grampositivas como enterococos, *S. aureus* y *S. epidermidis*, y los hongos son también patógenos importantes en las ITU.

## PATOGÉNESIS

Las bacterias pueden producir infección por un mecanismo ascendente desde la

uretra a la vejiga y de allí por los uréteres hasta el riñón. Sin embargo, la llegada de bacterias a la vejiga no es suficiente para producir infección, ya que la micción y los mecanismos defensivos innatos de la vejiga permiten eliminar los microorganismos. La mucosa vesical presenta propiedades antibacterianas que eliminan algunos microorganismos, presumiblemente a través del atrapamiento con mucus y una respuesta de polimorfonucleares. Por otra parte, la orina inhibe el crecimiento bacteriano a través de su pH bajo, alta o muy baja osmolaridad, alta concentración ureica y alto contenido en ácidos orgánicos. La existencia de una micción anormal, volumen residual urinario significativo o ambos pueden promover la infección. Existen a su vez factores adquiridos o intrínsecos del huésped, así como factores de virulencia bacteriana que aumentan el riesgo de desarrollo de una ITU.

Las bacterias también pueden acceder al tracto urinario por vía hematogena, pero este mecanismo da cuenta de menos del 2% de los casos, y corresponde a microorganismos relativamente virulentos, como *Salmonella* y *S. aureus*.

El paso inicial crítico en la patogénesis de las ITU en las mujeres es la **colonización del introito vaginal con organismos de la flora fecal**, habitualmente *E. coli*. Las relaciones sexuales y el uso de diafragma con espermicida están asociados con un aumento del riesgo de colonización vaginal por *E. coli* y bacteriuria, probablemente por alteraciones en la microflora vaginal normal.

En las mujeres postmenopáusicas existe una mayor incidencia de colonización vaginal por gramnegativos y bacteriuria, probablemente por la desaparición de los lactobacilos previamente predominantes en la microflora vaginal y a un aumento del pH.

Los individuos que tienen anomalías anatómicas y funcionales del tracto urinario, incluyendo reflujo vesicoureteral, obstrucción ureteral, o cuerpo extraño (cálculo, catéter o tumor) tienen una marcada predisposición a ITU, particularmente infecciones con compromiso renal. En este grupo, la ITU puede ser causada también por bacterias que normalmente no son uropatógenas (incluso cepas de *E. coli*).

El reflujo vesicoureteral juega un papel fundamental en la patogénesis de la infección renal y más importante aún, en la evolución al daño renal crónico.

## Organismos microbianos causantes de tipos específicos de ITU

Organismos microbianos	Cistitis aguda no complicada (%)*	Pielonefritis aguda no complicada (%)*	ITU complicada (%)	ITU asociada a catéter (%)
<i>Escherichia coli</i>	68	89	32	24
<i>Staph. saprophiticus</i>	8	0	1	0
<i>Proteus</i>	6	4	4	6
<i>Klebsiella</i>	4	4	5	8
Enterococos	3	0	22	7
<i>Pseudomonas</i>	0	0	20	9
Mixto	3	5	10	11
Levaduras	0	0	15	8

## BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

La bacteriuria asintomática (BA), se define por la presencia de más de 105 UFC/mL en dos muestras de orina en pacientes sin síntomas urinarios, y constituye un hecho frecuente en el anciano y en el paciente sondado. Su presencia no condiciona una mayor mortalidad en estos pacientes.

La búsqueda sistemática de bacteriuria en pacientes asintomáticos mediante urocultivo está indicado solamente en dos situaciones: 1) **antes de la cirugía urológica** (resección transuretral de próstata u otros procedimientos urológicos en los que se anticipa un sangrado mucoso) y 2) una vez por lo menos durante el **embarazo**, especialmente en etapa temprana (comienzo del segundo trimestre del embarazo). No está indicada en las siguientes situaciones: mujeres premenopáusicas no embarazadas, diabéticas, personas ancianas institucionalizadas o que viven en la comunidad, personas con injuria de médula espinal, pacientes cateterizados mientras la sonda permanezca colocada.

**La prevalencia de BA en el anciano es del 10-50%**. Es más elevada en el sexo femenino y en pacientes institucionalizados, y aumenta progresivamente con la edad. Los factores que influyen son: presencia de sonda vesical, enfermedades neurológicas, estado funcional del anciano, presencia de alteraciones cognitivas y uso previo de antibióticos.

**La erradicación de la bacteriuria en la embarazada reduce en 80-90% la incidencia de infección urinaria asintomática y disminuye el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso.** La elección del antibiótico

se efectuará en función del resultado del antibiograma y de la categoría de riesgo del fármaco para el feto. Pueden utilizarse sin riesgo las penicilinas, inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, nitrofurantoína y la fosfomicina. La bacteriuria se erradica con un tratamiento de 7 a 10 días en el 70-80% de los casos. La bacteriuria recurre en el 20-30% de los casos independientemente de la pauta antibiótica utilizada. Por este motivo, se aconseja realizar un **urocultivo de control a la semana de haber finalizado el tratamiento**. Si es positivo y se aísla el mismo microorganismo (recidiva) se aconseja tratamiento durante 14-21 días (probable pielonefritis silente) con un antibiótico que alcance concentraciones suficientes en el parénquima renal y que no tenga toxicidad para la embarazada ni el feto. Si recidiva tras la pauta prolongada se debe excluir la existencia de una anomalía urológica mediante ecografía. Se aconseja realizar profilaxis antibiótica hasta el parto si no se identifica una causa evidente de recidiva.

En las embarazadas con infecciones recurrentes por microorganismos distintos (reinfecciones) se aconseja realizar profilaxis antibiótica hasta el parto con cefalexina o nitrofurantoína. La profilaxis postcoital con los mismos antibióticos tiene la misma eficacia si las recurrencias tienen relación con la actividad sexual.

**La BA no requiere tratamiento en los pacientes ancianos ni en los enfermos portadores de sonda vesical permanente.** La existencia de piuria junto con el hallazgo de bacteriuria asintomática no constituye una indicación de tratamiento antibiótico.

## Indicaciones de tratamiento en bacteriuria asintomática

Embarazadas
Cirugía o manipulación urológica (iniciar la antibioticoterapia poco antes del procedimiento y luego suspenderla, a menos que un catéter permanezca colocado)
Mujeres con bacteriuria asintomática adquirida por catéter, que persiste luego de 48 horas de retirado
Trasplante renal

No existe beneficio demostrado para la búsqueda y tratamiento de BA en mujeres con diabetes. Tampoco se recomienda tratar a los pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de otros trasplantes distintos del renal (otros órganos sólidos o trasplante de médula ósea) ni a neutropénicos.

La indicación de tratamiento en pacientes con infecciones por *Proteus* spp (por el riesgo de formación de cálculos de estruvita) es discutida.

La duración del tratamiento antibiótico en casos de BA en que está indicado es 3 a 7 días.

## CISTITIS

Los síntomas típicos de cistitis son disuria, polaquiuria, urgencia miccional, acompañados frecuentemente de dolor hipogástrico, orinas turbias y/o fétidas y en ocasiones, hematuria.

La presencia de fiebre y/o dolor lumbar deben hacer sospechar la existencia de una pielonefritis. De todos modos, se debe tener presente que **un tercio de los pacientes con cistitis padecen una infección silente del parénquima renal**. Los grupos de riesgo de compromiso renal subclínico son: embarazo, infección urinaria en el último mes, cuadro de más de una semana de evolución, inmunodepresión, diabetes, insuficiencia renal, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria o infección por *Proteus* spp.

Un metaanálisis que evaluó la probabilidad de ITU sobre la base de la historia clínica y los hallazgos físicos concluyó que la probabilidad de ITU era por lo menos de 50% en una mujer que se presenta con uno o más síntomas de ITU. La probabilidad aumenta a más de 90% si no existe flujo vaginal y existen factores de riesgo para ITU. En estos casos **no se requiere estudios de**

## laboratorio y se puede indicar un tratamiento antibiótico empírico.

La presencia de piuria (detección de más de 10 leucocitos/mm<sup>3</sup> de orina no centrifugada o más de 5 leucocitos/campo en orina centrifugada con microscopio de 40 aumentos), tiene una sensibilidad superior al 95% en los pacientes con cistitis, pero una especificidad relativamente baja (71%). La ausencia de piuria obliga a considerar otro diagnóstico. La presencia de bacterias visibles en el examen microscópico es menos sensible pero más específico (40-70% y 85-95%, respectivamente) dependiendo del número de bacterias observadas.

El estudio de la **tira reactiva en orina** ha sustituido al estudio microscópico y al urocultivo por su conveniencia, rapidez y costo. La presencia de nitritos o esterasa leucocitaria positiva tiene una sensibilidad de 75% y una especificidad de 82% para infección urinaria. El hallazgo de nitritos tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de 75% (no detecta enterococo, estafilococos y *Pseudomonas*). La presencia de esterasa leucocitaria tiene una sensibilidad de 80% una especificidad de 95%. De los demás datos que aporta la cinta reactiva se destaca el pH que típicamente está elevado y la presencia de hemoglobina que puede ser positiva.

De esta forma, una tira reactiva positiva determina una probabilidad de infección 25% mayor que la probabilidad pretest, mientras que un resultado negativo disminuye esta probabilidad en 25%.

**La mayoría de los pacientes con síntomas orientadores y cinta reactiva positiva pueden ser tratados sin realizar urocultivo**, a menos que existan factores asociados con infección urinaria alta o complicaciones. Una cinta reactiva negativa en un paciente con probabilidad pretest elevada de ITU no descarta el diagnóstico, por lo que se debe realizar urocultivo y seguimiento clínico estrecho.

Se debe practicar urocultivo en las recidivas precoces (primer mes), varones, infección intrahospitalaria y ITU complicadas.

Aproximadamente dos tercios de las mujeres con cistitis clínica presentan recuentos bacterianos superiores de 105 UFC/mL. Cuando para el diagnóstico de ITU se aplica el umbral tradicional de 105 UFC/mL, la especificidad es elevada, pero la sensibilidad es solo de 50%. Sin embargo, en mujeres con síntomas de cistitis se considera que recuentos superiores a 102

UFC/mL tienen mayor sensibilidad (95%) y especificidad (85%) que los mayores a 105 UFC/mL, por lo que se recomienda adoptar este nivel diagnóstico.

El **diagnóstico diferencial** de la cistitis en la mujer con síndrome miccional se plantea con:

- **Uretritis infecciosa:** piuria pero con urocultivo negativo. Sospechar en: pareja con ITS, promiscuidad sexual, ausencia de respuesta al tratamiento de la cistitis.
- **Uretritis traumática:** sin piuria y urocultivo negativo.
- **Vaginitis:** sin piuria y existe flujo vaginal.

El **objetivo del tratamiento** antibiótico en la mujer en edad reproductiva con cistitis no complicada es doble: **erradicar la infección y eliminar las clonas de bacterias uropatógenas de los reservorios vaginal y gastrointestinal para prevenir recurrencias tempranas**.

La elección del tratamiento antibiótico empírico deberá tener en cuenta los perfiles de resistencia antibiótica de los microorganismos prevalentes en el área geográfica. Dados los elevados niveles de resistencia de *E. coli* a amoxicilina, cefalosporinas de primera generación y ácido pipemídico no se aconseja su empleo como tratamiento empírico. Tradicionalmente se recomienda **trimetoprima/sulfametoxazol** (TMP/SMX) como tratamiento de primera línea, pero la aparición de niveles de resistencia crecientes deben hacer considerar si existen elementos para sospechar resistencia como el uso reciente de este antibiótico. Si no existe este antecedente y dado que la tasa de resistencia en Uruguay no es superior al 10-15%, se recomienda TMP/SMX como tratamiento empírico por su menor costo y como forma de disminuir los niveles crecientes de resistencia a las fluoroquinolonas. Las dosis habituales son de 160/800 mg c/12 horas por vía oral.

Dentro de los planes recomendados se destacan las **fluoroquinolonas**, si bien su uso extendido, como fue comentado, ha determinado un aumento de las tasas de resistencia. Se recomienda norfloxacina 400 mg c/12 horas o ciprofloxacina 250 mg c/12 horas.

Los betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasa no constituyen una buena opción ya que las tasas de recaída son habitualmente altas, probablemente por un fracaso en erradicar el uropatógeno del reservorio vaginal. Las

Tipo de ITU	Agente Antimicrobiano	Dosis
<b>Cistitis aguda</b>	TMP/SM (160/800 mg)	1 tab c/12 h x 3 días
	Norfloxacina	400 mg c/12 h x 3 días
	Ciprofloxacina	250 mg c/12 h x 3 días
<b>Cistitis recurrente</b>		
Profilaxis continua	TMP/SMX (80/400 mg)	1/2 tab todas las noches o 3 veces/semana por 6 meses
	Norfloxacina	200 mg/noche por 6 meses
Régimen postcoital	TMP/SMX (80/400 mg)	1/2-1 tab
	Ciprofloxacina	250 mg
	Nitrofurantoína	50-100 mg

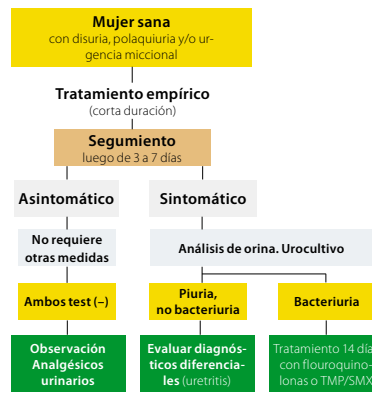
cefalosporinas de 2ª y 3ª generación constituyen otra alternativa válida. En este caso se recomienda cefuroxime-axetil 250 mg c/12 horas, o ceftibuteno 400 mg/día.

La nitrofurantoína sigue siendo altamente activa frente a la mayoría de los uropatógenos (excepto para las especies de *Proteus* y *Pseudomonas*, que son intrínsecamente resistentes), pero son necesarios tratamientos de 7 días de duración para lograr adecuadas tasas de curación y frecuentemente causa efectos secundarios gastrointestinales.

La **duración del tratamiento** recomendada con TMP/SMX, fluoroquinolonas y cefalosporinas es de **3 días**, ya que logra similar eficacia a pautas más prolongadas. Sin embargo, se aconseja prolongar el tratamiento durante 7 a 10 días en mujeres embarazadas, con historia reciente de ITU, síntomas de más de 7 días de duración (mayor riesgo de pielonefritis), con diabetes, insuficiencia renal, inmunodepresión, infección por *Proteus* spp, anomalía anatómica o funcional de vía urinaria y en el anciano, dado el elevado porcentaje de recidivas con las pautas más cortas. En estos casos, se aconseja realizar un urocultivo de control postratamiento en 1 o 2 semanas.

Si luego de completado el tratamiento el paciente permanece sintomático, se debe realizar urocultivo y análisis de orina. Si estos son negativos, se indica un tratamiento de 2 días con analgésicos de vías urinarias como la fenazopiridina 200 mg, 3 veces por día luego de las comidas. Si el paciente permanece sintomático y se confirma una infección persistente por un uropatógeno sensible al antibiótico utilizado, se debe considerar la posibilidad de una infección renal no sospechada. En este caso, se aconseja extender el tratamiento a 14 días.

### CONDUCTA CLÍNICA FRENTE A UNA CISTITIS AGUDA



En la mujer con cistitis no complicada de origen extrahospitalario, **no es necesario realizar un urocultivo de control a no ser que la infección sea una recidiva precoz** (dentro del primer mes).

La cistitis aislada en el varón es poco frecuente. Se aconseja realizar un estudio urológico para descartar una anomalía subyacente. Si el estudio urológico es negativo se debe sospechar una prostatitis crónica y efectuar los estudios para descartarla. Se aconseja **tratar la cistitis en el varón durante 7-14 días, dando preferencia a las fluoroquinolonas** (por la penetración prostática) y **en segundo lugar, al TMP/SMX**. Se debe realizar urocultivo de control postratamiento para identificar las recidivas.

### PIELONEFRITIS AGUDA

La infección urinaria alta o pielonefritis aguda (PNA) se define como aquella que afecta a la pelvis y parénquima renal. Se producen manifestaciones locales como

dolor lumbar y sistémicas como la **fiebre**, dato clínico que la **diferencia de la infección urinaria baja**. La PNA se clasifica tradicionalmente en **complicada o no complicada** según exista o no un trastorno anatómico o funcional de la vía urinaria que pueda condicionar la etiología, respuesta al tratamiento y/o evolución final del cuadro.

El mecanismo patogénico habitual en la PNA es el ascenso de los microorganismos uropatógenos prodedentes de la flora intestinal desde la vejiga hasta la pelvis renal a través de los uréteres. Esto depende de la capacidad de adherencia de los microorganismos al urotelio y de la existencia de reflujo vesico-ureteral. Los ligandos responsables de la adhesión son las fimbrias o pili de los microorganismos. Algunos bacilos provistos de flagelo, como *Proteus* spp., pueden avanzar contracorriente y alcanzar la pelvis renal. Por eso, el hallazgo de este microorganismo en el urocultivo indica casi invariablemente infección renal.

El ascenso de microorganismos a la pelvis renal depende también de la existencia de reflujo vesicoureteral. Este puede ser primario (anomalías estructurales congénitas) o secundario (obstrucción uretral, vejiga neurógena o la propia cistitis).

*Escherichia coli* es el microorganismo causal más frecuente de PNA en el paciente sin patología urológica de base. Le sigue en frecuencia *Klebsiella* spp. La infección por *Proteus* spp. es menos frecuente, pero se debe considerar en ancianos y en pacientes con sonda vesical a permanencia. Este agente puede producir una enzima (ureasa) que desdobra la urea en amonio, alcaliniza la orina y favorece la precipitación de sales de fosfato amónico-magnésico y fosfato cálcico, con formación de litiasis, en muchos casos, coraliforme.

*Staphylococcus saprophyticus* produce con mayor frecuencia cistitis, y más raramente pielonefritis en mujeres jóvenes. *Enterococcus* spp. se aísla especialmente en ancianos con hipertrofia prostática, pacientes con sonda vesical a permanencia o que han recibido tratamiento previo con cefalosporinas.

La pielonefritis por estreptococo del grupo B se observa en la mujer gestante, ancianos y diabéticos.

**Se debe sospechar infección por microorganismos resistentes cuando existen factores de riesgo:** tratamiento antibiótico previo, procedimiento urológico reciente, sonda vesical a permanencia

o adquisición nosocomial de la infección. Los agentes frecuentemente responsables son *Escherichia coli* y *Klebsiella* productoras de betalactamasas, *Enterococcus* spp., *Staph. aureus*, *St. epidermidis*, *Morganella* spp., *Providencia* spp. y bacilos gramnegativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia* y hongos como *Candida* spp. En estos casos, la infección puede ser con frecuencia polimicrobiana.

Los pacientes con PNA pueden presentar manifestaciones clínicas variables, desde formas leves con ligero dolor lumbar y febrícula, a formas graves con dolor intenso, chuchos de frío, náuseas, vómitos y fiebre. Los síntomas son generalmente de presentación aguda y pueden o no estar asociados a síntomas urinarios bajos. El hallazgo físico más importante es el dolor a la palpación profunda en el ángulo costovertebral. El relato de dolor lumbar cólico con irradiación inguinal debe sugerir la presencia de litiasis renal asociada. **La presentación clínica puede ser atípica en el anciano, con confusión mental, malestar general, dolor abdominal, escasa fiebre o sin ella, incluso sin dolor lumbar.** Otra forma de presentación en el anciano es como shock séptico.

La **persistencia de fiebre a las 72 horas de tratamiento** de la PNA o el empeoramiento clínico en cualquier momento de la evolución puede deberse a alguna de las siguientes causas:

- **Microorganismo resistente al tratamiento administrado.**
- **Nefritis focal aguda:** con desarrollo de infiltrado leucocitario localizado a un lóbulo (focal) o varios (multifocal), que constituye el paso previo a la formación de un absceso, suele observarse en pacientes diabéticos, a menudo cursa con bacteriemia.
- **Colección supurada:** absceso, quiste infectado, hidronefrosis o pionefrosis. El absceso renal cortical suele ser de origen hematógeno (*S. aureus* en el 90% de los casos) y el corticomédular suele estar causado por los mismos uropatógenos productores de PNA.
- **Necrosis papilar:** puede cursar con aparición de hematuria, dolor lumbar, insuficiencia renal y/o shock séptico. Ocurre sobre todo en pacientes con patología vascular, como los diabéticos y con frecuencia es bilateral.
- **Pielonefritis enfisematosa:** cursa

con destrucción tisular y producción de gas. La mayoría de los pacientes son diabéticos.

En la valoración inicial de una PNA está indicado la realización de un hemograma completo, glicemia, ionograma, azoemia y creatininemia. El análisis de orina raramente muestra hematuria en la PNA, la que es más frecuente con la ITU bajas (cistitis hemorrágica).

La piuria se define por el hallazgo de más de 5 a 10 leucocitos por campo a gran aumento en una muestra de orina centrifugada. Casi todos los pacientes con PNA tienen piuria significativa (> 20 PMN/campo).

La prueba de esterasa leucocitaria tiene una sensibilidad de 75-96% y una especificidad de 94-98% para la detección de más de 10 PMN/campo. Sin embargo, un resultado negativo en un paciente sintomático determina la necesidad de un examen microscópico de la orina.

La prueba de detección de nitritos en orina es específica (> 90%), pero poco sensible (50%), especialmente si la densidad de gérmenes es baja (< 103 UFC/mL) o el tiempo de permanencia de la orina en la vejiga ha sido corto (< 4 horas).

Algunos microorganismos como cocos grampositivos, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Candida* no producen nitrato-reductasa y la prueba de nitritos es negativa. Habitualmente se encuentra proteinuria (hasta 2 g/día), pero cuando supera 3 g/día se debe considerar otros diagnósticos como glomerulopatía.

Se debe realizar un **urocultivo con antibiograma en todos los pacientes con PNA.** Se realiza en una muestra de orina de la primera hora de la mañana o, en su defecto, en orina que haya permanecido al menos 4 horas en la vejiga. La muestra debe recogerse de la mitad de la micción (chorro medio) previo lavado de los genitales sin empleo de antisépticos. Se considera positivo un recuento igual o superior a 104 UFC/mL (sensibilidad del 90-95%). Los recuentos superan 105 UFC/mL en más del 80% de los casos. El urocultivo puede ser negativo o presentar recuentos bajos en caso de tratamiento antibiótico previo, micción reciente, obstrucción ureteral, pH urinario muy bajo, infección por microorganismo «exigente» o de crecimiento lento.

Entre **20-30% de los pacientes con PNA sufren bacteriemia.** Es más frecuente en pacientes ancianos, diabéticos, con uropatía obstructiva, insuficiencia renal,

cuadro de más de 5 días de evolución. Se deben solicitar hemocultivos (2 separados por 30 minutos) en estos casos y cuando existan chuchos de frío o elementos de disfunción orgánica múltiple.

**Los estudios de imagen no tienen indicación en la PNA no complicada.** Se debe solicitar ecografía de aparato urinario con carácter urgente en caso de shock séptico, insuficiencia renal aguda, dolor cólico, hematuria franca, presencia de masa renal o persistencia de la fiebre al tercer día de tratamiento antibiótico activo frente al microorganismo aislado. También se debe solicitar en varones de cualquier edad, mujeres con infección recidivante y ante la sospecha de patología urológica asociada (litiasis, hematuria, etc.). La tomografía con contraste es más sensible para identificar abscesos de pequeño tamaño (menos de 2 cm de diámetro) y áreas de nefritis focal aguda.

**Estudios complementarios**

Indicados en la evaluación inicial	Indicados en situaciones especiales
<b>Laboratorio:</b> hemograma, glicemia, azoemia, creatininemia, ionograma, etc	—
<b>Microbiología:</b> tira reactiva en orina, urocultivo con antibiograma, hemocultivos (en algunas ocasiones)	<b>Estudio directo o tinción de Gram</b> de una muestra de orina sin centrifugar
<b>Pruebas de imagen:</b> habitualmente no son necesarias en la PNA no complicada.	<b>Varones</b> de cualquier edad. <b>Mujeres</b> con infección recurrente o con posible patología urológica concomitante. Rx simple de abdomen Ecografía y/o TC. Urografía i.v. con placa postmiccional

Tienen **indicación de ingreso hospitalario** los pacientes con sospecha de complicación local (dolor intenso, hematuria franca, masa renal, insuficiencia renal aguda), vómitos, deshidratación, fiebre alta, leucocitosis muy elevada, signos de sepsis, patología de base (ancianos, diabéticos, cirróticos, neoplásicos, transplantados), que no se estabilizan después de 6 a 12 horas de vez iniciado el tratamiento antibiótico o no puedan cumplir el tratamiento por vía oral (mala adhesión al tratamiento, mal medio socioeconómico).

## Indicaciones de internación para pacientes con PNA

Indicaciones absolutas
Vómitos persistentes
Progresión de una ITU no complicada
Sospecha de sepsis
Diagnóstico dudoso
Obstrucción del tracto urinario
Indicaciones relativas
Edad > 60 años
Anormalidad anatómica del tracto urinario
Inmunocompromiso (diabetes mellitus, cáncer, anemia células falciformes, trasplante)
Acceso inadecuado para el seguimiento
Vulnerabilidad, falta de soporte social

El antibiótico debe ser activo frente a los agentes causales más frecuentes, alcanzar concentraciones elevadas y mantenidas en la vía urinaria y plasma (por la posibilidad de bacteriemia) y respetar la flora rectal y vaginal. Las fluoroquinolonas resultan drogas de elección por cumplir con estos requisitos. En **el paciente con PNA sin criterios de ingreso** se puede iniciar el tratamiento con una fluoroquinolona o una cefalosporina de amplio espectro por vía parenteral. Se realiza vigilancia durante 6 a 12 horas y si el paciente se mantiene estable, se puede continuar el tratamiento por vía oral en domicilio con ciprofloxacina 500 mg c/12 horas o con cefuroxima-axetilo 500 mg c/12 horas. **La mujer joven no embarazada con PNA no complicada puede ser tratada desde el inicio con antibióticos orales** y realizar el seguimiento en forma ambulatoria. Una vez conocido el resultado del urocultivo con antibiograma es conveniente ajustar el tratamiento y completarlo prefiriendo el uso de fluoroquinolonas o TMP/SMX por la menor tasa de recurrencias.

En los **pacientes con PNA con criterios de ingreso hospitalario**, el tratamiento debe administrarse por vía parenteral (endovenosa) con una fluoroquinolona (ciprofloxacina 200 – 400 mg c/12 horas), una cefalosporina de amplio espectro (ceftriaxone 1–2 g c/12 horas, u otra cefalosporina de 3ª generación) o un aminoglucósido (gentamicina 1 mg/kg cada 8 horas o 3–5 mg/kg i.v. día) asociado o no a ampicilina (1 g c/6 horas). Después de la desaparición de la fiebre (habitualmente 48–72 horas) y tras conocer el antibiograma, se recomienda el pasaje a la vía oral, dando preferencia a las fluoroquinolonas y al TMP/SMX.

Situación del paciente	Regimen antibiótico	Comentario
<b>Ambulatorio</b>	Ciprofloxacina 250–500 mg c/12 h x 7–14 días	Puede administrarse todo el tratamiento por v.o. si el paciente lo tolera
	TMP/SMX 160/800 mg c/12 h x 14 días	Si el microorganismo es susceptible
	Amoxicilina 500 mg c/8 h o 750 mg c/12 h	—
	Amoxicilina/IBL 875/125 mg c/12 h x 14 días	Si se sospecha Enterococo
<b>Ingreso hospitalario</b>		
Sin riesgo de infección por microorganismos multi resistentes	Ciprofloxacina 200–400 mg i.v. x 14 días	Puede pasar a la v.o. luego de 24 horas de apirexia
	Ceftriaxona 1–2 g i.v. día u otra cefalosporina de 3ª	—
	Ampicilina 1 g i.v. c/6 hrs + Gentamicina	—
	Ampicilina/Sulbactama	—
Riesgo de infección por microorganismo multiresistentes y/o inestabilidad hemodinámica	Piperacilina/Tazobactama 4/0,5 g i.v. c/6–8 h o Imipenem 1 g i.v. c/6–8 h	—

Cuando se sospecha la infección por microorganismos resistentes, el tratamiento empírico que posibilita la monoterapia son carbapenemes y piperacilina–tazobactama. De todos modos, la indicación empírica sólo se justifica en casos graves.

**La duración del tratamiento en la PNA de la mujer joven es de 10 a 14 días. En los casos de PNA complicada es conveniente completar 14 a 21 días de tratamiento.**

## BIBLIOGRAFÍA

- Gupta K, Stamm W.** Urinary tract infections. ACP Medicine 2005. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/505095\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/505095_print)
- Mensa J, Pigrau C, Horcajada JC, et al.** Infección urinaria. Protocolos clínicos SEIMC. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clnicos/proto4.htm>
- Katchman EA.** —. Am J Med 2005; 118:1196–1207
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al.** Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Clinical Infectious Diseases 2005; 40:643–656
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al.** Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. Clinical Infectious Diseases 1999; 29:745–758
- Fihn SD.** Acute Uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 2003; 349:259–266.

- Shoff WH, Edwards C.** Acute pyelonephritis. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic2843.htm>
- Ramakrishnan K, Scheid DC.** Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. Am Fam Phys 2005; 71(5):933–942.

# Sarcoma de Kaposi

**Dra. Graciela Pérez Sartori**

Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Prof. Dr. Eduardo Savio.



El **sarcoma de Kaposi** (SK) es el neoplasma más frecuente en los pacientes con VIH-SIDA; si bien su incidencia ha disminuido desde la instauración de la terapia antirretroviral altamente efectiva en el año 1996. Previo a la misma era 2000 veces más frecuente en los pacientes con VIH que en la población general y la tasa era de 30 por mil pacientes año. Luego de la instauración de la terapia antirretroviral con tres o cuatro fármacos cayó la incidencia a 2,9 por 1000 pacientes año.<sup>1,2</sup>

Es 10 a 20 veces más frecuente en los hombre homosexuales VIH positivos que en otros grupos de riesgo.

## ETIOLOGÍA

En los últimos años se lo ha asociado con un virus de la familia *herpesviridae* llamado herpes virus tipo 8 (HHV8) o herpes asociado al sarcoma de Kaposi. Se ha demostrado que este virus interviene en la aparición y progresión del sarcoma de Kaposi y también de otra neoplasia: el linfoma de cavidades serosas.

Si bien no está clara la forma de contagio de este virus se plantea la vía sexual. Se cree que este virus, al igual que otros de la familia *herpesviridae*, determina una infección crónica asintomática y que al disminuir el número de CD4 desencadena la aparición y progresión de este neoplasma.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presenta como lesiones cutáneas o cutáneo-mucosas que pueden aparecer en cualquier topografía y son indoloras y no pruriginosas. Las lesiones son muy características: rojovinosas o violáceas, induradas, en forma de placas o nódulos. Pueden determinar linfedema en la zona donde se presentan si son extensas (cara, miembros inferiores, genitales).

El sarcoma de Kaposi puede ser ex-

clusivamente superficial o comprometer también órganos profundos: tubo digestivo o respiratorio (bronquios, pulmones) preferentemente. Es excepcional que haya compromiso profundo sin la presencia de lesiones superficiales; la presencia de lesiones en la bucofaringe (gingivales, paladar, lengua o faringe posterior), obliga a buscar un compromiso profundo ya que está frecuentemente asociado a estas lesiones.

Las manifestaciones clínicas del sarcoma de Kaposi pulmonar son las siguientes: tos, expectoración hemática, hemoptisis e insuficiencia respiratoria. Puede ocasionar compromiso endobronquial, parenquimatoso y/o derrame pleural.

Puede comprometer cualquier sector del tubo digestivo. El compromiso digestivo puede manifestarse con diarrea, sangrado u oclusión intestinal.

Es frecuente la presencia de adenopatías tanto superficiales como profundas.

Es una de las 21 condiciones marcadoras de estadio SIDA.

## DIAGNÓSTICO

La confirmación del diagnóstico se realiza a través de la biopsia de las lesiones superficiales. El tumor se caracteriza por una proliferación de estructuras vasculares con células endoteliales grandes, de aspecto maligno, en una matriz de células alargadas, mononucleares y eritrocitos extravasados. La célula característica es la célula fusada, originada de una célula progenitora endotelial o de la línea monocito-macrófago.

La característica vascular de este tumor hace que sea fácilmente sangrante; por lo que las biopsias deben realizarse de lesiones superficiales, compresibles y no de lesiones profundas.

La endoscopia es el método más exacto para valorar el compromiso gastrointestinal. Las lesiones de SK son únicas o

múltiples, maculopapulosas, hemorrágicas con o sin ulceración. Por lo mencionado anteriormente no es conveniente biopsiarlas.

Se debe solicitar una radiografía de tórax para buscar compromiso respiratorio. Las características radiológicas del SK pulmonar son las siguientes: imágenes nodulares, infiltrados mixtos intersticiales y alveolares, adenopatías mediastinales y/o derrame pleural.

La fibrobroncoscopia puede mostrar lesiones endobronquiales que se ven como nódulos rojos.

## ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

El pronóstico de este neoplasma ha ido variando con el uso de terapia antirretroviral altamente efectiva. La terapia antirretroviral disminuye su incidencia y cuando aparece suele ser más leve. Así mismo, se ha demostrado que logra mejorar las lesiones y el pronóstico vital.

La estadificación y pronóstico suele realizarse con la clasificación de Krown que tiene en cuenta el volumen tumoral, la inmunidad y el compromiso sistémico (TIS).<sup>3,4</sup>

## TRATAMIENTO

Las herramientas terapéuticas con las que se cuenta son: terapia antirretroviral, tratamiento local (sobre todo estético) y tratamiento sistémico. El uso de antivirales contra el HHV8 no ha demostrado ser efectivo para lograr la regresión de las lesiones. Sin embargo sí se ha visto que el tratamiento prolongado con ganciclovir, cidofovir o foscarnet previene la aparición del sarcoma de Kaposi.

El tratamiento antirretroviral disminuye la incidencia del SK y además determina disminución del tamaño y número de lesiones, detención de la progresión y disminución de la carga viral de herpes 8.<sup>5,6</sup> La



1.

**Fotografías.**

- 1. Lesiones cutáneas nodulares de sarcoma de Kaposi y linfedema de cara
- 2. Lesión de paladar
- 3. Sarcoma de Kaposi pulmonar. (Página siguiente)

eficacia de la terapia antirretroviral altamente efectiva es duradera<sup>6</sup> y prolonga la sobrevida. En algunos casos puede ser el único tratamiento necesario.

El efecto de la terapia antirretroviral se plantea que sea por mejoría inmunitaria y por el efecto sobre el VIH proteína TAT.

Los tratamientos locales con criocirugía, inyección vinblastina, nitrógeno líquido, láser o radiación se reservan para lesiones pequeñas y persiguen sobre todo fines estéticos.

Cuando el sarcoma de Kaposi es muy extenso (más de 25 lesiones cutáneas), se asocia a edema, síntomas B y/o tiene compromiso profundo sintomático, requiere un tratamiento sistémico. El tratamiento de elección son las antraciclinas liposomales. También puede utilizarse quimioterapia convencional, paclitaxel o interferón alfa.

**SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE**

La progresión de las lesiones a pesar de la terapia antirretroviral altamente efectiva puede ser consecuencia de una carga tumoral muy elevada y una inmunidad muy pobre. Pero en algunos casos puede ser un síndrome de reconstitución inmune. El síndrome de reconstitución inmune es una reacción inflamatoria a un patógeno oportunista o un tumor que ocurre tempranamente luego de iniciar la terapia antirretroviral y está relacionado al aumento de los CD4. Es más frecuente en pacientes con severa depresión inmunitaria y es debida a la respuesta inflamatoria a un patógeno. Esto está claramente definido para las micobacterias.

En los últimos años se ha encontrado que esto también puede suceder con el SK.

Hay varios reportes de casos y trabajos retrospectivos que muestran peoría de las lesiones de SK mientras desciende la carga viral y aumentan los CD4.<sup>8-12</sup>

Cuando la peoría es consecuencia de un síndrome de reconstitución inmune se debe continuar la terapia antirretroviral e iniciar concomitantemente terapia sistémica (antraciclinas liposomales o quimioterapia clásica).



2.





## BIBLIOGRAFÍA

1. **French Hospital Database on HIV (FHDH)** www.cc-de.clups.jussieu.fr
2. —, —. JAMA 2002; 287:221
3. **Bartlett JG, Gallant J.** Kaposi's sarcoma. 2004 Medical Management of HIV infection. Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group. Baltimore. 2004.
4. **Fodor M.** Cáncer y SIDA. En: Sepúlveda C, Afani A. SIDA. Santiago de Chile: Mediterráneo. 2002. Pág 176.
3. **Antman Chang.** Medical Progress: Kaposi's Sarcoma. New England Journal of Medicine 342(14) 6 april 2000 pp 1027–11)
4. **Dupont C.** Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients [Clinical] AIDS Volume 14(8), 26 May 2000, pp 987–993
5. **Torre D, Speranza F, Martegani R.** Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Organ-Specific Manifestations of HIV-1 Infection HIV Med. 2005; 6 (2): 66–78.
6. **Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez Barradas et al.** Immune reconstitution inflammatory syndrome emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therap. Medicine 2002; 81: 213227
7. **Crane HM, Deubner H, Huang JC, Swanson PE, Harrington RD.** Fatal Kaposi's sarcoma-associated immune reconstitution following HAART initiation. Int J STD AIDS. 2005 Jan; 16(1): 80–3.
8. **Leidner RS, Abouafia DM.** Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. AIDS Patient Care STDS. 2005 Oct; 19(10): 635–44.
9. **Bower M, Nelson M, Young AM, et al.** Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2005 Aug 1; 23 (22) : 5224–8
10. **Connick E, Kane MA, White L et al.** Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Kaposi Sarcoma During Potent Antiretroviral Therapy. CID 2004; 39 (15 Dec)





# Evaluación infectológica del riñón marginal

Prof. Dr. Eduardo Savio



La **infección en el trasplante de órganos** tiene especial interés y vigencia, porque se mantiene como una causa importante de morbimortalidad en el receptor.

Potencialmente, una infección latente o activa en el donante puede ser transmitida al órgano a ser donado, generándose a su vez un estado de infección latente o activa en el receptor, con elevada probabilidad de condicionar una enfermedad en el marco del tratamiento inmunosupresor. Haré referencia al trasplante renal (TR) en lo que respecta a las infecciones en el donante, y no aquellas potencialmente adquiribles en el acto quirúrgico o en la fase de post-trasplante.

El objetivo de la evaluación infectológica en el donante del riñón marginal es despistar infecciones latentes o en actividades transmisibles al receptor. Las herramientas para alcanzar este objetivo son la historia clínica, los cultivos y el empleo de algunas reacciones serológicas. De todas formas, la transmisión de patógenos es siempre posible.

Desde un punto de vista infectológico, el donante ideal en el trasplante cadavérico deberá ser antígeno de superficie (HbsAg) negativo, virus hepatitis C (VHC) negativo, VIH (-), no tener evidencias epidemiológicas ni familiares de enfermedad por virus de lenta evolución y globalmente, estar exento de infecciones activas bacterianas o de otra naturaleza.

En la gama de posibilidades, existen contraindicaciones absolutas para la donación de órganos cadavéricos, como cuando ese donante es VIH(+) o con alto riesgo de serlo, HbsAg (+), tiene una tuberculosis en actividad, sepsis, fungemia o la enfermedad de Creutzfeld-Jacob. En este último aspecto, también debe descartarse el riñón marginal del donante que recibió hormona de crecimiento humana o trasplante de córnea, para minimizar el riesgo de transmisión de priones.

Por otra parte, se consideran como contraindicaciones relativas, como veremosis, a la infección por VHC o a la presencia de indicadores de VHB diferentes al HbsAg cuando el receptor tiene una infección similar por virus hepatotropos.

**No contraindican en forma definitiva** el TR la comprobación en el donante de:

- Herpes simple virus (HSV).
- Epstein Barr Virus (EBV).
- Serología reactiva para sífilis
- Toxoplasmosis residual, debiendo hacer el seguimiento serológico en el donante.

En **forma rutinaria** se buscan en el donante de riñón :

- IgM VHA.
- HbsAg.
- HbcAC.
- HbsAC.
- VHC.
- IgM-G CMV.
- VIH.
- Enfermedad de Chagas.

La posibilidad de transmisión de VIH es cercana a 100% en todo trasplante de órgano sólido. En la práctica, un ELISA de 3ª generación descarta la infección, excepto que sea un donante en período ventana. A tales efectos, se tiende a descartar toda persona con elementos de riesgo: promiscuidad sexual, uso de drogas intravenosas, población carcelaria, presencia de tatuajes.

Con respecto al VHB, se ha visto que la presencia de otros marcadores fuera del convencional HbsAg pueden indicar riesgo de transmisión.

Un donante que es HbsAg (+) es excluido porque condicionará una probabilidad cuasi absoluta de transmisión del virus. En cambio, el donante que sea HbsAC (+) aisladamente con HbcAC (-), sea por vacunación o por infección espontánea resuelta, debe ser admitido por la muy baja posibilidad de transmisión, siendo en realidad mínima por no haber viremia.

La baja disponibilidad de donantes hace atractivo considerar el implante de riñones de donantes marginales reactivos para HbcAC aisladamente. Cuando se evidencia en el donante HbcAC (+) como único marcador de infección, es un escenario de riesgo menor para transmisión excepto que esa reactividad sea a expensas de IgM. En este último caso se trata de una infección reciente, posiblemente virémica y el riesgo de transmisión se incrementa. De todas formas, debe considerarse el *status* del receptor y si éste es HbcAC (+), puede recibir el riñón de un donante con igual marcador.

Fong y col.<sup>1</sup> comunicaron en 2002 que haciendo análisis multivariados de regresión, la reactividad o no reactividad de este marcador no influenció el riesgo de rechazo o muerte del paciente luego de ajustar otros factores. Igualmente, encuentran que el trasplante de riñones de donante HbcAC (+) no se asocia a una alta incidencia de desarrollo de HbsAg en el receptor y por tanto, proponen aceptar como donante el riñón HbcAC (+), muy especialmente si el receptor está vacunado contra VHB.

La transmisión de VHC estará relacionada a:

- La prevalencia de VHC en la comunidad.
- La serología del donante, sabiendo que aún siendo negativa puede infra-detectar la infección.
- Las técnicas de obtención y preservación del órgano, siendo mas adecuada la perfusión pulsátil en comparación al flushing, ya que la primera promueve la remoción de viriones.

Un donante VHC (+) con PCR (+) es de máximo riesgo y se excluye, ya que se produciría en un alto porcentaje infección primaria VHC en el receptor y la mitad de ellos tendrán aumento de los niveles de enzimas hepáticas. En ese subgrupo teórico de receptores, las consecuencias nunca

serían inmediatas y recién en aproximadamente 5 años comenzaría a evidenciarse la enfermedad hepática.

Si el donante tiene reactividad para AC anti-VHC con PCR (–) se trata de una situación de riesgo menor por no ser virémico. Es un donante no recomendable excepto que el receptor fuese también VHC (+). Aún así, éste puede reinfectarse con otro genotipo e ir a la enfermedad hepática.

En el trasplante renal, la enfermedad hepática contribuye en morbi-mortalidad. VHC es capaz de inducir enfermedad hepática crónica (duración > 6 meses), teniendo peor pronóstico si hay aumento permanente de enzimas y cambios histológicos compatibles con hepatitis. De todas formas, es mucho más frecuente la hepatitis C por infección adquirida en fase de pre-trasplante.

Con referencia al CMV, tiene alta prevalencia en la población general por lo que es posible enfrentarse a donantes y receptores reactivos para el mismo. La presencia de CMV se evalúa sistemáticamente en donantes y receptores, buscando ac. de tipo IgG. Esto permite evaluar el riesgo de infección o enfermedad en el receptor y planear, cuando corresponde, la profilaxis. La alta prevalencia de CMV en la población general hace que el donante y el receptor puedan haber adquirido la infección en épocas previas al trasplante renal que se está planificando en ese momento.

La profilaxis puede reducir significativamente la enfermedad por CMV pero no la infección.<sup>2</sup> Trasplantar un riñón de donante (+) podrá, en el receptor negativo, dar una infección primaria por CMV que en 40 a 60% de los casos es sintomática, mientras que en el receptor reactivo puede condicionar una superinfección, siendo

ésta sintomática en 40% de los casos. Una infección activa por CMV actuando sobre el riñón trasplantado evidencia lesiones glomerulares diferentes<sup>2</sup> a las observables en el rechazo.

Es interesante no sobredimensionar la infección CMV. En este aspecto, Nickleit y su grupo<sup>3</sup> evaluaron la infección CMV en el riñón trasplantado y analizaron 5043 biopsias entre los años 1967 y 2000. De ellas fueron positivas para CMV sólo un 0,3% (16/5043). Clínicamente, la positividad se relacionó con fiebre y aumento de creatinemia. Es sabido que la afectación parenquimatosa por CMV en trasplantados es máxima en pulmón, le siguen el hígado y el tracto gastrointestinal, siendo el riñón el parénquima menos agredido. Cuando se considera aceptar o rechazar el donante renal CMV reactivo, debe emitirse un pronóstico en el receptor. Se considera de riesgo un donante CMV (+) para un receptor (–), o bien un donante CMV (–) con receptor reactivo para CMV.

En estas situaciones de alto riesgo, 80% harán viremia con o sin enfermedad.<sup>4</sup>

No deben descartarse las opciones en donantes CMV reactivos dado que es una infección común en la población general, siempre es posible indicar profilaxis con ganciclovir en el receptor con el objetivo de disminuir la posibilidad de infección o de enfermedad, pudiendo usarse el protocolo de ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h durante 2 semanas, a ajustar según el filtrado glomerular.

Igualmente, se ha comprobado que la profilaxis con valaciclovir en casos de D (+) con R (–) disminuye la incidencia de enfermedad al 3º y 6º mes. En D(+) y R(+) es aún más marcado el descenso en la incidencia de enfermedad en los mismos plazos. Se

recomiendan 2 g cada 6 h por 90 días, en dosis a ajustar según el filtrado glomerular.

**¿Hay nuevas infecciones en trasplante renal?** Las hay, se trata de la inducida por el BK-virus, agente que sería al parecer un virus residente en el tracto urinario de las personas volviéndose patógeno en condiciones de inmunodepresión.

Si bien no es una infección propia del donante, por ser un área de interés nefro-infectológico haré una breve referencia a la misma.

La nefropatía por BK virus comenzó a detectarse en 1995, condiciona la disfunción del riñón trasplantado y sólo se asocia al empleo de algún tipo de drogas inmunosupresoras (MMF, FK506). Se presenta tardíamente (mediana 10 meses) y se observó en algunas casuísticas hasta en 4,5% de receptores. Puede sospecharse por células infectadas en orina y la detección de ADN plasmático de BK-virus, pero el diagnóstico será siempre histopatológico con lesiones focales en algunos túbulos y cuerpos de inclusión intranucleares en células epiteliales tubulares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Fong TL, Bunnapradist S, Jordan C, Cho YW.** Transplantation 2002; jan 15; 73 (1): 85–89
2. **Lowance D, Neumayer H, Legendre CM et al.** Valacyclovir for the prevention of CMV disease after renal transplantation. International valacyclovir cytomegalovirus prophylaxis transplantation study group. N. Engl. J. Med 1999;340:1462–1470.
3. **Hibberd PL, Snyderman DR.** Cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. Inf. Dis. Clin. of North America. Dec.1995; 9 (4): 863–877.
4. **Nickleit V.** CMV. A. S. Nephrol. Annual Soc. Meeting. Oct. 2000.
5. **Dickmann et al.** Transplantation. March 2001.



# Criterios de Gravedad de la Neumonía aguda comunitaria. Algoritmos de decisión



**Dr. Julio Medina**

Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Prof. Dr. Eduardo Savio Larriera.

La **neumonía aguda comunitaria** (NAC) es una enfermedad que puede amenazar la vida del paciente y causar su muerte. Cuando el médico asiste a un paciente con NAC, tanto en el domicilio como en la puerta de Emergencia, tal vez la pregunta más importante que se debe realizar es si el paciente requiere una valoración en un nivel mayor de asistencia. La siguiente pregunta es si el tratamiento será ambulatorio, en Sala o en una un área de cuidados intensivos. Esta decisión se facilita si el médico puede identificar con casi exactitud los pacientes con alto riesgo de muerte o de complicaciones y los de bajo riesgo de complicaciones y muerte.

El reconocimiento de pacientes de bajo riesgo de muerte permite un tratamiento ambulatorio, o de internación domiciliar si fuera necesario, sin necesidad de un ingreso hospitalario (con los riesgos de infección nosocomial y de aumento de los costos que esto determinaría). Por otra parte, la identificación de pacientes con riesgo de muerte por NAC definirá el ingreso temprano para los estudios paraclínicos, el monitoreo clínico y antimicrobiano empírico y eventualmente, el ingreso a un área de cuidados intensivos. Esto es fundamental para evitar los ingresos innecesarios y, lo más importante, evitar muertes innecesarias por la no identificación temprana de esos pacientes como pacientes de riesgo.

Son muchos los factores de riesgo asociados a la muerte por NAC; se han documentado en un meta-análisis realizado sobre 134 estudios de cohorte con un total de 35.258 pacientes.<sup>1</sup> Los autores identificaron como factores de riesgo asociados a muerte los siguientes: hombre OR 1,3 (IC 95% 1,2–1,4), cambio neurológico OR 2,0 (IC 95% 1,7–2,3), ICC OR 2,4 (IC 95% 2,2–1,5), inmunosupresión OR 1.6 (IC 95% 1,3–1,8), diabetes OR 1,2 (IC 95% 1,1–1,4), enfermedad neoplásica OR 2,7 (IC 95% 2,5–2,9), enfermedad neurológica OR 4,4 (IC 95%

3,8–4,9), enfermedad renal OR 2,7 (IC 95% 2,5–2,9), frecuencia respiratoria > 28/rpm OR 2,5 (IC 95% 2,2–2,8), hipotermia ( $\leq 37^{\circ}\text{C}$ ) OR 2,6 (IC 95% 2,1–3,2), hipotensión (PAS < 100 mm Hg) OR 5,4 (IC 95% 5,0–5,9), azoemia > 42 mg/dl OR 2,7 (IC 95% 2,3–3,0), leucopenia ( $\leq 4000$  GB/ml) OR 5,1 (IC 95% 3,8–6,4), leucocitosis ( $\geq 10.000$  GB/ml) OR 4,1 (IC 95% 3,5–4,8), compromiso radiológico más de un lóbulo, OR 3,1 (IC 95% 1,9–5,1). Estos son los factores de riesgo más importantes. Sin embargo, si bien un médico experimentado puede tener en cuenta todos estos factores para tomar la decisión de trasladar o no a un paciente y definir donde asistirá finalmente al mismo la presencia de tantas variables hace difícil una decisión correcta y más aún para el grupo de médicos que tenga aún poca experiencia en la evaluación de esta patología.

Es por esto que se han diseñado varios scores que ayudan a la toma de decisiones. Los scores de severidad se realizaron para ayudar al clínico a predecir el resultado final de los pacientes que presentan NAC grave. Sirven además para definir estrategias, como por ejemplo considerar tempranamente el ingreso hospitalario, el manejo en un área de medicina intensiva y un punto muy importante que es solicitar a un médico con más experiencia que evalúe y monitoree al paciente.

Los scores más utilizados han sido los siguientes:

- CURB = C** (confusión), **U** (Urea > 42 mg/dl), **R** (Fr. Resp. < 30 rpm.), **B** (PAD < 60 mm Hg); **dos o más de estos cuatro criterios define NAC grave.**<sup>2</sup>
- CURB-65** agrega la edad mayor o igual a 65 años, con tres o más variables se define como NAC severa.<sup>3,4</sup>
- (mBTS) Score de severidad de la BTS.** Como un primer paso, se cumplen los cuatro pasos del CURB. Si el paciente tiene dos o más, se clasifica como NAC severa; pero si tiene uno

solo o si la edad es mayor o igual 50, o tiene una comorbilidad, se requiere un segundo paso.

Este paso involucra el estudio de dos variables adicionales: la saturación de  $\text{O}_2$  mayor de 92% y la presencia de infiltrado bilateral o multilobar en la placa de tórax. Si se encuentra alguno de los dos criterios adicionales, se debe utilizar el juicio clínico para definir si se clasifica a ese paciente como NAC severa.<sup>5</sup>

- (rATS) = scores de severidad** revisados de ATS Esta regla predictiva define como NAC severa si tiene dos criterios mayores (1 de 2, requerir ARM o shock séptico), o dos de tres menores (PAS menor de 90, cambios en la placa multilobar y PaFi menor de 250).<sup>6</sup>
- PSI [Pneumonia Patients Outcomes Research Team (PORT)]** tiene 20 variables para definir 5 grupos de pacientes con criterios de severidad progresivos (lo que lo hace poco práctico y no aplicable en el domicilio del paciente o en la puerta de Emergencia). Las clases IV–V se corresponden con NAC graves.<sup>7</sup>

Como se puede ver, son varios los scores que el médico puede utilizar como herramienta para definir si está frente a una NAC grave o no. Pero ¿cuál es el que predice en forma más fiable que un paciente tiene una NAC grave?

Para evaluar el desempeño de los diferentes scores, recientemente Buising KL et al.<sup>8</sup> realizaron un estudio de cohorte prospectivo y evaluaron 392 pacientes. Un resumen de los hallazgos se muestra en la tabla 1 (página 19).

**Aclaraciones:** la tabla 1 muestra la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) para mortalidad, ingreso a CTI y la combinación de ambos para los scores analizados.

**Tabla 1.**

Resumen del desempeño de los diferentes scores evaluados

SCORES	Sensibilidad	VPN	Sensibilidad	VPN	Sensibilidad	VPN
	Mortalidad	Mortalidad	Ingreso a CTI	Ingreso a CTI	Muerte y/o ingreso CTI	Muerte y/o ingreso CTI
PSI class V	67,5	96	48	95,6	47,2	93,7
PSI class IV y V	97,3	99,4	84	97,6	83,3	96,5
CURB	89,2	98,2	84	98,1	83,3	97,2
CURB 65	81	97,2	57,7	95,5	66,6	95,2
mBTS	91,9	98,3	96	99,4	94,3	98,8
rATS	40,5	93,1	92	99,3	72,2	96,9



**Figura 1.**

Algoritmo de decisión del paciente con Neumonía aguda comunitaria en domicilio, propuesto por la mBTS

El score que tuvo la mejor sensibilidad y valor predictivo negativo fue la **mBTS** (score de severidad de la BTS).

Las dos figuras (1, arriba y 2, página siguiente) muestran el **algoritmo de decisión presentado por la mBTS para un paciente que está siendo evaluado en el domicilio** (donde no tenemos el valor de azoemia) **y una segunda instancia de valoración en la Emergencia.**

Como se puede ver, el algoritmo de decisión propone dos niveles. En el caso de la figura 2 (evaluación en la puerta de Emergencia) se valora primero los factores «core», o centrales, que son la conciencia, la frecuencia respiratoria, la tensión arterial y el valor de azoemia. Si dos de estos factores están presentes, se clasifica a la NAC como severa y se asiste al paciente en el hospital

(probablemente requiera ingreso a un área de cuidados intensivos).

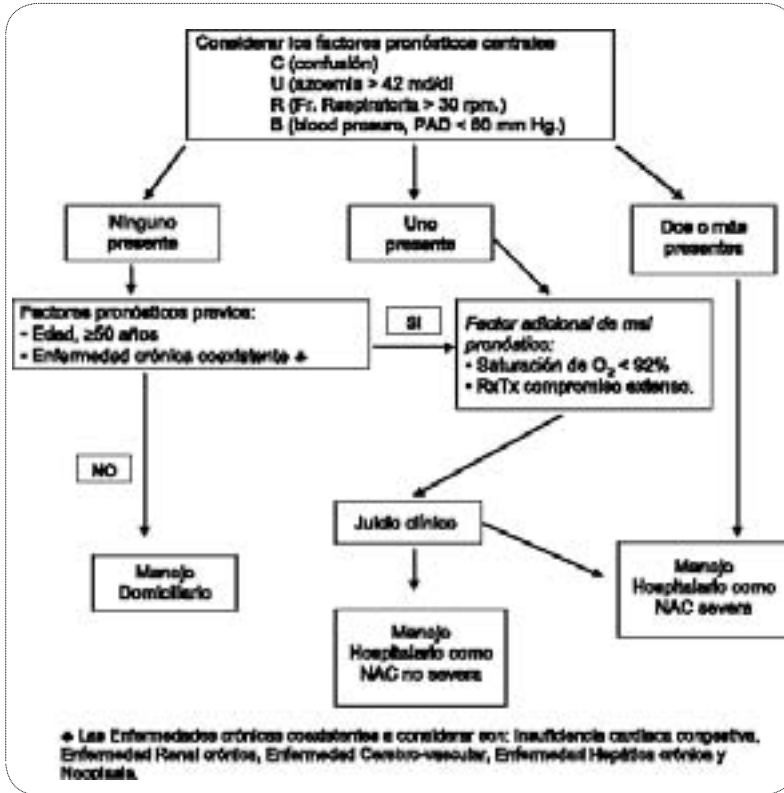
Si hay sólo un factor presente, o ninguno, pero el paciente tiene más de 50 años o comorbilidades, se requiere la valoración de los factores adicionales de mal pronóstico. Estos factores adicionales consisten en la valoración de la radiografía de tórax buscando un compromiso extenso, y la saturación de O<sub>2</sub> (si es menor a 92%). Si uno de estos dos factores adicionales está presente, será el juicio clínico que defina si se asiste al paciente en el hospital como NAC no severa (en Sala) o como NAC severa (en un área de medicina intensiva).

**En conclusión:** siempre que se valore un paciente con una NAC se debe determinar si tiene criterios de gravedad, para definir así la mejor conducta. Se pue-

den utilizar diferentes scores, sin embargo el que se perfila por ahora como el más apropiado es el **mBTS**. También se podría utilizar el CURB, ya que ha mostrado una buena *performance*. Se debe recordar que una buena práctica profesional es consultar a un médico más experiente, cuando sea necesario, para que colabore en la toma de decisiones.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2003 Jan 21;138(2):109-18.
2. Neill AM, Martin IR, Weir R, et al. Community acquired pneumonia: etiology and usefulness of severity criteria on admission. Thorax 1996;51:1010-6.



**Figura 2.**

Algoritmo de decisión del paciente con Neumonía aguda comunitaria en la Emergencia del Hospital, propuesto por la mBTS

3. **Lim WS et al.** Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study *Thorax* 2003; 58:377–382.
4. **Macfarlane JT, Boldy D.** 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004;59: 364–366.
5. **BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults.** *Thorax* 2001;56:1–64 doi:10.1136/thorax.56.suppl\_4.iv1.
6. **Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al.** Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1730–54.
7. **Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al.** A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–50.
8. **Buising KL, Thursky KA, Black JF, Macgregor L, Street A, Kennedy M et al.** Reconsidering what is meant by severe pneumonia: A prospective comparison of severity scores for community acquired pneumonia. *Thorax*. Published Online First: 31 January 2006. doi:10.1136/thx.2005.051326