

β -lactamasa recombinante preserva la flora intestinal de la acción antimicrobianos

Orally administered targeted recombinant beta-lactamase prevents ampicillin-induced selective pressure on the gut microbiota: a novel approach to reducing antimicrobial resistance

Harmoinen J, Mentula S, Heikkilä M, van der Rest M, Rajala-Schultz PJ, Donskey CJ, Frias R, Koski P, Wickstrand N, Jousimies-Somer H, Westermarck E and Lindevall K. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 (1): 75-9

Diseño: estudio experimental en perros raza Beagle.

Lugar: Helsinki, Finlandia.

Los antibacterianos excretados al tracto gastrointestinal promueven el desarrollo de resistencia antimicrobiana al ejercer presión selectiva sobre la flora gastrointestinal. En perros que recibieron ampicilina, se observó una alteración significativa de la flora intestinal y emergencia de *Escherichia coli* resistente a ampicilina mientras que en los perros tratados con ampicilina en combinación con una β -lactamasa de uso oral, estos cambios no se observaron.

El trabajo, que utiliza un modelo de perro beagle, muestra que el uso de enzima β -lactamasa recombinante oral dirigida (*targeted recombinant beta lactamase-TRBL*), elimina la porción de ampicilina parenteral que se excreta al intestino delgado, previniendo los cambios inducidos por ampicilina en la flora intestinal, sin afectar los niveles sanguíneos de este fármaco.

Materiales y métodos: Dieciocho perros beagle, con yeyuno permanentemente fistulizado.

Se utilizó TRBL por vía oral en enteropellets o placebo oral, junto con ampicilina por vía endovenosa. Los perros se distribuyeron en 3 grupos que recibieron durante 14 días: ampicilina: 40 mg/kg ev + TRBL oral (n: 6); ampicilina: 40 mg/kg ev + placebo oral (n: 6); y placebo ev + placebo oral (n: 6). Se tomaron muestras yeyunales, séricas y fecales previas, durante y posteriores al tratamiento (días 0, 1, 4, 10, 14 y 28).

Para medir concentraciones de ampicilina se utilizó cromatografía líquida.

Para medir la diversidad bacteriana en el tracto gastrointestinal se utilizó un método molecular basado en la variabilidad genética del gen 16s de ARNr mediante electroforesis en gel con gradiente de temperatura (TGGE), donde las muestras consecutivas de cada individuo fueron comparadas con las basales.

El análisis de resistencia a ampicilina se midió mediante RPC cuantitativo de los genes TEM y por cultivo tradicional y método de difusión en disco.

Resultados: No hubo diferencias en concentraciones séricas de ampicilina en ambos grupos tratados con este fármaco.

El grupo tratado con ampicilina + placebo oral

tuvo concentraciones yeyunales significativamente más altas durante el tratamiento, que en los con ampicilina + TRBL.

El grupo tratado con ampicilina + placebo oral tuvo una reducción significativa en la similitud total de la flora bacteriana medido por TGGE. El grupo tratado con ampicilina + TRBL no tuvo mayores diferencias comparado con el grupo de placebo ev + placebo oral. En el cultivo tradicional, el recuento bacteriano de bacterias aeróbicas y anaerobias fue significativamente menor en el grupo tratado con ampicilina + placebo oral que en el de los otros dos grupos, aumentando la proporción de bacilos gramnegativos. Ambos resultados apoyan la preservación de la flora mediante el uso de TRBL.

En el grupo de ampicilina + placebo oral los niveles del gen TEM aumentaron en forma significativa con respecto a los basales, lo que no ocurrió con los otros grupos. A su vez, la proporción de cepas de *E. coli* resistentes a ampicilina aumentó en forma significativa durante el tratamiento en el grupo ampicilina + placebo oral con respecto al grupo de ampicilina + TRBL. Ambos resultados apoyan a que el uso de TRBL previene la emergencia de resistencia.

Comentarios: el estudio, aunque es experimental y tiene un número pequeño de casos, tiene resultados interesantes que orientan a la prevención de la selección de resistencia mediante esta estrategia, ya que la disminución de concentraciones yeyunales de ampicilina en el grupo con TRBL, se relacionó con mejor preservación de la flora gastrointestinal y menores indicadores de resistencia, (gen TEM y porcentaje de cepas resistentes a ampicilina), sin reducir las concentraciones séricas de este antibacteriano.

Stephanie Braun J.

Tendencias en el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica

Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia

Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M C, Faure G, Bollaert P E. N Engl J Med 2004; 350: 451-8.

Este trabajo retoma el tema de buscar marcadores que permitan determinar rápidamente si un paciente cursa o no con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM). En este caso el marcador elegido fue el receptor activante de las células mieloides que característicamente aumenta en las infecciones. En los fluidos corporales este receptor se encuentra presente en su forma soluble liberada por los fagocitos activados, sTREM-1 (*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells*). El objetivo fue evaluar los niveles de este marcador como predictor

de NAVM. Los pacientes incorporados a este estudio fueron mayores de 18 años que requirieran ventilación mecánica y en quienes se sospechara NAVM. Esta sospecha se definió por un infiltrado nuevo o persistente en la radiografía de tórax, sumado a al menos uno de tres signos: secreciones purulentas, fiebre y leucocitosis o leucopenia; la enfermedad debía adquirirse después de 48 horas de iniciada la ventilación mecánica. Para la confirmación microbiológica del diagnóstico se utilizó mini-lavado broncoalveolar (mini-LBA) con catéter telescópico y se consideró el diagnóstico potencial de neumonía con más de 10^3 ufc/ml. En el mini-LBA se realizaron además determinaciones cuantitativas de sTREM-1, FNT- α e IL-1 β . El estándar de oro diagnóstico fue considerado con una mezcla de los criterios clínicos y de laboratorio, además de la consideración de un diagnóstico alternativo. Dos médicos intensivistas con acceso a los datos de los pacientes, exceptuando los resultados de sTREM-1 y citoquinas, los calificaron como neumonía adquirida en la comunidad (NAC), NAVM y no neumonía. Durante los 18 meses que duró el trabajo ingresaron 1.097 pacientes a UCI de los cuales 148 calificaron para el trabajo. El grupo tenía un promedio de edad de 60 años, 26% tenía antecedentes de EPOC y las principales causas de ingreso eran falla respiratoria aguda, enfermedades neurológicas y *shock*. Un 26% de los pacientes se consideró que cursaban con NAC, 31% con NAVM y no tenían neumonía 43%. Entre los tres grupos no hubo diferencias en recuento leucocitario, PCR y procalcitonina. Las concentraciones de sTREM-1, interleuquina 1- β (IL-1 β) y FNT- α eran mayores en los dos grupos de pacientes con neumonía; no obstante, existía una sobreposición importante para IL-1 β y FNT- α , lo que no ocurría para sTREM-1 ($23,2 \pm 2,8$ pg/ml en NAV, $33,6 \pm 5,1$ pg/ml en NAVM y $1,8 \pm 0,9$ pg/ml en no neumonía). Se eligió un punto de corte de 5 pg/ml con lo que se obtuvo una sensibilidad de 100% para NAVM; en el grupo total la sensibilidad para neumonía fue de 98% y la especificidad de 90%.

Comentario: Este trabajo está acompañado de un excelente comentario editorial de Antoni Torres⁽¹⁾ donde se da cuenta del estado actual del diagnóstico de la NAVM y los diferentes intentos que se han realizado para optimizarlo. Si bien los resultados de este estudio son muy prometedores, ya se ven algunas potenciales debilidades que harán necesario mayor estudio, como son grupos de pacientes en que haya gran inflamación sistémica como los que cursan con falla multisistémica y grandes quemados. La debilidad mayor que aqueja a todos los trabajos de este tipo es no contar con una mejor definición de estándar de oro diagnóstico que los haga comparables entre ellos. En este contexto la prueba de fuego de estos tests está en el análisis de conductas que incluyan estos estudios y las comparen como vías críticas, estos estudios han sido escasos y adolecen de los problemas que refiere Torres en su editorial.

Para nosotros los infectólogos la importancia del

test radica en su buena especificidad que nos permitiría tener un elemento para disminuir el sobretratamiento en forma rápida, sin poner en riesgo el pronóstico de nuestros pacientes.

⁽¹⁾ Torres A, Ewig S. Diagnosing Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350 (5): 433-4.

Mario Calvo A.

Fibrobroncoscopia y aspirado gástrico en tuberculosis pulmonar con baciloscopia de expectoración negativa.

Comparison of bronchoscopy and gastric washings in the investigation of smear-negative pulmonary tuberculosis

Dickson S J, Brent A, Davidson R N, Wall R. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1649-53.

Tipo de trabajo: Análisis retrospectivo de rendimiento de tests diagnósticos.

Lugar de realización: Unidad de Enfermedades Infecciosas del Northwick Park Hospital, Harrow, Middlesex, Reino Unido.

El objetivo de este estudio fue comparar la utilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia (considerada el método de referencia) en relación con la muestra de contenido gástrico para el diagnóstico microbiológico de la TBC pulmonar con baciloscopia (BK) de expectoración negativa. La población asignada al hospital es una población con alta incidencia de inmigrantes a quienes habitualmente se hace *screening* por radiografía de tórax y se derivan además pacientes sintomáticos. En el estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de TBC pulmonar con baciloscopia de expectoración negativa en quienes se hubiera realizado fibrobroncoscopia y estudio de contenido gástrico, y que hubieran sido tratados como TBC. El estudio se prolongó por un período de 6 años y medio. Se descartó pacientes en que la BK de contenido gástrico hubiera sido positiva. La búsqueda de los pacientes se hizo por registros clínicos, de notificación, de fibrobroncoscopia y de laboratorio. Finalmente se identificaron 215 pacientes tratados por TBC con BK negativa en expectoración; de éstos a 180 se le realizó estudio de contenido gástrico. Setenta y ocho por ciento de los pacientes fueron derivados por radiografía de tórax anormal en los servicios de inmigración y 61% eran asintomáticos; en 172 pacientes se efectuaron dos lavados gástricos y en 149 tres lavados. Con la fibrobroncoscopia se aisló *M. tuberculosis* en 30% de los pacientes y en 16% de la expectoración obtenida post-fibrobroncoscopia. En el total de los pacientes, 34% tuvo al menos uno de estos dos cultivos positivos. Se encontró BAAR en 19 muestras de lavado broncoalveolar y 4 muestras de expectoración post-fibrobroncoscopia.

El lavado gástrico exclusivo obtuvo 21% de cultivos positivos siendo inferior a la fibrobroncoscopia, pero la posibilidad de una estrategia de fibrobroncoscopia más tres lavados gástricos dio una posibi-