

SECCION DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Coordinadora: Dra. Angela Restrepo M.

Dr. Antonio D'Alessandro: Profesor Visitante, Universidad del Valle, Cali.

Dr. Marcos Restrepo I.: Jefe, Laboratorio de Salud Pública; Investigador, Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.

Dr. César Arango: Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali.

Dr. Carlos Jaramillo T.: Subjefe, Laboratorio Departamental, Servicio Seccional de Salud de Antioquia; Investigador, Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.

Dr. Eduardo Leiderman: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.

Dra. Angela Restrepo M.: Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB), Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

EQUINOCOCOSIS

A. D'ALESSANDRO

Hasta el momento, hay cuatro especies reconocidas del género *Echinococcus*: *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthrus* y *E. vogeli*. La especie de mayor importancia desde el punto de vista médico es *E. granulosus*. El estado larvado (quiste hidatídico) es generalmente unilocular y subsférico, tiene un crecimiento expansivo y no hay proliferación exógena de vesículas. El ciclo de vida incluye al perro y a ungulados domésticos. Su distribución coincide con las zonas ovejeras del mundo. El *E. multilocularis*, la segunda especie válida, tiene una distribución holártica y el quiste en el hombre y en roedores silvestres es alveolar e invasor. Los huéspedes definitivos son el zorro y el perro doméstico, siendo éste el de importancia en la transmisión humana. Las otras dos especies reconocidas son neotropicales: el *E. oligarthrus*, único cuyo estadio adulto ocurre en felinos silvestres (puma, jaguar, ocelote), y el *E. vogeli*, recientemente descrito en el perro silvestre o zorro-guache, *Speothos venaticus*, del cual no se conocía el estadio larvado. La larva del *E. oligarthrus* es un hidátide poliquístico y sólo se había demostrado en el guatín panameño, *Dasyprocta punctata*. Se conocía además la existencia de hidátides poliquísticos en personas y roedores de varios países centro y sudamericanos que generalmente se consideraban como larvas de *E. oligarthrus* (Thatcher, 1973).

El acceso a hidátides poliquísticos frescos de dos pacientes colombianos, nos permitió reconocer experimentalmente el agente etiológico, ya que se obtuvieron vermes adultos en perros alimentados con los quistes. Independientemente encontramos

una zona de hidatidosis en animales silvestres en los llanos orientales de Colombia, lo que permitió el estudio del problema enzoótico y el reconocimiento de las dos especies neotropicales en el país.

Enfermedad hidatídica poliquística en el hombre. Se han publicado 14 casos humanos de esta enfermedad confirmados parasitológicamente, nueve en Colombia y los demás en Costa Rica, Panamá, Ecuador y Venezuela (D'Alessandro *et al.*, 1979; Brenes *et al.*, 1977). En estos países el *E. granulosus* no está establecido y los pocos casos humanos de hidatidosis unilocular se observaron en inmigrantes de países endémicos.

En ningún caso se realizó el diagnóstico clínico o quirúrgico de enfermedad hidatídica poliquística. Sólo los patólogos y parasitólogos hicieron el diagnóstico acertado. Diez tenían una masa de tipo tumoral en la región hepática, uno tenía una masa subcutánea en el sexto espacio intercostal anterior (extremo de una fístula hepática), dos tenían quistes en el tórax y uno en el mesenterio. Los diagnósticos preoperatorios fueron tumor, absceso o cirrosis hepática, tumor gástrico y condrosarcoma de costilla; en los de localización torácica, absceso y cáncer pulmonar. Algunos de los quistes hepáticos y pulmonares se extendieron al diafragma, músculos intercostales, pleura, pericardio, corazón, peritoneo y mesenterio. En cinco pacientes sólo se realizó una biopsia, en seis se extirparon quirúrgicamente las lesiones poliquísticas y en tres el hallazgo fue de autopsia. Uno de los pacientes murió en el acto quirúrgico; tres, con evidente compromiso hepático,

murieron ele complicaciones postoperatorias o por motivos no establecidos, pero hubieran muerto a causa de daño hepático parenquimatoso y obstructivo producido por la equinococosis. Salvo por dos individuos, se desconoce la evolución de los otros ocho casos. El primero de ellos no presentó signos de equinococosis progresiva cinco años después de la biopsia diagnóstica, el segundo está vivo y aparentemente bien después de cinco años de la primera de tres intervenciones quirúrgicas (D'Alessandro, Henao y Cuello, 1978).

Equinococosis en animales. De 107 carnívoros examinados por nosotros en Colombia se encontraron infectados con *E. oligarthrus* uno de cinco ocelotes, *Felis pardalis* y un gato de monte, *F. yaguaroundi*; y con *E. vogeli*, uno de tres perros domésticos. Se examinaron también 4.194 animales silvestres y se encontraron hidátides sólo en dos especies: guaguas, *Cuniculus paca* (81 de 276, 29%) y ratas espinosas, *Proechimys guayenensis* y *Proechimys* sp. (8 de 1.035, 0,7%). Aunque no se encontraron larvas de *Echinococcus* en 60 guatines examinados, cazadores locales proporcionaron un corazón con hidátides e información sobre otros dos animales infectados. El *E. vogeli* fue responsable de la infección de la mayoría de las guaguas y de una rata espinosa. *E. oligarthrus* se encontró por lo menos una vez en guagua, guatín y rata espinosa.

Inoculaciones experimentales. De los carnívoros alimentados con hidátides poliquísticos de dos de nuestros pacientes y de varias guaguas, se recobró *E. vogeli* solamente en los perros. Estas infecciones constituyeron el primer registro del estadio larvado de *E. vogeli*.

Epidemiología de la hidatidosis poli-quística. Con el objeto de poder diferenciar los estadios larvados de *E. vogeli* y *E. oligarthrus* sin tener que inocular gatos y perros se compararon los ganchos de los

protoescólices de larvas de ambas especies obtenidas experimentalmente. Se encontró que los ganchos de las dos especies diferían significativamente, los del *E. vogeli* son más grandes y tienen una hoja más larga y más curva (Rausch *et al.*, 1978). Las características de los ganchos y los experimentos de transmisión demostraron que los casos humanos de equinococosis poli-quística en nativos de Colombia, Panamá y Ecuador se debían a *E. vogeli*. Es probable que los casos venezolanos, el costarricense y los observados en otros países hayan sido causados por el mismo céstodo en vista de su distribución conocida y de sus características epidemiológicas. Aunque *E. oligarthrus* y *E. vogeli* coinciden en distribución, hasta ahora no se ha confirmado ninguna infección humana debida a *E. oligarthrus*.

Nuestras observaciones sugieren que el ciclo de *E. vogeli* tiene como huésped definitivo al zorro-guache y a la guagua como típico huésped intermediario. El hombre es un huésped accidental, que probablemente obtiene la infección por contaminación con heces de perros infectados con *E. vogeli*. En la zona enzoótica es común alimentar a los perros de cacería con vísceras de guaguas.

Diagnóstico. Se lleva a cabo mediante estudios clínicos, radiológicos, centellográficos, colangiográficos, parasitológicos e inmunológicos. Los primeros tienden a demostrar la presencia de un tumor quístico o poliquístico. El estudio parasitológico, en cambio, pone de manifiesto los elementos del hidátide, siendo los más característicos la membrana laminar y los ganchos de los protoescólices. Aunque en quistes rotos estos elementos se pueden encontrar en el esputo, bilis o pus, generalmente se ven en las lesiones obtenidas durante la cirugía o la autopsia; el diagnóstico es generalmente realizado en cortes tisulares (coloración HE y especialmente PAS). La aspiración diagnóstica de la larva no debe realizarse por el peligro de siembras secundarias, reacciones alérgicas al líquido hidatídico o infecciones bacterianas.

Según lo recomienda el Centro Panamericano de Zoonosis, CEPANZO (Varela-Díaz y Colcorti, 1974, y Varela-Díaz *et al.*, 1978) el inmunodiagnóstico tanto para *E. vogeli* como para *E. granulosis* y *E. multicularis* está basado en tres pruebas: la aglutinación del látex (AL), la hemaglutinación indirecta (HI) y la inmunoelectroforesis (IEF) basada en la presencia del arco 5 como criterio de positividad. La confirmación inmunológica de la enfermedad hidatígena se obtiene mediante la IEF, porque sólo se conoce una instancia de falsa reacción positiva. Sin embargo, aún la negatividad de todas estas pruebas no permite descartar una hidatidosis, ya que el estado fisiopatológico del parásito está ligado a los resultados inmunodiagnósticos. Los quistes alterados o recientemente rotos producen un estímulo de anticuerpos más intenso que los hialinos, calcificados o muertos. Por otro lado, la localización pulmonar origina menos reacciones positivas que la hepática (75% versus 95%). La prueba de IEF es de utilidad en el control serológico postoperatorio. Se ha observado una gradual reducción en el número de bandas y la eventual desaparición del arco 5 después de un año de la intervención. Si después de este tiempo la prueba es positiva, hay que pensar que el paciente es todavía portador de quistes, remanentes o por siembra operatoria.

Tratamiento. El tratamiento de la hidatidosis consiste en la exéresis quirúrgica de todo el parásito, evitando que partes del mismo caigan en serosas u otros órganos lo que puede ocasionar una peligrosa siembra. Tanto la hidatidosis poliquística como la alveolar son invasoras y no hay un plano de clivaje entre parásito y huésped (a la inversa de los quistes del *E. granulosis*). Por esto la exéresis del parásito debe hacerse en bloque con parte del órgano en el que se halle. Cuando la invasión hepática es muy grande se debe realizar una hepatectomía parcial, tal como lo recomiendan West *et al.* (1963). Los resultados obtenidos con esta técnica en hidatidosis alveolar son excelentes.

Desde hace pocos años se está evaluando el mebendazol para el tratamiento médico de la hidatidosis, especialmente en aquellos casos inoperables. Wilson *et al.* (1978) publicaron los resultados obtenidos en cuatro pacientes con hidatidosis alveolar no operable después de más de tres años de tratamiento continuo a una dosis diaria de 40 mg por kilo de peso. La droga fue bien tolerada y a pesar de absorberse muy poco se encontraron niveles detectables en la sangre. Se observó mejoría sintomática de los pacientes y disminución de tamaño de las metástasis torácicas. No hubo evidencia de progresión de la enfermedad durante la terapia. La publicación de los resultados de observaciones en progreso en distintos países dará una mejor pauta del futuro de esta droga promisoriosa.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Thatcher, V.E.: Echinococcosis neotropical en Colombia y las repúblicas vecinas. *Acta Méd. Valle* 4: 17-27, 1973.
- 2.— D'Alessandro, A., Rausch, R.L., Cuello C. y Aristizábal, N.: *Echinococcus vogeli* in man, with a review of polycystic hydatid disease in Colombia and neighboring countries. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 28: 303-317. Traducción publicada en *Acta Méd. Valle* 10: 71-83, 1979.
- 3.— Brenes, R.R., Sousa, O.E., Aguilar, M. y Mekbel, S.: Primer caso de hidatidosis hepática humana en Costa Rica. *Rev. Cubana Méd. Trop.* 29:5-8, 1977.
- 4.— D'Alessandro, A., Henao H. y Cuello, C.: Un caso colombiano autóctono de hidatidosis poliquística múltiple de hígado, pericardio, pulmones, pleura y corazón. *Acta Méd. Valle* 9: 28-35, 1978.
- 5.— Rausch, R.L., Rausch, V.R. y D'Alessandro, A.: Discrimination of the larval stages of *Echinococcus oligarthrus* (Diesing, 1863) and *E. vogeli*, Rausch and Bernstein, 1972 (Cestoda: Taenidae). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27: 1195-1202. Traducción publicada en *Acta Méd. Valle*. 10: 85-91, 1979.
- 6.— Varela-Díaz, V.M. y Colcorti, E.A.: Técnicas para el diagnóstico inmunológico de la hidatidosis humana. *Serie Mon. Cien. Tec. Centro Panamericano de Zoonosis* N° 7, p. 48, 1974.
- 7.— Varela-Díaz, V.M., Colcorti, E.A. y D'Alessandro, A.: Immunoelectrophoresis tests showing *Echinococcus granulosis* arc 5 in human cases of *Echinococcus vogeli* and cysticercosis-multiple myeloma. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27: 554-557, 1978.
- 8.— West, J.T., Hillman, F.J., and Rausch, R.L.: Alveolar hydatid disease of the liver: rationale and technics of surgical treatment. *Ann. Surg.* 157: 548-559, 1963.
- 9.— Wilson, J.F., Davidson, M. and Rausch, R.L.: A clinical trial of mebendazole in the treatment of alveolar hydatid disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 118: 747-757, 1978.

LEISHMANIASIS

M. RESTREPO

La leishmaniasis es diagnosticada clínicamente en varias regiones del país en donde es endémica. Se diferencian dos formas clínicas, la leishmaniasis tegumentaria con compromiso o no de las mucosas y la visceral. Desafortunadamente poco sabemos de las características biológicas de los parásitos, actualmente clasificados en 4 complejos (1). Desde el punto de vista clínico y epidemiológico sospechamos que existan en Colombia las siguientes:

Del complejo *L. braziliensis*, las variedades *L. braziliensis braziliensis*, *L. braziliensis panamensis* y *L. braziliensis guyanensis*. Del complejo *L. mexicana*, las variedades *L. mexicana mexicana*, *L. mexicana amazonensis* y *L. mexicana pifanoi*. Del complejo *L. donovani*, la variedad *L. donovani chagasi*.

Para la leishmaniasis tegumentaria, que es la forma clínica más frecuente, se comprueba el diagnóstico con los frotis del tejido en el borde de la lesión o biopsia, en los cuales se busca el parásito en su forma amastigote. Estos procedimientos no siempre tienen éxito para confirmar la enfermedad, especialmente en lesiones de mucho tiempo de evolución, fibróticas o contaminadas secundariamente con bacterias. Los cultivos ayudan también al diagnóstico, pero el desarrollo de los promastigotes *in vitro*, sólo se logra en un mediano porcentaje de los casos por dificultades en obtener una buena muestra, la contaminación secundaria de la lesión que crece en los cultivos y cuando la infección tiene una evolución de varios meses. Por último es de gran ayuda en el diagnóstico la prueba de Montenegro, reacción de hipersensibilidad

tardía, que tiene el inconveniente en ser positiva en individuos de zonas endémicas que padecieron antiguamente o estuvieron en contacto con el parásito sin desarrollar enfermedad, por lo tanto una prueba positiva no siempre indica infección activa en ese momento.

Ante las dificultades para el diagnóstico, especialmente en pacientes con compromiso mucocutáneo o lesiones muy crónicas, se ha tratado de buscar nuevos métodos de diagnóstico especialmente en el campo serológico. De todas las reacciones propuestas la de mayor facilidad, reproducibilidad y especificidad es la inmunofluorescencia indirecta (2) aplicada para el estudio tanto de la leishmaniasis visceral como de la tegumentaria (2-4).

La reacción de inmunofluorescencia muestra títulos mayores cuando el paciente presenta lesiones cutáneas múltiples (5); la técnica estandarizada (6) tuvo mayor aplicación al diagnóstico de las diferentes leishmaniasis (5-8) utilizando como antígenos tanto formas amastigotes como promastigotes; se encuentran títulos específicos con diluciones de 1:8 o mayores, pero sin alcanzar títulos muy elevados. El comportamiento de las reacciones serológicas después del tratamiento son de ayuda para definir la curación de la enfermedad (9), pues el criterio clínico con frecuencia no indica la desaparición completa del parásito, ya que existen recaídas posteriores a la cicatrización.

Los títulos de anticuerpos antileishmania indican la presencia del parásito pero no tienen repercusión importante en la

defensa del huésped contra la leishmania, aunque algunos autores han mostrado que las metástasis de la enfermedad están asociadas con títulos que curan espontáneamente (8). Por el contrario, se ha encontrado una estrecha relación con la inmunidad mediada por células. Experimentalmente se demostró que en los animales con supresión de la inmunidad celular, la enfermedad aumenta en severidad (10). En estudios sobre inmunizaciones realizadas en cobayos (11) se encontró que se desarrolla resistencia después de dos semanas de la infección y que es posible transferirla pasivamente a receptores normales, mediante el paso de linfocitos T sensibilizados. Utilizando técnicas de inmunofluorescencia para medir títulos altos de anticuerpos antileishmania, se encontró que estos sueron contribuían positivamente a los linfocitos para adoptar temporalmente una protección para la enfermedad en huéspedes sanos (11).

El último aspecto para revisar en leishmaniasis, es el relacionado con terapéutica. Ha existido una búsqueda continua de agentes quimioterapéuticos efectivos en esta enfermedad. Las dos drogas con mayor efectividad son los antimoniales penta-valentes y la anfotericina B. Ambos presentan problemas de toxicidad, existen recaídas o son poco prácticas para el manejo en pacientes ambulatorios, especialmente en las zonas rurales. El avance de mayor importancia en la terapia de esta entidad, es la utilización del nifurtimox. Esta droga reduce en forma dramática, la parasitemia en infecciones por *Trypanosoma cruzi* y es efectiva también contra los amastigotes del mismo parásito (12). Para la leishmania, que posee formas parasitarias intracelulares con un comportamiento similar al *T. cruzi*, se ha ensayado el nifurtimox (13, 14) con efectos favorables, a la dosis de 10 mg/kg durante 30 días y en algunos casos más tiempo. Como conclusión se acepta que es efectiva, aunque todavía no se recomienda de rutina, antes de tener mayor experiencia en las diferentes formas de leishmaniasis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Trypanosomiasis and Leishmaniasis. CIBA Foundation Symposium 20. Assoc. Scient. Publ., 1974.
- 2.— Bittencourt, A.L., Sodr e, A. e Andrade, Z.A.: Pesquisa de anticorpos circulantes pelo m todo de imunofluorescencia na leishmaniose tegumentar. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 10: 247. 1968.
- 3.— Duxbury, R.E. and Sadun, E.H.: Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of visceral leishmaniasis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 13: 525, 1969.
- 4.— Menzel, S. and Bienzle, U.: Antibody responses in patients with cutaneous leishmaniasis of the old world. Trop. Med. Parasit. 29: 194. 1978.
- 5.— Chiari, C.A., Magalhaes, P.A. e Mayrink, W.: Pesquisa de anticorpos, por imunofluorescencia, em soros de pacientes com leishmaniose tegumentar americana apresentando lesoes cutaneas recentes. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 15: 304, 1973.
- 6.— Guimaraes, M.C.S., Giovannini, V.L. and Camargo, M.E.: Antigenic standarization for mucocutaneous leishmaniasis immunofluorescence test. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 16: 145, 1974.
- 7.— Walton, B.C., Brooks, W.H. and Arjona, I.: Serodiagnosis of american leishmaniasis by indirect fluorescent antibody test. Am. J. Trop. Med. Hyg. 21: 296, 1972.
- 8.— Behforouz, H., Rezai, H.R. and Gettner, S.: Application of immunofluorescence to detection of antibody in leishmania infections. Ann. Trop. Med. Parasitol. 70: 293, 1976.
- 9.— Chiari, C.A., Mayrink, W.E., Magalhaes, P.A.: Reacao de imunofluorescencia indirecta no controle de tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 15: 298, 1973.
- 10.— Bryceson, A.D.M. and Turk, J.L.: The effect of prolonged treatment with anti-lymphocyte serum on the course of infections with BCG and Leishmania enriettii in the guinea pig. J. Pathol. 104: 153, 1970.
- 11.— Poulter, L.: Mechanisms of immunity to leishmaniasis. I. Evidence for a changing of protection in self-limiting disease. Clin. Exp. Immunol. 39: 14, 1980.
- 12.— Dvorak, J.A. and Howe, C.L.: The effects of Lampit (Bayer 2502) on the interaction of *Trypanosoma cruzi* with vertebrate cells in vitro. Am. J. Trop. Med. Hyg. 26: 58, 1977.
- 13.— Restrepo, M., Velasquez, J.P. y Zuluaga, C.B.: Tratamiento de pacientes con leishmaniasis. Empleo del compuesto nitrofur nico "Bay 2502". Tribuna M d. 54: 36-38, 1976.
- 14.— Marsden, P.D., Cuba, C.C., Barreto, A.C., Sampaio, R.N. and Rocha, R.A.A.: Nifurtimox in the treatment of South American leishmaniasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 73: 391, 1979.

INFECCIONES POR ANAEROBIOS

C. ARANGO

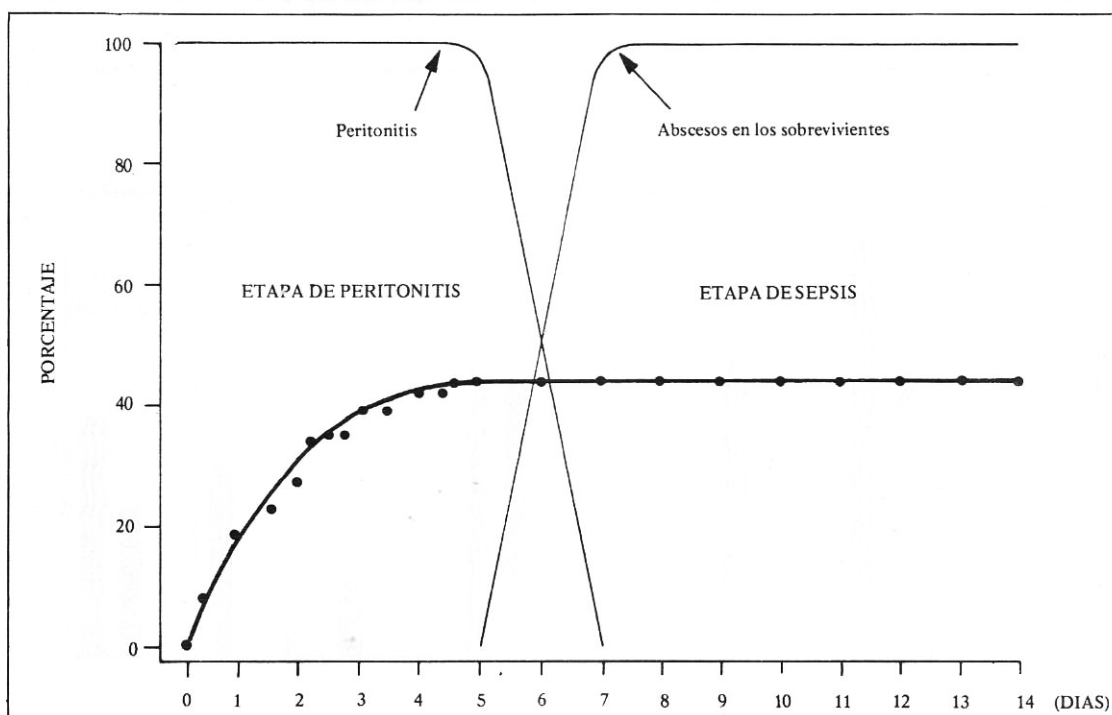
Entre los avances más recientes en enfermedades infecciosas está el reconocimiento dado a las bacterias anaerobias como agentes etiológicos importantes en infecciones.

El desarrollo de técnicas aplicables a la práctica clínica para el aislamiento de estos gérmenes, la creación de modelos experimentales en animales con infecciones intraabdominales y la disponibilidad de agentes antimicrobianos eficaces en el tratamiento de éstos, son factores responsables por el interés en este campo.

A continuación les resumiré los trabajos que sintetizan el conocimiento actual sobre patogénesis y tratamiento de infecciones intraabdominales por anaerobios.

En 1974, Weinstein y Oderdonk desarrollaron un modelo experimental animal en el cual implantaron en el peritoneo cápsulas de gelatina con contenido bacteriano fecal. Se produjo en estos animales una infección en 2 etapas: la primera fue una peritonitis aguda que ocurrió en los cinco primeros días. La tasa de mortalidad fue de 43% y el 100% tuvieron bacteremia en los 3

Gráfica 1. Mortalidad y formación de abscesos en animales inoculados con materia fecal.



TIEMPO DESPUES DE LA IMPLANTACION DEL INOCULO
Tomado de: WEINSTEIN, W. M. et al. Infect. Inmun. 10: 1252, 1974.

primeros días. El 100% de los animales que sobrevivieron desarrollaron abscesos intraabdominal es alrededor del 7º día. Fue la segunda etapa de la infección.

En la primera etapa de la infección los dos gérmenes encontrados en mayor concentración en el pus del peritoneo fueron dos facultativos: la *Escherichia coli* y el enterococo. *E. coli* se encontró en la sangre de los animales bacterémicos. En los abscesos de los animales que sobrevivieron la etapa de peritonitis, las bacterias numéricamente más importantes fueron los anaerobios obligados gram negativos (*Bacteroides* sp. y *Fusobacterium varium*). El *E. coli* y el enterococo se encontraron en menor concentración. Parecía que la peritonitis y la mortalidad temprana se asociaban a la *E. coli* y el desarrollo de abscesos tenía que ver con cierta flora anaerobia. A pesar de que el inóculo fecal tenía no menos de 23 especies identificables sólo 4 producían enfermedades.

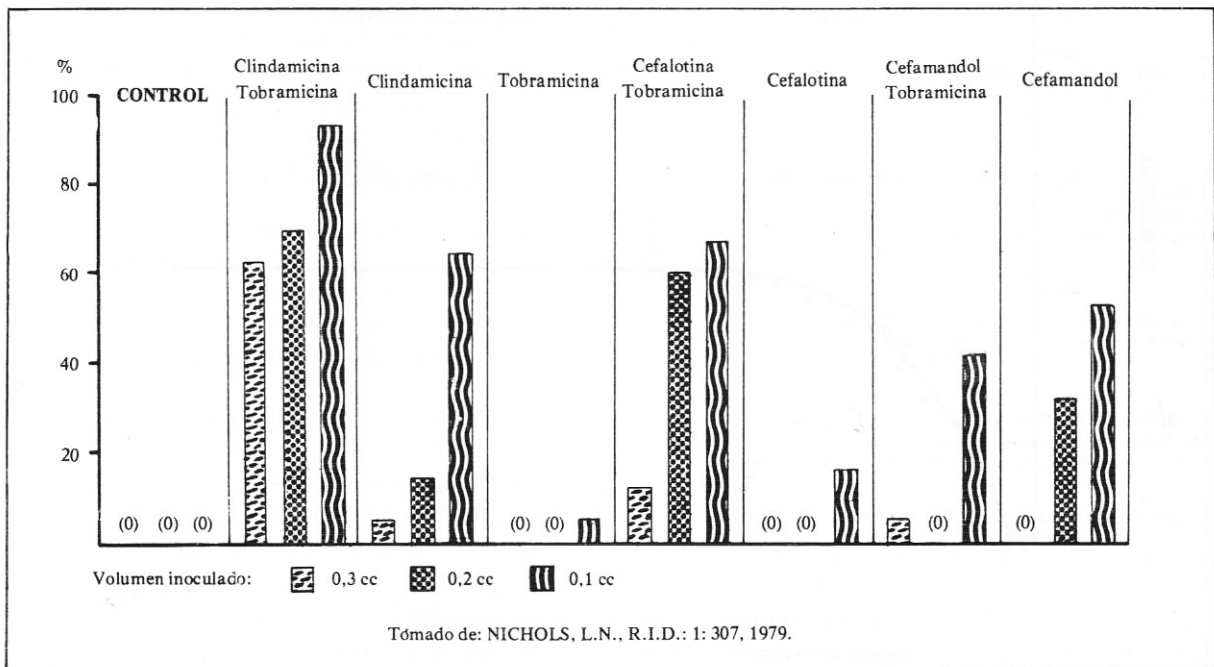
En otro experimento se tomaron estas 4 especies tanto solas, como en combina-

ciones de 2 y de 4 y se inocularon en cantidades iguales en el peritoneo del mismo tipo de animales (ratas Wistar). Se encontró de nuevo que la mortalidad temprana era producida sólo por *E. coli* y el porcentaje de muertos era proporcional al número de bacterias usadas.

Los abscesos se producían sólo cuando se usaba una combinación de por lo menos un organismo facultativo y un anaerobio. Se habló entonces de interacción sinérgica en la producción de abscesos.

En otro experimento, en el cual se trataba con gentamicina (inactivo contra anaerobios) animales a los cuales se les había implantado intraperitonealmente el inóculo descrito la tasa de mortalidad se reducía pero la incidencia de abscesos no cambiaba. La terapia con clindamicina (activo sólo contra los anaerobios) no cambiaba la mortalidad pero reducía significativamente la incidencia de abscesos. Los dos agentes antimicrobianos juntos disminuían la mortalidad y abscesos de los animales infectados.

Gráfica 2. Tasas de curación en animales inoculados con diferentes dosis de materia fecal y tratados con varios antibióticos o combinaciones de éstos.



Posteriormente se descubrió que en estos modelos experimentales se había usado un *Bacteroides fragilis* sin cápsula diferente del *B. fragilis s.s. fragilis* (encapsulado).

En un nuevo experimento se encontró que el componente polisacárido de la cápsula del *B. fragilis* era capaz de producir abscesos independientemente de la viabilidad del organismo o de la presencia de otros organismos.

En una etapa posterior, Onderdonk encontró que el cloramfenicol (activo *in vitro* contra las bacterias usadas en estos modelos experimentales) reducía la mortalidad de los animales a un 3% (comparada con 37% en los controles sin droga) pero la frecuencia de formación de abscesos se reducía sólo modestamente a un 60% (comparado con 5% en presencia de clindamicina o 6% en presencia de clindamicina y tobramicina). Se descubrió que inóculos muy altos de *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* transformaban al cloramfenicol en su compuesto aminofenil, biológicamente inactivo y este mismo derivado se hallaba en el pus de los animales infectados.

En contraste, el metronidazol agente Considerado eficaz sólo contra anaerobios, redujo la mortalidad de los animales inoculados a un 10% (comparado con 37% en los controles no tratados) además de la reducción esperada en la producción de abscesos. La mortalidad era debida a *E. coli*. El metronidazol la reducía sólo en presencia de *Bacteroides fragilis*.

Sólo en cultivos mixtos (y no en puros) de *E. coli* con *Bacteroides fragilis*, el metronidazol redujo la población de *E. coli*. Esto no sucedía con clindamicina. Es probable que la primera sea transformada por el anaerobio en una sustancia activa contra *E. coli*.

Finalmente Nichols, utilizó en el modelo animal, inóculos de materia fecal humana, la cual contiene de 100 a 1.000 veces mayor concentración de bacterias que la de las ratas. Los animales con inóculos

Tabla 1. Resultados del tratamiento con metronidazol en animales implantados con diferentes inóculos.

INOCULO Y TRATAMIENTO	MORTALIDAD (%)	Nº SOBREVIVIENTES CON ABSCESOS (%)
Contenido cecal		
—	58/157 (37)	99/99 (100)
+	5/50 (10)	6/45 (13)
Escherichia coli		
—	10/10 (100)	...
+	17/20 (85)	0/3
E. coli + B. fragilis		
—	10/10 (100)	...
+	2/10 (20)	-/8

(—): Con metronidazol.
(+): Sin metronidazol
Tomado de: Onderdonk A.B. et al., RID 1: 296, 1979.

Tabla 2. Mortalidad y formación de abscesos en animales inoculados con combinaciones de especies facultativas y anaerobias.

INOCULO	MORTALIDAD (%)	ABSCEOS (%)
E. coli + enterococo	5/20 (25)	0/15
E. coli + B. fragilis	7/19 (37)	13/13 (100)
E. coli + F. varium	6/19 (32)	12/13 (92)
Enterococo + F. varium	0/19	17/19 (89)
B. fragilis + F. varium	0/19	1/19 (5)

Tomado de: Onderdonk, A.B. et al.: Infect. Inmun. 13: 24, 1976.

Tabla 3. Efecto de la presencia de la cápsula del *B. fragilis* en la formación de abscesos.

GRUPO	IMPLANTE	Nº CON ABSCEOS/ Nº INOCULADO (%)
1	B. fragilis S.C. + enterococo	8/10 (80)
2	B. fragilis C.C. + enterococo	8/10 (80)
3	B. fragilis S.C.	10/60 (17)
4	B. fragilis C.C.	19/20 (95)
5	B. fragilis S.C. + cápsula	17/20 (85)
6	Cápsula de B. fragilis	13/20 (65)

Tomado de: Onderdonk, A.B. et al.: JID 136: 86, 1977.

altos tratados con tobramicina o clindamicina tenían una mortalidad tan alta como los controles. La combinación de ambas drogas o el uso de otros agentes con actividad contra bacterias aerobias y anaerobias, solas o en combinación, redujeron significativamente la mortalidad en este grupo de animales. Sin embargo, únicamente la combinación de tobramicina-clindamicina tenía una alta tasa de curación (supervivencia sin abscesos).

Los animales con inóculos menores sobrevivían aún si se los trataba con un agente sólo eficaz contra uno de los dos grupos de bacterias. Este estudio sugiere que ambos tipos de bacteria (aerobios y anaerobios) son importantes en ambas fases de sepsis intraabdominal.

Yo creo que en un paciente con sepsis de origen abdominal se debe usar drogas activas contra gérmenes aerobios y anaerobios (incluyendo *B. fragilis*). Si las

enterobacterias con esa comunidad son sensibles a gentamicina el uso empírico de gentamicina y clindamicina es apropiado mientras se obtiene el resultado de los cultivos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Weinstein, W.M. et al.: Experimental intra-abdominal abscesses in rats: development of an experimental model. *Infect. Immun.* 10:1250-1255, 1974.
- 2.— Onderdonk, A.B. et al.: Experimental intra-abdominal abscess in rats: quantitative bacteriology of infected animals. *Infect. Immun.* 10: 1256-1259, 1974.
- 3.— Onderdonk, A.B. et al.: Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. *Infect. Immun.* 13:22-26, 1976.
- 4.— Onderdonk, A.B. et al.: The capsular polysaccharide of *Bacteroides fragilis* as a virulence factor: comparison of the pathogenesis potential of encapsulated and non-encapsulated strains. *J. Infect. Dis.* 136:82-89, 1977.
- 5.— Onderdonk, A.B. et al.: Experimental animal models for anaerobic infectious. *Review of infectious diseases* 1: 291-301, 1979.
- 6.— Nichols, R.L. et al.: Efficacy of parenteral antibiotics in the treatment of experimentally induced intra-abdominal sepsis. *Review of infectious diseases* 1: 302-309, 1979.

FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE HEMORRAGICA DEL DENGUE

C. JARAMILLO

Aunque sólo recientemente se han reconocido como amenaza seria para la salud pública, las fiebres hemorrágicas causadas por virus no son de origen reciente, y los virus "nuevos" asociados a ellas, se encontraban desde hacía tiempo en focos enzoóticos o endémicos.

Varias familias de virus, transmisibles por distintas rutas y mecanismos (Cuadro 1), pueden producir durante su ciclo de replicación en el huésped humano, síndromes hemorrágicos graves y de alta letalidad.

Muchas de estas fiebres hemorrágicas se han encontrado en América y algunas en Colombia; existe, además, la posibilidad de que otras hagan su aparición. Este es el

caso de la fiebre hemorrágica dengue (FHD) o fiebre hemorrágica de Filipinas, llamada con razón la "fiebre amarilla del Asia", la cual puede aparecer como problema en Colombia teniendo en cuenta la reinfestación que ha sufrido el país por el *Aedes aegypti* (principal vector del dengue), el inusitado aumento de los casos de dengue ocurrido en los últimos años, la probable situación de endemia que ya sufren varias zonas del país, la demostrada circulación de los serotipos 1, 2, 3 del virus en estas zonas y el hallazgo de FHD en islas del Caribe; éstas tienen fuera de su proximidad geográfica, comercio y relaciones activas con el país.

Por las anteriores razones, es muy importante un conocimiento adecuado de lo

Cuadro 1. Fiebres hemorrágicas virales humanas de acuerdo a su ruta de transmisión.

MECANISMO DE TRANSMISION	ENFERMEDAD
Hombre - hombre	Viruela
Zanudo - hombre	F. chikungunya Dengue hemorrágico F. del valle del Rift F. amarilla
Garrapata - hombre	F.M. de Crimea/Congo/Hazara. F. de Kyasanur F. de Omsk.
Vertebrados - hombre	F.H. de Argentina F.H. de Bolivia F. de Lassa F.H. con síndrome renal
Desconocido	E. de Marburgh E. de Ebola

Tomado de: Simpson, D.I.H. Bull. W.H.O. 56 (6): 819, 1978.

que es FHD y de los mecanismos propuestos para explicar su fisiopatología.

El dengue hemorrágico hizo su aparición en Brisbane, Australia, hacia 1898; causó muchas muertes en la epidemia de Atenas, Grecia, durante 1928; pero tal como lo conocemos hoy en día, se describió hacia 1953-1954, en Filipinas. Puede afectar a todos los grupos de edad, pero en su forma grave ataca particularmente a niños entre 2 y 14 años de edad, residentes en la zonas de endemia.

La FHD es un síndrome asociado con la infección por los virus del dengue, distinguido del dengue "clásico" o "normal", en que además de los signos y síntomas tradicionales, se presenta fiebre alta, fenómenos hemorrágicos y hepatomegalia, con o sin falla circulatoria (shock). Para configurar el diagnóstico de FHD debe, además, demostrarse objetivamente un aumento de la permeabilidad capilar y anormalidad de la hemostasia (Cuadro 2), ya que un caso de dengue con hemorragias no necesariamente es un caso de FHD. En otras palabras, la diátesis hemorrágica no necesariamente significa FHD en un caso de dengue.

La FHD puede dividirse en dos grupos, de acuerdo a la presencia o no de alteración en la presión arterial: FHD con shock, síndrome de shock de dengue (DSS) y FHD sin shock, o FHD simplemente. De acuerdo a la severidad y tipo de las manifestaciones hemorrágicas y los trastornos hematólogicos, así como de la presión arterial, se pueden además distinguir cuatro grados (Cuadro 2).

Desde su reaparición en Filipinas, el origen de la FHD se ha tratado de explicar por varias teorías, fundamentadas en observaciones epidemiológicas y clínicas, así como en estudios virológicos, hematólogicos e inmunológicos realizados en pacientes, en voluntarios humanos y en primates.

Una primera hipótesis, propone un cambio en la virulencia del virus, el cual ha venido mutando progresivamente hasta la aparición de cepas más agresivas y capaces de producir la FHD, como parte de un ciclo continuo que va desde infecciones asintomáticas hasta la FHD con shock. Es decir, que FD y FHD no serían más que manifestaciones distintas de una misma enfermedad. La base principal de esta teoría, se apoya en el hecho de que la FHD constituye un problema en las áreas donde en el pasado, ha sido endémico el dengue. La presión selectiva obligó al virus a mutar.

Una segunda teoría propone la aparición de la FHD cuando hay infección por virus del dengue y otros arbovirus como *chikungunya*. La demostración reciente de FHD en pacientes que nunca habían tenido otras infecciones parecidas y por un solo subtipo de dengue, revaluó esta teoría.

Finalmente, se ha propuesto un mecanismo inmunológico para explicar la fisiopatología de la FHD. Según esta teoría que se apoya en estudios de pacientes, de primates y en estudios *in vitro*, los virus del dengue en el hombre infectan predominantemente o exclusivamente, a los fagocitos mononucleares. Cuando ocurre una infección de tipo secundario (la que se presenta después de 6 meses de haber sufrido una

Cuadro 2. Variantes de la fiebre hemorrágica - Dengue.

TIPO	GRADO	ELEMENTOS	
		Comunes	Diferenciales
Sin "shock"	I	Trombocitopenia	P. torniquete positiva +
	II	(> 100.000 plaquetas mm ³)	Hemorragias espontáneas
Con "shock"	III	Hematocrito más del 20% de lo normal	Alteraciones de PA, pulso, piel fría y agitación +
	IV		"Shock" profundo

previa, por un serotipo diferente del virus del dengue), o de tipo primario en un niño que ha recibido pasivamente de su madre anticuerpos no neutralizantes; estos anticuerpos, humorales o citofílicos, sirven como receptores específicos para el virus. La potenciación de la infección así lograda, hace que se dañen más monocitos de los ordinarios por la FA. Además, hace que los monocitos infectados o atacados inmunológicamente, liberen una mayor cantidad de sustancias vasoactivas y activadoras del sistema de complemento.

Esta teoría no descarta la posibilidad de que otros mecanismos que también producen hemorragia y vasodilatación, participen en la fisiopatología de la FHD. Este es el caso de la lesión ya demostrada de las plaquetas, por complejos virus-anticuerpos-complemento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Ramírez, Ch. et al.: Dengue hemorrhagic shock in the western hemisphere. *Trop. Geog. Med.* 31 (1): 127, 1979.
- 2.— Simpson, D.H.I.: Viral hemorrhagic fevers of man. *Bull. W.H.O.* 56 (6): 819, 1978.
- 3.— Hammon, W.M.: Dengue hemorrhagic fever: Do we know its cause?. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 22(1): 82, 1973.
- 4.— P.A.H.O.: Dengue in the Caribbean, 1977. *Sci. Pub.* N° 375: 187, 1979.
- 5.— You Cheong, Ch., Tan, R.J.S. y Seng, T.B. (Ed.): 1978. Summary of the papers presented at the conference on dengue hemorrhagic fever: New developments and future research. October, 1977, Singapore. *Asian J. Inf. Dis.* 2(1): 109, 1978.
- 6.— Jaramillo, T., C., y De los Ríos, J.: Dengue y fiebre amarilla en Antioquia. *Bol. Epidemiol. SSSA.* 4 (5-6): 65, 1979.
- 7.— Jaramillo, C. et al.: Dengue: Comentarios a propósito del estudio de seis brotes epidémicos en Antioquia. Colombia. *Act. Med. Col.* 4 (3): 119, 1979.
- 8.— O.M.S.: 1975. Fiebre hemorrágica dengue y síndrome shock del dengue. *Inf. Técnico* N° 606: 12, 1975.
- 9.— Boonpucknavig, S. et al.: Demonstration of dengue antibody complexes on the surface of platelets from patients, with dengue hemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 28 (5): 881, 1979.
- 10.— Reed, D. et al.: Type 1 dengue with hemorrhagic diseases in Fiji: Epidemiological findings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26 (4): 784, 1977.

ENFERMEDAD DE LOS LEGIONARIOS

E. LEIDERMAN

En julio-agosto de 1976, un número considerable de personas que asistió a la Convención de la Legión Americana en Filadelfia, USA, fue afectado por una enfermedad respiratoria febril con producción de neumonía y alta mortalidad. El

agente causal, identificado meses más tarde es igual al microorganismo responsable de otros brotes similares que habían ocurrido con anterioridad en diferentes lugares. El episodio de Filadelfia dio el nombre a la enfermedad.

Etiología. El germen, *Legionella pneumophila* es un bacilo gram-negativo de difícil manejo el cual mide 0,3 - 0,5 μ m por 2 - 3 μ m. Reacciona mal con los colorantes de Gram, pero toma bien las sales de plata. Crece bien en medio de Meuller - Hinton suplementado con 0,025% de pirofosfato férrico y 0,04% de clorhidrato de cisteína, cuando se incubaba en un ambiente con 5% de CO₂ por 7 días; sin embargo, también puede crecer en condiciones aeróbicas normales pero es muy sensible a concentraciones excesivas de oxígeno. Puede cultivarse además por inoculación intraperitoneal al curí o a yemas de huevos embrionados. Sobrevive en agua potable por más de 12 meses.

Hasta el momento se han caracterizado 4 serogrupos diferentes.

Epidemiología. El término "enfermedad de los legionarios" se usa para referirse a la enfermedad causada por la bacteria identificada en el brote que afectó a los asistentes a la Convención de la Legión Americana en 1976, o por otras cepas del mismo microorganismo. La enfermedad puede ocurrir en brotes con origen común en áreas endémicas o como casos esporádicos aislados y sin ninguna relación definible.

El brote más antiguo conocido ocurrió en un hospital psiquiátrico en Washington, D.C., en 1965 y aparentemente estuvo relacionado con el polvo de excavaciones que se estaban haciendo en la vecindad. En 1968 ocurrió una epidemia de enfermedad febril autolimitada benigna en gente que tenía acceso a un edificio del departamento de Salud Pública, Michigan (fiebre de Pontiac). También en Benidorm, España, en 1973 y en Filadelfia, 1974, en el Hotel Bellvue Stratford, el mismo donde ocurrió el brote entre los legionarios 2 años más tarde.

En un buen número de veces la diseminación de la infección se ha relacionado claramente con sistemas de aire acondicionado con humidificadores, pero ni aire

acondicionado ni presencia de polvo de excavaciones han sido factores en otros informes. La mayoría de las epidemias y los casos esporádicos ocurren en el verano.

El germen afecta a personas de cualquier edad, pero es más común en personas de sexo masculino de edad media, generalmente con alguna lesión respiratoria previa. También se han informado casos en personas inmunológicamente comprometidas.

En Medellín, Colombia, en 1979 se demostró la enfermedad en un paciente bronquítico crónico quien a su regreso de unas vacaciones por el Caribe presentó la forma clásica vista en el brote de Filadelfia.

Patología. En los casos fatales, los pulmones son pesados y congestionados. Macroscópicamente se ha observado consolidación de uno o varios lóbulos, o simplemente congestión, edema, o hemorragia focal, sin predilección especial por áreas específicas. El tejido es friable y granular después de la fijación. El cuadro se confunde fácilmente con el de una bronconeumonía. En algunos casos hay formación de verdaderos abscesos. En la mayoría de las autopsias se ha visto pleuritis fibrinosa o exudado pleural hemático.

Microscópicamente se encuentra una neumonía fibrinopurulenta caracterizada por un infiltrado de neutrófilos, mezclados con gran cantidad de macrófagos y fibrina. Hay material proteináceo y unos pocos eritrocitos. Las células inflamatorias se pueden ver en diferentes estados de lisis o necrosis. Hay además descamación del epitelio alveolar y necrosis focal más prominente que en la neumonía neumocócica. Hay algún grado de destrucción de la pared alveolar. Se puede ver necrosis de coagulación sin distribución vascular. Los bronquiolos terminales están siempre comprometidos en la neumonía fibrinopurulenta, pero las vías aéreas más grandes están respetadas. El daño alveolar difuso está caracterizado por membranas hialinas, epitelio alveolar en estados diferentes de

regeneración, presencia de material proteínico y un infiltrado intersticial inconstante de células redondas.

En autopsias tardías o en las biopsias Tomadas después de algún tiempo de enfermedad, se ha observado neumonía organizada.

Cuadro clínico. La enfermedad de los legionarios ha sido reconocida comúnmente como una forma de neumonía, sin embargo, su espectro va desde un simple cuadro febril de evolución benigna hasta un proceso neumónico intoxicante que puede causar la muerte.

En los casos severos después de un período de incubación de 36 horas a 10 días se presenta malestar, mialgias generalizadas y cefalea, postración severa, con la aparición súbita en 12 - 48 horas de fiebre, hasta 40.5°C., continua, y sólo interrumpida por fuertes escalofríos.

Otras veces la aparición de los síntomas es gradual. En algunos casos hay precozmente náuseas, vómito y diarrea acuosa sin sangre ni moco.

Del segundo al tercer día en adelante se presenta tos seca o con escasa producción de esputo mucoso, el cual ocasionalmente contiene sangre. En cerca de la mitad de los pacientes hay dolor torácico, de tipo pleurítico; a medida que la enfermedad progresa aparece disnea.

La fiebre alta continúa hasta que se instala tratamiento antimicrobiano adecuado o comienza la resolución natural, lo cual ocurre alrededor del décimo día de la enfermedad.

El examen físico de los primeros días muestra un estado de intoxicación severa, con gran diaforesis y taquipnea. Hay desorientación marcada y desproporcionada al nivel de la temperatura o la hipoxemia. En la mitad de los pacientes se ha observado bradicardia relativa antes de que el compromiso pulmonar sea muy extenso.

La auscultación pulmonar inicial muestra solamente estertores finos inspiratorios. Cuando el proceso pulmonar progresa hay hallazgos francos de consolidación.

Exámenes de laboratorio. Hay leucocitosis moderada (de 10 a 20.000 leucocitos/mm³) con desviación a la izquierda y eritrosedimentación acelerada. Puede haber moderada elevación de transaminasas glutámico-oxaloacéticas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y niveles séricos de bilirrubina.

También se ha informado hematuria microscópica hasta en 10% sin trastornos de la función renal.

La coloración de Gram del extendido de esputo muestra pocos polimorfonucleares neutrófilos sin una flora definida. El aspirado transtraqueal muestra la observación de reacción polimorfonuclear escasa a moderada y en raras ocasiones la presencia de unos pocos cocobacilos Gram negativos semejantes al agente causal.

Hallazgos radiológicos. En el 70% de los pacientes el compromiso inicial es unilateral. El hallazgo más común son opacidades de márgenes mal definidas periféricas o centrales y bronconeumonía difusa en parches. A medida que la enfermedad progresa, las lesiones se agrandan y, característicamente, se vuelven lobares con apariencia de vidrio esmerilado o condensación densa. En el 65% de los casos informados es multilobar en el momento de máximo compromiso radiológico. En los casos fulminantes se ha observado compromiso global de un pulmón. Aunque frecuentemente hay derrame detectable anatomopatológicamente, éste no es un hallazgo radiológico común. La resolución radiológica es más lenta que la recuperación clínica y se inicia por la periferia.

Diagnóstico diferencial. En presencia de hechos epidemiológicos claros el cuadro clínico es suficiente para sustentar un diagnóstico presuntivo. Los hallazgos importantes: fiebre alta constante, escalofríos recurrentes, bradicardia relativa, presencia

de diarrea, tos no productiva o esputo no purulento, dolor pleurítico y progresión radiológica rápida, desde bronconeumonía en parches de bordes mal definidos hasta consolidación lobar o multilobar, que sugieren una enfermedad pulmonar fulminante y la falta de un patógeno en la coloración de Gram o la imposibilidad de aislarlo en cultivos de esputo o del aspirado transtraqueal en los medios usuales, sugieren la presencia de neumonía no bacteriana o enfermedad de los legionarios e indican tratamiento específico.

Los casos esporádicos de enfermedad de los legionarios son inicialmente de difícil diagnóstico, por su semejanza clínica con neumonía por *Mycoplasma*, psitacosis, fiebre de Q, influenza, neumonía viral, tularemia y plaga.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico definitivo se hace mediante la demostración del microorganismo o por medios serológicos.

La biopsia pulmonar obtenida por aspirado transbronquial permite su identificación por inmunofluorescencia directa o coloración de Dieterle (plata). El mismo material puede usarse para intentar el aislamiento en medios de cultivo, por inyección intraperitoneal al curí o inoculación a yema de huevo embrionado.

El esputo es adecuado para coloración con plata o para inmunofluorescencia directa pero en general no permite aislamiento.

La inmunofluorescencia indirecta hace diagnóstico serológico si se demuestra elevación de títulos al cuádruple o si se encuentran títulos convalescientes por encima de T:256. También se puede hacer diagnóstico serológico por medio de inmunoabsorción ligado a enzimas (Elisa).

Tratamiento. La *Legionella pneumophila* es sensible *in vitro* a la mayoría de los antibióticos de uso corriente y a pocos de ellos *in vivo*. De acuerdo con la experiencia existente la droga de

elección es eritromicina, la cual debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico clínico se haya hecho y las muestras adecuadas se hayan tomado. Se recomienda una dosis de un gramo cada 6 horas por vía venosa, de lactobionato o gluceptato de eritromicina.

Quinientos mg cada 6 horas son suficientes en los casos corrientes. El tratamiento debe continuarse hasta por 3 semanas dependiendo de la severidad y la respuesta. En los casos usuales la mejoría es dramática y la fiebre empieza a ceder en 24 - 48 horas. Si el tratamiento se suspende antes de dos semanas puede haber recurrencia, la convalecencia se vuelve prolongada y aumenta el riesgo de secuelas permanentes.

Curso y pronóstico. Debido a su reciente descripción y al espectro de la enfermedad de los legionarios desde una afección febril leve y autolimitada hasta un proceso neumónico mortal, la verdadera incidencia no se conoce y su importancia solo será determinada con el tiempo y después de que se hayan desarrollado medios de diagnóstico más rápidos y prácticos.

En algunos casos de neumonía que han respondido adecuadamente a tratamiento se ha podido demostrar fibrosis pulmonar residual.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Fraser, D.W., Tsai T.R., Orenstein, W., Parkin, W.E., Beecham, H.J., Sharrar, R.G.M., Harris, J., Mallison, G.F., Martin, S.M., Mc Dade, J.E., Shepard, C.C., Brachman, P.S.: Field investigation team legionnaires' disease. Description of an epidemic of pneumonia. N. Engl. J. Med. 297: 1189-1197.1977.
- 2.— Lattimer, G.L., Rhodes, L.V. III: Legionnaires disease. Clinical findings and one year follow up. JAMA 240: 1169-1171.1978.
- 3.— Kirby, B.D., Snyder, K.M., Meyer, R.D., Finegold, S.M.: Legionnaires' disease: Clinical features of 24 cases. Ann. Intern. Med. 89: 297-309, 1978.
- 4.— Glick, T.H., Gregg, M.B., Berman, B., Mallison, G., Rhodes, W.W., Jr., Kassanoff, I.: Pontiac fever, An epidemic of unknown etiology in a health department. I. Clinical and epidemiological aspects: Amer. J. Epidemiol, 107: 149-160. 1978.

- 5.— Mc Dade, J.E., Shepard, C.C., Fraser, D.W., Tsai, T.R., Redus, M.A., Dowdle, W.R.: Laboratory investigation team: Legionnaires' disease. Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N. Engl. J. Med.* 297: 1197-1203, 1977.
- 6.— Winn, W.C. Jr., Glavin, F.L., Perl, D.P., Keller, J.L., Andres, T.L., Brown, T.M., Coffin, C.M., Sensequa, J.E., Roman, L.N., Craighead, J.E.: The pathology of Legionnaires' disease. Fourteen fatal cases from the 1977 outbreak in Vermont. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 102: 344-350, 1978.
- 7.— Center For Disease Control: Legionnaires' disease. Diagnostic and management. *Ann. Intern. Med.* 88: 363-365, 1978.
- 8.— Swartz, M.N.: Clinical aspects of Legionnaires' disease. *Ann. Intern. Med.* 90: 492-495, 1979.
- 9.— Carrington, C.B.: Pathology of Legionnaires' disease. *Ann. Intern. Med.* 90: 496-498, 1979.
- 10.— Eickhoff, T.C.: Epidemiology of Legionnaires' disease. *Ann. Intern. Med.* 90: 499 - 501, 1979.
- 11.— Isernberg, H.D.: Microbiology of Legionnaires' disease. *Ann. Intern. Med.* 90: 502-505, 1979.
- 12.— Ward, P.A.: Immunology and immunopathology of Legionnaires' disease. *Ann. Intern. Med.* 90: 506-508, 1979.
- 13.— Jones, G.L., Hebert, G.A.: Legionnaires': The disease, the bacterium and methodology. U.S., Dept. HEW. Public Health Service. CDC, Atlanta, Ga., 1979.

QUIMIOTERAPIA PARA LAS MICOSIS SISTEMICAS

A. RESTREPO

Han transcurrido 77 años desde que De Beurman y Gougerot (1903) emplearon por primera vez la quimioterapia (yoduros) en el tratamiento de una micosis, la esporotricosis. Durante este lapso, sin embargo, sólo se han descubierto unos pocos fármacos de utilidad fúngica comprobada (1, 10). En el caso de las micosis sistémicas se cuenta con las siguientes: 1) sulfonamidas, de uso exclusivo en la paracoccidioidomicosis (11); 2) anfotericina B, efectiva en todas las micosis sistémicas (1,4); 3) 5-fluorocitosina, restringida a candidiasis y criptococosis (1, 10) y 4) los derivados imidazólicos, clotrimazol, miconazol y ketoconazol, dotados de amplio espectro de acción (12-15). En la criptococosis meníngea la combinación de anfotericina B y 5-fluorocitosina proporciona mejores resultados terapéuticos (2, 10).

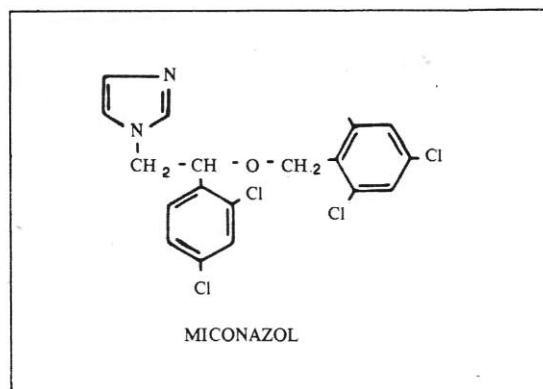
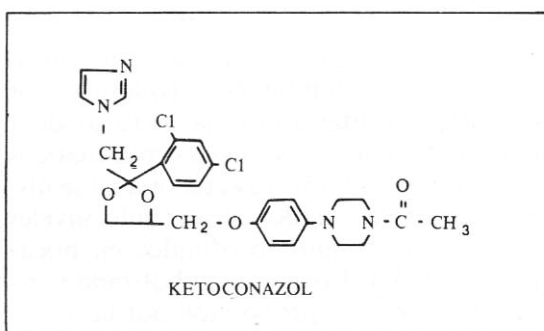
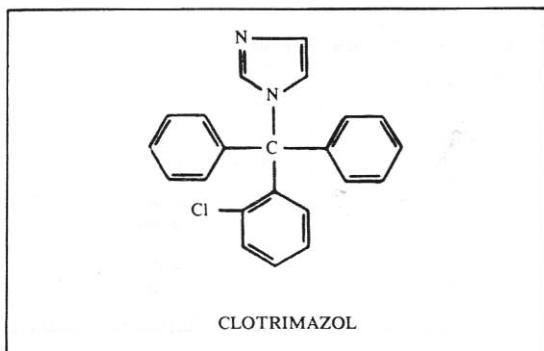
Las dificultades inherentes a una terapia prolongada por años (sulfonamidas) (11), a la administración endovenosa repetida (anfotericina B, miconazol) (1, 14) y a la resistencia adquirida (5-fluorocitosina) (2, 10), han impedido el control adecuado de las micosis sistémicas. A estos problemas se suman la toxicidad (renal, medular) y los efectos colaterales indeseables de varios de los compuestos men-

cionados (1, 2, 4, 17). Los derivados imidazólicos constituyen nuevas adiciones al magro arsenal terapéutico antimicótico. Sus características esenciales se presentan a continuación.

Derivados imidazólicos. Actualmente tres compuestos (clotrimazol, miconazol, econazol) son empleados regularmente para el tratamiento tópico de la dermatomicosis y de las candidiasis, incluyendo vaginal (4, 8, 12-14). El miconazol está disponible, además, para administración endovenosa en pacientes con micosis sistémicas (5, 6, 13, 17). Un cuarto producto, ketoconazol, está en vía de aprobación (15). La figura 1 ilustra las fórmulas de estos derivados imidazólicos.

El clotrimazol es efectivo por vía oral pero, desafortunadamente, la droga induce una enzima que acelera su catabolismo por el hígado y resulta en concentraciones séricas bajas y en pérdida de la actividad farmacológica. Además, la administración *per os* causa trastornos gastrointestinales severos (4, 12, 14). Por consiguiente, este compuesto tiene poco uso en el tratamiento de las micosis sistémicas, salvo en la terapia intermitente de la candidiasis crónica de las mucosas (4, 7).

Figura 1. Derivados imidazólicos pra micosis sistémicas



El miconazol parenteral proporciona niveles plasmáticos adecuados sólo por corto tiempo, lo que hace necesario la aplicación repetida de infusiones intravenosas. La droga tiene cierta toxicidad, produciendo hiponatremia, trombocitosis, anemia y prurito, todos reversibles. Para evitar recaídas, debe darse por períodos de muchos meses, especialmente en afecciones crónicas como la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis. Todo lo anterior limita su uso (5, 6, 14, 17, 18). La forma oral de este compuesto da niveles plasmáticos muy bajos (13).

El ketoconazol salva muchos de los inconvenientes de los anteriores compuestos. Se administra oralmente pero sin presentar toxicidad. Puede utilizarse tanto para las micosis cutáneas como para muchas de las sistémicas (15).

Rango de actividad. Los derivados imidazólicos se caracterizan por una amplia gama de efectividad *in vitro*, la que abarca casi todos los hongos patógenos (Tabla 1). Son resistentes solo los mohos

del grupo de los zigomicetos (*Mucor*, *Rhizopus*), así como ciertas cepas de *Aspergillus* (3, 8, 12, 13, 15-17). Al contrario de lo que sucede con el miconazol y el clotrimazol, el ketoconazol tiene mayores efectos *in vivo* que *in vitro*. A nivel de experimentación animal, este compuesto ejerce acción marcada en infecciones sistémicas producidas por *Candida albicans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* y *Cryptococcus neoformans*. En algunos experimentos, notoriamente con *C. immitis*, ha sido posible producir esterilidad completa de los órganos afectados, algo no logrado con fármacos similares (9).

Mecanismo de acción. Los derivados imidazólicos interfieren con el metabolismo de los lípidos, especialmente en la síntesis del esteroles característico de la membrana celular micótica, el ergosterol. Este no puede ser reemplazado por otros esteróles (colesterol, por ejemplo) y debe ser sintetizado por el microorganismo (8, 12, 13, 15). Como consecuencia, la permeabilidad de la membrana se altera, con pérdida de iones potasio y compuestos fosforados.

En los hongos, el metabolismo oxidativo lleva a la producción de H_2O_2 , el que normalmente es descompuesto por peroxidasas y catalasas. La presencia de los imidazoles aumenta la producción de peróxido, con inhibición paralela de las enzimas capaces de romperlo. Esto lleva a la degeneración de las estructuras subcelulares, preludio de la muerte del microorganismo (13-15).

Tabla 1. Susceptibilidad *in vitro* de los agentes causales de micosis sistémicas a compuestos imidazólicos.

HONGO	CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA (mcg/ml)		
	Clotrimazol	Miconazol	Ketoconazol
C. albicans	1,56	Variable	Variable
C. neoformans	0,20	0,35	0,440
H. capsulatum	0,20	0,08	0,170
P. brasiliensis	4,00	0,08	0,003
B. dermatitidis	0,78	0,37	0,700
C. immitis	0,10	1,23	0,230
A. fumigatus	0,39	8,83	8,830
Mu Sp.	10,00	10,00	10,00

Datos tomados de las Ref. 3, 16, 17.

Además, se ha demostrado que el crecimiento tisular característico de *Candida albicans*, por pseudomicelios, es inhibido por el miconazol y el ketoconazol, cumpliéndose la reproducción sólo por blastosporos. Cultivos mixtos de macrófagos y blastosporos con y sin el imidazol, revelaron fagocitosis en ambos casos. Sin embargo, al poco tiempo la fagocitosis fue inefectiva en los controles, los que mostraron destrucción leucocitaria por los pseudomicelios del hongo. Es ésta una interesante relación sinérgica entre huésped y fármaco, que al frenar la forma invasiva de *C. albicans*, logra el control del proceso micótico (14, 15).

Farmacología. En el hombre se obtienen concentraciones plasmáticas fungistáticas tanto con el miconazol como con el ketoconazol. Media hora después de la aplicación venosa de 500 mg de miconazol, se encuentran 6 mcg/ml; al cabo de una hora, la concentración rebaja a 1 mcg/ml; a las 4 horas la droga ya no es detectable. Con 200 mg de ketoconazol por vía oral, los niveles pico (3-4 mcg/ml) se obtienen entre la primera y segunda hora siguientes a la administración. A las 4 horas persisten niveles séricos elevados (4 mcg/ml) y a las 8 horas, aún es posible detectar concentraciones cercanas a 1 mcg/ml. El miconazol oral a dosis altas (1.000 mg), sólo da concentraciones de 1 mcg/ml (13-15). Si la dosis de ketoconazol (200 mg) se repite diariamente, los niveles se mantienen altos (más de 1 mcg/ml) por toda la duración del tratamiento (15).

Debe recordarse que las concentraciones mínimas inhibitorias requeridas por los varios agentes son bajas (menos de 1 mcg/ml), siendo los niveles plasmáticos superiores (3, 13-15). El ketoconazol se distribuye por los tejidos alcanzando niveles altos en los órganos profundos en pocas horas (15). La droga es metabolizada y excretada en mayor proporción por las heces (65-67%) y en menor cantidad (13-18%), por la orina (15).

Al contrario de lo que sucede con el clotrimazol y en parte con el miconazol (12, 13), con el ketoconazol la inducción de enzimas hepáticas biodegradantes no representa un riesgo. Las dosis que dan origen a tal degradación se inducen por administración oral de 7,6, 7,9 y 58,8 mg/kg con miconazol, clotrimazol y ketoconazol, respectivamente. Para el último compuesto, esto significa 20 veces la dosis terapéutica (12, 15). La resistencia adquirida durante el tratamiento no ha sido demostrada para los derivados imidazólicos (15). El tratamiento concomitante con agentes que reducen la secreción gástrica (anticolinérgicos, antiácidos, cimetidina), puede interferir con la efectividad del tratamiento con ketoconazol (15).

La toxicidad del ketoconazol es muy poca. Los síntomas más comunes, informados por 5-10% de los pacientes, son epigastralgia, náuseas y prurito. No se han informado alteraciones en el cuadro hemático ni cambios indicativos de daño hepático o renal (15, 17). Las fallas te-

rapéuticas puede trazarse a: 1) concentraciones plasmáticas más bajas que las requeridas *in vitro* por el agente etiológico; 2) niveles plasmáticos bajos (menos de 1 mcg/ml) por inadecuada absorción gástrica; y, 3) terapia antagónica concomitante. En algunos casos, la administración de dosis mayores (200 mg b.i.d.) permite adecuado control.

Si se obtiene respuesta, el tratamiento debe prolongarse hasta conseguir mejoría

clínica notoria y sostenida, así como también evidencias de laboratorio que indiquen la inactividad del proceso micótico (4, 15, 17).

Un mejor conocimiento de la fisiología de los hongos y de los mecanismos de acción de ciertos fármacos, conducirán en un futuro próximo al perfeccionamiento de la quimioterapia contra las enfermedades micóticas (10).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— American Thoracic Society: Treatment of fungal diseases. Statement from Ad-Hoc Committee of the Scientific Assembly on Microbiology. Infection and Immunology. Am. Rev. Resp. Dis. 120: 1393-1397, 1979.
- 2.— Bennett, J.E., Dismukes, W.E., Duma, R.J., Medoff, G., Sande, M.A., et al.: Amphotericin B-fluocytosine in cryptococcal meningitis. N. Engl. J. Med. 301:126-131, 1979.
- 3.— Dixon, D.S., Shadomy, H.J., Shadomy, A., Espinel, I. and Kerkering, T.M.: Comparison of the *in vitro* antifungal activities of miconazole and a new imidazole, R41400. J. Inf. Dis. 138:245-248, 1978.
- 4.— Drouhet, E.: Développement des agents antifongiques et de la chimiothérapie. Bull. Inst. Pasteur 77: 121-150, 1979.
- 5.— Hell, R.C., Broyden, R.N., Pakes, G.E., Speight, T.M. and Avery, G.S.: Miconazole: A preliminary review of its therapeutic efficiency in systemic fungal infections. Drugs 19: 7-30, 1980.
- 6.— Jordan, W.M., Bodey, G.P., Rodríguez, V., Ketchel, S.J., and Henney, J.: Miconazole therapy for treatment of fungal infections in cancer patients. Antimicrob. Agents Chemoth. 16: 792-797, 1979.
- 7.— Kirkpatrick, C.J. and Ailing, D.W.: Treatment of chronic oral candidiasis with clotrimazol troches. N. Engl. J. Med. 299: 1201-1203, 1978.
- 8.— Kobayashi, G.S. and Medoff, G.: Antifungal agents. Recent developments. Ann. Rev. Microbiol. 29:1-308, 1977.
- 9.— Levine, H.B. and Cobb, J.M.: Oral therapy for experimental coccidioidomycosis with R41,400 (Ketoconazole), a new imidazole. Am. Rev. Resp. Dis. 118: 715-721, 1978.
- 10.— Medoff, G. and Kobayashi, G.S.: Strategies in the treatment of systemic fungal infections. N. Engl. J. Med. 302: 145-154, 1980.
- 11.— Negroni, R.: Prolonged therapy for paracoccidioidomycosis: Approaches, complications and risks. Proc. Panam. Symp. Paracoccidioidomycosis. Pan. American Health Organization. Scientific Publication 254, Washington, D.C., 1972.
- 12.— Proceedings of a Conference: Clotrimazole. Postgrad. Med. J. 50 (Suppl. 1): 1-107, 1974.
- 13.— Proceedings of an International Symposium. New Possibilities in the treatment of systemic mycoses. Proc. Royal Soc. Med. 70 (Suppl. 1): 1-56, 1977.
- 14.— Proceedings of the Symposium on Antifungal Therapy. Postgrad. Med. J. 55: 587-699, 1979.
- 15.— Proceedings of the First International Symposium on Ketoconazole. Rev. Infec. Dis. Vol. 2, 1980.
- 16.— Shadomy, S.: *In vitro* antifungal activity of clotrimazole. Inf. Imm. 4: 143-148, 1971.
- 17.— Stevens, D.A.: Drugs for systemic fungal infections. Rational Drug. Ther. 13:1-7, 1979.
- 18.— Wade, T.R., Jones, H.E., and Chande, J.J.: Intravenous miconazole therapy of mycotic infections. Arch. Int. Med. 139: 784-786, 1979.