

PRESENTACIÓN

Como todas las especialidades médicas, la Microbiología Clínica está experimentando profundos cambios inducidos por una serie de factores en evolución. Al mismo tiempo que emergen nuevos agentes patógenos y siguen modificándose y adquiriendo resistencia a los antibióticos muchos de los ya existentes, otras circunstancias, como son las nuevas poblaciones de pacientes, el uso creciente de instrumentos y procedimientos médicos invasivos, las modernas conductas sociales y los movimientos migratorios están favoreciendo una mayor incidencia de determinadas enfermedades y complicaciones infecciosas. Y no sólo cambian los agentes patógenos y las características de los procesos infecciosos; también asistimos a la incorporación acelerada de nuevos métodos diagnósticos, incluyendo los sistemas automatizados y las técnicas moleculares, que ocupan ya un lugar en el presente de la Microbiología y serán aún más importantes en el futuro. Por otra parte, todos estos cambios surgen en un entorno de control económico que obliga a emplear sensatamente unos recursos que no son inagotables.

Para cumplir sus funciones y responder adecuadamente a todo este proceso evolutivo, los Servicios Centrales deben disponer de un buen sistema de difusión de la información que generan que, en condiciones ideales, debería ser capaz de transmitir no sólo datos analíticos o hallazgos exploratorios, sino también otros conceptos que puedan contribuir a una mejor atención a los pacientes. En el caso concreto de la Microbiología, parece evidente que la existencia de una conexión más activa entre Microbiólogos y Clínicos puede conseguir un mejor conocimiento sobre la disponibilidad y posibilidades reales de las nuevas tecnologías en este campo, de las perspectivas futuras, una mejor interpretación de los resultados, una mayor racionalización de las peticiones y, en definitiva, un mejor entendimiento y comprensión entre los diferentes profesionales y las funciones que cada uno debe desempeñar, que de una u otra forma contribuyen a mejorar el diagnóstico de los pacientes a los que atendemos. Sin duda, para todo esto es imprescindible una comunicación fluida entre las dos partes –el Laboratorio y la Clínica– que no es fácil en los Hospitales de gran tamaño como el nuestro.

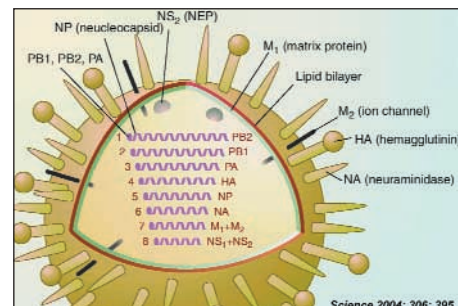
Esto es precisamente lo que el Servicio de Microbiología pretende con este Boletín, que quiere servir como vehículo de información y se presenta con un formato similar a la excelente "Actualidad del Medicamento" que edita el Servicio de Farmacia. En él se tocarán brevemente y de manera comprensible y amena muchos temas relacionados con la infección, especialmente los que afecten o puedan afectar a nuestro Hospital, combinando lo práctico con lo didáctico y siempre con el deseo de que resulte útil e interesante para todos los estamentos del personal sanitario.

Desde aquí quiero agradecer al Servicio de Microbiología y a todos sus componentes el trabajo que esta iniciativa les va a suponer, pero que estoy seguro redundará en beneficio de los pacientes.

Joaquín Martínez Hernández
Director Gerente

Gripe aviar H5N1: en manos del azar

La entrada de virus –cualquier virus– en las células requiere la conexión con un "receptor celular" específico. En el caso de los virus gripales, una cavidad en el extremo distal de la Hemaglutinina (H o HA, que junto con la Neuraminidasa, N o NA, son las dos espículas de la envoltura viral) debe encajar en una estructura de la superficie celular que contiene Ácido Siálico (Sia) unido a Galactosa (Gal). Los virus "aviarios", como el subtipo H5N1 (los subtipos son combinaciones de las 15 moléculas H y 9 N conocidas), se unen a receptores Sia2,3Gal, abundantes en el tubo digestivo de las aves, mientras que los virus gripales "humanizados" los prefieren ligeramente diferentes, Sia2,6Gal, predominantes a todos los niveles de las vías respiratorias humanas. Sin embargo, los humanos poseemos también receptores para los virus "aviarios", pero localizados en las células alveolares más que en las bronquiales. Esto explica la relativa rareza del contagio humano desde las aves (es necesario un gran inóculo para que una dosis mínima infectante llegue a los alveolos), así como la difícil transmisión entre humanos (con muy pocas células infectadas en las vías altas, la carga viral en las secreciones no alcanza un umbral suficiente para el contagio).



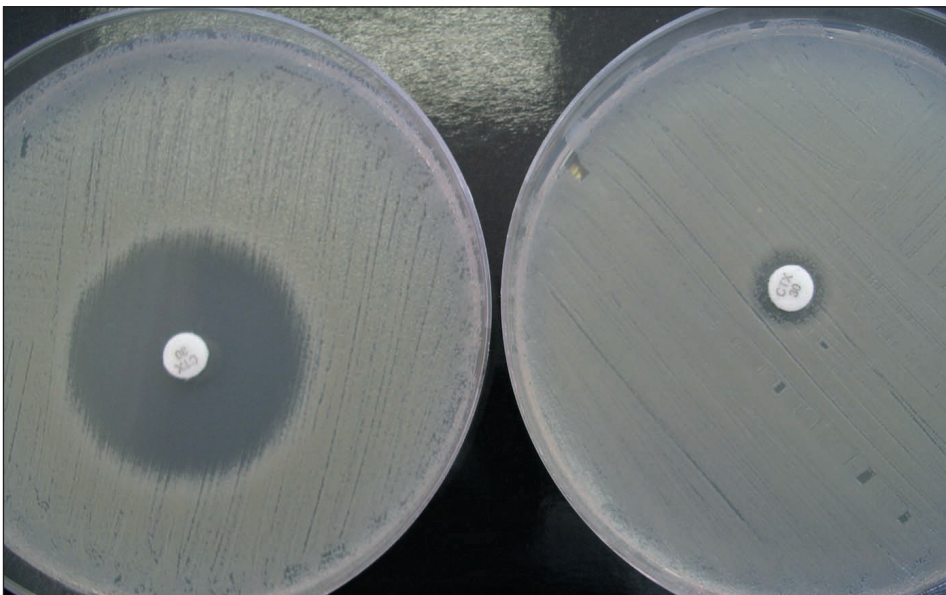
Representación de la estructura del virus gripal. Science 2004; 306: 395

¿PUEDE CAMBIAR LA SITUACIÓN Y SER H5N1 EL RESPONSABLE DE LA PRÓXIMA PANDEMIA ?

Sí puede, pero la Hemaglutinina aviaria H5 debe antes adaptarse al receptor humano. Dicho de otro modo: la cavidad en el extremo de la H5 aviaria, que debe acoplarse a Sia2,6Gal –más voluminoso que Sia2,3Gal– es demasiado estrecha. Este proceso de "humanización" de H5 requiere sólo que unas pocas mutaciones puntuales cambien algún aminoácido en (o en las proximidades) del área que se une al receptor, modificando su estructura y ampliando la cavidad. Éste podría ser el principio del desastre que tememos desde 1997. Sin embargo, el hecho de que "pueda" ocurrir no quiere decir que ocurra fatalmente. Los virus con ARN, como el virus gripal, mutan con facilidad porque no se corrigen los errores de copia de su genoma pero, desde luego, no deciden por sí mismos dónde colocar sus mutaciones, por lo que en esto, como en tantas otras cosas, estamos en manos del azar.

Resistencias en aumento a Cefalosporinas de tercera y cuarta generación por producción de “BLEA”

Después de algo más de veinte años de uso clínico, la resistencia a las Cefalosporinas de 3ª y 4ª Generación (Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefepime) empieza a formar parte de la realidad cotidiana.



Izqda.: *E. coli* sensible a Cefotaxima (CTX). Dcha.: *E. coli* resistente por producción de BLEA.

Estas “nuevas” Cefalosporinas se crearon para resolver el problema de la incidencia creciente de bacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*...) resistentes a Ampicilina y Cefazolina mediante la producción de enzimas hidrolíticas –beta-lactamasas– de las que se conocen dos tipos principales: TEM (frecuente en *E. coli*) y SHV (predominante en *Klebsiella*). Las Cefalosporinas de 3ª y 4ª Generación contienen un anillo beta-lactámico modificado, invulnerable al ataque enzimático. Cuál es, por tanto, el mecanismo de resistencia?

Es bien simple. La presencia de una mutación puntual en el gen que codifica TEM o SHV puede dar lugar a una

beta-lactamasa con un aminoácido inadecuado justo donde no debería estar. Si el azar quiere que sea en (o en las proximidades) del “sitio” activo del enzima, puede alterarse su configuración estructural, haciendo posible la conexión y el ataque al antes inaccesible anillo beta-lactámico modificado. La mutación “amplía” así el espectro hidrolítico a todos los beta-lactámicos y de ahí su nombre, “beta-lactamasa de espectro ampliado” (BLEA). Actualmente se conocen más de 200 tipos, cada uno con una (o muy pocas) mutaciones, que se agrupan en varias “familias”. La mayoría derivan de las TEM o SHV originales. Una nueva familia, CTX-M, se encuentra con frecuencia creciente en Europa.

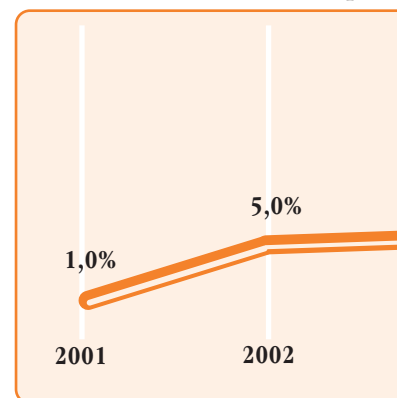
BACTERIAS EN LAS QUE SE DETECTA LA PRESENCIA DE BLEA

Las BLEA se han encontrado hasta ahora sólo en Bacilos Gram-Negativos, sobre todo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*. Sin embargo, empiezan a detectarse también en *Salmonella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, etc.

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN

Entre muchos, destaca la estancia prolongada en el Hospital de pacientes tubados o con catéteres urinarios y vena-culares y el uso mantenido de antibióticos (no sólo beta-lactámicos). Existe una relación entre el riesgo de infección por bacterias con BLEA y el uso indiscriminado y sistemático de Cefalosporinas de 3ª Generación, especialmente Cefotaxidima.

Resistencia a Cefotaxima y BLEA en *E. coli* de pacientes Hospitalarios



ACTUALIDAD

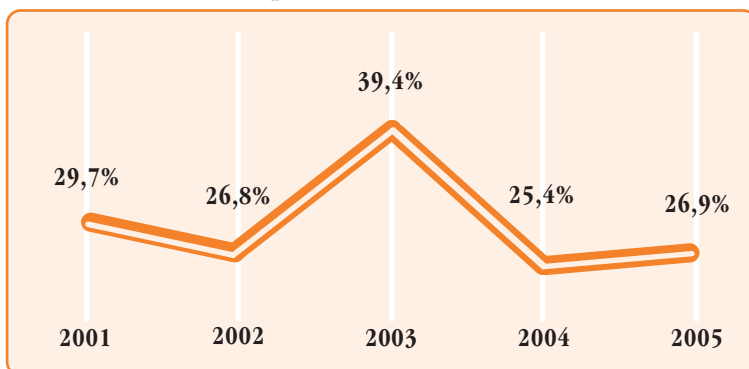
Staphylococcus aureus meti/oxacilin-Resistente: también fuera de los hospitales

Ya no sorprende recibir un informe sobre un paciente hospitalizado del que se aísla *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina-Oxacilina (SAMR, SAOR, que implica resistencia a cualquier beta-lactámico, incluyendo Cloxacilina, Cefazolina e Imipenem, entre otros). Hace tiempo que en todos los Hospitales vivimos con el problema, y sabemos que aproximadamente uno de cada cuatro aislamientos de *Staphylococcus aureus* de pacientes adultos es un SAOR que puede requerir el uso de Vancomicina. Pero si, fuera del Hospital, se juzga conveniente el tratamiento de un simple forúnculo o un pequeño absceso cutáneo con, por ejemplo, Amoxicilina-Clavulánico o Cloxacilina y el paciente no sólo no se cura sino que se agrava claramente y el responsable resulta ser un SAOR, quizás la sorpresa sea mayor. Y es que el problema, en principio hospitalario, parece estar iniciando su extensión a la población general, aunque no es fácil cuantificar su incidencia real.

Pero, ¿cuál es el origen del SAOR comunitario? ¿Quizás son los pacientes colonizados en los Hospitales que regresan a casa los que lo transmiten a su entorno? Es posible que sea así en algunos casos, pero no en todos. En un estudio realizado en nuestro laboratorio, que coincide con otros similares, se demuestra que un determinado "clon" de SAOR está siendo transmitido de persona a persona entre la población general y que NO procede de los hospitales. Aún hay más: algunos de estos aislamientos de SAOR de adquisición comunitaria parecen ser especialmente agresivos y virulentos, quizás por la producción de una rara toxina característica, la leucocidina de Pantón-Valentine, que daña a los leucocitos abriendo poros en su membrana. En conclusión, estamos ante una situación que debe mantenernos vigilantes, primero por la eventual extensión del SAOR en la comunidad y, segundo, por la posible entrada de este Estafilococo super-agresivo en los hospitales. El tiempo dirá.

Resistencia a Meti/Oxacilina en *Staphylococcus aureus* en pacientes adultos hospitalizados

Hospital Doce de Octubre



CONSECUENCIAS DE LA PRESENCIA DE BLEA

Implica la posibilidad de mala respuesta clínica a cualquier beta-lactámico, incluyendo todas las Penicilinas, Cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª y 4ª Generación y Aztreonam. Las BLEA no hidrolizan a las Cefamicinas (como Cefoxitin) ni a los Carbapenems (Imi-Mero-Ertapenem), y su actividad es inhibida por Acido Clavulánico y Tazobactam.

CÓMO INFORMA EL LABORATORIO LA PRESENCIA DE BLEA

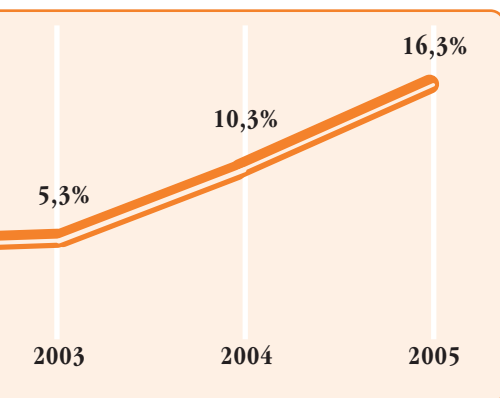
Los diferentes tipos de BLEA no hidrolizan por igual a todos los beta-lactámicos y, de hecho, la CMI de algunos puede quedar dentro del rango de sensibilidad en el antibiograma. Sin embargo, por razones de posible fracaso clínico, informamos con la R de Resistencia a todos los beta-lactámicos, excepto Cefoxitin. Una Observación insiste en el mensaje, avisando de la presencia de una bacteria con BLEA.

TRATAMIENTO RECOMENDADO

En infección grave debe utilizarse alguno de los Carbapenems. No se recomienda, en principio, ningún beta-lactámico, ni siquiera Cefoxitin (a pesar de ser activo "in vitro) o las combinaciones con inhibidores de beta-lactamasa (Amoxi-Clavulánico o Píper-Tazobactam, con la probable excepción de la infección urinaria). Las fluoroquinolonas y los aminoglicósidos pueden ser una opción, pero preste atención al antibiograma, porque las bacterias con BLEA son con frecuencia resistentes también a otros antibióticos.

Amoxi/Ceftriaxona por producción de

Hospital Doce de Octubre





ANÁLISIS

● **VIH, 25 años después: ¿de dónde vino?**

Ahora está claro: de los monos del Africa Central y Occidental. Hoy sabemos que el VIH, o mejor “los” VIH, son el resultado de transmisiones (“saltos”) de varios virus relacionados, conocidos como VIS (virus de la inmunodeficiencia del simio, SIV) desde monos a humanos. Los VIS siempre estuvieron ahí, adaptados de forma natural a poblaciones de monos, aunque sin causar en ellos ninguna inmunodeficiencia a pesar de su nombre.

Entre los VIH se reconocen dos (que son más bien cuatro) virus diferentes: el VIH-1 (que comprende el grupo M, responsable de la gran mayoría de los casos de SIDA, y otros dos grupos minoritarios, O y N) y el VIH-2. Cada uno de los VIH tiene su ancestro en la naturaleza en forma de VIS. Los del protagonista

principal de la pandemia, el VIH-1 grupo M, así como del mucho más raro grupo N, son variantes de VIS que infectan a una especie de chimpancé (*Pan troglodytes*) que habita en el sur de Camerún. El VIH-2 deriva del VIS que infecta al mangabey (*Cercocebus atys*), un mono muy común en todo el Golfo de Guinea, mientras que no ha sido todavía identificado el animal del que procede el grupo O de VIH-1.

¿En qué momento y cómo se transmitieron los VIS a los humanos? Probablemente hacia principios del siglo XX, por contaminación relacionada con el manejo de carne de mono para consumo, muy apreciada en el área. Los VIS/VIH debieron mantenerse infectando a pequeños grupos de población en áreas remotas del sur de Camerún durante décadas, modificándose progresivamente y adquiriendo virulencia. Alrededor de los años 60 pudieron alcanzar, vía pacientes infectados, algún núcleo urbano importante, quizás la ciudad de Kinshasa en



Congo y, a partir de ese momento, la transmisión se aceleró por contacto sexual y vía parenteral (utilización de material sanitario sin esterilizar). Finalmente, el virus fue introducido en EE.UU y Europa, antes de su diseminación global.

¿Existen en la naturaleza otros virus similares que pueden llegar a infectar a los seres humanos? La respuesta es un rotundo Sí. Investigaciones realizadas en África han identificado otras variantes de VIS en chimpancés y otros simios que, por el momento, no se han demostrado en humanos, aunque esto puede ocurrir en el futuro.

PCR

Reacción en Cadena de la Polimerasa
 ¿Qué puede hacer actualmente el Laboratorio de Microbiología ?

La PCR es una técnica muy sensible, al mismo tiempo que muy cara y técnicamente compleja, especialmente cuando (como ocurre en bastantes de los casos que se indican) no existen equipos comerciales que permitan una realización semi-automática. Por estas y otras razones, rogamos que consulten con los responsables ANTES de hacer la solicitud. Esta consulta previa puede ser imprescindible para que la petición sea procesada. Recibirán información sobre la eventual utilidad de la técnica en cada caso particular, así como instrucciones apropiadas sobre cuál puede ser la mejor muestra y cómo y cuándo debe ser recogida.

SECCIÓN	PCR PARA:	CONSULTAR CON:
Serología	V. Hepatitis B V. Hepatitis C Carga viral VHB Carga viral VHC	Dr. Fuertes 1947
Retrovirus	VIH (cualitativa) Detección DNA proviral VIH Carga viral VIH	Dr. Delgado 8428
Virología	V. Epstein-Barr (Carga viral) Enterovirus (genérico) V. Herpes simplex V. Varicela-Zóster Citomegalovirus Parvovirus B19	Dra. Folgueira 1870
Bacteriología	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Brucella spp</i> <i>Tropheryma whipplei</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Dr. Chaves 1348
ETS	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Dra. Sanz, 1485
Micobacterias	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Dra. Palenque, 1867