

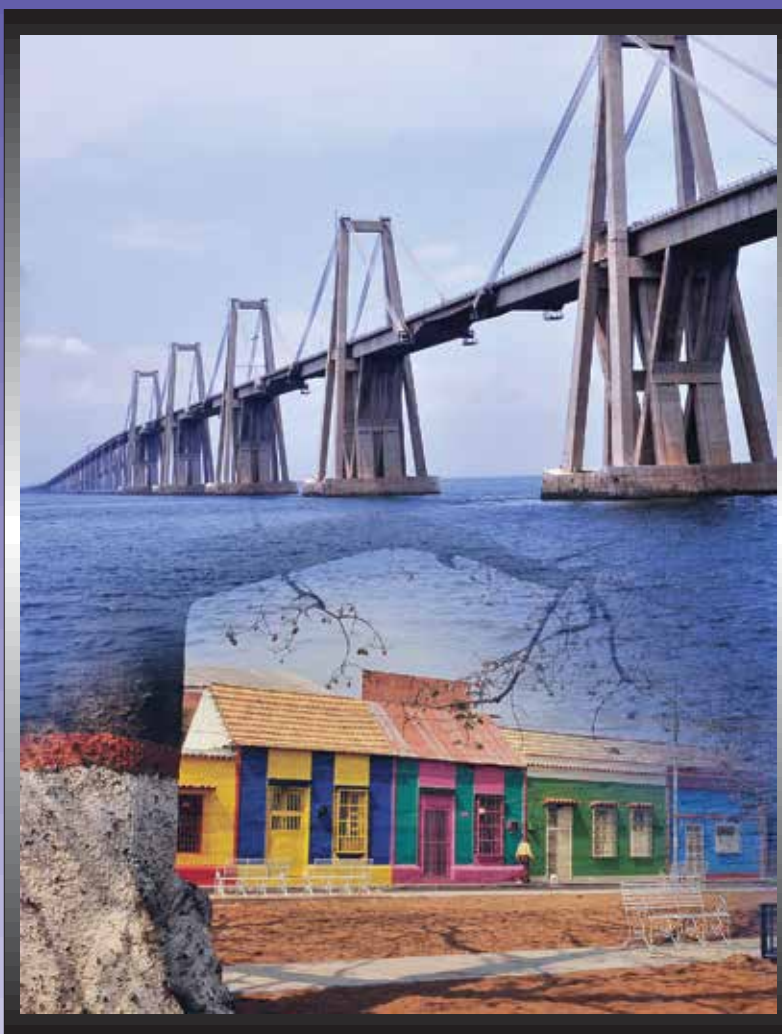


Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

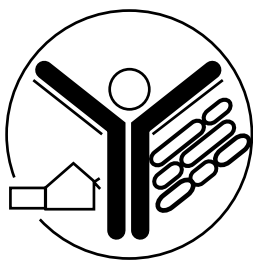
Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566



Bol Venez Infectol Vol. 20 - N° 1, enero-junio 2009



SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA
JUNTA DIRECTIVA 2008-2010

Presidenta
DRA. ANA MARÍA CÁCERES

Vicepresidente
DR. FRANCISCO VALERY

Secretario General
DR. NAPOLEÓN GUEVARA

Secretaria de Actas
DRA. FÁTIMA DE ABREU

Tesorero
DR. TEODARDO MARCANO

Vocales
DRA. ELISA SÁNCHEZ
DRA. KRISSELL CONTRERAS
DRA. MARÍA ALEJANDRA ROSAS

BOLETÍN VENEZOLANO
DE INFECTOLOGÍA
CONSEJO EDITORIAL

Presidenta
DRA. MARISELA SILVA

Vicepresidente
DR. PEDRO NAVARRO

Directora Ejecutiva
DR. ROSA MARÍA KHALIL

COMITÉ EDITORIAL

DR. JUAN FÉLIX GARCÍA
DRA. HEIDI MAGO
DRA. JULIO CASTRO
DRA. EDUARDO GAYOSO
DR. MANUEL GUZMÁN
DR. BELISARIO GALLEGOS

Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566

Bol Venez Infectol Vol. 20 - Nº 1, enero-junio 2009

CONTENIDO

Editorial

XXV Aniversario de la Sociedad Venezolana de Infectología
Primeros 25 años (un cuarto de siglo) (25/06/1984 al 25/06/2009)
Ana María Cáceres, María Carolyn Redondo, Antonio
González Mata..... 4

Influenza humana a H1N1: pandemia esperada
Carla S. Telo Velosa, Marisela Silva..... 6

Experiencia terapéutica con nitazoxanida en diarrea crónica
por microsporidios y criptosporidios en pacientes inmunocompro-
metidos oncológicos
Marcel Marcano Lozada, Silvia Molero..... 12

Consecuencias del dengue hemorrágico en niños
PREMIO S.V.I
Ivelisse Natera, Elinor Garrido, Amando Martín..... 17

Fiebre de origen desconocido en pacientes con SIDA en el Hospital
"José María Vargas" Caracas-Venezuela: ¿*Mycobacterium*
avium complex (MAC) o tuberculosis diseminada?
Ismar Rivera-Olivero, Carolina Nohra, Rosaria Guevara,
Liliana Pestana, Mario Comegna, Jacobus De Waard..... 24

Leishmaniasis tegumentaria americana en brotes epidémicos
familiares diagnóstico y terapéutica
Pedro Navarro, Sylvia Silva, Karina Ríos, Luis A.
Colmenares, Olinda Delgado, Elinor Garrido, Virginia
Corraspe, Hana Silvagni, María A de la Parte, Astrid Serauto,
Ana Carvajal..... 28

El Boletín Venezolano de Infectología, es una publicación semestral, órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología. Está indizada en la Base de Datos LILACS/CD Room y está inscrita en Asereme.

Sociedad Venezolana de Infectología. Avenida Libertador, Parroquia El Recreo, Torre Maracaibo, Piso 12, Oficina. 12-G, Caracas. Tlfax: (212) 763.1023 - Tlf.: (212) 761.4711 • e-mail: socv Infect@cantv.net • www.svinfectologia.org

Edición: Editorial Ateproca. Teléfono: (212) 793.5103. Fax: (212) 781.1737. e-mail: ateproca@cantv.net • www.ateproca.com

BOLETÍN VENEZOLANO DE INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Normas para la publicación de Trabajos en el Boletín

Presidente del Consejo Editorial: Dra. Marisela Silva
 Dirección: Avenida Libertador. Parroquia El Recreo.
 Torre Maracaibo. Piso 12. Oficina 12-G. Caracas.
 Teléfono: 0212-7614711 Teléfono/Fax: 0212-7631023.
 Correo electrónico: socv Infect@cantv.net.
 Página Web: www.svinfectologia.org

- Los trabajos a ser considerados para su publicación deberán enviarse al Comité Editorial del Boletín en original y dos copias impresas. Adicionalmente deberán enviar el trabajo en formato electrónico. Deberá escribirse en letra "Times New Roman", tamaño 12, y a dos columnas; una vez incluidos el título, los autores y el resumen en español e inglés.

INTRODUCCIÓN

El Boletín Venezolano de Infectología (Bol Venez Infectol) es el órgano oficial de promoción y difusión de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI). Está destinado a la publicación de artículos y trabajos científicos realizados en el área de la infectología o en áreas afines a esta especialidad. En éste podrán publicarse trabajos originales, artículos de revisión, casos clínicos, pautas de tratamiento, consensos sobre temas particulares y otros. Igualmente, podrán publicarse números o suplementos extraordinarios en forma de monografías sobre temas de actualidad o contentivos de los resúmenes de trabajos libres enviados al Congreso o Jornadas del año correspondiente.

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

Todos los artículos científicos enviados para su publicación en el Boletín de la Sociedad de Infectología deberán cumplir los Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Normas de Vancouver) disponibles en www.icmje.org y actualizadas con regularidad.

A continuación detallamos algunos de los aspectos básicos a ser considerados por los autores:

- El manuscrito deberá imprimirse a doble espacio.
- La estructura de los trabajos originales será la siguiente: Título, autores, resumen en español e inglés, palabras clave en español e inglés, introducción, objetivos, métodos, resultados, discusión, conclusiones, recomendaciones o sugerencias y referencias.
- Con respecto a los casos clínicos y artículos de revisión; los métodos y resultados; serán sustituidos por el desarrollo del tema o caso clínico propiamente dicho, manteniéndose igual el resto de la estructura.
- Los artículos de revisión, por su parte, deberán contener al menos 40 referencias recientes, haciendo énfasis en los últimos cinco (5) años. Al final, el autor deberá plasmar su interpretación crítica acerca de los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica, y dejar abierta la discusión acerca de aspectos que requieran mayor investigación o que no hayan quedado lo suficientemente claros una vez culminada la revisión del tema.

TÍTULO

Debe ser conciso (no más de 15 palabras) y contener toda la información necesaria para permitir la búsqueda electrónica del artículo.

AUTORES

Apellidos y nombres completos de los mismos, especificando el orden de aparición en la publicación. A su vez, deberán enviar la información con relación a sus cargos institucionales, nombre y dirección de las instituciones en las que laboran. Por último deben enviar también especificar el nombre, dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor que se responsabilizará ante el Comité Editorial de recibir la correspondencia e información necesaria para la publicación del artículo.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Debe ser estructurado y contener introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones principales; en no más de 250 palabras; que refleje con exactitud el contenido del artículo. Debe incluirse una traducción del resumen al idioma inglés (SUMMARY) que reúna las mismas condiciones.

Se incluirán 3 a 6 palabras clave que irán al final del resumen en español y además traducidas al inglés (KEY WORDS) para incorporarlas luego del resumen en inglés (SUMMARY). Estas palabras deberán permitir captar los temas principales del artículo. Para ello los autores podrán hacer uso de algunas listas comunes de términos médicos como: Anuarios de Epidemiología y Estadísticas Vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud, Clasificación de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) o Medical Subject Headings (MESH).

INTRODUCCIÓN

Deberá incluir los antecedentes de importancia del estudio de investigación, caso clínico o tema de revisión, y los objetivos de los mismos.

MÉTODOS

Deberá precisar los detalles relativos a la muestra, forma de obtención de los datos, información técnica relativa a los procedimientos realizados y describir los métodos estadísticos utilizados.

RESULTADOS

Deberán ser presentados, secuencialmente de acuerdo a su importancia, en forma de cuadros o gráficos que permitan expresar el argumento del artículo y evaluar los datos que los apoyan. Tanto los cuadros como los gráficos deberán contener títulos concisos que permitan entender al lector la relación entre los datos presentados y a su vez señalar la fuente de la cual fueron obtenidos.

DISCUSIÓN

Deberá hacer énfasis en los aspectos relevantes y novedosos obtenidos en la investigación; y a su vez relacionarlos o compararlos con los obtenidos en otros estudios.

CUADROS REFERENCIALES

En caso de incluir cuadros o gráficos de datos obtenidos en otros estudios; con carácter meramente informativo o para relacionarlos de alguna manera con los resultados propios del estudio; los mismos deberán ser expuestos de manera fidedigna, señalando la fuente de la cual fueron obtenidos y respetando en todo momento la autoría de los mismos.

FOTOGRAFÍAS

Sólo se incluirán un máximo de cuatro (4) fotografías en blanco y negro; siempre que sean de buena calidad fotográfica y científica. Las mismas deben ser enviadas en formato digital (jpg o jpeg) y serán ajustadas al texto del artículo, lo cual pudiera disminuir la calidad de la

misma, por lo que se recomienda que sean enviadas en un tamaño cercano a los 10 cm de ancho.

Con relación a la connotación legal que pudiesen tener la publicación de fotografías en el Boletín, los autores deberán enviar la autorización para la publicación del material fotográfico por parte del afectado o de su representante legal; o en todo caso asumir por escrito ante el Comité Editorial, la responsabilidad y consecuencias legales del caso.

Las fotografías deberán ser numeradas de acuerdo a la forma como sean mencionadas en el texto y contener el título o comentario que deba ser incluido con la misma, según los autores.

REFERENCIAS

Se exigirá la cita de referencias de acuerdo a los Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Normas de Vancouver) disponibles en <http://www.icmje.org>. Las mismas deberán colocarse al final del artículo.

Se recomienda a los autores que incluyan en sus artículos o trabajos para publicación en el Boletín, referencias nacionales publicadas en esta o cualquier otra revista venezolana.

Las referencias deberán aparecer citadas en el texto del artículo en números arábigos, entre paréntesis y en forma consecutiva.

Los títulos de las revistas que se utilizarán para mencionar las referencias al final del artículo serán abreviados de acuerdo al Index Medicus que puede ser obtenido en <http://www.nlm.nih.gov>.

XXV Aniversario de la Sociedad Venezolana de Infectología

**Primeros 25 años (un cuarto de siglo)
(25/06/1984 al 25/06/2009)**

Ana María Cáceres, María Carolyn Redondo, Antonio J González Mata

Hoy nuestra Sociedad Venezolana de Infectología (SVI) arriba al XXV aniversario de su fundación, pletórica de éxitos y orgullosa por el lugar conquistado dentro del concierto de sociedades científicas que trabajan y luchan, día a día, para obsequiar al colectivo una mejor calidad de vida.

Nos iniciamos como sociedad, con una modestia ejemplarizante y poco a poco, con el enriquecedor aporte de ideas, imaginación y trabajo de sus presidentes, juntas directivas y todos sus miembros, se fue dibujando la fisonomía particular, que hoy define a la SVI dentro de la comunidad científica venezolana y demás instituciones del país.

Estamos orgullosos de sentirnos apreciados, estamos conscientes del sitio de honor que ocupamos, gracias al esfuerzo de todos y estamos comprometidos a mantenerlo.

Nuestra especialidad, ha irrumpido con fuerza y popularidad dentro de la población y hoy, la demanda de médicos infectólogos en centros asistenciales, tanto públicos como privados, es cada vez mayor. Esto obedece sin duda, a la divulgación de nuestras habilidades y destrezas en el conocimiento y manejo de las enfermedades infectocontagiosas y a la creación de una conciencia sólida y clara entre colegas médicos y pacientes, de la importancia y beneficio que puede aportar nuestra oportuna intervención en el pronóstico de los enfermos con infecciones de toda índole.

La primera Junta Directiva de la SVI, fue presidida por el Dr. Raúl Isturiz (1984-1986) siendo reconocida la especialidad por la Federación Médica

e-mail: tonygonz7@yahoo.com

Venezolana en asamblea realizada en la ciudad de Mérida por iniciativa del Dr. Iván Brito, epónimo de nuestro último Congreso 2008.

Posteriormente, la SVI ha contado con 12 equipos de trabajo presididos por los siguientes infectólogos: Dr. Manuel Guzmán Blanco, Dr. Jaime Torres, Dr. Alejandro Mondolfi, Dr. Pedro Navarro, Dr. Belisario Gallegos, Dra. Zenaida Castillo, Dr. Antonio Ríos, Dr. José Antonio Suárez, Dr. Mario Comegna, Dra. Carolyn Redondo, Dra. María Eugenia Landaeta y Dra. Ana María Cáceres.

Durante la presidencia del Dr. José Antonio Suárez, período 2000-2002, la SVI alcanza un logro de suma importancia, la adquisición de su sede física propia, hoy patrimonio de todos sus miembros.

Actualmente la SVI posee una Junta Directiva, 284 miembros y grupos de trabajo en diversas áreas como: eventos científicos, VIH-SIDA, vacunas, resistencia bacteriana, infección hospitalaria, enfermedades tropicales, enfermedades emergentes y reemergentes, micosis, infecciones en pediatría e investigación y estudios clínicos. Cuenta además con una comisión de disciplina, de relaciones institucionales, de recreación y cultura y un comisión electoral así como con representantes a nivel de la Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas y de la Academia Nacional de Medicina. Además posee 8 filiales en todo el país y desde 1986 se publica el boletín de la SVI como órgano divulgativo de trabajos científicos relacionados con la especialidad.

Hasta este momento, cuatro de nuestros ilustres miembros han recibido el premio a la Excelencia otorgado por la Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas (RSCMV): el Dr. Jaime Torres año 2002 la Dra. María. Josefina Núñez año 2004, el Dr. Manuel Guzmán año 2006, y la Dra. Marisol Sandoval año 2008. Nuestra felicitación y especial reconocimiento a todos ellos.

El 25 de junio 2007, para celebrar nuestro cumpleaños, lanzamos al mercado, la revista digital Infecto News, la cual constituye hoy en día un medio de comunicación por excelencia para todos nuestros allegados. En esa misma fecha, lanzamos la nueva imagen de nuestra página web: <http://www.svinfectologia.org/> que ha constituido un vínculo informativo y de conexión importante entre los medios de comunicación, la industria farmacéutica y la comunidad en general.

Con el apoyo de Mark-com Consulting, la SVI realizó en el año 2008 el lanzamiento de la revista Infectología Hoy, dirigida a todo público, la cual llena un espacio en el área de salud en Venezuela.

Hoy, podemos decir que estamos orgullosos de la labor que hemos cumplido, pero con humildad, aceptamos que aún hay mucho por hacer. Debemos incentivar la investigación científica a todo nivel y esforzarnos por publicar datos en todo lo relacionado con las enfermedades infecciosas

en el país. Esto nos dará, el sitio que merecemos ocupar a nivel internacional.

Necesitamos realizar y coordinar desde la sociedad, estudios multicéntricos a nivel nacional e inclusive internacional que arrojen resultados orientadores a la hora de tomar decisiones en materia de enfermedades infecciosas.

Estaremos aún más satisfechos, cuando en un mañana muy cercano, las estadísticas de las enfermedades infecciosas en nuestro país hayan mejorado sustancialmente, motivado a la difusión de nuestro mensaje y conocimientos y a las medidas preventivas que tome la población para evitarlas.

Queridos maestros, colegas y amigos; el pasado es una joya valiosa que debemos guardar y pulir todos los días para que nos sirva de ejemplo y de guía. El presente y futuro de esta sociedad científica depende de todos nosotros y del esfuerzo por permanecer unidos trabajando en forma desinteresada para lograr la excelencia y el bienestar común.

Demos gracias a Dios por los logros y bendiciones obtenidos hasta ahora y sigamos adelante sin perder nunca el don más preciado que un médico puede tener; su calidad humana.

Nuestras más sinceras felicitaciones a todos en este XXV aniversario de la SVI

Influenza humana a H1N1: pandemia esperada

Carla S. Telo Velosa, Marisela Silva

Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Hospital Universitario de Caracas

RESUMEN

La influenza es responsable de incremento en la morbilidad y mortalidad, del costo de las hospitalizaciones y de ausentismo escolar y laboral. Es producida por el virus de la influenza perteneciente a la familia Orthomixoviridae y es un virus ARN envuelto. El período de incubación va de 1 a 4 días. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre y varían desde conjuntivitis leve a neumonía grave con falla multiorgánica, hemorragia pulmonar, náuseas, vómito y diarrea. Se han reportado pandemias importantes con cifras de defunciones alarmantes. La influenza AH1N1, actualmente circulante desde marzo del 2009, es el producto de la recombinación genética del virus de la influenza porcina euroasiática, influenza porcina de Norteamérica, influenza aviar no H5, e influenza humana. Hasta el 13 de septiembre del presente año la OMS ha notificado la aparición de más de 296 471 casos y al menos 3 486 defunciones. En la región de América se informa de más de 124 126 casos con 2 625 defunciones. Según el Ministerio de Salud, en Venezuela se informa de 5 171 casos sospechosos, 1 316 confirmados y 67 defunciones por influenza AH1N1, hasta el 17 de septiembre de 2009. El lavado frecuente de manos, aislamiento de los sospechosos, tratamiento con oseltamivir o zanamivir y la inmunización al personal susceptible al tener disponible la vacuna son medidas indispensables en la prevención de la diseminación de la pandemia.

Palabras clave: Influenza, pandemias, AH1N1

SUMMARY

Influenza impacts morbidity, mortality and healthcare costs. It causes school and work absenteeism. The responsible microorganisms are RNA viruses belonging to Orthomixoviridae family. Uncomplicated influenza begins after an incubation period of 1 to 4 days. Symptoms include fever, and in some cases mild conjunctivitis, but other patients have severe pneumonia with multiorgan failure, pulmonary bleeding, nausea, vomiting, and diarrhea. New influenza A H1N1 is a genetic recombination of Euro-

Asian swine influenza virus, seasonal influenza virus, and H3N2 virus as the one isolated in Australia in 2007 (A/Brisbane/10/2007). As of September 13, 2009, the World Health Organization reported more than 296 471 confirmed cases worldwide with at least 3 486 deaths. In the Americas the figure reaches more than 124 126 cases, and 2 625 deaths. Venezuelan Ministry of Health has confirmed 1 316 cases with 67 deaths. Regular hand hygiene measures, isolation of cases, oseltamivir or zanamivir therapy to suspected or confirmed cases, and vaccination of susceptible people once the new vaccines become available are all important prevention measures.

Key words: Influenza, pandemic, AH1N1

INTRODUCCIÓN

La influenza en virus, que a lo largo de la historia ha tenido varias denominaciones, la más famosa es la de "Gripe". Se puede presentar en forma epidémica estacional o pandémica, motivo por el cual ha sido ampliamente descrito a través de los años, aislado por primera vez en 1933 (1) y registrándose brotes epidémicos cada 1 a 3 años, por lo menos desde hace 400 años. Sin embargo, faltan por dilucidar muchos aspectos de la enfermedad.

Su impacto en la actualidad está dado por el aumento en la tasa de mortalidad asociada a enfermedades respiratorias crónicas, el costo anual en hospitalizaciones y el ausentismo laboral y escolar de aquellos que la padecen.

Esta enfermedad febril aguda, representa un ejemplo clásico de las enfermedades emergentes y re-emergentes, con una historia bien documentada a lo largo de sus pandemias más importantes:

- Influenza Española de 1918-1919, que dio la vuelta al mundo en 4-6 meses, con ondas epidémicas durante 2 años y que produjo la muerte de 40-50 millones de personas.

- Influenza Asiática de 1957, en la que murieron 2 millones de personas en el mundo.
- Influenza Hong-Kong en 1968, con 1 millón de muertes en el mundo, considerándose la más benigna de las tres.

También han existido otras epidemias como las ocurridas en el Reino Unido (1995), Hong Kong (1997, 1999), Países Bajos (2003) y Canadá (2004) (1-3). El origen del virus influenza humano de la pandemia de 1918 es un misterio. En el resto de las pandemias ulteriores todos los virus influenza A han sido descendientes de los virus aviarios prevalentes. Se cree que todos los virus influenza A son endémicos en aves de agua salvajes, los cuales adquieren la capacidad de cambiar de hospederos, producir enfermedades en estos y en algunos casos, establecer la capacidad de propagarse entre estos nuevos hospederos (3,4). Científicos a nivel mundial han sostenido reuniones y difundido planes estratégicos para enfrentar una posible pandemia de influenza, que se pensó inicialmente sería consecuencia de un virus aviar, debido a la aparición e incremento de la enfermedad en aves hace algunos años y a la periodicidad con la cual se presentan las pandemias de influenza.

Conociendo al virus

Los virus de la influenza, pertenecen a la familia Orthomixoviridae y son virus de ARN envueltos. Existen 3 serotipos A, B y C que infectan al hombre. Esto determina diferencias en relación con su estructura, posibles huéspedes, epidemiología y características clínicas (1).

La envoltura de los virus influenza A y B contiene dos tipos diferentes de proteínas: la hemaglutinina (H), glicoproteína, relevante para la capacidad infecciosa del virus y la neuraminidasa (N). Estas glicoproteínas son los determinantes más importantes de la virulencia de estos virus. En caso de los virus C, sólo existe una proteína que tiene funciones de hemaglutinina y neuraminidasa. En contraste con los virus B y C, los virus influenza A pueden producir enfermedad severa, proceder de reservorios animales y tener potencial pandémico (1,2,5). Existen 16 subtipos de hemaglutininas (H1-H16) y 9 de neuraminidasas (N1-N9) (2).

Los cambios moleculares en el genoma ARN ocurren a través de dos mecanismos principales: Mutaciones puntuales (drifts) y re-arreglos en segmentos (shifts). Las primeras causan cambios menores en el carácter antigénico de los virus, siendo responsables de la enfermedad estacional; en tanto los re-arreglos en los segmentos conducen a la creación de un nuevo subtipo y

se presentan cuando una célula hospedera se infecta con dos o más virus influenza A, y son estos virus los responsables de la aparición de las pandemias (1,5).

La influenza A es responsable de epidemias que afectan no sólo al hombre sino también a cerdos, caballos, focas y una gran variedad de aves. Se ha aislado virus influenza de aves acuáticas como patos, gansos, golondrinas marinas, gaviotas y de aves domésticas como pavos, pollos, codornices, faisanes, gansos y patos. Los cerdos son susceptibles de ser infectados tanto de cepas provenientes de aves, como de humanos, por lo cual son considerados un laboratorio genético para la producción de cambio y generación de virus con diferentes características antigénicas (1,3,5).

Epidemiología, influenza estacional e influenza pandémica

Hasta el año 2006, los virus influenza porcinos que circulaban en Norteamérica eran los subtipos H1N1, H3N2 y H1N2. Los virus H1N1 han circulado en la población porcina desde la pandemia de la influenza española de 1918. Desde 1930 a 1998, el subtipo H1N1 ha sido el subtipo predominantemente aislado en el ganado porcino de Estados Unidos de América (EUA). En 1998 fue aislado un nuevo subtipo, el H3N2. Un año después se presentó el H1N2 mediante el arreglo de N1H1 y H3N2. Finalmente, el cuarto subtipo, el H3N1, ha surgido del re-arreglo de los subtipos H3N2 aviar, del H1N1 humano y de los virus de influenza porcina circulantes en EUA (1,5-7).

Todos estos cambios hacen que el virus no sea adecuadamente detectado y neutralizado por los mecanismos inmunitarios, y que la vacuna que protege contra determinado tipo de virus no sea eficaz para uno diferente. Por ello es necesario inmunizar anualmente a la población en mayor riesgo de complicaciones y al personal de salud (1,5,6).

Existen claras diferencias entre la influenza epidémica o estacional y la pandémica. En primer lugar debe recordarse que una epidemia es un brote circunscrito a una zona determinada, mientras que las pandemias suelen tener transmisión rápida y casi universal.

La influenza estacional suele tener un inicio brusco, alcanzando un pico máximo en unas 2 ó 3 semanas y mantenerse de 5 a 6 semanas (8), con una tasa global media de 10 % a 20 % y de 40 % a 50 % en subgrupos con condiciones especiales (escolares, ancianos, pacientes con patologías pulmonares, diabéticos, embarazadas y pacientes viviendo con VIH, entre otros). En las zonas de clima templado las epidemias se producen casi

exclusivamente en los meses de invierno, de octubre a abril en el hemisferio norte y de mayo a septiembre en el hemisferio sur; mientras que en los trópicos puede aparecer a lo largo de todo el año (1). En Venezuela suele presentarse el mayor número de casos entre en los meses de mayo a julio. Las pandemias de influenza ocurren pocas veces a lo largo de un siglo.

Fisiopatología y manifestaciones clínicas de la influenza

Para la unión y entrada del virus, se requiere de la mediación de la hemaglutinina para unirse a los receptores de ácido siálico en la superficie celular. La neuraminidasa permite la diseminación del virus al romper los enlaces glucosídicos al ácido siálico en las células hospederas y la superficie de los virus (1,5,6).

La excreción del virus comienza unas 24 a 48 horas antes de la aparición de la sintomatología, alcanzando su máximo en las primeras 24 a 72 horas de la enfermedad y disminuyendo en los siguientes días, siendo usualmente baja o indetectable al quinto día de enfermedad, con excepción de los pacientes inmunocomprometidos, donde la excreción puede permanecer por semanas o meses (8,9). La forma de transmisión es por medio de gotas mayores de 5 µm de diámetro, las cuales son generadas cuando las personas infectadas hablan, tosen o estornudan.

En forma experimental, el virus de la influenza puede sobrevivir en superficies duras y no porosas como metales y guantes durante 24-48 horas y en la ropa, papel y tejidos durante 8-12 horas en condiciones de 35 %-40 % de humedad y temperatura de 28° C. Los virus pueden ser transferidos de las superficies no porosas a las manos hasta 24 horas después de ser contaminados, aun cuando los tejidos pueden transferir los virus a las manos hasta 15 minutos después de que el tejido fue contaminado (1,5,9).

El período de incubación tiene un rango de 1 a 4 días, y el intervalo promedio entre la aparición de la enfermedad en 2 pacientes sucesivos en una cadena de transmisión es de 2-4 días. Los niños en edad preescolar y escolar pueden amplificar la transmisión al igual que cualquier grupo que viva en proximidad (1,9). Se han observado manifestaciones clínicas menores como conjuntivitis leve (principalmente con la H7N7 aviar) hasta neumonía grave con falla multiorgánica (principalmente con la H5N1). La edad promedio de presentación es en la segunda década de vida. Otros síntomas que pueden presentarse son la hemorragia pulmonar, náuseas, vómitos y diarrea. Los hallazgos de

laboratorio incluyen trombocitopenia y linfopenia, elevación en la creatinina y aminotransferasas. En los estudios radiológicos de tórax se pueden evidenciar infiltrados intersticiales, consolidación lobar y broncogramas aéreos (1,8,9).

En los casos no complicados, la enfermedad se resuelve en 1-2 semanas. Un 68 % de los pacientes con H5N1 evolucionan a síndrome de distress respiratorio del adulto y a falla multiorgánica dentro de los 6 días de aparición de la enfermedad. La mortalidad alcanza 33 %-59 % a los 9-10 de inicio de la enfermedad en promedio (1,8,9).

La influenza es capaz de ocasionar la muerte por diferentes mecanismos, como la neumonía viral primaria, neumonía bacteriana secundaria en pulmones previamente afectados por el virus y mediante un síndrome similar al de la dificultad respiratoria aguda posiblemente asociado con una respuesta inmune exagerada. Además puede haber exacerbación de enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus, enfermedades renales e insuficiencia cardíaca congestiva (1,8,9).

Otras complicaciones son: neumonía bacteriana secundaria, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de las crisis asmáticas, miositis, complicaciones cardíacas tipo miocarditis y pericarditis, síndrome de shock tóxico, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Reye (1).

Influenza AH1N1

La influenza AH1N1, circulante desde marzo de 2009, es el producto de la recombinación genética de los virus de influenza porcina euroasiática, influenza porcina de Norteamérica, influenza aviar no H5, e influenza humana (10).

El período infeccioso para la influenza porcina en humano (H1N1) es desde 1 día previo a la aparición de la enfermedad hasta 7 días después. Los primeros casos fueron reportados en México en marzo del presente año, y rápidamente se diseminó a 116 países en los cinco continentes en menos de 3 meses (9).

La capacidad infectante se ha mantenido similar a otras pandemias, pero no la tasa de mortalidad, la cual ha sido menor.

Diagnóstico

El diagnóstico epidemiológico inicial se basó en las definiciones emanadas del CDC (11) para caso sospechoso influenza humana A (H1N1):

1. Paciente con enfermedad respiratoria aguda caracterizada por al menos dos de los siguientes: rinorrea o congestión nasal, dolor faríngeo, tos [con o sin fiebre o febrícula] quien

ha tenido un contacto cercano con un caso confirmado de influenza porcina en humano (H1N1) durante el período infeccioso del caso, o

2. Paciente con enfermedad respiratoria aguda que ha viajado o que reside en un área donde hay casos confirmados de influenza porcina en humanos.

En la actualidad esta definición ha sido modificada debido a la aparición de casos con epidemiología difícil de precisar y provenientes de zonas muy diversas a lo largo de todos los continentes.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el aislamiento del virus en los cultivos provenientes de muestras clínicas, o por PCR de tiempo real (RT-PCR) (11). Se requiere una toma adecuada de exudado nasal o faríngeo por hisopado, manteniendo la muestra en un medio adecuado para cultivo viral y procesándola en forma precoz, preferiblemente en las primeras 24 horas; de requerir traslado o mantenimiento, el mismo se debe realizar en nevera o hielo en ese período de tiempo, no en congelador (1).

Existe la posibilidad de realizar un diagnóstico rápido parcial, el cual toma aproximadamente 30 minutos, solo para determinar si se trata de un virus de Influenza A o B y de esta forma obtener una orientación diagnóstica más rápida, sobre todo en casos de pandemias. Entre estas pruebas se incluyen el Directigen Flu A + B (Becton-Dickenson); Flu OIA (BioStar) y Quick Vue Influenza A + B (Quindel Corporation). La muestra respiratoria se trata con un mucolítico y después se analiza, bien en un papel de filtro (Directigen), en un aparato óptico (Flu OIA) o con una varilla (Quick Vue); se desarrolla una reacción con un cambio de color si existen antígenos específicos. También se cuenta con otra variante denominada ZstatFlu (ZymeTx) en la que se detecta la actividad de neuroaminidasa viral de la muestra utilizando un sustrato cromogénico. La sensibilidad de estas pruebas con relación a los cultivos virales varía de 40 % a 80 % y especificidad de 85 % a 100 % (13-18).

El CDC establece como caso confirmado de influenza humana A H1N1 a la persona con enfermedad respiratoria aguda, con confirmación por laboratorio para H1N1 mediante RT-PCR en tiempo real y/o cultivo viral (12).

Tratamiento

Debido que, un 90 % de la influenza estacional humana, serotipos H1 y H3 tienen resistencia a los adamantanos (rimantidina y amantadina), la recomendación en las condiciones de pandemias

es el uso de los inhibidores de neurominidasa (oseltamivir y zanamivir) (1,2,6,9,19).

Estos antivirales actúan inhibiendo la función de la neuroaminidasa, quedando los nuevos viriones incapacitados para salir de la célula huésped. La tasa de resistencia hasta ahora ha sido muy baja, 1,5 % (20) y son pocos los efectos secundarios. El mecanismo de acción de ambos medicamentos es idéntica; el oseltamivir viene en presentación oral en tabletas de 75 mg, y el zanamivir viene en polvo para inhalar en presentación de 5 mg para obtener dosis efectiva por cápsula inhalada de 4 mg. Este último ha sido relacionado con hiperreactividad bronquial como efecto secundario (1). Las dosis recomendadas se observan en la Tabla 1.

Tabla 1
Profilaxis y tratamiento de influenza con inhibidores de neuraminidasa en niños y adultos

Agente y grupo		Tratamiento	Profilaxis
Oseltamivir			
Adultos		75 mg 2 veces al día por 5 días	75 mg al día por 5 días
Niños	15 kg o más	60 mg al día (en 2 dosis)	30 mg al día
>12 meses	12-23 kg	90 mg al día (en 2 dosis)	45 mg al día
	24-40 kg	120 mg al día (en 2 dosis)	60 mg al día
	>40 kg	150 mg al día (en 2 dosis)	75 mg al día
Zanamivir			
Adultos		2 inhalaciones de 5 mg cada 12 horas	2 inhalaciones de 5 mg al día
Niños	> 7 años	2 inhalaciones de 5 mg cada 12 horas	2 inhalaciones de 5 mg cada 12 horas

Existen grupos de alto riesgo para influenza estacional como los menores de 5 años y mayores de 60 años, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras patologías pulmonares crónicas, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, cáncer, otras enfermedades inmunodepresoras, embarazadas y personal de salud (12,21).

Oseltamivir, zanamivir, amantadina y rimantadina se consideran medicamentos categoría C. Debido a que se desconocen los efectos de estos medicamentos en las embarazadas y sus fetos solo deben usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el embrión o feto. Sin embargo, no se han informado efectos adversos en mujeres que recibieron oseltamivir o zanamivir durante el embarazo o en sus bebés, hasta la presente fecha (12).

Prevención

Las recomendaciones hechas por la OMS están diseñadas para reducir la exposición a personas susceptibles a un agente infeccioso (12).

La prevención se basa en medidas farmacológicas y no farmacológicas. Las no farmacológicas se enfocan a limitar la diseminación del virus mediante tamizaje y restricciones; reducir la diseminación dentro de poblaciones mediante el aislamiento de personas enfermas, monitoreo y cuarentena de expuestos y medidas de distanciamiento social, como suspensión de reuniones en masa y cierre de escuelas; reducción del riesgo individual mediante higiene de las manos y la información de los riesgos al público.

Las medidas farmacológicas incluyen el tratamiento de los casos confirmados y sospechosos y la profilaxis a los contactos cercanos (12).

Inmunización: La estrategia de inmunizaciones busca mantener la integridad del sistema de salud, reducir la morbilidad, la mortalidad y la transmisión del virus pandémico a las comunidades (21,22). A comienzos de junio 2009, la OMS realizó consultas con expertos en relación con las sustancias adicionadas a la vacuna para hacerla más eficaz, encontrando que parece ser segura. Sin embargo, se debe realizar una vigilancia estricta de la misma una vez salga al mercado. El riesgo potencial de presentarse síndrome de Guillain-Barré como efecto adverso posterior a la vacuna, no puede ser excluido totalmente; la razón de su aparición no se conoce con certeza. No obstante, las vacunas contra la influenza A H1N1 han sido elaboradas cumpliendo los estándares y se seguirá una vigilancia rigurosa (22). Las vacunas contra la influenza estacional probablemente no den protección contra la cepa pandémica, pero se están desarrollando vacunas contra el virus H1N1, de virus inactivado, a virus muerto y vacunas con virus vivo atenuado, con o sin adyuvantes o aditivos, las cuales estarán disponibles en corto plazo. Los grupos que deben ser vacunados incluyen a las embarazadas, los

trabajadores de salud, los contactos y cuidadores de niños menores de 6 años de edad, niños entre 6 y 18 años de edad, adultos sanos entre 19 y 24 años de edad y adultos con comorbilidades entre 25 y 64 años de edad (26).

Situación actual

Hasta el 13 de septiembre del presente año la OMS ha notificado la aparición de más de 296 471 casos y al menos 3 486 defunciones. En la región de América se informa de más de 124 126 casos con 2 625 defunciones (23,24). La OMS sugiere a los países del hemisferio norte estar preparados para una segunda oleada de la pandemia y en los países donde la misma llegó posteriormente a prepararse para un aumento de los casos. Esta pandemia H1N1 se diferencia notablemente de la influenza estacional: afecta pacientes más jóvenes; la mayoría de los casos severos y muertes han ocurrido en pacientes menores de 50 años, siendo menores en los ancianos. El virus compromete severamente al pulmón, causando insuficiencia respiratoria; se evidencia un riesgo aumentado en embarazadas y pacientes con asma, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular e inmunocompromiso. En pacientes viviendo con el VIH la enfermedad ha sido leve cuando el paciente está en tratamiento antirretroviral. La resistencia a oseltamivir hasta ahora no ha sido importante a pesar de la administración de millones de cursos de tratamiento a nivel mundial (25). La temida pandemia ha llegado y parece que nos acompañará por algún tiempo.

REFERENCIAS

1. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Enfermedades infecciosas principios y prácticas. 6ª edición. 2:2060- 2085.
2. Straus St. Influenza and its virus. En: Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G, editores. Mechanisms of microbial disease. 3ª edición. Williams & Wilkins. 1998.
3. Sandrock C, Kelly T. Clinical review: Update of avian influenza A infections in humans. Crit Care. 2007;11:209. Ta-1 Taubenberger JK, Morens DM. Influenza revisited. Emerg Infect Dis. 2006;12:1-2.
4. Acuña G. Influenza: Historia y amenazas. Rev Chil Infect. 2004;21(2):162-164.
5. Guadalupe A. Influenza: Historia de una enfermedad. Rev Biomed. 1999;10:57-61.
6. Straus St. Influenza and its virus. En: Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G, editores. Mechanisms of microbial disease. 3ª edición. Williams & Wilkins. 1998.
7. Lekcharoensuk P, Lager KM, Vemulapalli R, Woodruff M, Vincent AL, Richt JA. Novel swine influenza virus subtype H3N1, United States. Emerg Infect Dis. 2006;12:787-794.
8. Navas T, Calatroni MI. Estado actual de la vacunación

- en adulto y grupos especiales. *Méd Caracas*. 2008;116: 524-530.
9. Murphy B, Nelson D, Wright P. Secretory and systemic immunology response in children infected with live attenuated influenza A virus. *Infect Immun*. 1982;36:1102-1108.
 10. Influenza A H1N1: Situation Update. World Health Organization. Communicable Disease Newsletter. May 2009;6(1):1-4. URL: http://www.searo.who.int/LinkFiles/CDS_News_letter_vol-6_issue-1.pdf
 11. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: Immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol*. 2004;59:1-15.
 12. World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:81-87.
 13. Covalciuc K, Webb K, Carlson C. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (Flu OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3971-3974.
 14. Noyola D, Clark B, O'Donnell. Comparison of a new neuraminidase detection assay with an enzyme immunoassay, immunofluorescence, culture for rapid detection of influenza A and B viruses in nasal wash specimens. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1161-1165.
 15. Boivin G, Hardy I, Kress A. Evaluation of a rapid optical immunoassay for influenza viruses (Flu OIA test) in comparison with cell culture and reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*. 2001;39:730-732.
 16. Herrmann B, Larsson C, Zweyberg B. Simultaneous detection and typing of influenza viruses A and B by a nested reverse transcription-PCR. Comparison to virus isolation and antigen detection by immunofluorescence and optical immunoassay (Flu OIA test). *J Clin Microbiol*. 2001;39:134-138.
 17. Landry M, Ferguson D. Suboptimal detection of influenza virus in adults by the Directigen A + B enzyme immunoassay with the number of antigen- positive cells detected by cyto-spin immunofluorescence. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3407-3409.
 18. Cazacu A, Greer J, Taherrivand M, Demmler G. Comparison of lateral flow immunoassay and enzyme immunoassay with viral culture for rapid detection of influenza viruses in nasal wash specimens from children. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2132-2134.
 19. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection and close contacts. URL: <http://www.cdc.gov/swineflu/recommendations.htm>.
 20. Tamura D, Mitamura K, Yamazaki M, Fujino M, Nirasawa M, Kimura K, et al. Oseltamivir- resistant influenza A viruses circulating in Japan. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1424-1427.
 21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women — United States, April–May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009 May 15; 58:497. (URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0512a1.htm>)
 22. World Health Organization. Vaccines for Pandemic Influenza A (H1N1). 2009. URL: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html
 23. World Health Organization. Vaccines for Pandemic Influenza A (H1N1). 2009. URL: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/en/index.html
 24. World Health Organization: Pandemic (H1N1) 2009 - update 66. URL: http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/index.html
 25. World Health Organization. Preparing for the second wave: lessons for current outbreaks. 28 August 2009. URL: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html
 26. CDC H1N1 flu. 2009 H1N1 Vaccine. URL: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/acip.htm>

Experiencia terapéutica con nitazoxanida en diarrea crónica por microsporidiosis y criptosporidiosis en pacientes inmunocomprometidos oncológicos

Marcel Marcano-Lozada ¹, Silvia Molero ²

PREMIO Bristol, VIII Congreso Venezolano de Infectología, noviembre 2008

RESUMEN

Objetivo: Informar la experiencia de erradicación de *Cryptosporidium* y *Microsporidium* spp. en pacientes inmunocomprometidos con diarrea crónica utilizando nitazoxanida como terapia. **Material y Métodos:** Se Evaluaron 50 pacientes con diarrea crónica (38 mujeres y 12 hombres), edad promedio de 45 y 56 años respectivamente; mayores de edad, dieron su consentimiento informado por escrito; con diagnósticos de cáncer de vías digestivas (veintidos), mama (diez y seis), cuello uterino (siete) y próstata (cinco); además 6 presentaban infección por VIH. Se hizo diagnóstico parasitológico empleando la coloración de Kinyoun. Recibieron nitazoxanida 500 mg/VO/BID por periodos de 3, 6 y 9 días dependiendo del resultado de los controles microbiológicos. **Resultados:** Se identificó como agente único a *Cryptosporidium* spp. en 2 pacientes y *Microsporidium* sp. en 6 pacientes, y combinados en 42 pacientes. Al tercer día de tratamiento, en 30 pacientes se logró erradicación de la criptosporidiosis, persistiendo con clínica diarreica en 28 de ellos; al sexto día se evidenció cura microbiológica (erradicación parasitaria de ambos microorganismos) y clínica (cese diarrea), en un total de 40 pacientes; al noveno día de tratamiento, se logró cura clínica y microbiológica en todos los pacientes, incluyéndose en este último grupo todos los pacientes con infección VIH. Se evidenció epigastralgia en 4 pacientes que recibieron 9 días de terapia. **Conclusión.** Nitazoxanida parece ser un tratamiento eficaz y seguro en diarrea crónica micro y/o criptosporidiana en pacientes inmunocomprometidos oncológicos y es necesario realizar pesquisa microbiológica de parasitosis

emergentes y prolongación del tratamiento más allá de los 3 días convencionalmente recomendados.

Palabras clave: Criptosporidiosis, microsporidiosis, nitazoxanida, diarrea crónica, oncología.

INTRODUCCIÓN

La diarrea crónica es causa severa de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, y afecta frecuentemente a los pacientes oncológicos, donde suele ser multifactorial (neoplásica, secundaria a quimioterapia, radioterapia y/o cirugía, infecciosa, entre otras), por lo que se debe de establecer rápidamente su etiología para tomar acciones sobre ella, además de las medidas generales de soporte.

La diarrea crónica de etiología infecciosa por protozoarios emergentes coccidios (*Cryptosporidium* sp., *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*) y microsporidiosis (*Microsporidium* sp.), es altamente frecuente en pacientes inmunocomprometidos y cada vez aparece con mayor prevalencia en la esfera oncológica debido al inmunocompromiso propio de estos pacientes (2-7), al igual que lo observado en los seropositivos para infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (8).

La respuesta terapéutica de erradicación en diarrea crónica por *Cryptosporidium* sp. no es constante en cuanto a su efectividad, más aún en pacientes inmunocomprometidos, a pesar de la existencia de terapia eficaz con nitazoxanida desde hace varios años. En microsporidiosis intestinal asociada a diarrea crónica no existe un tratamiento eficaz, a pesar de que se han ensayado múltiples terapéuticas antiparasitarias. En coccidiosis ciclo e isosporidiana la terapéutica con agentes

¹ Unidad de Microbiología Médica, Centro Ortopédico Podológico; Servicio de Infectología, Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti"; Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina "J. M. Vargas", Universidad Central de Venezuela.

² Médico Internista, Centro Ortopédico Podológico. marcelmarcano@yahoo.com

antibacterianos y antiparasitarios ha sido efectiva, siempre acompañada de las medidas generales de hidratación (9,10).

Debido al aumento de diarrea crónica en pacientes inmunocomprometidos, se hace necesario enfatizar el diagnóstico etiológico (8,9), y debido a la mayor frecuencia de microsporidiosis y criptosporidiosis con variable a mala respuesta terapéutica con los agentes antiinfecciosos conocidos (2,9,10), es necesario buscar optimizar las terapias actuales y definir tiempos más cortos de tratamiento para minimizar efectos adversos sin sacrificar la efectividad de erradicación parasitaria de dichas terapéuticas (11), en especial en pacientes pediátricos (12).

La mayor frecuencia de infección por retrovirus (VIH) en los pacientes oncológicos viene a agravar el inmunocompromiso y a causar un desbalance mayor en la inmunidad celular que acarrea una mayor susceptibilidad a infecciones y mayor dificultad en su tratamiento, por lo cual los medicamentos antiparasitarios deben de tener actividad destructora sobre los parásitos (13-18), independientemente de la respuesta inmunológica; por lo bien conocido del efecto devastador de las diarreas crónicas en el paciente inmunocomprometido oncológico, su rápido diagnóstico etiológico y tratamiento son prioritarios (19).

Objetivo General

Notificar la experiencia de erradicación de parasitosis emergentes por *Cryptosporidium* spp. y *Microsporidium* spp. en pacientes inmunocomprometidos oncológicos con diarrea crónica utilizando nitazoxanida como monoterapia.

Objetivos específicos

Definir la prevalencia de criptosporidiosis y microsporidiosis como agentes etiológicos de diarrea crónica en pacientes inmunocomprometidos por enfermedad oncológica.

Notificar la utilidad de nitazoxanida en el tratamiento de diarrea crónica por *Cryptosporidium* spp. en pacientes inmunocomprometidos por problemas oncológicos.

Estimar un tiempo promedio de tratamiento efectivo con nitazoxanida en diarrea crónica por microsporidiosis en pacientes inmunocomprometidos por enfermedad oncológica.

Valorar la actividad de nitazoxanida frente a microsporidiosis y criptosporidiosis productores de diarrea crónica en pacientes oncológicos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 50 pacientes oncológicos con diagnóstico de diarrea crónica remitidos a la Unidad de Microbiología Médica del Centro Ortopédico Podológico desde diversas consultas hospitalarias (Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti, Centro Médico de Caracas, Cruz Roja Venezolana) y prácticas privadas.

La distribución correspondió a 38 mujeres y 12 hombres, con edades comprendidas entre 45 y 56 años respectivamente; todos mayores de edad, dieron su consentimiento informado por escrito para publicar sus datos.

Los diagnósticos de cáncer correspondieron a neoplasias de vías digestivas (veintidos), a saber, 18 tumores colónicos y 4 adenocarcinomas gástricos; tumores de mama (diez y seis), carcinomas de cuello uterino (siete) y adenocarcinomas de próstata (cinco); además 6 presentaban infección por VIH (3 con neoplasias colónicas, 2 con tumores de mama y 1 con adenocarcinoma prostático).

Se realizó el diagnóstico parasitológico empleando la coloración de Kinyoun en muestras de heces al momento cero y en los días 3, 6 y 9 de control y terapéutica. Se hizo identificación morfológica y conteo del número de esporas de *Microsporidium* spp. y ooquistes de *Cryptosporidium* spp. por campo microscópico observado.

La terapéutica empleada fue nitazoxanida en tabletas de 500 miligramos, administradas por vía oral, luego del desayuno y cena por períodos de 3, 6 y 9 días dependiendo de los resultados de los controles microbiológicos en los tiempos señalados. Se solicitó a los pacientes señalar cualquier reacción desfavorable observada durante el curso del tratamiento.

RESULTADOS

La identificación de agentes parasitarios al inicio del estudio se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1

Número y porcentaje de *Microsporidium* sp. y *Cryptosporidium* sp. identificados en pacientes oncológicos con diarrea crónica

Agentes parasitarios	Muestras positivas	
	N	%
<i>Microsporidium</i> sp.	6	12
<i>Cryptosporidium</i> sp.	2	4
<i>Microsporidium</i> + <i>Cryptosporidium</i>	42	84
Total	50	100

La Tabla 2 resume la erradicación parasitaria en los diversos tiempo de tratamiento (se presenta el acumulado de casos exitosos).

Tabla 2

Acumulado de erradicación exitosa de *Microsporidium* spp. y *Cryptosporidium* spp. en pacientes oncológicos tratados con nitazoxanida y cura clínica de diarrea crónica

Agente parasitario	Acumulado de pacientes con erradicación parasitaria (n y %)					
	Día 3		Día 6		Día 9	
<i>Microsporidium</i> sp.	10*	(20,8)	40***	(83,3)	48	(100)
<i>Cryptosporidium</i> sp.	30**	(68,2)	40	(90,9)	44	(100)

* Hubo erradicación en 2 de 6 casos donde era agente único.

** Hubo erradicación en los 2 casos donde era agente único.

*** Hubo erradicación en los 4/6 casos restantes donde era agente único.

Al tercer día de tratamiento, se logró la erradicación de la criptosporidiosis en 30 pacientes y de la microsporidiosis en 10, persistiendo la clínica diarreica en 28 de estos 30; al sexto día se evidenció cura microbiológica (erradicación parasitaria de ambos microorganismos) y clínica (cese diarrea), en un total acumulado de 40 pacientes; al noveno día de tratamiento, se logró cura clínica y microbiológica en todos los pacientes, incluyéndose en este último grupo los 6 pacientes con infección VIH, todos los cuales se encontraban coinfectados por ambos protozoarios emergentes.

Cuatro pacientes que recibieron el tratamiento durante 9 días manifestaron epigastralgia.

DISCUSIÓN

La elevada posibilidad de coinfección microsporidianaycriptosporidianapermiteobservar la importancia del diagnóstico microbiológico en el paciente oncológico aquejado de diarrea crónica, pues muchas veces esta es atribuida a la neoplasia *per se*, a los efectos de la terapia antitumoral, bien sea quimioterapia, radioterapia o cirugía que involucre vías digestivas, o a la coinfección por el VIH, por lo cual su tratamiento se limita a atacar la sintomatología, y muchas veces se deja de lado la búsqueda del posible agente infeccioso implicado, más aun cuando se piensa en etiología parasitaria, pues inicialmente a estos pacientes se les solicita estudio parasitológico rutinario (examen simple de heces) y bacteriológico (coprocultivo), lo cual excluye la pesquisa de protozoarios coccidios. Es necesario destacar que la elevada presencia de parasitosis emergentes diarreiformes en este estudio, sobrepasa lo señalado en la literatura en

pacientes oncológicos, lo cual varía entre 0,3 % y 43,5 % (37).

Es notorio que al tercer día de tratamiento, se observó una eliminación muy importante de la infección por *Cryptosporidium* spp., de casi un 70 %, pero es evidente la necesidad de prolongar el tratamiento con nitazoxanida más allá de los 3 días recomendados, ya que en este tipo de pacientes con una inmunodepresión severa, inclusive incrementar al doble el tiempo de la terapéutica es insuficiente en un 9 % de los pacientes (efectividad 91 %); es necesario considerar que un 12 % de la población estudiada se encontraba coinfectada por el virus de la inmunodeficiencia humana, y se ha señalado que el tratamiento de las parasitosis emergentes en pacientes con esta infección debe ser más prolongado. Al noveno día de empleo de nitazoxanida se logró eliminar completamente la carga parasitaria criptosporidiana, aunque según las recomendaciones internacionales deben de completarse 14 días de terapia en el paciente seropositivo para VIH (11-19).

La prevalencia de infección por *Microsporidium* spp. fue mayor que la observada para la coccidia previamente reportada, y la prevalencia de diarrea al tercer día de tratamiento asociada a este patógeno seguía siendo alta, ya que apenas un 20 % de erradicación del mismo se había logrado. Al sexto día la eliminación de las p *Microsporas* era similar a la observada para los ooquistes de *Cryptosporidium* spp., rondando un 80 % de eliminación, para completarse a los 9 días de terapia con nitazoxanida. La altísima prevalencia de microsporidiosis supera lo registrado en la literatura (4-7,18,19), y es muy posible que la razón sea la falta de su pesquisa rutinaria en nuestro

medio y las malas condiciones de salubridad asociadas al servicio de agua potable, ya que el empleo de filtros con poros mayores de 0,5 micras permite su paso, y son resistentes a la cloración convencional del agua, al igual que *Cryptosporidium* spp.

Experiencias previas de los autores coinciden con la observación de ampliar el tiempo de tratamiento de la microsporidiosis al menos a 6 e idealmente 9 días (19), porque ello se ha asociado con la desaparición de esporas de *Microspora* en las muestras fecales y curación clínica del síndrome diarreico; sin embargo, no debe hacer dogma de este comentario, ya que cuando existe la coinfección por VIH si el estado inmunológico es muy deteriorado debe considerarse ampliar hasta que se considere necesaria la terapéutica con nitazoxanida, pues contrariamente a la criptosporidiosis, no se conoce un tiempo definido de terapia en este subgrupo de pacientes oncológicos (11,13,14). Debido a que en este estudio se logró evidenciar que el clearance parasitario para coccidias y microsporidias en el paciente oncológico con infección por VIH ocurrió luego del sexto día de terapia en la totalidad de los casos, es necesario prolongar al menos hasta el noveno día el tratamiento en este subgrupo de pacientes debido a lo complejo de su inmunosupresión mixta.

La infección previa por el VIH aumenta enormemente la susceptibilidad a estas parasitosis ácido alcohol resistentes en el paciente oncológico, de por si inmunocomprometido severamente (3-7), pues un recuento menor a 200 CD4/mm³ predispone a la adquisición de ellas, y la caída por debajo de 100 CD4/mm³ permite su desarrollo e instauración con carácter crónico, mientras la neutropenia se mantenga; es por ello, que aunque en el paciente oncológico el NADIR de las drogas antineoplásicas es bien conocido y se pueden emplear medicamentos para estimular al sistema inmunológico a elevar el conteo leucocitario, la sinergia VIH-Cáncer crea mayor susceptibilidad al comportarse como una inmunosupresión mixta (celular y humoral), y dificulta su erradicación (9). La coinfección fue más difícil de erradicar que las infecciones donde existía un único parásito, demostrado por la eliminación de los agentes individuales -*Cryptosporidium* spp. y *Microsporidium* spp.- a los 3 y 6 días de terapia respectivamente, persistiendo algunas de las coinfecciones hasta el final del curso de 9 días, y para el subgrupo seropositivo para VIH se demostró en todos los casos coinfección parasitaria que persistió hasta el noveno día de tratamiento.

Se debe destacar tres observaciones de suma importancia, la primera referente a la vía de adquisición de estas parasitosis, pues el consumo de agua potable (filtrada), no es efectivo contra ellas en muchos casos, debido al minúsculo tamaño de las microsporidias (1-2 µ), por lo cual hervir el agua sigue siendo ideal, tanto para consumo directo como para la preparación de los alimentos.

En segundo término destacar la necesidad de aumentar el diagnóstico parasitológico, solicitando la detección de microorganismos ácido alcohol resistentes en el estudio coprológico, bien sea utilizando las tinciones de Kinyoun (9), Tricrómico de Weber o la tinción de Gram por el método cromótopo rápido (Quick Hot Gram) (8), debido a que muchas veces no se solicita un estudio coproparasitológico completo por no existir eosinofilia, que es ligada a la infección por *Strongyloides stercoralis* y a otros parásitos intestinales, que se pueden presentar en pacientes con SIDA y/o oncológicos (9). La rápida intervención diagnóstica redundara en una adecuada intervención terapéutica; la cual es el tercer punto a considerar, ya que el análisis indica que al menos 9 días son necesarios empleando nitazoxanida para el control de coccidios y microsporidios, destacan una reducción importante de la carga parasitaria al sexto día de tratamiento; pero no siendo suficiente con aumentar al doble el tiempo recomendado, pues se está en presencia de inmunocompromiso mixto que favorecen una mayor infección parasitaria; por lo cual efectuar un adecuado diagnóstico etiológico para definir la terapéutica y controlar su tiempo de uso de acuerdo a la evolución clínica y microbiológica y a los estándares internacionales (9,11,13,15-19).

CONCLUSIONES

Nitazoxanida aparece como una opción de tratamiento eficaz y seguro en diarrea crónica ocasionada por microsporidios y/o criptosporidios en pacientes inmunocomprometidos por enfermedades neoplásicas.

El tratamiento con nitazoxanida debe prolongarse al menos 6 días en el paciente oncológico con diarrea crónica, y pareciera que el lapso ideal es completar 9 días de terapia para asegurar la total eliminación de los parásitos ácido alcohol resistentes estudiados, más aún cuando existe infección por el VIH, pues en este subgrupo desaparecieron los microorganismo luego del sexto día de tratamiento.

La prevalencia de infección por *Cryptosporidium*

spp. en pacientes oncológicos con diarrea crónica encontrada en este estudio fue de 4 % como agente único, para *Microsporidium* spp. fue de 12 % como único agente y la coinfección por ambos protozoarios emergentes fue de 84 % (100 % en seropositivos VIH), las cuales superan lo encontrado en la literatura médica.

Es necesario realizar pesquisa microbiológica de infección intestinal por parásitos ácido resistentes, para optimizar la terapia del paciente oncológico con diarrea crónica.

REFERENCIAS

1. Báez E, Arcay L, Reverand S, Otero E. Microspora: Etiological agent in chronic diarrhoea. *Bol Soc Venez Microbiol.* 2000;20:53-56.
2. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:145-154.
3. Saksirisampant W, Eampokalap B, Rattanas-rithong M, Likansakul S, Wiwanitkit V, Nasingkarn A, et al. A prevalence of *Cryptosporidium* infections among Thai HIV-infected patients. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(Suppl):424-428.
4. Rudrapatna JS, Kumar V, Sridhar H. Intestinal parasitic infections in patients with malignancy. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1997;15:71-74.
5. Sreedharan A, Jayashree RS, Sridhar H. Cryptosporidiosis among cancer patients: An observation. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1996;14:211-213.
6. Tanyuksel M, Gun H, Doganci L. Prevalence of *Cryptosporidium* spp. in patients with neoplasia and diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 1995;27:69-70.
7. Sulzyc-Bielicka V, Kuźna-Grygiel W, Kołodziejczyk L, Bielicki D, Kładny J, Stepień-Korzonek M, et al. Cryptosporidiosis in patients with colorectal cancer. *J Parasitol.* 2007;93(3):722-724.
8. Botero JH, Montoya MN, Vanegas AL, Díaz A, Navarro-i-Martínez L, Bornay FJ, et al. Frecuencia de microsporidiosis intestinal en pacientes positivos para VIH mediante las técnicas de Gram cromotropo rápido y PCR. *Biomédica.* 2004;24:375-384.
9. Andrade RE, Marcano-Lozada MJ. Infecciones parasitarias en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana: aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y profilaxis. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2003;23(2):169-174.
10. Chukwuma C Sr. Microsporidium in AIDS patients: A perspective. *East Afr Med J.* 1996;73:72-75.
11. Farthing MJ. Treatment Options for the Eradication of Intestinal Protozoa. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(8):436-445.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR.* 2004;53(No. RR-14).
13. Anderson VR, Curran MP. Nitazoxanide. A Review of its Use in the Treatment of Gastrointestinal Infections. *Drugs.* 2007;67:1947-1967.
14. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Nitazoxanide (Alinia)-a new anti-protozoal agent. 2003;45:29-31.
15. Rossignol J-FA, Rossignol A, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis.* 2001;184:103-106.
16. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M. A double-blind placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92:663-666.
17. Derouin F, Lagrange-Xelot M. Treatment of parasitic diarrhea in HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(3):337-349.
18. Bicart-See A, Massip P, Linas M-D, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bienersi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:167-168.
19. Marcano-Lozada MJ, Molero S. Nitazoxanida: Experiencia terapéutica en diarrea crónica asociada a microsporidiosis intestinal en pacientes inmunocomprometidos. *Bol Venez Infectol.* 2007;18(2):71.

Consecuencias del dengue hemorrágico en niños

Ivelisse Natera, Elinor Garrido, Amando Martín

Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas

PREMIO S.V.I., VIII Congreso Venezolano de Infectología, noviembre 2008

RESUMEN

Introducción: En los niños, el dengue se presenta con una variabilidad sintomática caracterizado por manifestaciones de extravasación vascular que pueden conllevar a consecuencias severas en términos de mortalidad y de costos.

Método: Estudio prospectivo y descriptivo realizado en Pediatría Médica Infecciosa (PMI) del Hospital Universitario de Caracas (HUC), en niños de un mes a 12 años, con criterios de dengue hemorrágico (DH) y evidencia por laboratorio de infección aguda o reciente, que ingresaron entre enero 2000 y junio 2008, con el objetivo de evaluar las consecuencias en términos de mortalidad y costos por hospitalización.

Resultados: De 4 386/930 hospitalizados que ingresaron con diagnóstico de dengue, 453 cumplieron con los criterios de inclusión representando el 10 % de las hospitalizaciones en PMI. El DH se presentó con mayor frecuencia entre los 5 y 9 años de edad y en el segundo semestre de cada año. El promedio de hospitalización fue de 6 días. Las consecuencias se evaluaron en términos de pérdidas de vidas (3 niños), con una tasa de letalidad 0,6 % y egresos monetarios por concepto de hospitalización (exceptuando de la definición, costos/medicamentos y pruebas de laboratorio). Los gastos/hospitalización/día oscilaron entre 100 y 350\$. Un 15 % de los pacientes recibieron antibióticos por diagnósticos diferenciales.

Conclusión: Ha habido un incremento progresivo de hospitalizaciones por DH en PMI, desde el 2000, predominando en la época de lluvia, con registros de casos fatales. Se generaron costos hospitalarios elevados por hospitalización que pudieran ser derivados a campañas de prevención.

Palabras clave: Dengue hemorrágico, costo/día/cama, letalidad, enfermedades notificadas.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han producido cambios

en la temperatura promedio del globo terráqueo, el crecimiento poblacional sin contar con sistemas de planificación urbana, los niveles de pobreza y el fenómeno de la globalización con aumento en los viajes intercontinentales han ocasionado la emergencia del *Aedes aegypti* con el consecuente aumento de la densidad y del área de distribución del mosquito y con incremento del número de casos de fiebre por dengue (FD) y de dengue hemorrágico (DH).

Inicialmente confinado a las latitudes 35° Norte y 35° Sur, ha sido detectado en otras áreas geográficas como en la Unión Europea (registros de 294 casos de fiebre por dengue; 2 % de dengue hemorrágico y notificaciones de casos fatales, entre 1999-2001) o el registro de casos importados en Austria (1,2).

En pediatría, la carga de la enfermedad, la variabilidad sintomática que ocasiona puede conllevar a consecuencias en términos de mortalidad y de costos que ameritan la revisión de las mismas.

La edad ha sido considerada uno de los factores de riesgo para la adquisición de la infección. La teoría secuencial del dengue hemorrágico explicaría la mayor incidencia en niños entre 5 y 10 años de edad, con poca presencia de la enfermedad en mayores de 6 meses y menores de 2 años de edad, por la inexistencia de anticuerpos heterotípicos.

La mortalidad por dengue se ha atribuido a shock prolongado, hemorragias (gastrointestinales o respiratorias), coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de distress respiratorio por edema pulmonar y fallos de múltiples órganos.

La ubicación geográfica de Venezuela ofrece todas las condiciones climáticas ideales para el desarrollo del *A. aegypti*, entre 30 000 y 80 000 casos por año, desde el año 2000 hasta la actualidad. El número de fallecidos por dengue, entre los años 2001 y 2006, osciló de 16 a 55 casos, con una tasa de letalidad entre 3,79 y 13,3 por 10 000 casos de dengue. De esos casos, el 44,1 % en promedio, se

presentó en menores de 18 años de edad (3-6).

En referencia a los gastos económicos que puede ocasionar el dengue entre el grupo pediátrico se incluye los derivados por concepto de día/cama/hospitalización, medicamentos suministrados, pruebas de laboratorio procesadas, imaginología e interconsultas (costos directos) y aquellos costos por la pérdida laboral, por transporte de quienes cuidan a los menores, los relacionados con el edificio, equipos, entre otros (costos indirectos).

Existen diferentes publicaciones que han evaluado los costos por esta infección viral (7-9) siendo escasas las publicaciones que se refieren al costo por dengue hemorrágico y muy limitada la información de estudios realizados en Venezuela (10).

Objetivos Generales

Evaluar las consecuencias que ocasiona en los niños el dengue hemorrágico en términos de mortalidad y de egresos monetarios por hospitalización.

Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes, los días de enfermedad para el momento del ingreso y el promedio de hospitalización.
2. Revisar el porcentaje de niños que recibieron transfusiones.
3. Evaluar los diagnósticos diferenciales planteados, así como la administración de antibióticos.
4. Clasificar los casos por grados de severidad del dengue hemorrágico.
5. Determinar la distribución de los casos de dengue hemorrágico por meses del año.

MÉTODOS

Se incluyeron prospectivamente todos los niños ingresados al Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas (HUC), entre enero 2000 y junio de 2008, con el diagnóstico de dengue que cumplieran con los siguientes parámetros:

1. Criterios de inclusión:
 - Edad mayor de un mes y menor de 12 años.
 - Criterios clínicos de dengue hemorrágico según la OMS¹¹:
 - Fiebre, cualquier manifestación hemorrágica, trombocitopenia ($100\,000 \times \text{mm}^3$) y evidencia de extravasación vascular (hemoconcentración mejora 20 %, hipoalbuminemia o serositis).

- Pruebas de laboratorio positiva para dengue que permitiera clasificarlo de caso probable o caso confirmado: a) Caso probable en presencia de monosero con IgM positiva o IgG positiva a títulos $\geq 1\,280$ por inhibición de hemaglutinación; b) Caso confirmado ante aislamiento viral positivo, reacción de cadena de polimerasa positivo, evidencia de seroconversión.

2. Criterios de exclusión

- Paciente con fiebre por dengue.
- Resultado de laboratorio negativo de infección activa o reciente por dengue.
- Serología indeterminada.

Las muestras fueron procesadas en el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INH).

Además, se emplearon las siguientes definiciones:

- a) Primer día de la enfermedad, el día de aparición de la fiebre.
- b) Costo/día/cama, los gastos operacionales de cada año dividido entre el número de camas habilitadas para ese año, a su vez dividido entre los 365 días. Esta información fue aportada por el Departamento de Contabilidad del HUC; pero ante la inexistencia de los datos correspondientes a los años 2007 y 2008 fue necesario emplear el costo/día/cama del año 2006 (12).
- c) Costo/día/cama en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), es cuatro veces más que el costo del día/cama en el resto de los servicios (12).
- d) Costo de hospitalización por dengue es el resultado de multiplicar, el total de pacientes ingresados en determinado servicio en un período, por la estadía promedio en este servicio por el costo día paciente (12).
- e) Costo día paciente, al costo que genera diariamente la atención de un paciente (12).

Los costos en bolívares fueron convertidos y expresados en dólares (\$) según la tasa de cambio oficial para cada año (13), esto con la finalidad de unificar criterios; pues hasta marzo de 2005, año en el cual se estableció el cambio oficial a 2.150 Bs/\$, hubo variaciones importantes en el cambio monetario producto de la devaluación que sufrió el bolívar.

Análisis Estadístico

Los datos se recolectaron en fichas clínicas. La descripción de los mismos fue expresada como medias aritméticas $\pm$ desviación estándar (DE) y/o frecuencia.

RESULTADOS

Durante los 102 meses del estudio (8 años y 6 meses), de un total de 4 386 hospitalizaciones realizadas en PMI del HUC, 930 niños ingresaron con el diagnóstico de dengue, lo que representó el 21 % de los pacientes ingresados durante ese lapso (Tabla 1).

De los 477 niños excluidos, 136 correspondieron a fiebre por dengue y en 341 hubo dificultades en algún paso del procesamiento de la muestra sanguínea, desde su toma hasta la obtención del resultado por errores en la identificación, extravío de la muestra en el transporte o necesidad de una segunda muestra en pacientes que no asistieron al control de egresados.

Tabla 1

Hospitalizaciones en Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario.
Enero 2000 – junio 2008

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	En-junio 08	Total (%)
Ingresos por dengue	15	160	19	55	77	104	104	351	119	3 456 (21)
Otras patologías	286	319	485	532	453	468	415	379	119	3 456 (79)
Total de hospitalizaciones	301	479	504	587	530	572	519	730	164	4 386 (100)

De los 930 niños ingresados como dengue, 453 cumplieron con los criterios de inclusión, representando el 10% de todas las hospitalizaciones ocurridas en PMI desde enero 2000 a junio 2008 (Figura 1); sin embargo, para el año 2007 y para el primer semestre de 2008, los ingresos por dengue hemorrágico llegaron a representar el 30 % y 20 % de todas las admisiones, respectivamente (Tabla 2).

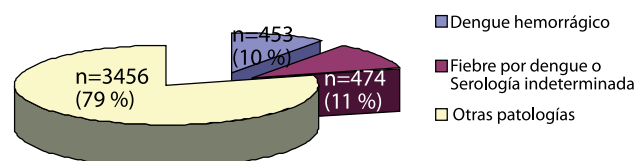


Figura 1. Hospitalizaciones por dengue hemorrágico en PMI del HUC, enero 2000 – junio 2008.

Tabla 2

Porcentajes de hospitalizaciones por dengue hemorrágico en PMI del HUC. Enero 2000–junio 2008

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	En-junio 08	Total
DH* / FD** (%)	1/14 (0,3/5)	29/131 (6/27)	5/14 (1)	14/41 (2/7)	19/58 (4/11)	62/42 (11/7)	62/42 (12/8)	228/123 (31/17)	33/12 (20/7)	453/477 (10/11)
Otras patologías	286	319	485	532	453	468	415	379	119	3 456
Total Hospitalización	301	479	504	587	530	572	519	730	164	4 386

* DH: Dengue hemorrágico.

** FD: Fiebre por dengue y casos indeterminados serológicamente.

Los casos se registraron a lo largo de todo el período del estudio con una distribución por año y por mes que fue en incrementándose desde enero de 2005, año a partir del cual, se comenzó a registrar hospitalizaciones por dengue hemorrágico durante todos los meses consecutivos, concentrándose más del 60 % de los casos en el segundo semestre de cada uno de esos años (Figura 2).

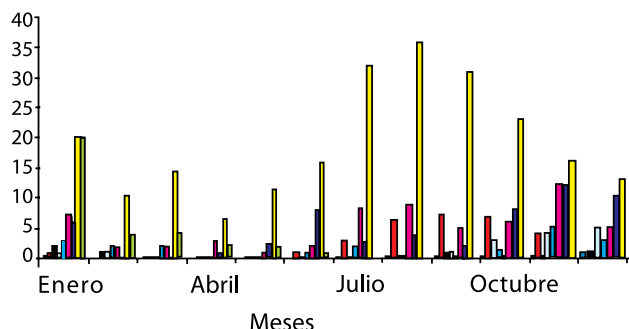


Figura 2. Distribución de los casos de dengue hemorrágico/mes, en PMI del HUC (enero 2000–junio 2008).

La edad promedio fue de 5,53 años con un rango de un mes y cinco días a once años y once meses.

El grupo más afectado estuvo representado por los niños entre 5 y 9 años de edad (Tabla 3).

El género masculino representó el 52,78 % de los casos (239/453).

Los 453 niños ingresaron en promedio a los 5,44 días del inicio de su enfermedad con un rango de 2 a 17 días. La estancia hospitalaria fue de 6 días.

Un total de 69 niños (15 %) recibieron antibióticos previo al diagnóstico de dengue: 58 ambulatoriamente y 11 intrahospitalario. Las indicaciones fueron: infección respiratoria alta 30/69 (28 faringoamigdalitis y 2 otitis media aguda); síndrome diarreico agudo 5/69; neumonía 4/69 (uno de los pacientes ingresó con resultado de toracocentesis realizada en otra institución); infección del tracto urinario 3/69 (no tenían urocultivos); 4/69 por respuesta inflamatoria (sepsis) y un caso por cada uno de los siguientes diagnósticos: infección por catéter, escarlatina, bacteriemia oculta y leptospirosis. En 19 de los pacientes que recibieron antibióticos ambulatorio, no hubo precisión de la indicación médica pues estos pacientes sólo presentaban fiebre para el momento de su indicación.

Según la clasificación de severidad propuesta por la OMS, el 92,5 % (419/453) correspondieron a grados I o II de severidad, el 5,3 % (24/453) al grado III y el 2,2 % (10/453) al correspondiente al síndrome de shock por dengue.

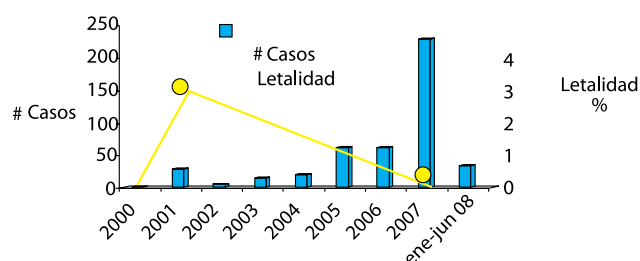
En cuanto a la transfusión de hemoderivados: 73 recibieron concentrado plaquetario, plasma fresco congelado y/o crioprecipitados.

Del total de niños con diagnóstico de dengue hemorrágico, ocurrieron tres casos fatales (una defunción en el 2001 y dos en el 2007) para una tasa de letalidad de 3,4 x 100 casos de DH/SSD y 0,9 x 100 casos de DH/SSD, respectivamente (Figura 3). La letalidad en los 8 años y medio del estudio fue de 0,6 por cada 100 casos de DH/SSD. Al evaluar la edad promedio de esos niños fue de 5 años y los mismos ingresaron a los 5,6 días en promedio. No hubo registro de co-morbilidad en ninguno.

Tabla 3

Distribución de los pacientes con dengue hemorrágico por grupo de edad y por año

Año	< 1 año	1 – 4 años	5 – 9 años	10 -12 años	Total
2000	-	1	-	-	1
2001	5	6	11	7	29
2002	3	2	-	-	5
2003	-	7	3	4	14
2004	2	6	10	1	19
2005	11	11	28	12	62
2006	6	23	30	3	62
2007	20	68	111	29	228
En-junio 2008	9	3	18	3	
Total (%)	56 (12,4)	127 (28)	211 (46,6)	59 (13)	453



En referencia al costo/día/cama por dengue se consideró los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UTI), información de 10 pacientes: uno en el año 2004; dos niños en el 2006, uno de ellos referido a otra institución médica; seis pacientes en el 2007, de los cuales uno fue referido a la UTI de otro centro y un paciente para el primer semestre de 2008 (Tablas 4 y 5).

Figura 3. Morbilidad y letalidad en niños con dengue hemorrágico en el HUC, enero 2000-junio 2008.

Tabla 4

Costo total por concepto de hospitalización de niños con DH, enero 2000-junio 2008

Año	Niños DH Niños UTI	Promedio Hosp. X Hosp. UTI	Costo/día/cama Costo/día/cama UTI	Costo hospitalización Costo Hosp. en UTI	Total Bs Total \$ (1\$ = Bs)
2000	1	4	110 494,50	441 978	441 978 631,62 \$ (699,75)
2001	29	5,86	120 172,37	120 172,37x 5,86 x 29 20 422 092,6	120 172,37x 5,86 x 29 20 422 092,6 26 942 \$ (758)
2002	5	7,4	167 162,51 6 185,012,9	167 162,51 x 7,4 x 5 3 337,83 \$	6 185 012,9 (1 853)
2003	14	6,14	227 729,02	227,729 x 6,14 x 14 19 575 584,8	19 575 586,52 12 234,74 \$ (1 600)
2004	19 1	5,36 7	369 084,76 1 476 339-369 084,8 1 107 254,2	369 084,76 x 5,36 x19 37 587 591,9 1 107 254,2 x 7 7 750 779,4	37 587,592+7.750.779,4 45 338 371,4 23 613,7 \$ (1920)
2005	62	5,91	447 088,24	447 088,2 x 5,91 x 62 163.822.058,2	163 822 058,2 76,196,3 (2150)
2006	62 2 (1 referido)	6,52 10	633 671,54 2 534 686,2-633.671,5 1 901 014,7	633 671,54 x 6,52 x62 256 155.383,3 1 901 014,7 x 10 19 010 147	256.155 383.3+19.010.147 275 165 530,3 127 983,9 \$ (2150)
2007	228 6 (1 referido)	5,52 5,2	633 671,54 2 534 686,2-663 671,5 1 871 014,7	633 671,5 x 5,52 x228 797 513 603 1 871 014,7 x 5,2 x 5 48 646 382,2	797.513.603+48.646.382.2 846 159 985,2 393 562,7 \$ (2150)
En-jun 2008	33 1	6,63 6	633.671,54 2 534 686,2-633.671,5 1 901.014,7	633.671,5 x 6,63 x 33 138.640.987,5 1 901 014,7 x 6 11 406 088,2	138 640.987,5+11 406 088,2 150 047 075,7 69 789,3 \$ (2150)

Tabla 5

Costo en dólares por hospitalización por dengue hemorrágico. PMI-HUC, enero 2000-junio 2008

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Costo/Hosp./pcte	631,62	929	667,56	873,91	1 242,8	1 228,9	2 064,2	1 726	2 114,8

DISCUSIÓN

En los últimos años, se ha detectado un aumento en la frecuencia de hospitalizaciones por dengue hemorrágico en PMI del HUC, respecto a los años previos, llegando a representar hasta una quinta parte de las hospitalizaciones de la sección de PMI. Si se considera que más de un tercio de los pacientes (341/930) que ingresaron con el diagnóstico de dengue y con parámetros de laboratorio sugestivos de extravasación vascular, no pudieron ser incluidos por dificultades con las muestras sanguíneas, es de suponer que esas cifras deben ser superiores, situación que preocupa y permite reflexionar que en Venezuela, existen otras enfermedades endemo-epidémicas que ameritan de cuidados médicos en servicios con medidas de aislamiento.

El aumento en las hospitalizaciones por DH son un reflejo de la situación endemo-epidémica que representa la infección en Venezuela y que está reflejada en los datos oficiales del MPPS (3-6) que expresan un aumento progresivo en el número de casos de dengue a nivel nacional, para esos mismos años.

La concentración del mayor número de hospitalizaciones durante el segundo semestre de cada año coincide con lo publicado por Rifakis y col. (14). Ese lapso corresponde al período de lluvias en el país, lo cual brinda las condiciones óptimas para la proliferación del vector.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes y al promedio de ingreso a hospitalización, los datos coinciden con otros estudios epidemiológicos (mayor frecuencia entre los 5 y 9 años de edad, ingreso a los 5 días de enfermedad) (15,16).

Al evaluar las consecuencias que generó el número de casos de DH destaca, en primer lugar la pérdida de vidas, registrándose una tasa de letalidad de 0,6 por 100 casos de DH, dato cercano al 1,2 % y 1,7 % notificado por la Organización Panamericana de la Salud para los años 2006 y 2007, respectivamente (17).

En segundo lugar, el impacto familiar, escolar y social que se generan. Si bien, no fue objetivo del estudio evaluar costos indirectos, debe mencionarse que al ser más frecuente en niños con edades de escolaridad, que ingresan en promedio a los 5 días de enfermedad y permanecer hospitalizados por otros 6 días, es evidente la pérdida de días de escolares y los cambios que se producirán en la rutina del núcleo familiar.

En tercer lugar, el DH ocasiona costos por hospitalización. Se calculó que un paciente con dengue hemorrágico puede generar gastos

que oscilan entre 600 y 2 110 dólares, lo que se traduce entre 100 y 350 dólares por día, para un promedio de hospitalización de 6 días. Estas cifras son comparables a las notificadas en estudios realizados en Cuba y Puerto Rico, entre otros; pero con números muy superiores al publicado por Añe y col. (10), quienes emplearon un costo día cama de los pacientes con dengue de 7,3\$, para los años 2000 a 2004, cuando el costo del día/cama en el HUC, para los mismos años, osciló entre 175 y 192 \$. Si se toma en cuenta que, no se calculan gastos por medicamentos, que un 16 % de la muestra recibió hemoderivados, ni los costos indirectos, se puede considerar que definitivamente los costos por DH pueden derivarse en una fuga de recursos económicos que pudieran emplearse en campañas informativas y educativas para la prevención de esta enfermedad. Esta cifra se engrosaría aún más si se toma en consideración los costos por el uso irracional de antibióticos que se traduce en retardos en el tratamiento adecuado y en riesgos a la emergencia de resistencia bacteriana.

CONCLUSIONES

En los últimos 8 años, se ha observado un aumento progresivo en las hospitalizaciones por DH en el HUC.

Los casos se presentaron durante el período de lluvias, con consecuencias que pueden ser irreparables, como la pérdida de vidas y con una tasa de letalidad de 0,6 x 100 DH/SS.

Se deben mantener campañas informativas y educativas con la finalidad de educar a la población acerca del riesgo que representa el dengue.

Transmitir a los profesionales de la salud toda información orientada a mejorar el diagnóstico clínico y paraclínico de DH.

Mejorar las medidas de toma de muestras, identificación y transporte de las mismas.

REFERENCIAS

1. Huhtamo E, Vuorinen S, Uzcátegui N, Vapalahti O, Haapasalo H, Lumio J J. Clin Virol. 2006;37:323-326.
2. Laferl H, Szell M, Bischof E, Wenisch C. Imported dengue fever in Austria 1990-2005. Travel Med Infect Dis. 2006;4:319-323.
3. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, Año 2004, Semana Epidemiológica 52.
4. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, Año 2005, Semana Epidemiológica 52.
5. Ministerio del Poder Popular Para la Salud, 2006, Semana Epidemiológica 52.
6. Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2007, Semana Epidemiológica 52.

7. Von Allmen SD, Lopez-Correa RH, Woodall JP, Morens DM, Chiriboga J, Casta-Velez A. Epidemic Dengue Fever in Puerto Rico, 1977: A cost analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 1979;28:1040-1044.
8. Halstead SB. Selective primary health care: Strategies for control of disease in the developing world. XI Dengue. *Rev Infect Dis.* 1984;6:251-264.
9. Valdés L, Vila Mizrahi J, Guzmán MG. Impacto económico de la epidemia de dengue 2 en Santiago de Cuba, 1997. *Rev Cubana Med Trop.* 2002;54(3):220-227.
10. Añe G, Balza R, Valero N, Larreal Y. Impacto económico del dengue y del dengue hemorrágico en el Estado de Zulia, Venezuela, 1997-2003. *Rev Panam Sal Pub.* 2006;19:314-320.
11. Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention and control. 2ª edición. WHO, Geneva (1997).
12. Protocolo para determinar el costo de la infección hospitalaria. Programa de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. OPS. www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/protocolo.pdf
13. www.conindustria.org/conincedeel/Boletines/Boletindiciembre2000UAEl.htm - 28k
14. Rifakis P, Concalves C, Omaña W, Manso M, et al. Asociación entre las variaciones climáticas y los casos de dengue en un hospital de Caracas, Venezuela, 1998-2004. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2005;22:183-190.
15. Guzmán M, Álvarez R, Rodríguez D, Rosario S, Vázquez RS, Valdes L, et al.. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba. *Int J Infect Dis.* 1999;3:130-135.
16. López Membreño A. Estudio Comparativo de Manejo Terapéutico con S.R.O en pacientes con Dengue Hemorrágico Hospitalizados en el Servicio de Infectología del Hospital Manuel de Jesús Rivera, en tres períodos epidémicos, 2003,2004 y 2005.
17. Dengue en las Américas. www.cub.ops-oms.org/documentos
18. San Martín J. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas. 10º Curso Internacional de Dengue y 25 Simposio de Dengue. La Habana Cuba 2007. Libro de Resúmenes.

Dirección: A. Martín. Servicio de Pediatría Médica. 2do. Piso. Hospital Universitario de Caracas. Telf.: 582126067322 – 582126067601. amando.martin@gmail.com.

Fiebre de origen desconocido en pacientes con SIDA en el Hospital “José María Vargas” Caracas-Venezuela: ¿*Mycobacterium avium complex* (MAC) o tuberculosis diseminada?

Ismar Rivera-Olivero¹, Carolina Nohra¹, Rosaria Guevara¹, Liliana Pestana¹, Mario Comegna², Jacobus De Waard¹

PREMIO Daniela Chapard, VIII Congreso Venezolano de Infectología, noviembre 2008

RESUMEN

La micobacteriosis diseminada, es la infección con especies de micobacterias, diferentes a las pertenecientes al complejo de *Mycobacterium tuberculosis*. Es una enfermedad oportunista frecuente en pacientes con SIDA, particularmente las ocasionadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) la información de la prevalencia en personas VIH positivas en Latinoamérica son escasas. Entre junio 2005 y febrero 2006 se efectuó un estudio prospectivo para determinar dicha prevalencia en el Hospital “José María Vargas”. Un total de 75 pacientes con SIDA C, en los cuales se sospechaba una infección diseminada por micobacterias, basados en la presencia de fiebre de origen desconocido por más de 2 semanas y pérdida de peso del más del 10 % de la masa corporal durante un período de tres meses, ingresaron al estudio. De cada paciente se recolectaron dos muestras de sangre y una muestra de médula ósea que se procesaron para el aislamiento de micobacterias. El crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* se reportó en el 9,3 % (7/75) pacientes, con un paciente co-infectado con *M. kansasii*. La letalidad fue de 100 % en estos pacientes. La muestra de sangre diagnosticó el 100 % de los casos, mientras que la médula ósea sólo 50 %. Se concluye que existe un sub-diagnóstico de tuberculosis diseminada y alta mortalidad por la misma en pacientes con SIDA y fiebre de origen desconocido. Micobacteriosis parece ser infrecuente en el hospital.

Fever of unknown origin in AIDS patients in Hospital “Jose Maria Vargas” in Caracas, Venezuela; *Mycobacterium avium complex* (MAC) or disseminated tuberculosis?

¹Instituto de Biomedicina, Laboratorio de Tuberculosis, Caracas, Venezuela.

²Hospital “José María Vargas”, Servicio de Infectología, Caracas, Venezuela.

SUMMARY

Mycobacteriosis is defined as an infection with mycobacteria others than those belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex. It has been reported as a very common opportunistic infection in AIDS patients, particularly disseminated mycobacteriosis caused by the *Mycobacterium avium complex* (MAC). Data on the prevalence of mycobacteriosis in HIV patients in Venezuela are scarce. We conducted between June 2005 and February 2006 a prospective study to determine the prevalence of MAC infection in the Hospital “José Maria Vargas” in Caracas, Venezuela. A total of 75 AIDS-C patients with fever of unknown origin for more than 2 weeks and weight loss of more than 10 % of their body mass over a period of 3 months, were suspected having a disseminated mycobacterial infection and entered in this study. From each patient, two whole blood samples and one bone marrow sample were collected and processed for isolation of mycobacteria. The growth of *Mycobacterium tuberculosis* was reported for 9.3 % (7/75) of the patients, with one patient co-infected with *M. kansasii*. The mortality was 100 % in these patients. The diagnostic yield of the blood samples was 100 %, whereas the bone marrow sample detected only 50 % of the cases. We conclude that in our hospital there is a sub-diagnosis of disseminated tuberculosis with a high mortality in patients with AIDS and fever of unknown origin. MAC infection was not detected and is probably rare in our setting.

INTRODUCCIÓN

La infección diseminada por micobacterias atípicas se reconoce como una infección oportunista frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y está asociada al incremento de la morbi-mortalidad en dichos pacientes. Las micobacteriosis, son infecciones por micobacterias que no pertenecen al complejo

de *Mycobacterium tuberculosis* y son comunes en pacientes con SIDA en Estados Unidos y Europa, especialmente las producidas por *Mycobacterium avium* complex (MAC) (1). Sin embargo, las publicaciones de micobacteriosis o infecciones debidas a MAC entre pacientes con SIDA en África y América Latina son escasas (2). En Venezuela a pesar del creciente número de pacientes infectados con el virus inmunodeficiencia humana (VIH) (3), no se conocen estudios de prevalencia de micobacteriosis asociadas al SIDA. Por lo anteriormente expuesto se estudia la incidencia de infecciones disminuidas por micobacterias en pacientes con SIDA categoría C y fiebre de origen desconocido, sin diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el Hospital "José María Vargas"

MÉTODOS

Entre junio 2005 y enero de 2006 se seleccionaron 75 pacientes que acudieron al Servicio de Infectología del Hospital "José María Vargas" de Caracas y fueron clasificados como SIDA categoría C (4,5) y en los cuales se sospechó una infección diseminada con micobacterias basado en que presentaban fiebre de origen desconocido por más de dos semanas y pérdida de peso del más del 10 % de la masa corporal durante un período de tres meses. Se excluye paciente con sospecha de tuberculosis pulmonar.

Los datos de los pacientes seleccionados se obtuvieron por interrogatorio que contenía preguntas que el paciente (o en su defecto un familiar) respondieron por escrito o a manera de cuestionario realizado por los investigadores. Los pacientes firmaron un consentimiento informativo donde aceptaban todos los procedimientos que se les someterían, y podrán reclamar los resultados obtenidos.

A cada uno se le tomaron una o dos muestras de sangre periférica dentro de un período de 24 horas y aspirados de médula ósea en aquellos pacientes en que fue posible. Cada muestra fue recolectada en los tubos de Vacutainer (Becton Dickinson, MD, EE.UU) que contenían heparina y procesadas por dos métodos para el aislamiento de micobacterias: un método de lisis centrifugación casero y siembra directa en un medio bifásico (6). Un total de 125 muestras de sangre y 36 médulas óseas se recolectaron de los pacientes en estudio.

Para la caracterización las lonjas sospechosas para micobacterias se realizó una coloración de Ziehl Neelsen y aquellas que resultan ácido-resistentes se identificaron por el ensayo de polimorfismo del gen *hsp65* con enzimas de

restricción (PARA) (7).

RESULTADOS

Un total 10/75 (13,6 %) de los pacientes fue cultivo positivo para cualquier microorganismo 7/10 (70 %) fue positivo para especies de *Mycobacterium* y 3/10 (30 %) para *Histoplasma capsulatum*. Dentro de los cultivos positivos para micobacterias *Mycobacterium tuberculosis* se identificó en todos los 7 (9,3 %) pacientes positivos. Un paciente presentó simultáneamente infección con *M. tuberculosis* y *M. kansasii*.

La muestra de sangre diagnosticó 100 % de los casos de tuberculosis diseminada como de histoplasmosis, mientras que la médula ósea sólo fué útil en el 50 % de los mismos.

En cuanto a los métodos empleados para la recuperación de micobacterias a partir de muestras de sangre periférica el 7/7 (100 %) los pacientes positivos para micobacterias fueron detectados a través del método de lisis-centrifugación y un total de 2/7 (33 %) fueron detectados por el medio bifásico; siendo el método de lisis centrifugación casero significativo más sensible ($P < 0,05$). Además se observó que al obtener dos muestras de sangre periférica de un paciente, aumenta en un 29 % la positividad de los cultivos.

La media del tiempo de crecimiento de las micobacterias para los métodos de lisis-centrifugación y el medio bifásico en las muestras de sangre periférica y médula ósea, fue de 32 días y 70 días, respectivamente.

Todos los pacientes 7/7 a los que se les diagnosticó una infección diseminada con *M. tuberculosis* fallecieron, lo que representa en este estudio una letalidad de 100 %.

DISCUSIÓN

Las infecciones con micobacterias son un problema clínico y de diagnóstico de gran relevancia en pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con VIH y SIDA.

La infección diseminada por micobacterias más prevalente en estos pacientes en Estados Unidos y Europa es causada por MAC, sin embargo, países en vías de desarrollo, como los latinoamericanos es muy escaso lo que se conoce sobre esta infección.

En el estudio, el 13 % de los pacientes presentaron cultivos positivos para algún microorganismo. En el 70 % de los cultivos positivos se evidenció el crecimiento de micobacterias, mientras que el 30 % restante fueron positivos para hongos filamentosos de

crecimiento lento, específicamente *Histoplasma capsulatum*, considerado como uno de los agentes fungicos que con más frecuencia produce enfermedad diseminada en pacientes con SIDA.

Dentro de los cultivos positivos para micobacterias, en todos se evidenció el crecimiento de *M. tuberculosis* (100 %) y en el caso de un paciente se observó la presencia de una infección mixta debida *M. tuberculosis* y *M. kansasii* cuya incidencia se ha incrementado durante la epidemia del SIDA (8). En las muestras de los pacientes que pertenecían a este estudio se aisló MAC a pesar de que es el patógeno más frecuentemente encontrado en pacientes con SIDA alrededor del mundo en EE.UU y Brasil con registros de 16 % y 37 % de enfermedad diseminada por MAC en pacientes con SIDA y fiebre de origen desconocido (6,9).

No obstante, los resultados son similares a otros estudios realizados en Sudáfrica, donde la diseminación por MAC en pacientes con SIDA no es común (10). Okello y col. publican en un estudio elaborado en Uganda, la ausencia de MAC en los cultivos de sangre periférica y concluyen que los organismos de esta especie no juegan el rol de patógenos oportunistas para los pacientes inmunosuprimidos, por el contrario, la infección diseminada por *M. tuberculosis* es la que ha sido más documentada en ese país (11).

Una explicación a los resultados obtenidos es que en Venezuela, muchos de los casos VIH positivos son diagnosticados tardíamente, en momentos en el que la situación inmunológica del individuo está severamente afectada, siendo el diagnóstico de VIH fortuito. Por lo que muchos de estos pacientes desarrollan enfermedades diseminadas focos de infección preexistentes en el organismo (como el caso de la tuberculosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, etc.) puede inferir que muchos pacientes mueren antes de adquirirla o que se le sea diagnosticada una infección por micobacterias atípicas.

El hallazgo que todos los pacientes en el estudio hayan resultado positivos para una bacteremia por tuberculosis confirma la importancia de esta enfermedad en el país y su alta incidencia en pacientes VIH positivos.

Todos los pacientes que presentaban una bacteremia por tuberculosis fallecieron, mostrando una vez más que la tuberculosis diseminada es letal en este tipo de pacientes.

Tradicionalmente, los aspirados de médula ósea han sido una muestra de elección en el diagnóstico de infección diseminada por micobacterias a pesar del procedimiento tan invasivo que implica a su obtención (12-14).

Sin embargo, en la investigación, se muestra que la sangre periférica es más útil para el diagnóstico de dichas enfermedades, ya que resultó ser positiva para la totalidad de los casos de bacteremia debida a *M. tuberculosis* mientras que los cultivos de médula ósea fueron el menos sensible. Por lo cual, la naturaleza relativamente benigna y no invasiva del proceso de obtener un cultivo de sangre en comparación con un aspirado de médula ósea sugieren que el hemocultivo deba ser el primer paso en la evaluación rutinaria de un paciente con características clínicas sugestivas de infección diseminada por micobacterias.

CONCLUSIÓN

- ✓ La incidencia de infección diseminada por micobacterias en los pacientes con SIDA C y fiebre de origen desconocido fue de 7/75 (9,3 %) en todos se aisló *M. tuberculosis* y un caso de infección mixta con *M. kansasii*.
- ✓ Se encontró 30 % de histoplasmosis diseminada en los pacientes, los cuales no tenían un diagnóstico presuntivo de esta enfermedad.
- ✓ Se observa un sub-diagnóstico de tuberculosis diseminada y alta letalidad por la misma en pacientes con SIDA y fiebre de origen desconocido.
- ✓ Las micobacteriosis diseminadas son infrecuentes en el hospital.
- ✓ El cultivo de sangre periférica diagnosticó todos los casos de infecciones por micobacterias en comparación con los aspirados de médula ósea, lo cual demuestra su utilidad clínica por lo cual recomienda la toma de médula o para este diagnóstico.
- ✓ El método de elección para la detección de micobacterias en muestras de sangre periférica y médula ósea es el de lisis- centrifugación casero, pues se obtuvo un mayor porcentaje de positividad en menor tiempo.

Agradecimientos

Al laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina por toda su colaboración en la identificación de los aislamientos lúgicos.

REFERENCIAS

1. Von Reyn F, Arbeit RD, Tosteson A, Matti A, Barber T, Waddell R, et al. The International Epidemiology of Disseminated Mycobacterium avium Complex Infections in AIDS. AIDS 1996;10:1025-1032.
2. Ellner J, Goldberger M, Parenti D. Mycobacterium avium Infection and AIDS: A Therapeutic Dilemma in Rapid Evolution. J Infect Dis. 1991;163:1326-1335.
3. Blanco-Cedres L, Pérez M, Osuna Z. VIH/SIDA:

- Conocimientos y Conducta Sexual. Gac Méd Caracas. 2005;113:372-377.
4. WHO. Interim proposal for a WI-IO staging system for 111V infection and disease. Wldy Epidem Rec. 1990;65:221-228.
5. CDC. 1993 revised classification system for 1-11V infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR. 1992;41(No. RR-17):1-17.
6. Fandinho FC, Grinsztejn B, Veloso VG, Lourenço M. C, Werneck-Banos E, Jodo E, Nogueira SA, et al. Diagnosis of disseminated mycobacterial infection: Testing a simple and inexpensive method for use in developing countries. Bull World Health Org. 1997;75:361-366.
7. Devallois A, Seng K, Rastogi N. Rapid identification of mycobacteria to species level by PCR-Restriction fragment length polymorphism analysis of the hp65 Gene and proposition of an algorithm to differentiate 34 Mycobacterial Species. J Clin microbiol. 1997;35:2969-2973.
8. von Wichmann M, Rodriguez-Arrondo F, Iribarren J.A, Arrizabalaga J, Idigoras P, Barandiaran F. Coinfection by mycobacteria in HIV-positive patients. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996 Oct;14:4669.
9. Havlik JA, Horsburgh CR, Metchock B, Williams PP, Fann S, Alan T, et al. Disseminated Mycobacterium avium complex infection: Clinical Identification and Epidemiologic Trends. J Infect Dis. 1992;165:577-580.
10. Pettipther CA, Kaistaedt AS, Hopley M. Prevalence and clinical manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex infection in South Africans with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis. 2001;33:2068-2071.
11. Okello D, Sewankambo N, Goodgame R, Aisu T, Kwezi M, Momsey A, et al. Absence of Bacteremia with Mycobacterium avium-intracellulare in Uganda patients with AIDS. J Infect Dis. 1990;162:208-210.
12. Hadad DJ, Paiaci M, Pignatari AC, Lewi DS, Machado MA. Mycobacteremia among HIV-1-infected patients in Sao Paulo, Brazil: 1995 to 1998. Epidemiol Infect. 2003;132:151-155.
13. Barreto JA, Palaci M, Ferrazoli L. Isolation of Mycobacterium avium Complex from Bone Marrow Aspirates of AIDS Patients in Brazil. J Infect Dis. 1993;168:777-779.
14. Fernández-Aviles F, Ribera JM, Romeu J, Batlle M, Navarro J, Manterola JM, et al. The usefulness of the bone marrow examination in the etiological diagnosis of prolonged fever in patients with HIV Infection. Med Clin. 1999;112:641-645.

Leishmaniasis tegumentaria americana en brotes epidémicos familiares diagnóstico y terapéutica

Pedro Navarro¹, Sylvia Silva², Karina Ríos³, Luis A. Colmenares⁴, Olinda Delgado⁵, Elinor Garrido⁶, Virginia Corraspe⁷, Hana Silvagni³, María A de la Parte⁸, Astrid Serauto³, Ana Carvajal⁹

Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Instituto de Medicina Tropical. Cátedras de Medicina Tropical y Parasitología. Hospital Universitario de Caracas: Servicios de Pediatría Médica Infecciosa y de Enfermedades Infecciosas del Adulto.

RESUMEN

Propósito: Describir y evaluar cinco brotes epidémicos de leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) en grupos familiares de los estados Miranda y Aragua y de la República de Colombia.

Descripción: Trece pacientes de grupos familiares diferentes acudieron al Instituto de Medicina Tropical por lesiones ulcerosas en regiones anatómicas expuestas; siete del sexo masculino en edades entre 2 y 66 años. La leishmanina, los anticuerpos fluorescentes anti *Leishmania* y los frotis por aposición de segmentos de piel de las úlceras revelaron la presencia del parásito *Leishmania spp.* Se efectuaron exámenes bioanalíticos y cardiovasculares recomendados para el tratamiento con antimoniatos pentavalentes. Siete pacientes fueron tratados ambulatoriamente con meglumina intramuscular a la dosis de 3 000 mg/día en series terapéuticas de 10 días con una segunda serie luego del reposo de 10 días. Una paciente adulta recibió tres series de AM, la última de ellas de 4 500 mg/kg/día/10 días en hospitalización. Cinco niños fueron hospitalizados y recibieron AM a la dosis de 70 mg/día/10 días con reposo intermedio y una segunda serie. Los pacientes respondieron adecuadamente a la terapia empleada con la cicatrización completa de los procesos ulcerosos.

Discusión: La LTA siguen adquiriéndola pobladores y viajeros de las áreas rurales de Venezuela y Colombia y frecuentemente se presenta como brotes epidémicos familiares, lo cual facilita el diagnóstico presuntivo. El caso índice permite el diagnóstico de la enfermedad entre otros familiares. Los casos tratados comprueban una vez

más las ventajas terapéuticas de la meglumina en LTA.

Palabras clave: Leishmaniasis tegumentaria americana, enfermedades infecciosas parasitarias, leishmaniasis, medicina tropical.

SUMMARY

Leishmaniasis is an infectious disease acquired with relative frequency in the rural areas of Venezuela and Colombia. When there is the antecedent of another member of the family with a similar symptom "at home there is somebody with a similar ulcer" is a frequent statement that facilitates the diagnosis.

Aim: To describe and evaluate five epidemic outbreaks of cutaneous leishmaniasis of the New World (CLNW) in family groups of Miranda and Aragua states in Venezuela and North Santander Department in Colombia, including diagnosis and treatment with meglumine. This disease is relatively frequently acquired by inhabitants and travelers to these geographical regions.

Description: Thirteen patients of different family groups, attended to the "Instituto de Medicina Tropical" (IMT) and to the "Hospital Universitario de Caracas" (HUC) presenting an ulcerative lesion on an exposed area of skin, compatible with the clinical diagnosis of this parasitic disease. Seven patients were females with age between 2 and 66 years. Laboratory diagnostic exams included the intradermal reaction test "leishmanina" serology tests for determination of antibodies anti-leishmania and apposition smear from the ulcers stained by the Giemsa

¹Profesor Asociado. Cátedra de Medicina Tropical. Facultad de Medicina (Escuela Luis Razetti) Universidad Central de Venezuela (UCV) Médico Especialista II. Hospital Universitario de Caracas.

²Lic. Biología. Sección de Inmunoparasitología. Instituto de Medicina Tropical. Facultad de Medicina (UCV).

³Estudiante cuarto año de Medicina. Facultad de Medicina (Escuela Luis Razetti) UCV.

⁴Instructor Contratado. Cátedra de Medicina Tropical. Facultad de Medicina (Escuela Luis Razetti) UCV.

⁵Profesora Titular. Cátedra de Parasitología Facultad de

Medicina (Escuela Luis Razetti) UCV.

⁶Profesora Asistente. Cátedra de Pediatría B. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina (Escuela Luis Razetti) UCV.

⁷Licenciada en Bioanálisis. Cátedra de Parasitología. Facultad de Medicina (Escuela Luis Razetti) UCV.

⁸Profesora Agregada. Cátedra de Microbiología. Facultad de Medicina (Escuela Luis Razetti) UCV.

⁹Adjunta. Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Hospital Universitario de Caracas.

method, resulted positive for the infection produced by parasites of the species *Leishmania spp.* Six patients adults received treatment as outpatients with two series of the pentavalent antimony meglumine at a dose of 3 000 mg/day during 10 days, one patient received the dose of 4 500 mg/day as a last series of treatment. Children were given a dose of meglumine of 70 mg/kg/day, in series of treatment with their respective rest period. All patients responded adequately. Once again, we can demonstrate the advantages of the treatment of CLNW with the pentavalent antimony meglumine.

Key words: Leishmaniasis, parasitosis, infectious diseases, antimonials.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) es una de las enfermedades tropicales más relevantes del país (1,2), su historia natural y sus alternativas diagnósticas y terapéuticas han sido estudiadas por investigadores, académicos y sanitaristas venezolanos (3) que la mayoría de las veces la han abordado por su condición de endemia rural (4-10); sin embargo, en determinadas circunstancias puede presentarse como endemoepidemia, particularmente cuando ocurren desastres naturales, como en los deslaves e inundaciones de los litorales de los estados Vargas en 1999 y de Carabobo en 2005 que propiciaron el aumento de los casos de esta enfermedad. También puede adquirirse esporádicamente en viajeros que acuden a sus áreas rurales (11,12) y como brotes epidémicos (9,13).

El brote epidémico representa el primer lugar en la clasificación de las epidemias, y generalmente indica la aparición de una enfermedad, casi siempre infecciosa o tóxica, en grupos poblacionales reducidos: una escuela, un cuartel militar, un hospital, un asilo o una guardería de ancianos o niños, los pasajeros de un trasatlántico de cruceros o un avión y en núcleos familiares.

Propósitos: 1. Describir y evaluar el comportamiento de esta enfermedad parasitaria en grupos familiares, lo cual puede contribuir a su *diagnóstico presuntivo*. 2. Evaluar el diagnóstico, tratamiento y evolución de los 13 casos presentados. 3. Continuar con el programa de la Cátedra. Docencia en Medicina Tropical centrada en publicaciones periódicas con estudiantes (14). Karina Ríos, Astrid Serauto y Hana Silvagni, tres de los autores, fueron y son estudiantes del curso regular de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

A la Sección de Inmunología, a la Consulta de Endemias Rurales del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central y al Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas acudieron 13 pacientes de cinco grupos familiares diferentes: siete de Caucagua, Araira y Fila de Mariches (Estado Miranda), tres de San Casimiro (Estado Aragua) y tres del Departamento Norte de Santander (Colombia) en edades comprendidas entre 2 y 66 años.

Consultaron por ulceraciones en regiones anatómicas expuestas (miembros, cara y cuello) compatibles con el diagnóstico clínico de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas y la procedencia epidemiológica de los pacientes permitieron reforzar el diagnóstico presuntivo de leishmaniosis (Tabla 1). La prueba de la leishmanina, la determinación de anticuerpos fluorescentes indirectos anti *Leishmania* (AFIAL) y la visualización del parásito en frotis por aposición de un segmento de la piel ulcerada, coloreado por el método de Giemsa, validaron el *diagnóstico de certeza* o etiológico (1).

Tabla 1
13 pacientes con leishmaniasis tegumentaria americana
Antecedentes demográficos

Procedencia	Nº pacientes
Edo. Miranda	7
Edo. Aragua	3
Colombia	3
Sexo	Nº
Femenino	7
Masculino	6
Grupos etarios	Nº
Adultos	8
Niños	5
Actividad	Nº
Pobladores rurales	7
Viajeros	6

A los pacientes se les efectuaron exámenes bioanalíticos de rutina para iniciar tratamiento con antimonio de meglumina (AM) (hematología completa, hematocrito, glicemia, aminotransferasas séricas, urea y creatinina, heces y orina) y al mismo tiempo evaluación cardiovascular con electrocardiograma para los mayores de 40 años.

Siete pacientes adultos considerados como

LTA sin complicaciones fueron tratados con AM, intramuscular de manera ambulatoria : 3 000 mg (dos ampollas/día/10 días), un reposo de 10 días y si al cumplir 20 días las úlceras no habían cicatrizado recibieron una segunda serie del medicamento por 10 días más. Una paciente, que será descrita en este artículo, al concluir la segunda serie no había cicatrizado su proceso ulceroso y fue hospitalizada y aumentada la dosis de AM.

Los cinco niños ingresaron al Hospital Universitario de Caracas y recibieron 70 mg/kg/día/10 días de AM, el reposo por 10 días y una segunda serie del antibiótico por 10 días más.

Todos los pacientes respondieron adecuadamente con la cicatrización de sus procesos ulcerosos y la desaparición de los nódulos subcutáneos satelitales.

Se describen dos casos representativos

Caso pediátrico. Escolar femenino de 4 años de edad natural y procedente de Fila de Mariches (Estado Miranda). Ingresó por presentar dos lesiones ulcerosas compatibles con leishmaniosis (bordes levantados e hiperémicos, fondo limpio con gránulos, secreción hemopurulenta y áreas costrosas) en regiones posterolateral del brazo izquierdo de 3 x 4 cm de diámetro y en cara posterior del muslo derecho, 2 x 4 cm; se acompañaban de nódulos dolorosos satelitales. Recibió cefadroxilo oral, con mejoría del proceso piógeno, pero con la persistencia y crecimiento de las ulceraciones. Antecedente epidemiológico. Permanencia durante sus vacaciones escolares en El Pajonal, Aldea rural del Departamento Norte de Santander (Colombia) tres meses antes del inicio de las pápulas que luego se ulceraron. Se le efectuó diagnóstico presuntivo de leishmaniosis tegumentaria y la leishmanina, los AFIAL y frotis por aposición fueron positivos para *Leishmania spp.* Bioanalítica. Hemoglobina, 12,9 g/dL, hematocrito 40,2 vol %, leucocitos 8 700/mm³ con 48 % de neutrófilos, 36 % de linfocitos y 3 % de monocitos.

Recibió 70 mg/kg/día/10 días de AM intramuscular, el correspondiente reposo y otra serie por 10 días. A los treinta días las lesiones estaban completamente cicatrizadas con la desaparición de los nódulos subcutáneos satelitales.

Caso adulto. Paciente femenino de 25 años de edad procedente de la población de Caucagua (Estado Miranda) desempleada, consultó por tres procesos ulcerosos en la pierna derecha de cinco meses de evolución sugestivos de leishmaniasis, uno, de gran extensión en el

tercio inferior y posterior de la pierna, bordes laterales, eritematosos, fondo limpio y granular, con secreción purulenta y sangrante, de 10 x 6 cm de diámetro, los otros de menor tamaño (Figura 1). Había recibido tres dosis de inmunoterapia, tres meses antes por diagnóstico de leishmaniasis cutánea.

Exámenes Bioanalíticos. Hemoglobina: 12,7 g/dL, hematocrito 39,8 vol%, 7 200 leucocitos/mm³, con 57 % neutrófilos, 27 % linfocitos y 14 % de eosinófilos, aminotransferasas séricas 22 y 26 UI/L; glicemia 81 mg/dL, creatinina 0,7 mg/dL; heces sin anormalidades.

Recibió dos series de AM intramuscular a la dosis de 3 000 mg (dos ampollas) durante 10 días y su respectivo reposo intermedio. Al término de la segunda serie del medicamento continuaba sin la cicatrización esperada. Se hospitalizó y se le administró una tercera serie de AM a la dosis de 4 500 (tres ampollas) intramusculares, con lo cual se reepitelizaron los tejidos y egresó. Seis meses después su úlcera estaba completamente cicatrizada.

DISCUSIÓN

Esta enfermedad parasitaria se adquiere con relativa frecuencia en pobladores y viajeros de los medios rurales venezolanos (1,11) y colombiano (15,16). En Venezuela, el Estado Miranda es una de las principales áreas endémicas de la enfermedad y de allí procesa la mayoría de los pacientes que se atienden en el Instituto de Medicina Tropical Doctor Félix Pifano (5,17,18).

La aparición en el medio rural de brotes epidémicos familiares de LTA facilita la identificación de otros casos similares. La presencia de enfermedad leishmánica en algún miembro del grupo familiar (caso índice) facilita el diagnóstico presuntivo (1) en otro miembro del grupo con la clínica sugestiva y los mismos antecedentes epidemiológicos ("en mi casa hay otro parecido").

El diagnóstico presuntivo conduce rápidamente a la confirmación de la enfermedad, mediante el diagnóstico de certeza por la rutina inmunoparasitológica (leishmanina, AFIAL y demostración del parásito en frotis por aposición) (1) Este esquema metodológico para el diagnóstico definitivo es el trabajo multidisciplinario del equipo que atiende a los pacientes, quienes a su vez se benefician por la administración temprana del esquema terapéutico con meglumina, recomendado como medicamento de elección por la experiencia del Instituto de Medicina Tropical, por más de 60 años y del Hospital Universitario de Caracas (5,19,20).

La ventaja terapéutica del antimonio de meglumina en pacientes con LTA no complicada, en la atención ambulatoria ha quedado demostrada, una vez más, en los siete pacientes que recibieron series terapéuticas de 3 000 mg/día.

Las úlceras leishmánicas en cara, cuello, miembros superiores, abdomen y espalda, generalmente tienen menor tamaño que las de miembros inferiores, las últimas son más propensas a infectarse secundariamente con bacterias piógenas y tienen la tendencia a sangrar con mayor facilidad. Estos pacientes deben hospitalizarse, recibir AM a mayor dosis de 4 500 mg (tres ampollas) a 6 000 mg (cuatro ampollas) diarias. En estos pacientes se retrasan los procesos de cicatrización y el reposo en cama contribuye a subsanar el problema. Sierra Moreno en Brasil ha señalado que el tamaño de las lesiones tegumentarias es un factor importante que influye en el proceso de cicatrización y también insiste en que las lesiones en miembros inferiores tardan más en cicatrizar (21). También Olaizola y Madera en Caracas describieron experiencias similares (22). Los niños hospitalizados en pediatría médica infecciosa recibieron 70 mg/kg/día/10 días de meglumina IM, la cual es la dosis que se utiliza en la actualidad en el Servicio de Pediatría Médico Infecciosa, anteriormente los niños recibían 100 mg/kg/día (8,17), posterior a la crisis que se presentó con el AM, que no se encontraba con facilidad en los dos primeros años del milenio que transcurre, se disminuyó la dosis y los resultados han sido satisfactorios (19).

La paciente hospitalizada para aumentar la dosis de meglumina había sido tratada con la inmunoterapia recomendada por el Instituto de Biomedicina (23), ésta es sólo una alternativa terapéutica de tratamiento y sus resultados en ocasiones son erráticos e impredecibles. La cicatrización cuando se inicia es muy lenta y los pacientes se desesperan, porque quieren pronta desaparición de sus ulceraciones y un aspecto relevante de un tratamiento médico es disminuir el sufrimiento humano. Otros pacientes que se han atendido por esta eventualidad terminan solucionando su proceso infeccioso con la administración de meglumina o anfotericina B (19).

Al niño descrito se le administró cefadroxilo oral por la infección piógena sobreagregada a la úlcera, lo cual se ha indicado a pacientes que traen procesos infecciosos, una semana antes de la toma de la muestra para diagnóstico o del inicio de la quimioterapia con meglumina (1,19).

Pujardín y Shaw consideran que en los últimos 20 años ha estado ocurriendo un aumento de casos de todas las formas de leishmaniasis, por

lo cual se le debe considerar como enfermedad emergente en regiones donde no existía y reemergente cuando aumenta su número en áreas endémicas conocida (24,25) lo cual parece ser la situación del Estado Miranda de donde refieren la mayoría de los casos que se reciben. La condición de la enfermedad al aumentar el número de sus reservorios salvajes y silvestres, por los cambios climáticos que están ocurriendo en el planeta parece ser la razón del incremento de su incidencia y prevalencia (26).

La identificación de brotes epidémicos de LTA en grupos familiares y la comprobación de un aumento de su presencia en un área endémica determinada puede ser razón suficiente para la inclusión de la condición de enfermedad emergente.

CONCLUSIONES

La leishmaniasis tegumentaria americana se puede adquirir como brotes epidémicos en grupos familiares del medio rural, lo cual facilita el diagnóstico presuntivo al referir los familiares la presencia de casos parecidos.

El diagnóstico presuntivo (clínico y epidemiológico) facilita el diagnóstico de certeza (comprobación del parásito).

El antimonio de meglumina sigue siendo un medicamento eficaz en la terapéutica de la enfermedad.

Los pacientes adultos con LTA no complicada pueden tratarse ambulatoriamente con 3 000 mg de meglumina diarios y los que tienen úlceras extensas en miembros inferiores ameritan hospitalización para aumentar la dosis diaria a 4 500 a 5 000 mg y permitir el reposo necesario que contribuye con la cicatrización necesaria.

REFERENCIAS

1. Reyes Romero H, Navarro Rojas P. Leishmaniasis cutánea. En: Reyes H, Navarro P, editores. Manual de Infecciones parasitarias. Caracas: Editorial Disinlimed CA; 1988.p.28-31.
2. Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Ruiz Montufar H, Semidey Chávez S. Leishmaniasis tegumentaria americana. Informe Médico. 2006;8:339-350.
3. Pifano F. La Leishmaniasis tegumentaria en Venezuela Arch Venez Med Trop, Parasitol Med. 1949;1:170-182.
4. Convit J, Alareón CJ, Medina R, Reyes O, Kendell Vegas F. Leishmaniasis tegumentaria difusa. Nueva entidad clínica patológica y parasitológica. Arch Venez Med Trop Parasitol Med. 1957;3:218-251.
5. Medina R, Romero J. Estudio sobre la leishmaniasis tegumentaria americana en Venezuela. Dermatol Venez. 1957;1:30-86.

6. Hómez J. Leishmaniasis tegumentaria. Estudio sobre 61 casos, especialmente del Estado Zulia. Tratamiento con glucantime. Premio Alfonso D' Ampere. Rev Soc Med del Zulia. Edición Especial; 1958:13-18.
7. Pifano F. Aspectos epidemiológicos de la leishmaniasis tegumentaria americana en la región neotrópica con especial referencia a Venezuela. Arch Venez Med Trop Parasitol Med. 1960;3:31-61.
8. Navarro P, Belfort E, Martín A, García J, Garrido E, Delgado O, et al. Evaluación terapéutica del antimonio de meglumina en niños con leishmaniasis tegumentaria americana. Arch Venez Puer Pediatr. 2004;67:63-66.
9. Albornoz R, Vásquez L, Rosario P. Estudio de un brote epidémico de leishmaniasis tegumentaria americana en el Municipio Choroní (estado Aragua). Dermatol Venez. 1966;2:660-670.
10. Villalobos GI, Vargas de Camiro N, Flores de Durán T, Díaz Anciani I. Leishmaniasis tegumentaria americana: Aspectos Clínicos, Parasitológicos e Inmunológicos en Zipayare (Estado Zulia). Kasmera. 1987;15:147-167.
11. Navarro P, Reyes H, Jakowicz S, Martín A, Garrido E, Gutiérrez H. Enfermedades tropicales en niños: Una evaluación hospitalaria, Antibióticos e Infección. 2000;8:117-121.
12. Strother MS, Colver R, McMullen R. Leishmaniasis. En: Strother MS, Colver R, editor. Leishmaniasis. The Travel and Tropical Medicine Manual. 3ª edición. . Filadelfia: Saunder Elsevier; 2003.p.492-498.
13. González R, Devora R, Madrid C, Zghayer S. Evaluación de un brote de leishmaniasis tegumentaria americana en una comunidad rural del Estado Bolívar, Venezuela. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33:31-37.
14. Navarro P, Reyes H, Andrade E, Báez A, Laviosa MC, Rodríguez MI, et al. Docencia en Medicina Tropical basada en publicaciones periódicas con estudiantes. Rev Fac Med Caracas. 2007;30:141-145.
15. Werner JM, Barreto P. Leishmaniasis en Colombia: A review. Am J Trop Med Hyg. 1981;30:75-761.
16. Corredos A, Kreuther RD, Tesh RB, Boshell J, Plau MT, Cáceres E, et al. Distribution and Etiology of Leishmaniasis in Colombia. Am J Trop Med Hyg. 1990;42:206-214.
17. Navarro P, Martín A, Belfort E, Delgado O, Corraspe V, Garrido E. Vigencia del N-metilglucamina en el tratamiento de la leishmaniasis en niños. Bol Venez Infectol. 1996;6:53-55.
18. Andrade RE, Navarro P, Silva S, Garrido E, Ramírez MI, Delgado O. Actualización terapéutica del antimonio de meglumina en el tratamiento de leishmaniasis tegumentaria americana. XII Congreso Panamericano de Infectología. Punta Cana República Dominicana. Libro de Resúmenes. 2007:69.
19. Navarro P, Silva S, Quijada S, Ramírez O, Rodríguez MI, Corraspe V, et al. Leishmaniasis tegumentaria americana: Actualización del antimonio de meglumina en series terapéuticas de 10 días. Rev Fac Med. 2008;31(2) en prensa.
20. Navarro P, Riera J, Carvajal, Silva S, Colmenares LA, Ríos H, et al. Leishmaniasis ¿Cuándo Hospitalizar? VII Congreso Venezolano de Infectología. Puerto Ordaz. Bol Venez Infectol. 2006;17:79.
21. Sierra Moreno GA, Gómez Paes M, Oliveira Macedo M. Comparision of Cutaneous leishmaniasis Due to *Leishmaniasis Viania Braziliensis* and *L (V) Guayanensis* in Brazil: Therapeutic Response to Meglumina Antimoniate. Am J Trop Med Hyg. 2001;65:456-465.
22. Olaizola C, Madera C, AbdulHadi S, Safar ML. Uso de dosis fija de antimonio de meglumina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea localizada: Evaluación de una serie de casos. Antibióticos e Infección. 2006;14:31-34.
23. Convit J, Rondón A, Castellanos PL, Castes M. Immunotherapy versus Chemotherapy in Localized Cutaneous Leishmaniasis. Lancet. 1987;i(8530:401-405).
24. Pujardin JC. Risk factors in the Spred of Leishmaniasis: Towards Integrated Monitoring Trends. Parasitology. 2006;22:4-6.
25. Shaw J. The Leishmaniasis-Survival and Expansion in a Changing World. A Mini. Review. Inst Med Trop Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2007;102:541-547.
26. Ashford RW. The Leishmaniasis as Emerging and Reemerging Zoonosis. Int J Parasitol. 2000;30:81269-1281.

Dirección: Cátedra de Medicina Tropical. Instituto de Medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela. Ciudad Universitaria. Los Chaguaramos. Caracas. Telf. (0212)6053636.