

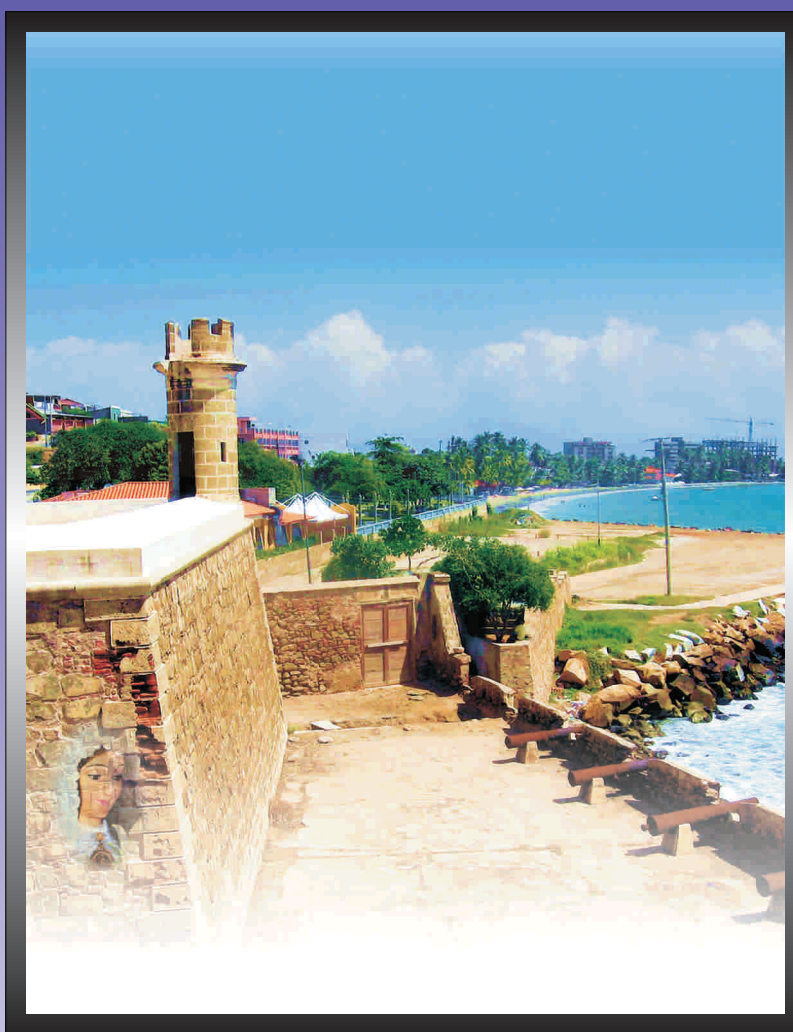


Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

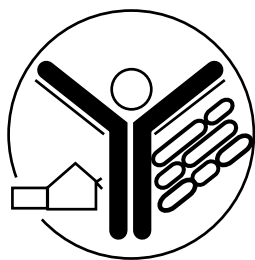
Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566



Bol Venez Infectol Vol. 22 - N° 1, enero-junio 2011



SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA
JUNTA DIRECTIVA 2010-2012

Presidente

DR. FRANCISCO VALERY

Vicepresidente

DR. NAPOLEÓN GUEVARA

Secretaría General

DRA. ELIA SÁNCHEZ

Secretaría de Actas

DRA. KRISSELL CONTRERAS

Tesorera

DRA. ROSA MARÍA KHALIL

Vocales

DRA. FÁTIMA DE ABREU

DRA. MARÍA GRACIELA LÓPEZ

DR. FÉLIX ARIAS

**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

COMISIÓN CIENTÍFICA

COORDINADORA DRA. ASTRID ORTIZ

DRA. CARMEN BLASCO

DR. MARTÍN CARBALLO

DRA. NORMA RUIZ

DR. ENRIQUE VINCENT

DR. MIGUEL MORALES

DRA. MARÍA EUGENIA LANDAETA

DRA. ARACELYS V. DE MAGDALENO

DRA. LUZABA NEWIHED

DR. RAFAEL NAVAS

Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566

Bol Venez Infectol Vol. 22 - Nº 1, enero-junio 2011

CONTENIDO

Editorial

Pedro Navarro 4

La clase magistral y su vigencia

Marisol Sandoval de Mora..... 5

Estudio de infecciones diseminadas por *Candida* en pacientes con neutropenia febril asociada a enfermedades hemato-oncológicas

Jesús Dawaher, María Calatroni, Jimena Gómez, Andreína Duarte, Sofía Mata, Arantza Roselló, María Colella, María Landaeta 10

Evolución de la infección por el VIH en adolescentes según la vía de transmisión

María Graciela López, Luigina Siciliano, Yanell García, María Santana, Amalia Hermoso, Juan Borboa, Linnet Valderrey, Gerardine García, María Viki Zabaleta, Hanny Sánchez, Miguel Nexans, Diana López, Lisbeth Aurenty, Juan García.. 17

Impacto de la pandemia de nueva influenza A H1N1 en personal de salud del Hospital de Niños "JM de Los Ríos". Caracas, 2009

Lisbeth Aurenty, Yanell García, Linnet Valderrey, María Santana, Gerardine García, Diana López, María G. López, Amalia Hermoso, Juan Borboa, Miguel Nexans, Hanny Sánchez, María Zabaleta, Luigina Siciliano, Juan F. García.. 23

Caracterización de la resistencia a aminoglicósidos mediada por enzimas modificadoras y metilasas del ARN16S en enterobacterias

María C Antúnez, Kely Blanco, Daniel Marcano, Luis Torres..28

El infectólogo y su labor en el hospital: 10 años de gestión, 2000-2009

Marisela Silva, Carla Telo, María J Núñez, Ana Carvajal, Adayza Figueredo, María C Redondo, Napoleón Guevara, Martín Carballo, María E Landaeta, Jorge Riera, Jocays Caldera..... 36

Enseñanza de la medicina tropical mediante la discusión de casos clínicos

Pedro Navarro, Luis A. Colmenares, Albany Sosa, María Soto, Nathalie Chacón, Isabel Trebesch, María A de la Parte, Amando Martín..... 42

Neurotransmisores en niños con meningitis bacteriana

Goyo Rivas José, Goyo María Vanessa, Angulo Francis, Ramos Yennis..... 48

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: svinfectologia09@gmail.com • www.svinfectologia.org

Edición: Editorial Ateproca. Teléfono: (212) 793.5103. Fax: (212) 781.1737. e-mail: ateproca@gmail.com • 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: svinfectologia09@gmail.com
 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 este 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

Solo 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>.

Editorial

Pedro Navarro*

Profesor Titular, Cátedra de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela

En este editorial se destaca la labor integral del médico especialista en enfermedades infecciosas. El infectólogo tiene su lugar más relevante en la atención de pacientes referidos por otros profesionales de la salud o que acuden con enfermedades producidas por microorganismos y en la atención de pacientes de los servicios de infectología. Participa en la docencia activa y pasiva en los centros asistenciales y en la formación universitaria de nuevos especialistas en los hospitales donde se cuenta con posgrados de infectología; también en las redes hospitalarias y ambulatorios, tanto públicos como privados de la extensa geografía nacional.

Es necesario recordar que muchos médicos no infectólogos atienden pacientes con enfermedades infecciosas; el infectólogo participa casi siempre en equipos de salud de atención médica y en la docencia de pre y posgrado, orientando la discusión y el tratamiento antimicrobiano entre otros aspectos. Su aporte es de gran importancia en la investigación, conocimiento y la actualización de la especialidad; participa en eventos científicos

nacionales e internacionales como parte activa de los mismos. Con estas actividades se le da cumplimiento a la Ley del Ejercicio de la Medicina Venezolana, una de las más avanzadas del mundo, al indicar que "...ejercer medicina en el país es atender la salud de los enfermos, efectuar docencia para formar nuevas generaciones de médicos y participar en investigación clínica para avanzar en el conocimiento médico".

Desde la fundación de la Sociedad Venezolana de Infectología en 1984, se ha tomado la encomiable tarea de promover y actualizar al infectólogo como líder de su comunidad. Dicha tarea ha sido consolidada por la existencia de los cursos de posgrado en infectología existentes en el país, de los cuales han egresado numerosos especialistas, quienes realizan su tarea en toda la geografía nacional y algunos fuera de nuestras fronteras. El infectólogo venezolano es ejemplo del perfil que la especialidad requiere, ha cumplido y seguirá cumpliendo con el papel que se les ha encomendado.

La clase magistral y su vigencia

Marisol Sandoval de Mora

Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini C". Universidad de Oriente. Núcleo de Bolívar. Ciudad Bolívar

RESUMEN

La clase teórica es uno de los métodos más usados por docentes para transmitir conceptos y ha sido y continúa siendo objeto de críticas. Se cree que la clase teórica tiene vigencia pero debe ser actualizada. Entre los diversos argumentos que usan los profesores en sus clases magistrales están los de autoridad y poder, en los que se destacan influencias dirigidas a la razón, la conducta y actuaciones de estudiantes. Este trabajo ofrece una revisión de la clase magistral, en la que los profesores a través de una compleja gama de mecanismos discursivos, presentan sus temas y tratan de convencer a la audiencia.

Palabras clave: clase teórica, clase magistral, discurso pedagógico, discurso académico.

SUMMARY

The theoretical class is one of the methods most used by teachers to deliver concepts. It has been and continues being criticized. Theoretical class has validity but it is necessary to update it. Professors use authority and power as an argument for his lectures; the most noticeable are the influence directed to the reason and the behavior of student. This work offers a panoramic view of the skillful class in which the professors through a complex range of discursive mechanisms, present their subjects and try to convince the audience.

Key words: class, lectures, pedagogic discourse, academic speech.

INTRODUCCIÓN

Pedagógicamente se han utilizado modalidades diversas para transmitir el conocimiento y para despertar en el estudiante el apetito de pensar o investigar, objetivos permanentes del proceso educativo (1). Entre ellos se pueden citar: la conferencia, el seminario, la conversación de consulta, las tutorías individuales y en grupos, el simposio, la clase magistral, audiovisuales comentados, comentarios de textos y observaciones

dirigidas. Entre todos, la clase magistral siempre ha sido, con seguridad, la forma expositiva que mayor vigencia ha tenido en la educación universitaria (1,2).

Desde el punto de vista histórico la clase teórica era necesaria, ya que no había acceso a los escritos y el profesor transmitía su ciencia en forma verbal y este sistema persistió hasta el siglo XV con la aparición de la imprenta. La enseñanza estaba centrada en el profesor y el aprendizaje buscaba memorizar el saber. Aparecen los libros de texto y se difunden y complementan las exposiciones del profesor. A principios del siglo XX se democratiza el saber y la enseñanza se centra en la actividad del alumno (3-5). En nuestro país, a nivel universitario, hay la tendencia actual en la medicina hacia una enseñanza más centrada en el estudiante, con énfasis en un aprendizaje más activo, en la adquisición de competencias más que en la habilidad del estudiante en retener o recordar hechos no relacionados en la adquisición de conocimientos y tradicionalmente, la práctica de enseñar y aprender con el paciente ha sido empleada en los estudios de medicina, en especial, en la cátedra de medicina tropical de la Universidad Central denominada interacción estudiante/paciente/profesor, ha sido evaluada y actualizada en varias oportunidades y tiene una preferencia estudiantil de 70 % (6).

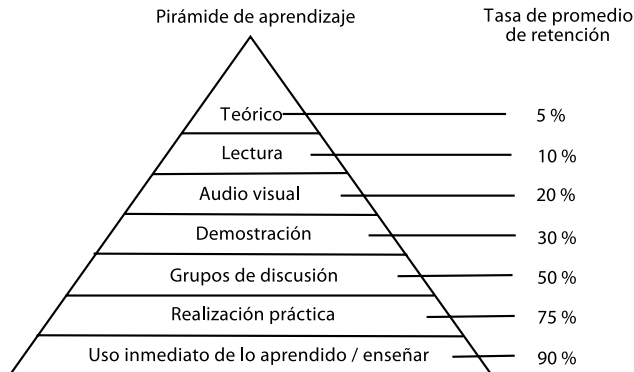
La inclusión de estudiantes en investigación clínica y docente para publicaciones bibliográficas, ha conducido al programa: la docencia en medicina tropical basada en publicaciones periódicas con estudiantes, actualmente en desarrollo en la cátedra, lo cual es motivo de entusiasmo e interés por alumnos y profesores (7). Este trabajo ofrece una revisión de la clase magistral, con sus ventajas y desventajas, en la que los profesores a través de una compleja gama de mecanismos discursivos, presentan sus temas y tratan de convencer a la audiencia.

Concepto

La clase magistral es una modalidad de transmisión de los conocimientos y se pueden analizar las estrategias argumentativas que los profesores universitarios usan en sus clases magistrales en sus diversos contextos: el contexto de la comunicación, el contexto institucional universitario y el contexto de la argumentación (1,2).

Otros autores consideran que la clase teórica consiste en la presentación de un tema, lógicamente estructurado, donde el recurso principal es el lenguaje oral. Es uno de los métodos más utilizados por los docentes para transmitir conceptos. Sin embargo, el postulado de que la enseñanza consiste en transmitir conocimientos, y el aprendizaje, en recibirlos, ha sido y continúa siendo objeto de críticas (3,4,8).

Un punto que se debe considerar cuando se dicta una clase teórica y que nunca tendríamos que pasar por alto es la tasa de retención, la tasa promedio de retención en una clase teórica va a ser del 5 %; pero si hacemos una práctica, la tasa se eleva al 75 % (9). Por ello se insiste tanto en que la clase tiene que ser interactiva, lo más práctica posible, con discusión e intercambio de opiniones.



Fuente: National Training laboratories, Bethel, Manie
<http://www.coe.uncc.edu/maps/ws2pp/sid004.htm>

Figura 1. Pirámide de aprendizaje.

Características de la clase teórica

Para permitir el máximo rendimiento en el aprendizaje de alumnos, la información debe tener las siguientes características:

1. Activar conocimientos previos.
2. Presentar los contenidos en forma activa.
3. Estructurar los contenidos.

Activar conocimientos previos

David Ausubel plantea que el aprendizaje del alumno depende de la "estructura cognitiva"

previa, que se relaciona con la nueva información. La estructura cognitiva es el conjunto de conceptos, ideas que un individuo posee en determinado campo del conocimiento, así como su organización. El factor más importante que influye en el aprendizaje es lo que el alumno ya sabe (3).

Clase interactiva

La principal forma de hacer una clase teórica activa, es a través de la pregunta. En la mayoría de los casos se deben hacer preguntas que puedan ser contestadas correctamente por los alumnos. Lo más importante es obtener una respuesta, ya sea correcta o errónea y deben ser de mediana o poca complejidad, deben ser claras, esperar siempre la respuesta y nunca el profesor plantear la pregunta y contestarla. Evitar que los alumnos se sientan avergonzados.

Recomendaciones para facilitar la participación de los alumnos:

- Avise unos minutos antes que va a plantear una pregunta.
- Elija preguntas con un grado intermedio de dificultad.
- Evite las preguntas que se responden con sí o no.
- Evite las preguntas que sean una definición.
- Escuche las respuestas con interés y respeto.
- Deje que los alumnos piensen.
- Sepa aceptar que el alumno diga "no lo sé".
- No desestime la respuesta incorrecta.
- Evite siempre provocar la hilaridad del resto de los compañeros ante la respuesta errónea.
- Puede plantear la actividad de responder como un trabajo de equipo. Por ejemplo: "¿a ver que les parece a los de la primera fila?"

Estructurar los contenidos

Para estructurar los contenidos debemos recordar que la exposición es más eficaz si está organizada jerárquicamente. Es importante que las ideas estén interconectadas entre sí siguiendo un hilo argumental. La exposición se entiende mejor si parte de ideas generales para ir a los detalles. Por lo tanto, se comienza con panoramas globales, se revisan los contenidos que se pretenden, se destacan las ideas principales, se hacen cierres parciales y se revisan al final las ideas básicas. Una buena manera de estructurar los contenidos es a través del mapa conceptual, que es una estrategia de enseñanza para que el alumno sepa lo que debe conocer.

Mapa conceptual

El mapa conceptual contiene tres elementos:

conceptos, palabras enlaces y proposiciones. Los conceptos están dispuestos por orden de importancia o de inclusividad. La presentación activa, la estructuración y la redundancia parecen ser los ejes claves para que el contenido presentado por los profesores pueda afectar positivamente el aprendizaje de los alumnos. La redundancia es muy importante, si desea que la audiencia recuerde los puntos centrales de su clase usted debe repetir esos puntos de tres a

seis veces.

El entusiasmo del profesor en la exposición esta íntimamente vinculado con el aprendizaje del alumno. El ritmo de la clase y el tiempo deben ser tenidos en cuenta, recordando que el tiempo normal de atención de una persona es aproximadamente de quince a veinte minutos, después del cual la mente tiende a distraerse involuntariamente. Es importante hacer una pausa.

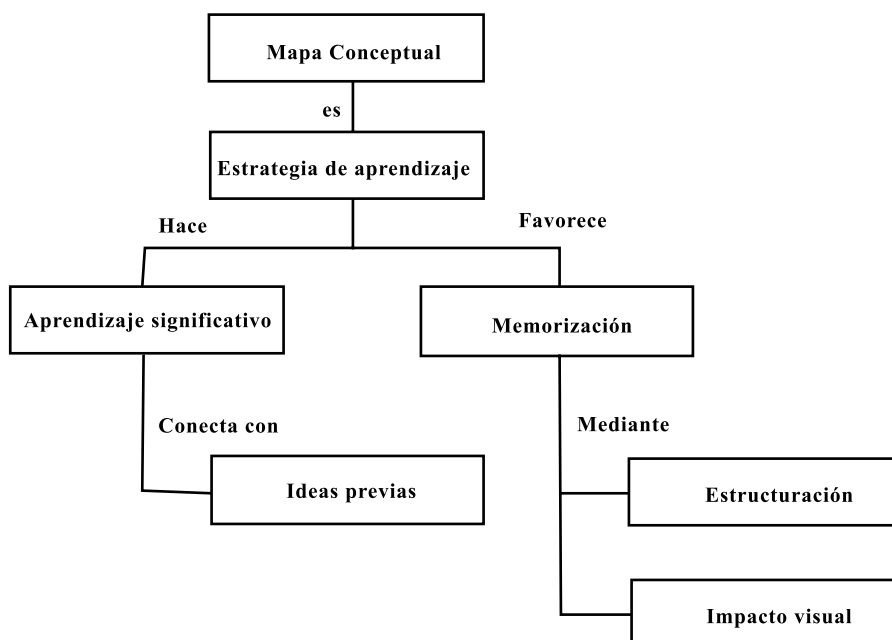


Figura 2. Mapa conceptual.

Responsabilidades docentes al preparar la clase teórica

El profesor que va a dictar una clase teórica debe plantearse siempre estas preguntas:

1. ¿A quién le voy a enseñar?
2. ¿Qué voy a enseñar?
3. ¿Por qué voy a enseñar esto?
4. ¿Cómo voy a preparar el material para enseñar?
5. ¿Cómo lo voy a enseñar?
6. ¿Cómo voy a evaluar?
7. ¿Cómo me voy a evaluar?

Componentes de la clase teórica.

Introducción, Desarrollo del tema y cierre.

Introducción

Es en esta parte donde debemos hacer que el alumno se interese por el tema. Para que se den las condiciones de aprendizaje, lo primero que

hay que lograr es motivar y ganar la atención de los alumnos (3,10). Debemos captar la atención y demostrar en forma enfática por qué el tema es importante. En esta fase debemos apoyarnos en los conocimientos previos. También en esta etapa debemos plantear en forma clara los objetivos, en una clase no plantear más de dos o tres objetivos.

Algunos tipos de introducción que plantean los profesionales del Instituto Tecnológico de Monterrey, México (8), son:

- Revisión de material pasado.
- Alusión a un asunto de actualidad.
- Anécdotas.
- Alusión a un evento histórico.
- Hecho humorístico.
- Preguntas.
- Dramatización.

Se recomienda que la introducción sea un 10 % de la clase. Una clase de cincuenta minutos,

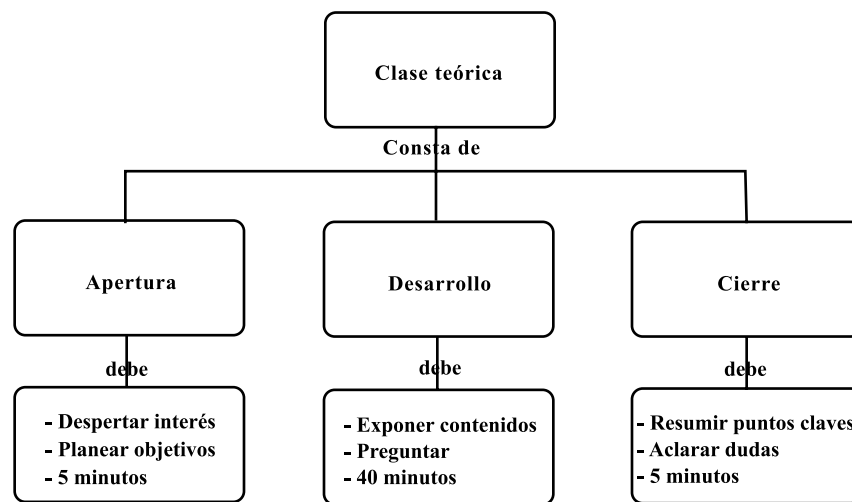


Figura 3. Componentes de la clase teórica.

tendría que dedicarle cinco minutos.

Desarrollo del tema

Acá se desarrolla el contenido, debe estar bien estructurado y siempre ir de conceptos generales para irnos adentrando a conceptos más detallados. El énfasis y la redundancia deben usarse. La técnica de la pregunta y la espera de la respuesta es una técnica activa, que involucra al alumno en su aprendizaje y que despierta a la audiencia. Se recomienda que el desarrollo sea el 70 % de la clase. En una clase de cincuenta minutos, el desarrollo debería realizarse en 35 minutos.

Cierre

El cierre es un resumen de las ideas principales tratadas en la clase. Es importante porque repasamos los puntos claves que queremos que el alumno retenga para que pueda realizar su síntesis. Si desea aprendizaje memorístico, resume los puntos clave. Si desea un pensamiento crítico, haga que los estudiantes resuman los puntos clave. Por ejemplo, que los escriban en un papel en forma individual o en grupo, en dos minutos. Es muy bueno realizar el cierre con un mapa conceptual.

En el cierre debemos asegurarnos que los objetivos de la clase se hayan cumplido. Los cinco minutos finales (10 %) son dedicados al cierre. Durante este plantee a los alumnos si quieren hacer preguntas, hacer aportes, despejar dudas (3).

Modelos patológicos de la docencia

Jesús A. Castellanos T., clasifica a los profesores en 4 categorías:

1. El profesor autoritario, que organiza la clase en función de su autoridad, con el único fin que no

haya desorden y no se pierda el tiempo. Es autosuficiente e inflexible. Está convencido de que los alumnos no estudian y piensa que son poco inteligentes e irrespetuosos.

2. El profesor paternalista busca la popularidad. Su meta es que los alumnos lo estimen, y no importa si para ello debe dejar de lado los objetivos. Quiere pasarla bien y no tener problemas. La estima a estos profesores es frágil y la eficacia de su labor es casi nula.
3. El profesor doctor es aquel tradicional, aplicado, instruido, responsable. Da clases ordenadas y llenas de contenidos. Su misión es "dictar clase", de la cual es el centro y único protagonista.
4. El profesor educador es exigente con los alumnos, pero muestra calidad humana y comprensión. No le teme al diálogo ni a la discusión, pero sus convicciones son firmes. No confunde autoridad con autoritarismo. No teme a reconocer sus limitaciones. Es cordial y respetuoso. Muestra buen humor. Dicta clases interactivas, participa de las inquietudes estudiantiles. Trata de aconsejar y orientar (4,11,12).

Ventajas de la clase teórica

Una de las grandes ventajas que tiene la clase teórica es la posibilidad de intercambiar opiniones, actualizar conceptos que difieren de la bibliografía, responder preguntas, aclarar temas confusos, despertar la polémica, establecer relaciones y sistematizar conceptos.

Es una forma barata de transmitir los conocimientos. Es flexible y permite el intercambio de opiniones. Es uno de los métodos que prefieren los alumnos. Creemos que la clase sobrevivirá, en

estos ricos tiempos de la tecnología, debido a que una clase efectiva entretiene a los alumnos y los motiva a aprender. Una de las partes esenciales de la clase teórica es lograr que el alumno se involucre en el tema. Deberíamos asegurarnos de que los temas se aprendan y que se aprendan razonadamente, porque de esta forma es más probable que permanezcan durante el ejercicio profesional. Esto no se logra solo con los procesos de evaluación y acreditación, como creen la mayoría de los docentes; debemos recordar en este punto que la calificación no está ligada ni a la acción educativa ni a la historia de la educación. El origen de la calificación es social y se debe a la necesidad del estado de certificar mediante un diploma los conocimientos adquiridos (13).

Desventajas de la clase teórica

En general, se le exige al profesor responsable de la clase que solamente sepa el tema, pues se supone que si alguien sabe el tema, lo sabe transmitir. Sobre esta premisa se refuerza la imagen del profesor autoritario, puntero en mano, dueño del conocimiento y de la verdad revelada. El saber pedagógico es desconocido o negado. La clase teórica se asocia con una excesiva presentación verbal donde el profesor habla, se luce, muestra dominio de los contenidos, repite lo que dicen los libros, sin tratar de hacer un trabajo interactivo y donde el centro de la clase es "él" y no los alumnos (4).

En coincidencia con Ibarra Serrano (2007), actualmente la práctica docente implementada es el denominado modelo tradicional de docencia y sus rasgos distintivos son:

- a) Verticalismo, producto de un modo particular de relacionarse jerárquicamente dentro del aula entre el superior (profesor) y sus subordinados (alumnos), en un clima de sometimiento.
 - b) Autoritarismo, puesto que solo uno de los actores tiene voz y mando, el profesor; él es quien unilateralmente impone las reglas de juego.
 - c) Verbalismo, dado que la clase se desarrolla preferentemente a través de exposiciones verbales, narraciones, que casi siempre sustituyen la riqueza de la realidad y refieren a ella como algo detenido, estático que puede ser explicado por un cuerpo acabado de conocimientos teóricos.
 - d) Intelectualismo, pues se privilegia en los alumnos la acumulación de información y contenidos, separando, la vivencia del aula de toda relación con la realidad social circundante (14).
- La clase teórica a pesar de ser un método

docente antiguo tiene plena vigencia y su efectividad depende de la habilidad del docente para comunicarse con los alumnos. Hoy día su uso es necesario, tiene ventajas y desventajas y debemos mantener la expectativa por nuevos métodos docentes que puedan reemplazarla.

CORRESPONDENCIA:

Marisol Sandoval de Mora. Departamento de Medicina. Piso 1. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez". Avenida Germania. Ciudad Bolívar. Venezuela. Teléfono: 0285-6543640. 04148531159. Fax: 0285-6327865. Correo electrónico: sandomarisol@gmail.com

REFERENCIAS

1. Tarabay F, Salazar A L. La argumentación en la clase magistral. *Revista de Teoría y Didáctica de las Ciencias sociales*. Mérida. Venezuela. Enero-Diciembre. 2004;9:35-47.
2. Tarabay F. Estrategias argumentativas en el Discurso Docente y de la Clase Magistral Universitaria. *Gestión y Gerencia*. 2008;1(1):27-35.
3. Videla RL. Vigencia y Decadencia de la Clase Teórica. (Parte I). *Rev Colomb Radiol*. 2006;17(1):1899-1905.
4. Videla R L. Vigencia y decadencia de la clase teórica (Parte II) *Rev Colomb Radiol*. 2006;17(3):2006-2009.
5. Pere Marqués G. Didáctica de los procesos de enseñanza y aprendizaje. [artículo en internet] [consultado 2010 septiembre 4]. Disponible en <http://dewey.uab.es/pmarques/actodid.htm>.
6. Navarro P, Pacheco R E, Abaul Hadi S, Navarro Ortiz P, Saturno B, Sanabria E, et al. La Docencia en Medicina, Foro por los ochenta años de la Cátedra de Medicina y Tropical. *Rev Fac Med*. 2008;31(1):52-56.
7. Navarro P, Safar ML, Reyes H, Jacowled. Las enfermedades infecciosas bacterianas en la enseñanza de la Medicina Tropical. *Antibióticos e Infección*. 2002;16:69-73.
8. Instituto Tecnológico de Monterrey, México. La exposición como técnica Didáctica [artículo en Internet]. [consultado 2010 septiembre 3]. Disponible en <http://www.sistema.itesm.mx/va/dide/inf-doc/estrategias/exposicion.html>.
9. Learning Pyramid [consultado 2010 septiembre 5]. Disponible en <http://www.coe.uncc.edu/maps/wspowerpoint/w2pp/sld004.htm>.
10. Gigliotti E. Let me entertain ...er...teach you. *J Contin Educ Nurs*. 1995;26:31-34.
11. Castellanos T JA. Los de profesores. [Artículo en internet] [consultado 2010 septiembre 6]. Disponible en http://www.itlp.edu.mex/publica/boletinesanteriores/b234_pcuatro.htm.
12. Cross. Convencer en clase. *Argumentación y Discurso Docente*. Barcelona. Ariel. Lingüística. 2003.
13. GSU Master Teacher Program. The Lecture [artículo en internet] [consultado 2010 septiembre 4] Disponible en: <http://www.nc.gsu.edu>.
14. Marchisone, MA. Propuestas para la buena enseñanza del Derecho. I Congreso Argentino y Latinoamericano de Posgrados en Educación Superior "En el bicentenario de la Nación Argentina". Mayo 2010. [artículo en internet]

Estudio de infecciones diseminadas por *Candida* en pacientes con neutropenia febril asociada a enfermedades hemato-oncológicas

Jesús Dawaher¹, María Calatroni², Jimena Gómez³, Andreína Duarte⁴, Sofía Mata⁴, Arantza Roselló⁴, María Colella⁴, María Landaeta¹

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas; ²Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica B, Facultad de Medicina; ³Servicio de Neumonología, Hospital Universitario de Caracas. ⁴ Sección de Micología Médica "Dr. Dante Borelli", Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela.

Trabajo ganador del premio Behrens. Congreso Venezolano de Infectología "Dr. Pedro Navarro". Caracas, octubre 2010

RESUMEN

Introducción: Mundialmente, en las últimas dos décadas se ha observado un incremento en la frecuencia de las infecciones micóticas diseminadas, con alta morbi-mortalidad, particularmente importante en las infecciones por *Candida*. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de candidiasis diseminada, en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas o aplasia medular y neutropenia febril. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y analítico. Se incluyeron pacientes con enfermedades hemato-oncológicas o aplasia medular que ingresaron en los servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, con fiebre y neutropenia, entre enero y septiembre de 2010, realizándose evaluación exhaustiva y tomándose muestras de sangre, además de otras muestras en caso de presencia de lesiones, para el diagnóstico micológico. **Resultados:** Se evaluaron 48 pacientes en el período del estudio, diagnosticándose 21 casos (43,75 %) de micosis diseminadas, catalogadas como infecciones probadas en 13 y probables en 8 casos. De las infecciones probadas, 8 (38 %) correspondieron a infecciones por *Candida*: en uno se aisló *Candida albicans* y en 7, *Candida no albicans*: 2 pacientes con *Candida tropicalis*, 2 con *Candida glabrata* y uno con *Candida guilliermondii*. Dos cepas fueron informadas como *Candida* spp, y 5 por otros hongos. **Conclusiones:** Las infecciones micóticas diseminadas contribuyen sustancialmente a la morbimortalidad de los pacientes con neutropenia, por lo tanto es fundamental la sospecha y diagnóstico temprano de estas entidades en los pacientes con cáncer de origen hematológico y aplasia medular.

Palabras clave: candidiasis, enfermedades hemato-oncológicas, *Candida albicans*, infecciones diseminadas por *Candida*

SUMMARY

Introduction: Worldwide, there has been an increase in the incidence of disseminated fungal diseases during the last two decades, with high morbidity and mortality, particularly important in *Candida* infections. **Objective:** To determine the frequency of disseminated candidiasis, in patients with hemato-oncological diseases or bone marrow aplasia and febrile neutropenia. **Methods:** A descriptive, prospective and analytical study was conducted. Patients with hemato-oncological diseases or bone marrow aplasia who were hospitalized at the Internal Medicine Service of the Hospital Universitario de Caracas, with fever and neutropenia, between January and September, 2010 were included, making thorough assessment and taking blood samples as well as other clinical specimens when other lesions were present, for mycological diagnosis. **Results:** During the study period, 48 patients were evaluated. Twenty one cases were diagnosed (43.75 %) as disseminated fungal disease. They were classified as proven in 13 cases and probable in 8. From the proven diseases, 8 (38 %) corresponded to *Candida* infections: in one, *Candida albicans* was isolated and in 7, *Candida non-albicans*: 2 patients with *Candida tropicalis* were found, 2 with *Candida glabrata* and one with *Candida guilliermondii*. Two were reported as *Candida* spp. In 5 patients other fungi were found. **Conclusions:** Disseminated fungal infections substantially contribute to morbidity and mortality in neutropenic patients. For this reason, awareness and early diagnosis of this disease are crucial in patients with hematological cancer and bone marrow aplasia.

Key words: candidiasis, hemato-oncological disease, *Candida albicans*

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, en las últimas dos décadas se ha observado un incremento en la frecuencia de las infecciones micóticas diseminadas, las cuales ocasionan una alta morbi-mortalidad (1,2). Esto es particularmente relevante en pacientes inmunosuprimidos con enfermedades hemato-oncológicas (linfomas, leucemias y mieloma múltiple), debido por una parte a los defectos en el número y función de las células fagocíticas y linfocíticas propios de estas enfermedades; y por la otra, a que los tratamientos para las mismas son cada vez más agresivos, lo cual ocasiona una alteración en los mecanismos de defensa del huésped (3,4).

En Venezuela se conoce poco acerca de la frecuencia de las micosis en estos pacientes, y menos aún de las especies de *Candida spp*, siendo la candidiasis la micosis más frecuente (3-7). Por este motivo, el objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de micosis diseminadas causadas por especies de *Candida*, en pacientes neutropénicos febriles con enfermedades hemato-oncológicas o aplasia medular, ingresados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas de enero a septiembre de 2010

MÉTODOS

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- Criterios de inclusión: pacientes mayores de 12 años, con enfermedades hemato-oncológicas ingresados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas de enero a septiembre de 2010, con fiebre (temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en una medición o 38°C por más de una hora) y neutropenia ($\leq 1\,000$ neutrófilos/ mm^3), según criterios de la IDSA.
- Criterios de exclusión: neutropenia por otras causas no asociadas a enfermedades hematológicas y pacientes con enfermedades hemato-oncológicas sin fiebre.

Las enfermedades hemato-oncológicas y la aplasia medular se clasificaron según las distintas actualizaciones disponibles para cada tipo de enfermedad (7-9).

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Los datos obtenidos de la historia clínica se registraron en un formato predeterminado. Se realizó un examen físico minucioso, además de estudios de laboratorio: hematología

completa, velocidad de sedimentación (VSG), urea, creatinina, aminotransferasas, lactato deshidrogenasa (LDH), radiografía de tórax, exámenes de heces y orina. También se efectuaron hemocultivos para la investigación de infecciones bacterianas. En algunos casos se realizaron estudios adicionales, si así lo ameritaron en función de las características clínicas que presentaba el paciente, como tomografía de tórax, punción lumbar, entre otros.

Las muestras clínicas se procesaron según el origen infeccioso. Los hemocultivos se tomaron en frascos de 30 mL de medio de cultivo con 5 mL de sangre en una proporción (1:5) (10). En cada paciente se tomaron dos muestras de diferentes accesos vasculares. En los pacientes que tenían catéter de vía central al momento de la fiebre, se tomó además cultivo de sangre transcatéter. De haberse retirado el catéter de vía central la punta fue enviada para cultivo. Se tomaron otras muestras, en caso de presencia de lesiones en los pacientes.

Examen micológico

- Examen directo: se realizó a las muestras distintas a la sangre, mediante el uso de hidróxido de potasio (KOH) al 10 % más tinta Parker y coloración de Giemsa para el diagnóstico de micosis profundas endémicas, tales como histoplasmosis y paracoccidioidomicosis (11,12).
- Cultivo: las muestras de sangre fueron sembradas en frascos de hemocultivo (medio de Kelley Modificado o Caldo Thiol). Para los repiques, se utilizaron los medios de Sabouraud, Sablac y Mycosel.

Las muestras provenientes de lesiones (piel, lavado bronquial, líquido cefalorraquídeo y esputo), fueron sembradas en estos mismos medios (13,14).

La identificación por especie se realizó con CHROMagar® *Candida*, Staib Agar y por el método automatizado de MicroScan® (15).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo y analítico. Se utilizó el programa SPSS 10.0 de Windows en español y Epi Info 6, versión 6.04 del 2001.

Se efectuó el análisis de las características poblacionales, clínicas, paraclínicas y de sobrevida de los pacientes con micosis diseminadas, las cuales se compararon con las variables del resto de los pacientes evaluados que no presentaron dicha micosis.

Se establecieron categorías en función del Consenso Internacional para definir infecciones fúngicas oportunistas en pacientes inmunosuprimidos con cáncer y trasplantes de médula ósea publicado en el año 2008 (16). Esta clasificación se basa en el nivel de certeza de la infección micótica: "probada", "probable", o "posible".

A las variables nominales se les determinaron las frecuencias y los porcentajes y se realizaron tablas de contingencia 2x2. Con las variables cuantitativas se trabajó con medidas de tendencia central (media).

Para la comparación y el análisis de las variables, se utilizaron medidas de tendencia central (media), prueba de Fisher (dos colas), Chi-cuadrado, el test de Student (*t*) y la determinación de la razón.

Las diferencias fueron consideradas significativas con una *P*: < 0,01.

RESULTADOS

Se estudiaron 48 pacientes con enfermedades hemato-oncológicas y aplasia medular, ingresados en los servicios de Medicina Interna del HUC entre enero y septiembre de 2010, que presentaron neutropenia febril.

Se diagnosticaron 21 casos (43,75 %) de micosis profundas, de los cuales 13 fueron infecciones probadas (63 % de los casos diagnosticados) y 8 (38 %) infecciones probables (12). (Ver Tabla 1).

Se precisó que 8 casos (38 %) correspondieron a infecciones por *Candida* tipificadas como sigue: en un caso (4,76 % de los casos de micosis profundas y 12,5 % de los casos de *Candida* aislados) se aisló *Candida albicans*. En el resto de los casos, 7, (33,3 % de los casos de micosis profundas y 87,5 % de los casos de *Candida*) se tipificó *Candida* no *albicans*: 2 casos de *Candida tropicalis* (28,6 %), 2 de *Candida glabrata* (28,6 %)

y un caso de *Candida guilliermondii* (14,3 %). 2 casos (28,6 %) se reportaron como *Candida* spp, en vista que no hubo crecimiento en el medio de bilis agar, por lo que se plantearon como *Candida* no *albicans*, sin precisarse la especie.

Otros hongos aislados en estos pacientes fueron: 3 casos que correspondieron a *Histoplasma capsulatum* (14,28 %), 2 en muestras de piel y 1 en sangre, 2 (9,5). En un caso se aisló *Paracoccidioides brasiliensis* en lavado broncoalveolar y en otro *Fusarium* spp, en una muestra tomada de un nódulo abscedado.

En los 8 pacientes restantes (38 %), considerados como casos probables (12) no se llegó a ningún diagnóstico microbiológico, evidenciándose en los exámenes directos levaduras, hifas o blastoconidias, casi siempre escasas, que luego no fueron aisladas en los cultivos respectivos. En todos estos casos, hubo mejoría clínica luego de recibir tratamiento antifúngico o posterior al ascenso del conteaje blanco, resolviéndose la neutropenia.

Características poblacionales

La media de edad entre los pacientes con infecciones fúngicas fue 37,86 s= 19,9; siendo menor que la media de los que no presentaron infecciones fúngicas (45,3 años s=18,35) pero sin significancia estadística.

Con respecto al género, 13 pacientes (61,9 %) de los casos reportados por infecciones micóticas, eran del sexo masculino y 8 pacientes (38,1 %) fueron del sexo femenino, sin diferencias significativas con respecto a la distribución por género en el otro grupo: 18 (66,6 %) masculino y 8 (33,3 %) femenino.

Enfermedad de base

Referente a la enfermedad de base, en el grupo que presentó infecciones fúngicas 10 pacientes (47,6 %) cursaban con leucemia mieloblástica aguda (LMA), 6 casos (28,6 %)

Tabla 1. Hongos aislados en los pacientes del estudio

Hongo	Número	Porcentaje
<i>Candida</i> spp	8	38,0 %
<i>C. albicans</i>	1	4,76 %
<i>C. No albicans</i>	7	33,35 %
<i>C. glabrata</i>	2	28,6 %
<i>C. tropicalis</i>	2	28,6 %
<i>C. guilliermondii</i>	1	14,3 %
<i>Candida</i> spp	2	28,6 %
<i>Histoplasma capsulatum</i>	3	14,28 %
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	1	4,76 %
<i>Fusarium</i> spp	1	4,76 %
Casos probables (sin aislamiento)	8	38 %

Tabla 2. Características poblacionales de la muestra

Variables		Con micosis diseminada (n =21)	Sin micosis diseminada (n =27)	Total
Media edad (rango)		37,86 S= 19,9	42,45 S= 18,35	P: 0,2247
Sexo	M	13	18	31
	F	8	9	17

leucemia linfoblástica aguda (LLA), 4 (19 %) linfomas no Hodgkin (LNH), además de un caso (4,76 %) de leucemia linfocítica crónica (LLC). En cambio, 18 casos (66,6 %) de los que no presentaron infecciones fúngicas presentaba leucemia mieloblástica aguda, 6 (22,2 %) leucemia linfoblástica aguda y 4 (14,8 %) linfoma no Hodgkin.

Del grupo que presentó micosis profundas, a 15 pacientes (71,4 %) se les hizo el diagnóstico menos de un año previo al estudio; 6 (28,6 %) tenían más de un año del diagnóstico al momento del estudio. Del grupo de neutropénicos febriles de

etiología no micótica, 22 pacientes (81,5 %) fueron de reciente diagnóstico, 5 (18,5 %) tenían más de un año con el diagnóstico. No existe diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Características clínicas y de laboratorio

Se registró el probable sitio de origen de la neutropenia febril, de acuerdo a la evaluación clínica y estudios complementarios por parte del médico tratante, asentado en la historia clínica. En los pacientes con infecciones micóticas, en 8 (42,9 %) de los casos no se logró precisar el origen, 5 (23,8 %) se evidenciaron lesiones en piel, 3 (14,3 %) origen respiratorio y el mismo número de casos con infección urinaria y apenas un caso (4,8 %) presentó origen gastrointestinal. Del grupo de neutropenia febril no fúngica, a un porcentaje similar (11 casos 40,7 %) no se le precisó foco infeccioso, 6 pacientes (27,3 %) presentaron infección respiratoria, 5 (18,3 %) origen gastrointestinal, 3 (11,1 %) genitourinario, 1 (3,7 %) foco piel, 1 (3,7 %) en la esfera otorrinolaringológica.

Tabla 3. Distribución según la enfermedad linfoproliferativa y la presencia de micosis profunda

Enfermedad de base	Con micosis diseminada		Sin micosis diseminada		Total
	n	%	n	%	
Leucemia mieloide aguda	10	47,6	18	66,6	28
Leucemia linfocítica aguda	6	28,6	6	22,2	12
Linfoma no Hodgkin	4	19	4	14,8	8
Leucemia linfocítica crónica	1	4,76	0	0	0
Linfoma Hodgkin	0	0	0	0	0
Leucemia mieloide crónica	0	0	0	0	0
Aplasia medular	0	0	0	0	0
Mieloma múltiple	0	0	0	0	0
Total	21		27		48

Tabla 4. Distribución según la evolución de la enfermedad y micosis profunda

Remisión	Con micosis diseminada		Sin micosis diseminada		Total	P
	n	%	n	%		
Si	1	4,8	3	11,1	4	0,2275
No	20	95,2	24	88,9	44	
Total	25	100,0	27	100,0	48	

Tiempo con neoplasia	Con micosis diseminada		Sin micosis diseminada		Total	P
	n	%	n	%		
Reciente (< 1 año)	15	71,4	22	81,5	37	0,1939
≥ 1 año	6	28,6	5	18,5	11	
Total	21	100,0	27	100,0	48	

Tabla 5. Distribución según los probables focos infecciosos y presencia de micosis profundas

Características clínicas	Con micosis diseminada		Sin micosis diseminada	
	n	%	n	%
Piel	5	23,8	1	3,7
Respiratorio	3	14,3	6	27,3
Tracto gastrointestinal	1	4,8	5	18,5
Genitourinario	3	14,3	3	11,1
ORL	0	0	1	3,7
Sin foco aparente	9	42,9	11	40,7
Total	21	100,0	27	100,0

De los pacientes estudiados 6 (12,5 %) eran portadores de acceso venoso central, de los cuales en tres casos, se precisó la presencia de infecciones fúngicas (todos casos probables ya que no se logró tipificar la especie) y en tres casos no se encontró evidencia de estas infecciones.

En relación al conteaje absoluto de neutrófilos (CAN), 38 % de los pacientes reportaban un CAN inferior a 100 cel/cm³ y un porcentaje igual un CAN entre 500 y 1 000, el 23 % presentó un conteaje entre 100 y 500. En los pacientes con neutropenia febril no fúngica se reportaron 81,5 %, 11,1 % y 11,1 % respectivamente.

Tabla 6. Distribución según CAN y micosis diseminada

Contaje absoluto de neutrófilos (cel/cm ³)	Con micosis diseminada		Sin micosis diseminada	
	n	%	n	%
≥ 100	8	38	22	81,5
101 - 500	5	23	3	11,1
> 500	8	38	3	11,1
Total	21	100,0	27	100,0

Bacteremia

De los pacientes estudiados, en 9 casos (18,75 %) se reportaron hemocultivos positivos para bacterias. A 3 pacientes con infecciones micóticas, también se les encontró bacteremia (14,28 %), en comparación con 22,22 % de hemocultivos positivos para bacterias en los pacientes sin procesos micóticos. Las bacterias aisladas fueron *Serratia* spp, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*.

Tratamiento antifúngico y evolución

La casi totalidad de los pacientes, 18 (85,7 %) con infecciones fúngicas recibieron tratamiento antifúngico, siendo este Anfotericina B. En la

mitad de los casos (9 pacientes) hubo respuesta terapéutica, el resto (9 pacientes) persistieron febriles. De este grupo, la casi totalidad 9 pacientes (88,9 %) fallecieron, de causa no necesariamente atribuible al proceso infeccioso.

DISCUSIÓN

En este estudio, de 48 pacientes con enfermedades hemato-oncológicas y neutropenia febril, se diagnosticaron 21 casos (43,75 %) de micosis diseminadas, de los cuales 13 fueron infecciones probadas (63 % de los casos diagnosticados) y 8 (38 %) infecciones posibles, de infecciones fúngicas oportunistas en pacientes inmunosuprimidos con cáncer y trasplantes de médula ósea (16). Esto representa un alto porcentaje, mayor al obtenido en otros estudios de este tipo a nivel internacional (17-19) y nacional (20). Esto podría explicarse en vista del creciente ascenso de infecciones fúngicas, dado por esquemas quimioterápicos más agresivos y el uso extendido de antibióticos en estos pacientes, aunado a las particularidades de nuestro medio, con centros asistenciales sin las medidas de aislamiento adecuadas, así como carencia de óptimas condiciones higiénicas y una población con limitaciones socioeconómicas que influyen en el cuidado familiar de estos pacientes.

Los agentes fúngicos más frecuentemente aislados fueron los del género *Candida* (38 %) de los cuales en un caso (4,76 %) se aisló *Candida albicans*. En el resto de los casos (33,3 %) se tipificó *Candida no albicans*: *Candida tropicalis* (25 %), *Candida glabrata* (25 %) *Candida guilliermondii* (12,5 %). En dos casos (25 %) en vista de que no hubo crecimiento en el medio de bilis agar, se reportaron como *Candida* spp. Se evidenció que las infecciones por *Candida no albicans* fueron las más frecuentes. Esto se corresponde con lo reportado en la literatura universal, en donde se señala que las *candidas no albicans* se encuentran en constante ascenso como causantes de enfermedad diseminada, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, siendo las especies más comunes *C. tropicalis* y *C. glabrata* (4,21).

En cuanto a la enfermedad de base se evidenció que más del 70 % de los casos se presentaron con leucemia aguda (42,9 % cursaban con leucemia mieloblástica aguda, 28,6 % leucemia linfoblástica aguda). Datos que concuerdan a los obtenidos en la literatura revisada, en la cual las infecciones fúngicas en pacientes con enfermedades malignas, son más frecuentes en las leucemias agudas, debido a que deben recibir regímenes de quimioterapia más agresivos,

lo que los expone a tener un mayor riesgo de complicaciones infecciosas (4).

De la muestra estudiada, en 18,75 % los hemocultivos fueron positivos para bacterias. Se encontraron 3 pacientes con infecciones micóticas, a la vez con bacteremia (14,28 %), en comparación con el 22,22 % de hemocultivos positivos para bacterias en los pacientes sin procesos micóticos. En general los pacientes hemato-oncológicos y con aplasia medular presentan infecciones polimicrobianas, siendo las más frecuentes las producidas por *Staphylococcus*, *E. coli* y *Candida spp.* (22-24).

En relación al tratamiento antifúngico empírico en pacientes neutropénicos febriles, se justifica debido a las altas tasas de morbi-mortalidad asociada a las infecciones micóticas, a la dificultad para diagnosticar estas enfermedades de manera temprana y a la poca eficacia del tratamiento antifúngico cuando este se inicia tardíamente (25,26).

Candida glabrata y *Candida tropicalis*, fueron las especies de *Candida no albicans* aisladas con mayor frecuencia en nuestro trabajo. En este sentido, se ha reportado en diversos estudios que estas especies causan entre 25 % y 30 % de todas las candidiasis en los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas (21). El aumento en la incidencia de estas especies se atribuye a diversos factores tales como: el tipo de población afectada (pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, sobre todo los que padecen de leucemia aguda) y aquellos pacientes que reciben profilaxis con fluconazol (27). Esto es de particular importancia en *Candida glabrata*, ya que esta levadura es intrínsecamente resistente a fluconazol, droga que se usa habitualmente en nuestro centro como tratamiento antifúngico empírico de primera línea.

Por lo tanto, las micosis diseminadas producidas por los hongos del género *Candida spp.*, siguen siendo las más frecuentes en los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas y aplasia medular.

Esto es consecuencia, por una parte del origen fundamentalmente endógeno, procedente de la colonización intestinal, del daño mucoso producido por la quimioterapia antineoplásica y de una respuesta inmune deficiente por la neutropenia o déficit de la inmunidad celular (25,27); y por otra parte, concomitantemente puede existir una situación de ventaja ecológica por sobre-crecimiento local de estos hongos, como resultado del uso de antibacterianos o antivirales. No obstante, *Candida* también coloniza la piel y los fómites, por lo cual las infecciones de origen exógeno también juegan un papel importante.

Estas infecciones casi siempre son nosocomiales, procedentes de la manipulación de catéteres, dispositivos intravasculares y alimentación parenteral.

Las infecciones micóticas profundas contribuyen sustancialmente a enfermedades y muerte en pacientes con neutropenias prolongadas y profundas, producto de la quimioterapia intensiva que reciben los pacientes con cáncer de origen hematológico y aplasia medular.

El diagnóstico temprano es la clave para poder instaurar un tratamiento efectivo en este tipo de pacientes en los cuales los síntomas y signos de infección están ausentes. Desafortunadamente, sigue siendo un desafío debido a la baja sensibilidad del examen directo de las muestras, a lo lento del crecimiento del agente en el cultivo y a la baja sensibilidad de las pruebas serológicas disponibles (27).

CORRESPONDENCIA

Jesus Dawaher, email: jdawaher@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Pfaller MA, Pappas P, Wingard J. Invasive fungal pathogens : Current epidemiological trends. Clin Infect Dis. 2006;43(Suppl 1):3-14.
2. Chu J, Feudtner C, Heydon K, Walsh T, Zaoutis T. Hospitalizations for endemic mycoses: A population-based national study. Clin Infect Dis. 2006;42:822-825.
3. Torres HA, Rivero GA, Kontoyiannis DP. Endemic mycoses in a cancer hospital. Medicine (Baltimore). 2002;81:201-212.
4. Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in non-transplant patients with hematologic malignancies. Infect Dis Clin North Am. 2002;16:935-964.
5. Cermeño J, Hernández I, Cabello I, Caraballo A, Godoy G. Mycoses at Hospital Universitario "Ruiz y Páez", Ciudad Bolívar, Venezuela, 2002. Invest Clin. 2004;46:37-42.
6. Mata-Essayag S, Calatroni MI, Hartung C, Pérez C, Colella MT, Roselló A, et al. Micosis profundas en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas: reportes de 12 casos clínicos. Arch Venez Med Trop. 2006.
7. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002;100:2292-2302.
8. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998;16:2780-2795.
9. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-757.
10. Tenney J, Reller B, Mirrett S, Wang W, Weinstein. Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia. J Clin Microbiol. 1982;15:558-561.

11. McGinnis M. Chapter 3: Clinical Specimens. Part 3. En: Laboratory Handbook of Medical Microbiology. Academic Press New York; 1980.p.100-101.
12. Merz WG, Roberts GD. Algorithms for detection and identification of fungi. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC, editores. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: American Society of Microbiology; 2003.p.1668-1685.
13. Borelli D. Medios caseros para micología. Arch Venez Med Trop Parasitol Méd. 1962;4:2.
14. Roselló A, Calatroni MI, Mata-Essayag S, Pérez C, Colella MT, Hartung C. Utilización de diferentes medios de cultivo para la investigación de fungemias en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas. Bol Venez Infectol. 2006;17:126.
15. Colella MT, Rosello A, Hartung C, Pérez C, Magaldi S, Mata-Essayag S. Uso del CHROMagar para la identificación de levaduras del género *Candida*. Ant e Inf. 2005;13(3-4):91-95.
16. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. Clin Infect Dis. 2002;34:7-14.
17. Bodey GP, Buehlmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992;11:99-109.
18. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Olyaei A, Fishman J, Pfaller M, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: Analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. CID 2009;48:265-273.
19. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute myelogenous leukemia. En: Lee RG, Foerster J, editores. Wintrobe's clinical hematology. 10ª edición. Baltimore: Maryland; 1998.p.2272-2304.
20. Moreno C, Cartaza L, Cáceres A. Evaluación de levaduras y hongos filamentosos en el Instituto Médico La Floresta durante 3 años. Bol Venez Infectol. 2008;19:97.
21. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis. 1999;28:1071-1079.
22. Klatersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18:3038-3051.
23. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C, for the International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer—International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis. 2005;40:239-245.
24. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. Eur J Microbiol Infect Dis. 1996;15:291-296.
25. Segal E. *Candida*, still number one- What do we know and where are we going from there? Mycoses. 2005;48(Suppl 1):3-11.
26. Wingard J, Merz W, Rinaldi M, Johnson T, Karp J, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N Engl J Med. 1991;325:1274-1277.
27. Musial CE, Cockerill FR, Roberts GD. Fungal infections of the immunocompromised host: Clinical and laboratory aspects. Clin Microbiol Rev. 1988;1:349-364.

Agradecimiento: el presente estudio fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela, Proyecto N°: PG-09-7411-2008/1

Evolución de la infección por el VIH en adolescentes según la vía de transmisión

María Graciela López, Luigina Siciliano, Yanell García, María Santana, Amalia Hermoso, Juan Borboa, Linnet Valderrey, Gerardine García, María Viki Zabaleta, Hanny Sánchez, Miguel Nexans, Diana López, Lisbeth Aurenty, Juan García

Unidad de VIH Pediátrico del Servicio de Infectología. Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". Caracas - Venezuela

Trabajo ganador del premio Daniela Chappard en el Congreso Venezolano de Infectología "Dr. Pedro Navarro". Caracas, octubre 2010

RESUMEN

Introducción: Los adolescentes se encuentran en una etapa vulnerable de la vida y quienes viven con VIH existe el agravante de la presencia de enfermedad crónica cuyo control podría ser influenciado por el momento de la adquisición del virus. **Objetivo:** Evaluar la evolución inmuno-virológica de adolescentes con infección VIH según forma de transmisión. **Método:** Estudio transversal y comparativo, en pacientes viviendo con VIH, ya adolescentes y activos para finales de 2009. Se registró la forma de transmisión, dividiéndose en grupo vertical y horizontal; tratamiento antirretroviral, carga viral (CV), condición inmune y adherencia. Se consideró CV elevada >100 000 copias/mL e indetectable <50 copias/mL, ausencia de inmunosupresión >500 linfocitos TCD4+/mL y adherencia adecuada el cumplimiento de 90 %-95 % de dosis. El análisis estadístico incluyó Chi². **Resultados:** Se incluyeron 109 adolescentes. El 78,89 % fue por transmisión vertical y 21,10 % horizontal. Al inicio del tratamiento antirretroviral 38,37 % del grupo vertical y 43,47 % del horizontal tenían CV elevada. El tiempo en tratamiento fue 9,3±3,4 años (grupo vertical) y 8,2±3,2 años (horizontal). El 52,32 % del grupo vertical y 21,73 % del horizontal se encontraba indetectable (P=0,0089). No había inmunosupresión en 81,39 % del grupo vertical y 60 % del horizontal (P>0,05). La adherencia al tratamiento fue 80,24 % (grupo vertical) y 65,21 % (horizontal). **Conclusiones:** Los adolescentes representaron 55,89 % de los pacientes, ocurriendo la transmisión vertical en 78,89 %. Después de aproximadamente 9 años de tratamiento, el grupo vertical mostró menor inmunosupresión, mayor indetectabilidad y adherencia, en comparación con el horizontal.

Palabras clave: infección VIH, adolescencia, tratamiento antirretroviral, adherencia

SUMMARY

Introduction: Adolescence is a vulnerable stage of life. Adolescents with HIV infection have the added presence of a chronic disease, and control could be influenced by the time of acquisition of the virus. **Objective:** To evaluate immuno-virological outcome of adolescents with HIV infection according to mode of transmission. **Method:** Cross-sectional and comparative study in patients with HIV infection from Children's Hospital "JM de los Rios" (Caracas-Venezuela), who reached adolescence and were active by the end of 2009. Mode of transmission, splitting into vertical and horizontal group, antiretroviral therapy, viral load, immune status and adherence were revised. Viral load was considered high as >100 000 copies/mL and undetectable <50 copies/mL; the absence of immunosuppression >500 lymphocytes TCD4+/mL. Adequate adherence was compliance with 90 %-95 % of treatment doses. Statistical analysis included Chi². **Results:** One hundred nine adolescents were included. The transmission way was 78.89 % vertical, and 21.10 % horizontal. At the start of antiretroviral treatment 38.37 % of vertical group had high viral load, and 43.47 % of horizontal group. The length of treatment was 9.3±3.4 years, and 8.2±3.2 years in the vertical, and horizontal group, respectively. In the vertical group 52.32 % was undetectable; 21.73 % in horizontal (P=0.0089). No immunosuppression was observed in 81.39 % of the vertical group, and 60 % of the horizontal group (P>0.05). Adherence to treatment was 80.24 % and 65.21 % in the vertical and horizontal group, respectively. **Conclusions:** Adolescents represented 55.89 % of patients. Vertical transmission occurred in 78.89 %. After about 9 years of treatment, the vertical group showed less immunosuppression, viral load was undetectable in most of the patients from this group, and more patients were adherent, compared to the horizontal group. **Key words:** HIV infection, adolescents, antiretroviral treatment, adherence.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) constituye una de las pandemias más devastadoras que impacta en el desarrollo físico y social de niños y adolescentes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 2008, reportó que de los 33,4 millones de personas infectadas por VIH, 2,1 millones (6 %) eran menores de 15 años (1,2). En Venezuela, para el 2006 el VIH constituye la sexta causa de muerte en adolescentes y jóvenes entre 15 y 24 años (3).

La transmisión materno-fetal (vertical) es la principal vía de contagio de la infección en la edad pediátrica constituyendo el modo de transmisión en el 90 % de los casos. Sin embargo, la transmisión del VIH por transfusiones de hemoderivados, por abuso sexual o por intercambio de agujas en usuarios de drogas endovenosas, conocido como transmisión horizontal, es un mecanismo de transfusión de importancia en adolescentes. Los avances en la terapia antirretroviral de los últimos años, han convertido a la infección por el VIH en una enfermedad crónica y han conducido a un aumento en la esperanza de vida de estos niños (4-10), lo que se traduce en mayor número de adolescentes en las unidades de VIH pediátricas.

Un aspecto importante en el tratamiento de la infección por VIH es el inicio temprano del mismo, observándose que a menor edad de inicio de tratamiento el pronóstico de la enfermedad es más favorable (5-12). La efectividad del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) es directamente proporcional al cumplimiento, y debido a las características del tratamiento, es precisamente en la adolescencia donde los problemas de adherencia son importantes y constituyen la principal causa de fracaso terapéutico y de resistencia (13,14). Además de aspectos psicosociales inherentes a la adolescencia en presencia de una enfermedad crónica y estigmatizada (14-18).

La epidemia del VIH en pediatría ha cambiado con el transcurrir de los años, debido al mayor entendimiento de los cuidados requeridos además del TARVAE, por lo que se evidencia un número considerable de sobrevivientes que llegan al final de la adolescencia e inicia la edad adulta (19,20). Sin embargo, no existen datos en la literatura revisada acerca de la evolución de la infección VIH en adolescentes infectados verticalmente en comparación a los infectados de modo horizontal.

El propósito de la presente investigación es comparar la evolución virológica e inmunológica de adolescentes infectados con el VIH de modo

vertical y horizontal.

MÉTODO

Se realizó un estudio transversal y comparativo, en el que se incluyeron pacientes adolescentes con diagnóstico confirmado de infección por VIH, controlados en la Unidad VIH del Servicio de Infectología del Hospital de Niños "JM de los Ríos" de Caracas, Venezuela, que alcanzaron la adolescencia y se encontraban activos para diciembre de 2009. Se definió adolescencia al período de vida transcurrido entre 10 y 19 años de edad, según publicaciones de OMS (21).

Se obtuvo información de la edad, sexo, forma de transmisión, tiempo con tratamiento antirretroviral, tipo de tratamiento inicial, carga viral y linfocitos T CD4⁺ de la base de datos, Microsoft Office Access 2007, de la consulta VIH.

Los pacientes fueron clasificados según el modo de transmisión del VIH en dos grupos, según si la vía de transmisión fue vertical (grupo vertical) o si fue horizontal (grupo horizontal); de cada grupo se determinó:

Al inicio del tratamiento antirretroviral información acerca de carga viral, agrupándose $>100\,000$ copias/mL y $<100\,000$ copias/mL; niveles de linfocitos TCD4⁺, considerándose ausencia de inmunosupresión cuando el valor de linfocitos TCD4⁺ fue ≥ 500 células/mm³ y presencia de inmunosupresión cuando el valor de linfocitos TCD4⁺ fue <500 células/mm³.

Datos actuales de los pacientes en tratamiento antirretroviral: carga viral, dividiéndose en pacientes indetectables (<50 copias/mL) y detectables (>50 copias/mL) y estos a su vez en $>1\,000$ copias/mL y $<1\,000$ copias/mL; niveles de linfocitos T CD4⁺, considerándose sin inmunosupresión valores de linfocitos T CD4⁺ ≥ 500 células/mm³ y presencia de inmunosupresión un valor de linfocitos TCD4⁺ <500 células/mm³. Se determinó la adherencia al tratamiento antirretroviral, catalogándose como adherentes aquellos que cumplieron entre el 90 %-95 % de las dosis indicadas; la información se obtuvo mediante interrogatorio al cuidador y/o paciente. Se registró además la realización de test de resistencia a los antirretrovirales (22-23).

El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central, porcentajes de frecuencias y prueba de Chi². Los resultados fueron graficados en el programa Microsoft Excel 2007.

RESULTADOS

Se incluyeron 109 adolescentes con infección VIH confirmada, 55,89 % (109/195) del total de

pacientes controlados por la unidad de VIH.

La transmisión del VIH fue vertical en 78,89 % de los casos (86/109) y 21,10 % (23/109) correspondieron a transmisión horizontal (Figura 1).

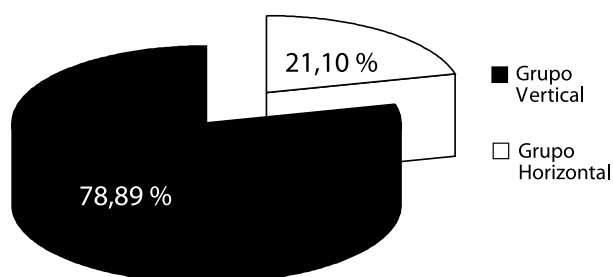


Figura 1. Distribución de los adolescentes viviendo con VIH según vía de transmisión. Unidad de VIH Pediátrico del Servicio de Infectología. Hospital de Niños "JM de los Ríos".

El 54,65 % (47/86) del grupo vertical fueron del sexo femenino y 45,35 % (39/86) del sexo masculino, con una edad promedio de $12,9 \pm 2,3$ años. En el grupo horizontal 65,21 % (15/23) fueron del sexo masculino. El promedio de edad de este grupo fue de $15,6 \pm 2,9$ años. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

El 38,37 % (33/86) de los pacientes de grupo vertical tenían cargas virales iniciales $\geq 100\,000$ copias/mL; mientras que en el grupo horizontal fue 43,47 % (10/23) ($P > 0,05$).

Con relación al tratamiento antirretroviral se encontró que 63,95 % (55/86) del grupo vertical iniciaron tratamiento triple y del grupo horizontal 72,34 % (16/23).

Actualmente, 94,18 % (81/86) del grupo vertical se encuentra recibiendo TARVAE, promedio $9,3 \pm 3,4$ años; 5,81 % (5/86) no recibe tratamiento por estar diferido según pautas de tratamiento (22-23); mientras que del grupo horizontal el 100 % recibe TARVAE, promedio de $8,2 \pm 3,2$ años, con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($P = 0,01$).

Cuando se evaluó el estado virológico actual se encontró que 52,32 % (45/86) de los pacientes del grupo vertical están indetectables y 21,73 % (5/23) del grupo horizontal alcanzó cargas virales indetectables, con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($P = 0,0089$) (Figura 2).

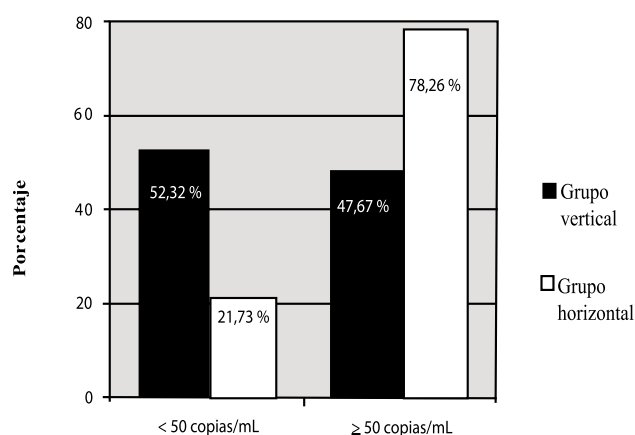


Figura 2. Distribución de cargas virales en adolescentes viviendo con VIH de acuerdo a la vía de transmisión. Unidad de VIH Pediátrico del Servicio de Infectología. Hospital de Niños "JM de los Ríos".

El 52,36 % (21/41) de los pacientes del grupo vertical, con cargas virales detectables en el último control tenían $< 1\,000$ copias/mL, a diferencia de lo encontrado en el grupo horizontal donde 61,11 % (11/18) presentaba dichos valores de cargas virales, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos. En 12,84 % (14/109) de los pacientes se requirió realizar prueba de resistencia del VIH a los antirretrovirales.

En relación al estado inmunológico actual 81,39 % (70/86) de los pacientes del grupo vertical y 60 % (14/23) del grupo horizontal no presentaban inmunosupresión, con diferencia estadísticamente significativa (Figura 3).

Al evaluar el estado virológico de los pacientes que iniciaron su primer esquema con TARVAE se encontró indetectabilidad en 66,66 % (30/45) de los pacientes del grupo vertical y 60 % (3/5) del grupo horizontal, sin diferencia estadísticamente significativa (Figura 4).

En relación a la adherencia a TARVAE se encontró que del grupo vertical 80,24 % (65/81) de los pacientes son adherentes al tratamiento; de este grupo, los pacientes con cargas virales detectables tuvieron adherencia en 50,64 % (20/41). En contraste, en el grupo horizontal la adherencia fue de 65,21 % (15/23); de los pacientes detectables en dicho grupo se encontró una adherencia del 55,55 % (10/18).

DISCUSIÓN

Desde los primeros casos reportados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el mundo, se han logrado importantes avances

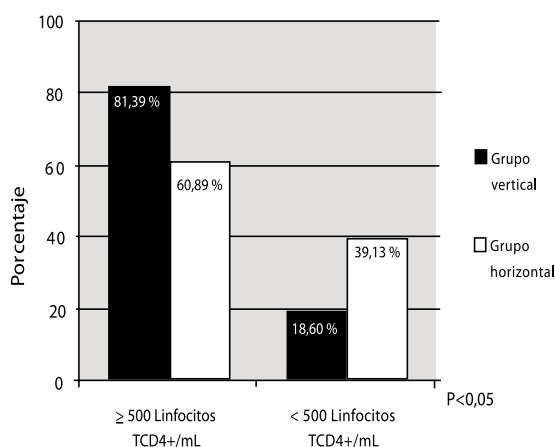


Figura 3. Estado inmunológico actual en adolescentes viviendo con VIH según vía de transmisión. Unidad de VIH Pediátrico del Servicio de Infectología. Hospital de Niños "JM de los Ríos".

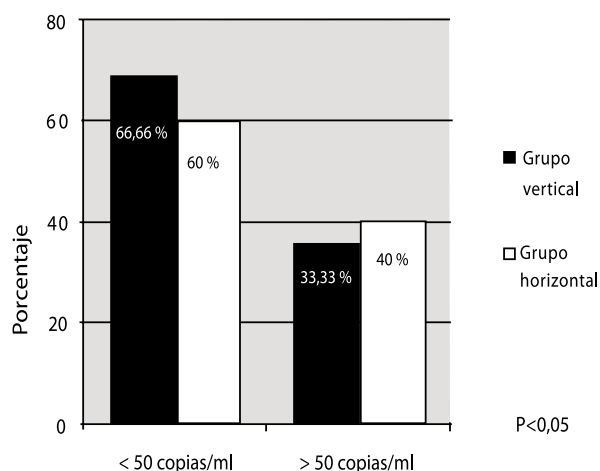


Figura 4. Carga viral actual de pacientes viviendo con VIH quienes iniciaron TARVAE según vía de transmisión. Unidad de VIH Pediátrico del Servicio de Infectología. Hospital de Niños "JM de los Ríos".

en el conocimiento de la enfermedad, así como en su manejo clínico-terapéutico. A pesar de ello la enfermedad por el VIH sigue siendo un enorme problema de salud pública. En el ámbito mundial se estima que el número de adultos y niños viviendo con el VIH/SIDA a finales de 2008 alcanzaba a 33,4 millones y al menos la tercera parte en edades entre 10 y 24 años (1).

Uno de los grupos más afectados por la pandemia de VIH son los niños, los cuales han

experimentado un aumento de la esperanza y calidad de vida debido principalmente a los avances en el tratamiento antirretroviral (2-12), a la profilaxis y al tratamiento agresivo de las infecciones oportunistas. Estos niños que se infectaron con el VIH a temprana edad están viviendo ahora en la adolescencia y edad adulto joven, por lo que los pediatras atienden en la actualidad un mayor número de adolescentes con VIH. Esta situación se evidencia en el presente estudio donde se observa que más de la mitad (55,84 %) de los pacientes atendidos por la unidad de VIH de nuestro hospital son adolescentes entre 10 y 19 años.

La adolescencia es una etapa dinámica de la vida, definida por la transición física, emocional, cognitiva y social, factores que no solo aumentan la vulnerabilidad de los adolescentes a la infección VIH (2,9,10,12-18,21) sino que también hacen más difícil vivir con una enfermedad crónica, con alto estigma social.

La mayoría de los adolescentes en la consulta del Servicio de Infectología del Hospital de Niños "JM de los Ríos" han adquirido la infección VIH por transmisión vertical (78,89 %), datos que concuerdan con lo informado por ONUSIDA donde el 90 % de los niños que viven actualmente con VIH adquirieron la infección por su madre. En muchos países los casos de VIH en adolescentes mayores de 13 años se están incrementando y el hecho está asociado al comportamiento sexual y al uso de drogas endovenosas (17,24).

En este trabajo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros virológicos basales en los grupos considerados; sin embargo, se evidenció que en ambos grupos había mayor porcentaje de pacientes con cargas virales menores 100 000 copias/mL. En este contexto, es necesario tener en cuenta que, si bien se describen cargas virales elevadas (> 100 000 copias) en estadios iniciales de la infección VIH en pacientes pediátricos, después de los primeros meses o años, la replicación viral logra estabilización por mucho tiempo, aun cuando el paciente no reciba tratamiento antirretroviral e independientemente de que progrese el deterioro inmunológico (4,10,23).

En relación al tiempo en tratamiento antirretroviral, se evidenció tal como es esperado, que los pacientes en el grupo que adquirió el VIH de modo vertical tienen mayor tiempo en tratamiento antirretroviral, debido a que adquirieron la infección muy precozmente. El valor porcentual no fue marcadamente superior en relación al grupo horizontal ($9,3 \pm 3,4$ años vs $8,2 \pm 3,2$ años), lo que probablemente se atribuye al diagnóstico cada vez más precoz de la infección pediátrica tanto

en pacientes de transmisión vertical como horizontal, por el mayor índice de sospecha en médicos pediatras.

La totalidad de los adolescentes en el grupo de transmisión horizontal recibían TARVAE, mientras que en el grupo vertical 94,18 %, mostrando diferencia estadísticamente significativa. Este hallazgo es interesante al considerar que en niños con transmisión vertical por tener altas cargas virales en los primeros años, generalmente requieren inicio de TARVAE (5, 8, 10, 12). El tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes tiene características farmacológicas, sociales y psicológicas peculiares; si bien permite la supervivencia de estos pacientes, también ocasiona efectos adversos. En general se caracteriza por ser un tratamiento a largo plazo, el cual requiere una gran cantidad de tabletas diarias (al menos dos tomas al día de 3 antirretrovirales diferentes), de preferencia con horario fijo; adicionalmente en nuestro país existen muy pocas presentaciones pediátricas por lo que en adolescentes con pesos menores de 40 kg. Deben prepararse diluciones de tabletas, lo cual empeora el sabor de los mismos, dificultando aún más su cumplimiento.

En relación con la evolución virológica de los adolescentes, se observó que 52,32 % de los pacientes de transmisión vertical presentaron cargas virales indetectables, datos similares a los reportados por Flynn y col. (25), quienes mostraron 59 % de cargas virales indetectables en adolescentes recibiendo TARVAE. En el grupo horizontal se encontró menor porcentaje (21,73 %) de pacientes indetectables con diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, posiblemente condicionada por el nivel de adherencia al tratamiento en cada grupo, el cual es el factor fundamental para lograr la indetectabilidad, con la consideración de que el grupo horizontal presenta mayor edad ($15,6 \pm 2,9$ años vs $12,9 \pm 2,3$ años) y por ende generalmente, menos supervisión en la toma de tratamiento.

A pesar que se reconoce que el objetivo fundamental de TARVAE es lograr la máxima supresión de la carga viral, es de resaltar que en este estudio la mayor parte de los pacientes que se mantienen detectables actualmente presentan cargas virales $<1\ 000$ copias/mL, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Este dato es de suma importancia debido a que estos adolescentes han tenido alrededor de 5 a 10 años de tratamiento, lo que condiciona mayor porcentaje de resistencia viral que impide obtener cargas virales indetectables, aunado a los problemas de adherencia señalados anteriormente.

Los beneficios de la administración de TARVAE en pacientes con infección VIH se han evidenciado

en múltiples estudios: se elevan los linfocitos TCD4 y como consecuencia se restaura el sistema inmunológico y se detiene la progresión clínica de la enfermedad (6,11,18-26). En este estudio el 81,39 % del grupo vertical y el 60,89 % del grupo horizontal presentaron conteo de linfocitos TCD4⁺ >500 células/mm³, valor con el que la tasa de SIDA/muerte disminuye de 61,7 a 1,2/100 pacientes al año (18). Por otro lado es de hacer notar que el grupo vertical tiene mayor porcentaje de indetectabilidad lo que va en correlación al mayor valor de linfocitos T CD4⁺.

Una de las características de la mayoría de los adolescentes infectados por el VIH en relación con el tratamiento antirretroviral, es la progresiva disminución de opciones de tratamiento. En primer lugar, muchos de estos pacientes han recibido antirretrovirales de todos los grupos y como consecuencia, algunos presentan mutaciones de resistencia. Su situación no es muy diferente a la de los adultos que han recibido tratamiento antirretroviral durante más de 10 años (5,6,17,19). En este estudio el 12,84 % de los pacientes han requerido realizar prueba de resistencia a antirretrovirales.

La adherencia, como se ha mencionado anteriormente, es indispensable para lograr la efectividad de tratamiento antirretroviral. En estudio se encontró que el grupo vertical tiene mayor porcentaje de adherencia que el grupo horizontal. Algunos autores encuentran niveles de adherencia entre 70 % y 85 % en adolescentes (2,7,9,12,14,16). Entre los factores asociados a falta de adherencia se mencionan la edad, a mayor edad menor adherencia, relacionado al no saber como incorporar el tratamiento en su vida cotidiana, el hecho de ponerlo al descubierto como paciente VIH ante amigos y familiares y la consecuente discriminación.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los adolescentes VIH incluidos en este estudio adquirieron la infección por transmisión vertical. Se observa que en el grupo vertical hay mayor proporción de adolescentes indetectables y con cargas virales bajas. Paralelamente cuando se evaluó el estado inmunológico se encontró que en ambos grupos la mayoría de adolescentes no tenían inmunosupresión con una diferencia significativa a favor del grupo vertical. El grupo de transmisión vertical tiene mejor evolución virológica e inmunológica, lo que se relaciona directamente con el hecho de que este grupo presenta mayor porcentaje de adherencia al tratamiento.

REFERENCIAS

1. UNAIDS (2009) Report on the global AIDS epidemic. Geneva, UNAIDS. [on line] 2009 [Citado 15 marzo 2010]. Disponible en URL: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCenter/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdateArchive/2009/default.asp>
2. Wiener L, Battles H, Wood L. A longitudinal study of adolescents with perinatally or transfusion acquired HIV infection: Sexual knowledge, risk reduction self-efficacy and sexual behavior. *AIDS Behav* 2007;11(3):471-478.
3. UNICEF Venezuela (2009) Indicadores básicos de Venezuela. [on line] 2009.[Citado 16 junio 2010]. Disponible en URL:http://www.unicef.org/venezuela/spanish/overview_13275.htm
4. Siciliano L, López MG, García Y, Valery F, Minghetti P, Chacín L, et al. Manifestaciones iniciales de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría. *Arch Venez Puer Ped*. 2007;70(4):113-118.
5. Rodríguez M, Scrigni A, García P, Bologna R, Barboni G, Redondo J, et al. HIV sero-positive children. Disease progression by baseline clinical, immunological and virological status. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(3):212-220.
6. Lohse N, Hansen A, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen H, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007;146: 87-95.
7. Reisner S, Mimiaga M, Skeer M, Perkovich B, Johnson C, Safren S. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med*. 2009;17(1):14-25.
8. Rodríguez M. Impacto del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en las características de las internaciones de los niños VIH positivos. *Med Infant*. 2004;11(2):101-107.
9. D'Ángelo L, Samples C, Smith A, Peralta L, Friedman L. HIV infection and AIDS in adolescents: An update of the position of the society for adolescent medicine. *J Adolesc Health*. 2006;38:88-91.
10. Burchett S, Pizzo PA. HIV infections in infants, children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2003;24:186-194.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR*. November 3, 2008.
12. Bologna R, Mecikovsky C, Rocco C, Ruvinsky S, Rossi J, Mangano A, et al. Tratamiento antirretroviral de alta eficacia en pediatría: nuestra experiencia. *Med infant*. 2005;12(1):12-21.
13. Williams P, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammerer B, Sirois P, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006;118(6):1745-1757.
14. Lee G, Gortmakers S, McIntosh K, Hughes M, Olesker J. Quality of life for children and adolescents: Impact of HIV infection and antiretroviral treatment. *Pediatrics*. 2006;117(2):273-283.
15. Butler A, Williams P, Howland L, Storm D, Hutton N, Seage G, et al. Impact of disclosure of HIV infection on Health-related quality of life among children and adolescent with HIV infection. *Pediatrics*. 2009;123(2):935-943.
16. Lyon M, Garvie P, McCarter R, Briggs L, He J. Who will speak for me? Improving End-of-Life decision-making for adolescents with and their families. *Pediatrics*. 2009;123:e199-e206
17. Allen D, Marschall S. Children with HIV/AIDS: A vulnerable population with unique needs for palliative care. *J Hospice Palliat Nurs*. 2008;10(6):359-367.
18. Folster C, Waelbrouck A, Pletier A. Adolescents and HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007;2:431-436.
19. Quinn T. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences. *AIDS*. 2008;22(Suppl):7-12.
20. Futterman D, Chabon B, Hoffman N. HIV and AIDS in adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47(1):172-187.
21. Silber T, Munist M, Maddaleno M, Suárez E. Manual de medicina de la adolescencia. Washington, DC: OPS/OMS, 1992:67-84.
22. Comité científico Programa Nacional de SIDA/ITS del MPPS de Venezuela. Guía para el manejo del tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA en Venezuela. 3ª edición. Venezuela;2008-2009:66-81.
23. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV- Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Dic 1, 2009. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
24. American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric and Committee on Adolescence. Adolescents and Human Immunodeficiency Virus Infection: The role of pediatrician in prevention and intervention. *Pediatrics*. 2001;107(1):188-190.
25. Flynn P, Ruel B, Steven D, Lathey J, Spector S, Martinez J, et al. Virologic and immunologic outcomes after 24 week in HIV type 1- infected adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004;190(2):271-279.
26. European Collaborative Study. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection: Is it associated with age at initiation? *JID* 2006;193:954-962.

Impacto de la pandemia de nueva influenza A H1N1 en personal de salud del Hospital de Niños “JM de los Ríos”. Caracas, 2009

Lisbeth Aurenty, Yanell García, Linnet Valderrey, María Santana, Gerardine García, Diana López, María G. López, Amalia Hermoso, Juan Borboa, Miguel Nexans, Hanny Sánchez, María Zabaleta, Luigina Siciliano, Juan F. García

Servicio de Infectología. Hospital de Niños “J.M de los Ríos”

Trabajo ganador del Premio Sanofi-Pasteur en el Congreso Venezolano de Infectología “Dr. Pedro Navarro”. Caracas, octubre 2010

RESUMEN

Introducción: La nueva influenza A H1N1 circuló como virus predominante desde marzo de 2009 con características pandémicas, estando los trabajadores de salud en mayor riesgo de exposición ocupacional. **Objetivo:** Evaluar el impacto de la pandemia por nueva influenza A H1N1 en el personal de salud del Hospital de Niños “J. M de los Ríos”. **Método:** Trabajo descriptivo, prospectivo, donde se incluyó al personal de salud con influenza AH1N1, según los criterios del MPPS, quienes trabajaron en las áreas de atención a pacientes designadas del Hospital “J.M de los Ríos”. Se evaluó la presencia de complicaciones, co-morbilidad e indicación de antivirales. **Análisis estadístico:** Medidas de tendencia central y prueba de Chi². **Resultados:** De 273 trabajadores de la salud 3,29 % presentaron infección por influenza AH1N1; de estos 8,62 % fueron médicos y 2,27 % personal de enfermería (P<0,05). Todos recibieron antivirales. Se presentaron complicaciones en 22,22 %, la totalidad por sobre-infección bacteriana. Se reportó un caso de co-morbilidad (11,11 %). No hubo fallecimientos. Ninguno de los casos tenía esquema de inmunización para influenza estacional. **Conclusiones:** La tasa de ataque de influenza AH1N1 se consideró baja probablemente debido al cumplimiento de las medidas de precaución estándar por parte del personal de salud. Los médicos adquirieron la infección en mayor porcentaje. La educación del personal de salud es crucial para garantizar el éxito y control de la transmisión nosocomial de influenza AH1N1.

Palabras clave: influenza A H1N1, trabajadores de la salud, oseltamivir, antivirales.

SUMMARY

New Influenza Virus A H1N1, was circulating as a predominant virus since march 2009 with a pandemic pattern. Health-care workers were at an elevated risk. **Objective:** Evaluation of the impact of Pandemic Influenza in health-care personnel at JM de Los Rios Childrens' Hospital. **Method:** Prospective, descriptive study including health-care personnel infected with Influenza AH1N1, according with the MPPS criteria, who were working in the areas of assessment of patients; evaluation of complications, comorbidities and indications for antivirals. **Statistical Analysis:** Measures of Central Tendency, and CHI². **Results:** Of 273 health-care workers, 3.29 % were infected, 8.62% physicians, and 2.27 % nurses (P<0.05). All were treated with antivirals. Complications presented in 22.22 %; most frequent being bacterial superinfection. Comorbidity presented in 11.11 %. There were no deaths, and none of the cases had been vaccinated with the influenza seasonal vaccine. **Conclusions:** Influenza AH1N1 attack rate was low, probably because of observance of standard precautions measures by personnel. Physicians acquired the illness more frequently. Education of health personnel is important to guarantee success in preventing nosocomial transmission of Influenza AH1N1.

Key words: influenza AH1N1, health care workers, oseltamivir, antivirals.

INTRODUCCIÓN

La nueva influenza AH1N1, circula como virus de gripe predominante desde marzo de 2009; es una variante del virus de la influenza A de origen porcino

(subtipo H1N1) (1,2). El primer caso se reportó en México. Para junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó el nivel de alerta pandémica a fase 6 y hasta septiembre de 2009 se había notificado la aparición de más de 296 471 casos (2-8). En Venezuela se informó del primer caso el 27 de abril de 2009 en el Estado Miranda. Hasta el 14 de abril de 2010 se había realizado el diagnóstico presuntivo en 13 426 casos en nuestro país, 2 857 confirmados y 135 defunciones (9).

La puerta de entrada del virus de influenza AH1N1 es la vía respiratoria. Este se transmite de persona a persona por gotitas llevadas por el aire, por las manos contaminadas o por contacto directo con otra persona infectada (6,7,10,11). Una de las características resaltantes del virus es su capacidad de sobrevivir de 24 a 48 horas en superficies no porosas, de 8 a 12 horas en telas, tejidos y papel y hasta 2 horas en las manos (6,12). A pesar de la rápida transmisión de la enfermedad, se ha determinado que las tasas de letalidad alcanzan solo 0,5 %, similares a las de la influenza estacional (5).

Los trabajadores de salud están en riesgo de exposición ocupacional a la influenza (2). La tasa de ataque secundario de la gripe H1N1 varía entre el 22 % y el 33 %, mientras que en el personal sanitario sin protección, podría ser hasta un 60 % más que la de la población general, lo que resultaría en ausentismo y morbilidad sustancial (6,7,12). Por esta razón se han implementado medidas de protección para reducir el riesgo de transmisión en los centros de atención de salud (1,6,10,12-15).

La OMS recomienda la vacunación del personal de salud, especialmente los que trabajan en la atención de pacientes de riesgo, ya que disminuye la incidencia de la enfermedad, la gravedad y el ausentismo laboral (1,3,6,10,12-15).

Es importante señalar que hasta la fecha no se conocen trabajos publicados en nuestro país en relación con la infección nosocomial por influenza A H1N1. El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de la pandemia por la nueva influenza A H1N1 en el personal de salud del Hospital de Niños "J. M de los Ríos".

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y prospectivo, en el que fue incluido el personal de salud con síntomas de infección por nueva influenza A H1N1 del Hospital de Niños "J.M de los Ríos", Caracas-Venezuela, durante los meses de abril a diciembre del año 2009.

Se seleccionaron para el estudio a médicos, personal de enfermería, camilleros y trabajadores de limpieza que laboraban en las áreas de Triage, Emergencia, Unidad de Terapia Intensiva, Hospitalización (Medicina 3 y 4) e Infectología, que fueron designadas como parte del plan estratégico para la atención y aislamiento de los pacientes ante la pandemia de la nueva influenza A H1N1, siguiendo las directrices emanadas del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) (9).

Para la presente investigación se consideraron como casos confirmados de nueva influenza A H1N1 al personal de salud que presentó manifestaciones clínicas (fiebre alta de inicio brusco, cefalea, malestar general, rinorrea, tos y/o dificultad respiratoria) en ausencia de otro diagnóstico, con prueba de influenza A positiva y que durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad hubiesen estado en contacto directo con pacientes confirmados para nueva influenza A H1N1 (9). Para el diagnóstico de influenza se practicaron las siguientes evaluaciones: examen clínico, radiología y prueba rápida para influenza A y B. No se realizó la prueba confirmatoria (PCR ni cultivo viral) ya que se estableció como caso confirmado por nexo epidemiológico, según las pautas nacionales del MPPS.

Se tomó en cuenta en los casos de nueva influenza A H1N1 la indicación de tratamiento antiviral, evolución clínica evaluando las complicaciones (atribuibles a replicación viral y sobreinfección bacteriana) y presencia de co-morbilidad (afecciones crónicas del sistema respiratorio o cardiovascular, inmunosupresión, diabetes, insuficiencia renal, malnutrición, terapia prolongada con salicilatos, hemoglobinopatías, embarazo). Se interrogó el estado de inmunización para influenza al momento de la evaluación.

Los resultados fueron presentados en cuadros y gráficos. El análisis estadístico se realizó utilizando medidas de tendencia central y prueba de Chi².

RESULTADOS

Se incluyeron 273 miembros del personal de salud de las áreas hospitalarias donde se atendieron pacientes con diagnóstico de infección por nueva influenza A H1N1, distribuidos de la siguiente manera: 21,2 % (58/273) médicos, 64,5 % (176/273) personal de enfermería, 5,5 % (15/273) camilleros, 4,8 % (13/273) personal de limpieza y 4,0 % (11/273) personal de seguridad (Tabla 1).

Tabla 1

Personal de salud con infección por nueva influenza A H1N1
Hospital de Niños "J.M de los Ríos", abril a diciembre 2009

Trabajador de salud	Número	%
Médicos	58	21,24
Enfermeras	176	64,46
Camilleros	15	5,49
Personal de limpieza	13	4,76
Personal de seguridad	11	4,02
Total	273	100

Del total de las personas expuestas, 3,3 % (9/273) presentaron manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles con infección por influenza A H1N1 y prueba rápida para influenza A positiva; de estos 55,55 % (5/9) eran médicos y 44,44 % (4/9) personal de enfermería (Figura 1).

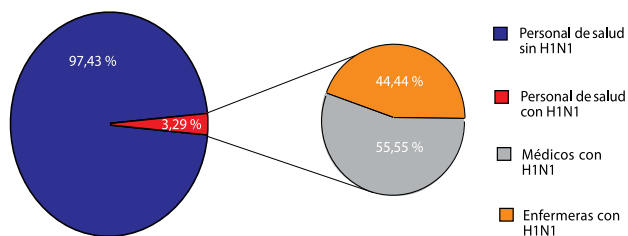


Figura 1. Distribución del tipo de personal de salud de acuerdo a exposición e infección por nueva influenza A H1N1 Hospital de Niños "J.M de los Ríos", abril a diciembre 2009.

Se incluyeron 58 médicos a los que se diagnosticó infección por nueva influenza A H1N1, 8,62 % (5/58), Figura 2. Se incluyeron 176 enfermeras, de las cuales 2,27 % (4/176) presentaron influenza A H1N1, Figura 3, con diferencia estadísticamente significativa ($P=0,038$).

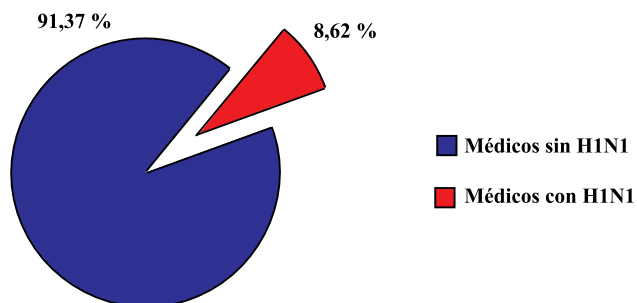


Figura 2. Porcentaje de médicos con infección por nueva influenza A H1N1 Hospital de Niños "J.M de los Ríos", abril a diciembre 2009.

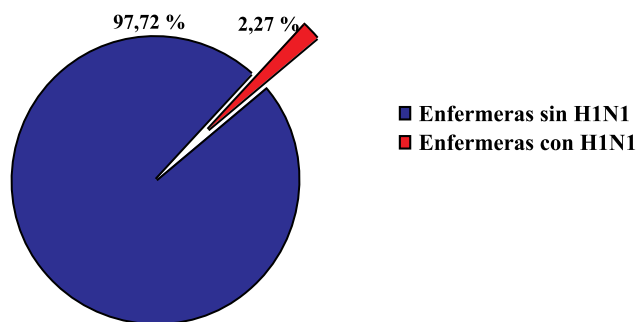


Figura 3. Porcentaje de enfermeras con infección por nueva influenza A H1N1 Hospital de Niños "J.M de los Ríos", abril a diciembre 2009.

Todos los casos recibieron tratamiento con oseltamivir. En relación con la evolución 22,22 % (2/9) de los infectados presentaron complicaciones, 100 % de ellas atribuidas a sobreinfección bacteriana. Una enfermera se encontraba en el segundo trimestre de gestación y no presentó complicaciones. Los pacientes no ameritaron hospitalización y no se reportaron fallecimientos.

Ningún miembro del personal de salud incluido tenía vacuna para influenza estacional al momento del diagnóstico.

DISCUSIÓN

El personal de salud constituye uno de los grupos considerados de riesgo para la adquisición y transmisión de influenza. La tasa de ataque para la nueva influenza A H1N1 varía entre 22 % y 33 % en población general, mientras que en el personal sanitario sin protección, podría llegar hasta 60 % con la consiguiente morbilidad y ausentismo laboral de gran impacto cuando se está frente a un brote de características pandémicas (6,7,12). Por esta razón se han implementado medidas de protección para reducir el riesgo de transmisión como el uso de equipos de protección personal para las personas expuestas a pacientes infectados; el lavado de manos y/o la utilización de desinfección a base de alcohol; control de la fuente utilizando mascarillas en los pacientes y en los trabajadores de la salud, el aislamiento en cohorte de pacientes con síntomas de la influenza o confirmados y la instrucción a los trabajadores de salud que presenten síntomas de no presentarse a trabajar (1,4,6,10,12-15).

En la presente investigación se evaluaron 273 miembros del personal de salud que tuvieron contacto con pacientes con diagnóstico de

infección por nueva influenza A H1N1, de los cuales 3,29 % presentaron diagnóstico según las pautas del MPPS; estos resultados coinciden con otros estudios realizados en Estados Unidos donde se reportó una tasa de ataque de 3,9 % (1). Los hallazgos podrían ser resultado del cumplimiento de las medidas de precaución implementadas por el personal de salud encargado de los pacientes, permitiendo que se presentara un número bajo de casos a pesar del alto número de personas expuestas considerando que la tasa de ataque descrita para el personal de salud, cuando no se toman medidas de precaución puede llegar al 60 % como se ha mencionado (16).

De los trabajadores de salud con síntomas de nueva influenza A H1N1, en los médicos el porcentaje fue mayor (8,62 %) que en el personal de enfermería (2,27 %), diferencia estadísticamente significativa, resultados concordantes al encontrado en dos hospitales de Nueva York donde se enfermaron el 6,7 % de los médicos y 2,23 % del personal de enfermería expuestos. Otros estudios coinciden con el porcentaje en el personal de enfermería (17,18). La diferencia entre médicos y personal enfermería resulta llamativa considerando que en el tiempo, probablemente el personal de enfermería está más expuesto al paciente infectado; sin embargo, el rol del médico es fundamental en la manipulación de la vía aérea en las unidades de cuidados intensivos.

En la presente investigación no se registraron casos de nueva influenza A H1N1 en trabajadores de limpieza, camilleros o personal de seguridad, a diferencia del estudio de Santos y col. (19) quienes encontraron tasas de infección de 2,7 % en trabajadores de limpieza y 3,9 % en camilleros y personal de seguridad. Otros estudios informan tasas de 1,01 % en los trabajadores de limpieza con influenza A H1N1 (18,20).

Del personal que presentó infección por nueva influenza A H1N1, solo 22,22 % presentó complicaciones, todas por sobreinfección bacteriana y en ningún caso atribuidas a la replicación viral. Ninguno de los casos ameritó hospitalización, lo cual podría atribuirse a que los sujetos evaluados eran previamente sanos y no presentaban factores de riesgo. Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos previamente donde se evidenció evolución satisfactoria en los pacientes militares jóvenes, previamente sanos (21).

Un solo caso del personal de enfermería 11,11 % presentó co-morbilidad, por encontrarse en el segundo trimestre de gestación. Esta paciente tuvo evolución satisfactoria y no requirió hospitalización.

A pesar de las recomendaciones de la OMS en relación con la inmunización contra la influenza en trabajadores de la salud, las coberturas de vacunación continúan siendo bajas en todo el mundo (17). En la presente investigación ninguno de los trabajadores de la salud que se infectaron estaba inmunizado recientemente contra la influenza estacional.

La pandemia de nueva influenza A H1N1 en el 2009, significó un gran desafío para los servicios de salud en todo el mundo. Se ha documentado la transmisión nosocomial de esta enfermedad, sin embargo, la tasa de ataque en la presente investigación se consideró baja, lo que probablemente se debe al cumplimiento de las medidas de precaución por parte del personal de salud para disminuir su transmisión. Los médicos adquirieron la infección por virus de influenza A H1N1 en mayor porcentaje que el personal de enfermería. No hubo complicaciones en ninguno de los casos ni se reportó mortalidad por nueva influenza A H1N1 en los trabajadores de la salud. Esta experiencia se debe utilizar para mejorar los planes de preparación para una pandemia, es por ello que la educación del personal de salud es crucial para garantizar el éxito de estas campañas.

REFERENCIAS

1. Carla S, Telo V, Silva M. Influenza humana A H1N1: pandemia esperada. *Bol Ven Infect.* 2009;20(1):6-11.
2. Baehr F, Morín G, Del Solar J, Olivi H, Torres J. Caracterización clínica de adultos menores y mayores de 50 años hospitalizados por influenza A H1N1 2009 en un centro hospitalario privado en Santiago, Chile. *Rev Chil Infect.* 2010;27(2):139-143.
3. Greene E, Rodríguez F, Ojeda-López C, Salcido P. Epidemiología y manejo del paciente crítico con infección por influenza A H1N1 en el Hospital Ángeles Pedregal. *Med Int Mex.* 2010;26(4):319-323.
4. Kenneth I, Shine MD, Bonnie R. Novel H1N1 Influenza and respiratory protection for health care workers. *N Engl J Med.* 2009;361:1824-1825.
5. Bravo K, Gamarra M, Gonzales S, Lecca D, Martínez A, Mendoza M, et al. Nivel de conocimientos sobre la influenza A H1N1 en los trabajadores de salud del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Perú. *Rev Perú Epidemiol.* 2009;13(2):1-7.
6. Andrewes CH, Glover R. Preventing the spread of influenza A H1N1 2009 to health - care workers. *Lancet.* 2009;9:723-724.
7. Chan M, Chen M, Chow A, Lee C, Tan A, Chien D, Sin Y. Pandemic (H1N1) 2009: Clinical and Laboratory Findings of the First Fifty Cases in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2010;39:267-272.
8. Jae-Hyun P, Hae-Kwan Ch, Dae-Yong S, Seon-Ung K, Chang-Min H. Perceptions and behaviors related to hand hygiene for the prevention of H1N1 influenza transmission among Korean university students during the peak pandemic period. *BMC Infect Dis.* 2010;10:222.
9. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Ministerio del Poder

- Popular para la Salud. Manual de atención a casos de nueva influenza A /H1N1 en servicios de salud. URL: http://www.msds.gov.ve/campanas/nueva_influenza.
10. Carlson A, Budd A, Perl T. Control of influenza in health-care settings: Early lessons from the 2009 pandemic. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:293-299.
 11. Shine K, Rogers B, Goldfrank L. Novel H1N1 influenza and respiratory protection for health care workers. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1823-1825.
 12. Jofré L. Infección intrahospitalaria por virus influenza. URL: <http://www.neumologia-pediatrica.cl>
 13. Novel influenza A (H1N1) virus infections among health-care personnel - United States, April-May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(23):641-645.
 14. Gralton J, McLaws ML. Protecting healthcare workers from pandemic influenza: N95 or surgical masks? *Crit Care Med.* 2010;38(2):657-667.
 15. World Health Organization. Prevención y control de las infecciones en los establecimientos de salud para casos confirmados o con sospecha de influenza A(H1N1). URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CD_EPR_2007_6/en/index.htm.
 16. Yap J, Lee V, Yan Y, Pin T, Chern P. Knowledge, attitudes and practices towards pandemic influenza among cases, close contacts, and healthcare workers in tropical Singapore: a cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2010;10:442.
 17. Smith M. Preventing the spread of influenza A H1N1 2009 to health-care workers. *Salud Pública Med.* 2010;4:47-54.
 18. Harriman K, Rosenberg Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections Among Health-Care Personnel United States; 2009;58(23):641-645.
 19. Santos CD, Bristow RB, Vorenkamp JV. Which health care workers were most affected during the spring 2009 H1N1 pandemic? *Disaster Med Public Health Prep.* 2010;4(1):47-54.
 20. Maltezou HC. Nosocomial influenza: New concepts and practice. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(4):337-343.
 21. Jin Yun T, Jin Kwon G, Kyeong M, Koo S, Hoon S, Hong S, et al. Radiological and clinical characteristics of a military outbreak of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Korean J Radiol.* 2010;11:417-424.

Caracterización de la resistencia a aminoglicósidos mediada por enzimas modificadoras y metilasas del ARN16S en enterobacterias

María C Antúnez¹, Kely Blanco², Daniel Marcano³, Luis Torres⁴

¹Hospital Jesús Yarena, Policlínica Santiago de León; ²Policlínica Metropolitana; ³Sección de Bacteriología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"; ⁴Cátedra de Microbiología de la Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela.

Trabajo ganador del premio "Astra Zéneca" en el Congreso Venezolano de Infectología "Dr. Pedro Navarro". Caracas, octubre de 2010

RESUMEN

Los aminoglicósidos son antimicrobianos ampliamente usados en la práctica clínica. El objetivo del estudio fue evaluar fenotípica y genotípicamente la resistencia a aminoglicósidos en enterobacterias aisladas de centros de salud del área metropolitana de Caracas. Se estudiaron 76 cepas de Enterobacterias (14 *Escherichia coli*, 34 *Klebsiella pneumoniae*, 6 *Serratia marcescens*, 1 *Citrobacter freundii*, 3 *Enterobacter aerogenes* y 18 *Enterobacter cloacae*) aisladas de muestras clínicas de pacientes de 11 centros hospitalarios de Caracas entre noviembre 2009 y marzo 2010, incluyéndose solo cepas con resistencia a aminoglicósidos. La identificación bioquímica fue realizada por métodos convencionales y mediante el sistema automatizado VITEK-2. Se determinó su susceptibilidad antibiótica por la técnica de difusión con discos de gentamicina, amikacina, netilmicina y tobramicina según lo establecido por CLSI 2010. Los genes de resistencia se investigaron por PCR empleando iniciadores para los genes codificantes de las enzimas AAC(3')Ia, AAC(3')IIa, AAC(6')Ib, ANT(2')Ia, AAC(6')Ibcr, APH(3')VIa y las metilasas *armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD* y *npmA*. Fenotípicamente se detectó que 90,8 % de las cepas fueron resistentes a amikacina y 57,9 % presentaron resistencia cruzada a amikacina, gentamicina, tobramicina y netilmicina. De las enzimas modificadoras investigadas la más prevalente fue APH(3')VIa (56,6 %) y de las metilasas la RmtD (25 %). Estos resultados sugieren que la APH(3')VIa pudiera ser la responsable de generar altos niveles de resistencia a amikacina en estas cepas, mientras que la RmtD podría ser la causante de la resistencia cruzada a amikacina, gentamicina, tobramicina y netilmicina.

Palabras clave: resistencia bacteriana, aminoglicósidos, metilasas, ARN16S, enzimas modificadoras.

SUMMARY

Aminoglycosides are antimicrobials widely used in clinical practice. The objective of this study was to assess from a phenotypic and genotypic point of view aminoglycoside resistance in enterobacteria isolated from health centers in the metropolitan area of Caracas. Seventy six enterobacteriaceae isolates (14 *Escherichia coli*, 34 *Klebsiella pneumoniae*, 6 *Serratia marcescens*, 1 *Citrobacter freundii*, 3 *Enterobacter aerogenes* and 18 *Enterobacter cloacae*) from clinical samples of patients from 11 hospitals in Caracas between November 2009 and March 2010 were analyzed, including only strains with resistance to aminoglycosides. Biochemical identification was carried out by conventional methods and automated VITEK-2. Antibiotic susceptibility was determined by disk diffusion using gentamicin, amikacin, netilmicin and tobramycin discs, according with CLSI 2010. Resistance genes were investigated by PCR using primers for the genes coding for AAC (3') Ia, AAC (3') AAC(6') Ib IIa, ANT(2') Ia, AAC(6') Ibcr, VIa APH(3') enzymes and *armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD* and *npmA* metilases. Phenotypically 90.8 % of isolates were resistant to amikacin, and 57.9 % presented cross-resistance to amikacin, gentamicin, tobramycin and netilmicin. The most prevalent modifying enzymes was APH(3')VIa (56.6 %) and the most prevalent metilase was RmtD (25 %). These results suggest that the APH(3')VIa might be responsible for generating high levels of resistance to amikacin in these isolates, while RmtD was the cause of cross resistance to amikacin, gentamicin, tobramycin and netilmicin.

Key words: aminoglycosides, metilases, ARN16S, modifying enzymes.

INTRODUCCIÓN

La evolución de los microorganismos en el tiempo ha traído como consecuencia una disminución de la efectividad de los aminoglicósidos frente al tratamiento de las infecciones, esto se debe principalmente a la producción de mecanismos evasivos por parte de las bacterias para evitar su destrucción. En el caso de la resistencia bacteriana a los aminoglicósidos se conocen tres mecanismos: producción de enzimas (fosfotransferasas, acetilasas y adenilasas) capaces de modificar la estructura química de los aminoglicósidos de tal forma que los mismos no puedan unirse a su sitio de acción, este es el mecanismo con mayor frecuencia e importancia desde el punto de vista clínico (1), es importante mencionar que la expresión de enzimas modificantes de aminoglicósidos por parte de un microorganismo depende mucho de la presión selectiva que se genera cuando se exponen las bacterias a uno u otro aminoglicósido, este aspecto es importante ya que existen enzimas que confieren resistencia solo a uno o varios aminoglicósidos y si en un determinado centro de salud se conoce cuales son las enzimas más frecuentes se pueden idear estrategias que permitan la adquisición de aminoglicósidos que no sean afectados por las enzimas prevalentes, para el tratamiento de las infecciones (2). Los otros dos mecanismos de resistencia de importancia clínica lo constituyen los sistemas de eflujo que se asocian fundamentalmente con bacilos gramnegativos No fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* (3) y la expresión de enzimas metilasas (*armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD* y *npmA*), estas enzimas se identificaron recientemente en el año 2002, son codificadas a nivel plasmídico y se han diseminado ampliamente entre los bacilos gramnegativos (4), estas enzimas son metiltransferasas que modifican la subunidad ARNr16S impidiendo de esta manera la actividad de todos los aminoglicósidos, es decir, se genera una resistencia cruzada a todos los representantes de esta familia de antibióticos (4).

Con este trabajo de investigación se pretendió evaluar la situación actual de resistencia a los aminoglicósidos en las Enterobacterias aisladas de los principales centros de salud del área metropolitana de Caracas, en el período comprendido entre noviembre 2009- marzo 2010. Para lograrlo se investigó de manera fenotípica y molecular la presencia de enzimas modificantes (EMAs), además de investigar si la resistencia neta a todos los aminoglicósidos observada en algunas cepas de enterobacterias se debe a la producción

de metilasas del ARN 16S o a la producción de varias EMAs. De la misma manera se evaluaron las resistencias asociadas a antibióticos de la familia B-lactámicos y fluoroquinolonas.

METODOLOGÍA

Población en estudio

En esta investigación se analizaron 76 aislados de Enterobacterias que presentaron resistencia o sensibilidad intermedia al aminoglicósido amikacina (halos de inhibición por difusión ≤ 16 mm). Las mismas fueron identificadas a partir de diferentes muestras biológicas de pacientes hospitalizados en los siguientes centros de salud del área metropolitana de Caracas: Hospital Militar de Caracas, Centro Médico Loira, Hospital Miguel Pérez Carreño, Hospital El Algodonal, Hospital JM de los Ríos, Hospital de Clínicas Caracas, Clínica Ávila, Hospital Clínico Universitario, Policlínica Metropolitana, Instituto Médico La Florida, Instituto Médico La Floresta. Para cada uno de los aislados de Enterobacterias se recolectaron los siguientes datos epidemiológicos: edad, sexo, tipo de muestra, si el paciente se encontraba bajo tratamiento antimicrobiano en el momento del aislado, lugar o servicio de procedencia del paciente.

Aislamiento e identificación de los aislados de Enterobacterias

Las 76 cepas de Enterobacterias fueron aisladas en el agar McConkey mediante la técnica de siembra por agotamiento. La identificación bacteriana se realizó mediante pruebas bioquímicas y microbiológicas convencionales en algunos centros, o mediante el sistema automatizado VITEK-2 de la casa comercial BioMeriux.

Ensayos de susceptibilidad antimicrobiana

Se utilizó la técnica de difusión en disco (Kirby-Bauer) según lo recomendado por la CLSI 2010. Se utilizaron los siguientes discos de antimicrobianos marca OXOID: amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) 30 µg, ciprofloxacina (CIP) 5 µg, imipenem (IPM) 10 µg, cefepime (FEP) 30 µg, ceftazidime (CAZ) 30 µg, cefotaxime (CTX) 30 µg, gentamicina (CN) 10 µg, amikacina (AK) 30 µg, netilmicina (NET) 10 µg y tobramicina (TOB) 10 µg.

En este estudio se diseñó una estrategia de antibiograma que permitió evaluar de manera fenotípica la resistencia a aminoglicósidos, betalactámicos y quinolonas. El control de calidad los discos de antibióticos se realizará mediante el empleo de cepas controles: *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923 y *E. coli* ATCC 35288.

Detección molecular de los genes de resistencia

a los aminoglicósidos

Para el estudio de los genes de resistencia se empleó la técnica de PCR de punto final, los productos de amplificación se revelaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5 %. En la

Tabla 1 se observan los iniciadores utilizados para la detección de genes codificantes de enzimas modificadoras de aminoglicósidos y en la Tabla 2 los correspondientes a los genes de las enzimas metilasas.

Tabla 1

Secuencia de iniciadores específicos para la pesquisa de genes codificantes de enzimas modificadoras de aminoglicósidos

Enzimas	Partidores	Secuencia 5'—3'	Producto de amplificación
aac (3') Ia	aac (3')-Ia F aac (3')-Ia R	TTGGCGCTCTCGCGGCTTAC (12) AGCGCGTTGGCCTCATGCTT (12)	148
aac (3') IIa	aac (3')-IIa F aac (3')-IIa R	ATGCATACGCGGAAGGCAAT (13) CTAACCTGAAGGCTCGCAA(13)	861
aac (6') Ib	aac (6')-Ib F aac (6')-Ib R	TATGAGTGGCTAAATCGAT(14) CCCGCTTTCTCGTAGCA(14)	395
	ant (2') Ia ant (2')-Ia F ant (2')-Ia R	CGTCATGGAGGAGTTGGACT(14) CGCAAGACCTCAACCTTTTC(14)	303
aac (6') Ib cr	aac (6') Ib-cr F aac (6') Ib-cr R	ACTGAGCATGACCTTGCGATGC(15) TTAGGCATCACTGCGTGTTTCG(15)	516
aph (3') VIa	aph (3')-VIa F aph (3')-VIa R	ATACAGAGACCACCATACAGT(16) GGACAATCAATAATAGCAAT(16)	235
aph (3') Ia	aph (3') Ia F aph (3') Ia R	ATTCAACGGGAAACGTCTTG(14) AACAGGAATCGAATGCAACC(14)	399

Tabla 2

Secuencia de iniciadores específicos para la pesquisa de genes codificantes de metilasas del ARNr 16 S

Metilasas (genes)	Partidores	Secuencia 5'—3'	Producto de amplificación
armA	armA F armaA R	TATGGGGGTCTTACTATTCTGCCTAT(17) TCTTCCATTCCCTTCTCCTTT(17)	514
rmtA	rmtA f rmtA R	CTAGCGTCCATCCTTTCCTC(18) TTTGCTTCCATGCCCTTGCC(18)	635
rmtB	rmtB-F rmtB-R	TCAACGATGCCCTCACCTC(17) GCAGGGCAAAGGTAAAATCC(17)	459
rmtC	rmtC F rmtC R	GCCAAAGTACTCACAAGTGG(20) CTCAGATCTGACCCAACAAG(20)	752
rmtD	rmtD F rmtD R	CGGCACGCGATTGGAAGC(19) CGGAAACGATGCGACGAT(19)	401 476
npmA	npmA F npmA R	CTCAAAGGAACAAAGACGG(17) GAAACATGGCCAGAACTC(17)	641

RESULTADOS

Distribución de aislados de bacilos gramnegativos en estudio.

Se realizó la confirmación bioquímica de 76 aislados de bacilos gramnegativos provenientes de diversos centros de salud del área metropolitana de Caracas. La distribución según género y especie fue la siguiente: *Serratia marcescens* 6 (8 %), *Citrobacter freundii* 1 (1 %), *Escherichia coli* 14 (18 %), *Klebsiella pneumoniae* 34 (45 %), *Enterobacter aerogenes* 3 (4 %), *Enterobacter cloacae* 18 (24 %).

Determinación del perfil de susceptibilidad a diferentes aminoglicósidos

Se aplicó el método de difusión en disco, a todos los aislados obtenidos, con los siguientes antibióticos: amikacina, gentamicina, netilmicina

y tobramicina. La distribución de los mismos en rangos de sensibilidad, resistencia y resistencia intermedia según los criterios de la CLSI 2010 se pueden observar en la Tabla 3.

Es importante, recordar que el criterio de selección de los aislados fue la resistencia o disminución de sensibilidad para la amikacina, es por ello que se observa mayor porcentaje de resistencia para este antibiótico. Sin embargo, se puede observar que los valores de resistencia son muy parecidos entre todos los aminoglicósidos probados.

Con la finalidad de establecer un criterio fenotípico que nos permita la organización de las cepas, de tal manera que se tenga una idea más clara de los posibles genes de resistencia involucrados, se diseñaron nueve perfiles de resistencia (Tabla 4) donde se aprecian los

Tabla 3

Distribución de porcentajes de acuerdo a categorías para los aminoglicósidos obtenidos según las pruebas de susceptibilidad realizadas a aislados de bacilos gramnegativos
Centros de Salud del área metropolitana de Caracas

Antibiótico	Resistencia N (%)	Categorías de susceptibilidad Intermedio N (%)	Sensible N (%)
Amikacina	69 (90,8)	6 (7,9)	1 (1,3)
Tobramicina	69 (90,8)	1 (1,3)	6 (7,9)
Netilmicina	64 (84,2)	6 (7,9)	6 (7,9)
Gentamicina	60 (79)	1 (7,9)	15 (13,1)
Resistencia a los 4 aminoglicósidos probados		44 (57,9)	

Tabla 4

Perfiles de resistencia a los aminoglicósidos y su posible asociación con las enzimas modificantes y las metilasas

Perfil de resistencia	Aminoglicósidos afectados	N° (%) aislados	Posibles enzimas involucradas		
1	G		AAC(3')-Ia		
2	A	4 (5,2 %)	APH(3')-VI		
3	G, A	2 (2,6 %)	AAC(3')-Ia		APH(3')-VI
4	T, A		AAC(6')-Ib-cr		APH(3')-VI
5	G, T		ANT(2')-Ia		AAC(3')-Ia
6	G, T, A	2 (2,6 %)	AAC(6')-Ib-cr ANT(2')-Ia		APH(3')-VI AAC(3')-Ia
7	A, N, T	11 (14,5 %)	AAC(6')-Ib	AAC(6')-Ib-cr	APH(3')-VI
8	G, T, N	1 (1,3 %)	AAC(3')-IIa	AAC(3')-Ia	ANT(2')-Ia

G: gentamicina, A: amikacina, T: tobramicina, N: netilmicina.

aminoglicósidos afectados y las posibles enzimas involucradas en la resistencia.

En esta distribución de aislados se puede observar que cuando los aislados presentan resistencia o susceptibilidad intermedia a la amikacina, el perfil que prevalece es el número 9, en el cual todos los aminoglicósidos se ven afectados, este comportamiento se puede atribuir a combinación de múltiples enzimas modificadoras o a la presencia de enzimas metilasas, que tienen la capacidad de conferir resistencia cruzada a todos los aminoglicósidos evaluados. De la misma manera, se pudo observar que el siguiente perfil con mayor número de aislados fue el número 7, en el cual solo la gentamicina no se ve afectada. Solamente cuatro aislados mostraron la resistencia exclusiva para la amikacina.

Detección molecular de genes codificantes para metilasas y EMAs

Se observa que a la mayoría de las muestras a las que se les aplicó PCR poseen enzimas modificadoras de aminoglicósidos (EMAs) 60 aislados (79 %), mientras que 16 aislados (21 %) corresponde a metiltransferasas ARN16S. Dentro de la EMAs más frecuente se encuentra la APH (3') VIa con 34 aislados (56,6 %) y con respecto a las metilasas la más prevalente es la rmtD con 14 aislados (87,5 %).

En la Tabla 5 se pueden observar los diferentes perfiles de resistencia a aminoglicósidos

identificados en este estudio, de la misma manera se evidencian las diferentes EMAs o metilasas detectadas y los géneros y especies de Enterobacterias donde fueron identificadas. Se puede observar claramente, que existe una gran variedad de EMAs en los aislados en estudios, sin embargo, la enzima más prevalente es fosfotransferasa APH (3')VIa, la cual se logró identificar prácticamente en todos los perfiles. Se logró demostrar la presencia de metilasas, específicamente, la RmtD solo en aquellos aislados que mostraron resistencia a todos los aminoglicósidos, es decir, los agrupados en el perfil 9, en este mismo grupo también se logró evidenciar, que la resistencia a todos los aminoglicósidos, también es el producto de la combinación de múltiples EMAs, de hecho esta combinación enzimática fue el mecanismo prevalente en ese grupo.

De la misma manera, se logró demostrar que la resistencia a múltiples aminoglicósidos, mediada por EMAs se observa en diferentes géneros de Enterobacterias, aunque con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp. Con respecto a la presencia de enzimas metilasas, estas se identificaron solo en *E. cloacae* (12) y *E. aerogenes* (2)

En la Figura 1 y 2, se observan los productos de amplificación correspondientes a EMAs y enzimas metilasas.

Tabla 5

Distribución de aislados de Enterobacterias y sus respectivas EMAs o metilasas detectadas mediante PCR

Perfil Resistencia	Probables enzimas involucradas	Aislados N (%)	Enzima molecularmente detectada	Identificación de Enterobacterias (Núm. aislados)
2	APH (3) VIa	4	APH (3)VIa	<i>Enterobacter cloacae</i> (3) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)
3	AAC (3') Ia	2	APH (3) VIa	<i>Enterobacter cloacae</i> (2)
6	APH (3) VIa ANT (2') Ia	2	APH (3) VIa ANT (2') Ia	<i>Enterobacter cloacae</i> (1) <i>Enterobacter aerogenes</i> (1)
7	AAC (6') Ib-cr APH (3) VIa AAC (6') Ib	11	AAC (6') Ib-cr APH (3) VIa AAC (6') Ib	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (6) <i>Enterobacter cloacae</i> (1) <i>Escherichia coli</i> (4)
8	AAC (3') IIa AAC (3') Ia ANT (2') Ia	1	AAC (3') IIa ANT (2') Ia	<i>Citrobacter freundii</i> (1)
9	Metilasas	14	RMTD 14 cepas	<i>Enterobacter aerogenes</i> (2) <i>Enterobacter cloacae</i> (12)
9	Combinación de EMAs	42	AAC (6') Ib-cr APH (3) VIa AAC (6') Ib ANT (2') Ia AAC (3') IIa	<i>Escherichia coli</i> (9) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (27) <i>Serratia marcescens</i> (6)

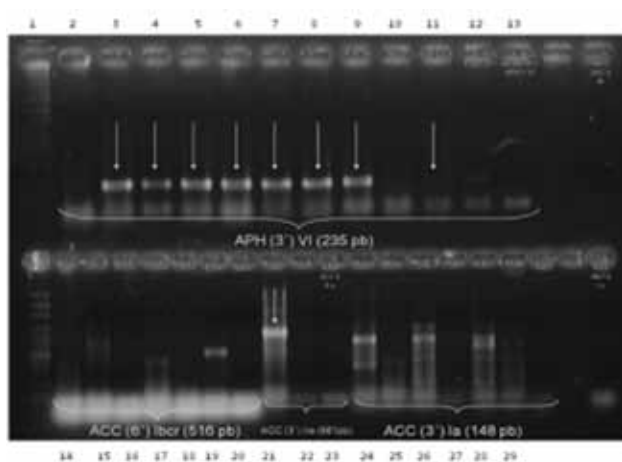


Figura 1. Detección mediante PCR de enzimas modificadoras de aminoglicósidos. Corrida electroforética en gel de agarosa al 1,5 % para genes *aph(3')VIa*, *acc(6')IBcr*, *acc(3')IIa* y *acc(3')Ia*. Carriles: 1) Marcador de PM ladder 100 pb. 2) HDL 1, 3) HVC13, 4) IMF5, 5) HDL26, 6) HMC14, 7) HMC4, 8) HIM 14, 10) HDL9, 11) HDL25, 12) Control positivo de *APH(3')VIa*, 13) Control Negativo de *APH(3')VIa*, 14) HDL 3, 15) HVC13, 16) IMF5, 17) HDL6, 18) HDL25, 19) Control positivo *acc(6')IBcr*, 20) Control negativo *acc(6')IBcr*, 21) HVC6, 22) HVC4 23) Control negativo, 24) HUC6, 25) HDL3, 26) HVC3, 27) IMF5, 28) HIM7, 29) HIM34.

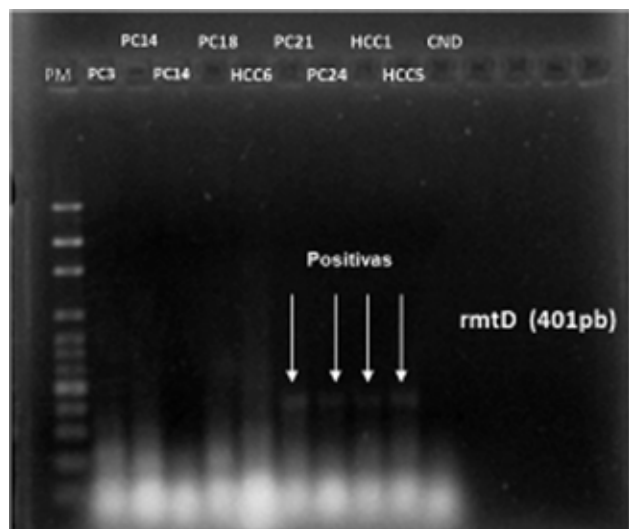


Figura 2. Detección mediante PCR de enzimas modificadoras de aminoglicósidos. Corrida electroforética en gel de agarosa al 1,5 % para genes *rmtD*. Carriles: 1) Marcador de peso molecular ladder 100 pb. 2) PC3, 3) PC14, 4) PC4, 5) PC18, 6) HCC6, 7) PC21, 8) PC24, 9) HCC1, 10) HCC5, 11) CND.

DISCUSIÓN

Durante el período noviembre 2009-mayo 2010 se recolectaron 76 cepas de 13 centros hospitalarios del área metropolitana de Caracas,

el criterio de inclusión era que fuesen resistentes o con susceptibilidad intermedia a la amikacina. Este criterio se utilizó, para tratar de aumentar la probabilidad de encontrar cepas resistentes a todos los aminoglicósidos, las cuales potencialmente pudieran expresar genes codificantes de metilasas del ARN16s o en su defecto expresar múltiples EMAs. Del total de cepas aisladas el género y la especie predominante fue *Klebsiella pneumoniae* (11), seguida por el género *Enterobacter*.

En base a los resultados del perfil de susceptibilidad, el 57,9 % presentó resistencia a los cuatro aminoglicósidos en estudio (amikacina, gentamicina, tobramicina y netilmicina), siendo esto correlacionable con la existencia de metilasas (21 %) o de más de una EMAs. La mayoría de las cepas presentan una alta resistencia a amikacina lo cual se relaciona con el alto porcentaje de *APH(3')VIa*, ya que esta es una fosfotransferasa que le ofrece resistencia a este aminoglicósido. Esto genera una gran preocupación en la antibioticoterapia ya que amikacina es un aminoglicósido semisintético cuya estructura química fue ideada de tal manera que fuese lo menos susceptible a la acción de enzimas modificantes, además que este solo debe emplearse en última instancia cuando se observe una resistencia a gentamicina, tobramicina y netilmicina y en este estudio se revelan los altos niveles de resistencia al mismo desencadenando una alta tasa de fracasos terapéuticos. Para el 2009 en la región capital se observó un 20 % de resistencia a tobramicina y un 19 % de resistencia gentamicina (5) aunque los porcentajes son bajos son altamente significativos y permiten deducir que el uso excesivo de estos han contribuido a la aparición de mecanismos evasivos por parte de la bacteria y el uso de aminoglicósidos semisintéticos menos susceptibles a la modificación de las EMAs. De igual modo, se logró detectar una gran diversidad de EMAs, cada una de ellas asociadas a material plasmídico y vinculadas a la inactivación de diferentes aminoglicósidos, para cuando se encuentran en conjunto pueden lograr inactivar a todos los representantes de esta familia de antibióticos (6,10).

Los genes codificantes de las EMAs se encuentran asociados a integrones, los cuales a su vez se encuentran localizados en plásmidos de alto peso molecular transferibles, este hecho garantiza la transferencia y diseminación de este mecanismo de resistencia (7-9), es por ello, que se logró detectar en múltiples aislados la presencia de tres y cuatro EMAs concomitantemente. De la misma manera en este estudio se logró evidenciar por primera vez en Venezuela la presencia de

enzimas metiltransferasas que modifican la subunidad ARNr16S impidiendo de esta manera la actividad de todos los aminoglicósidos, estas enzimas comparten similitud con las metilasas del ARN ribosomal que producen los actinomicetos como mecanismo de defensa ante los antibióticos que producen (4).

Es importante destacar que en esta población en estudio solo se detectó el gen *rmtD* y asociado al perfil de resistencia número 9, en el cual todos los aminoglicósidos se encuentran afectados. Este tipo de metilasa ha sido la más recientemente identificada, conserva cierto grado de identidad (40 %-42 %) con las metilasas RmtA y RmtB. La metilasa RmtD, se encontró en un aislado clínico de *Pseudomona aeruginosa* proveniente de Brasil, que también produjo metalo- β -Lactamasas SPM-1. Esta cepa en particular resultó ser altamente resistente a los carbapenémicos y a los aminoglicósidos (4). El gen *rmtD* se ha reportado en miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y fundamentalmente en aislados provenientes de Latinoamérica, al parecer RmtD es un tipo de metilasa que circula con frecuencia entre los países de la región. En esta investigación se encontró *rmtD* en Chile en aislados de *E. cloacae* y *K. pneumoniae*, en Argentina en una cepa de *K. pneumoniae* mientras que en Brasil en *C. freundii* (4). Estos resultados se relacionan con los encontrados en nuestra investigación en la cual el gen *rmtD* prevaleció principalmente entre aislados de *Enterobacter* spp.

El extraordinario nivel de resistencia que generan a los aminoglicósidos las metiltransferasas y la asociación de sus genes con elementos genéticos móviles, están generando un gran problema que requiere del incremento de la capacidad de nuestros laboratorios para la detección de este tipo de mecanismos de resistencia, que alerte al clínico sobre cuál es la mejor opción terapéutica y de la misma manera para contribuir en el control de la diseminación de genes de resistencia, que complicarían aún más la situación de resistencia de nuestro país, en el cual en los últimos años se han incrementado los reportes de Enterobacterias productoras de carbapenemasas, de estos aislados alrededor de un 50 % mantienen sensibilidad a la amikacina, si estos aislados adquieren genes codificantes de metilasas, se pierde este aminoglicósido como opción terapéutica.

Los aminoglicósidos continúan jugando un rol crítico en la terapéutica, frecuentemente se utilizan en asociación con otros antibióticos en tratamientos sinérgicos de múltiples procesos infecciosos, es por ello, de gran relevancia este tipo de estudio que contribuya con la epidemiología

de resistencia de Venezuela, para que clínicos y microbiólogos, tengan una orientación más adecuada acerca de los esquemas terapéuticos a seguir, así como en el establecimiento de nuevos protocolos de detección de mecanismos de resistencia en el laboratorio de microbiología. En el futuro será importante que la industria farmacéutica genere nuevos aminoglicósidos con capacidad de unión a ribosomas metilados.

CORRESPONDENCIA: Lic. Luis Torres,
e-mail: ltorresucv@gmail.com, ltorresucv@yahoo.com. Fax: 0212-605.33.27

REFERENCIAS

1. Navarro F, Miró E, Otero M. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(5):225-234.
2. Mella S M, Sepúlveda A M, González R G, Bellot H, Domínguez Y M, Zemelman Z R, Ramírez G C. Aminoglicósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Rev Chil Infect*. 2004;21(4):330-338.
3. Aires JR, Kohler T, Nikaido H, Plesiat P. Involvement of an active efflux system in the natural resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2624-2628.
4. Doi Y, Arakawa Y. 16S Ribosomal RNA Methylation: Emerging Resistance Mechanism against Aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 2007;45:88-94.
5. Programa Venezolano de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos. (PROVENRA) <http://www.provenra.org/whonetvenezuela/reportes.asp>
6. Navarro F, Miró E, Otero M. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(5):225-234.
7. Wu Q. Plasmid-Mediated 16S rRNA METHylases in Aminoglycoside-Resistant Enterobacteriaceae Isolates in Shanghai, China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;271-272.
8. Yamane K, Wachino J, Doi Y, Kurokawa H, Arahawa Y. (2005). Global Spread of Multiple Aminoglycoside Resistance Genes. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):951-953.
9. Galimand M, Courvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S Rna methylation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2565-2571.
10. Pedroza R. (1999) Epidemiología de la Resistencia Plasmídica a Amikacina y otros Aminoglicósidos en Enterobacterias. Estudio en el Hospital Universitario de Caracas. Trabajo Especial de Investigación para optar al Título de Doctor en Ciencias Fisiológicas. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Ciencias, Posgrado en Ciencias Fisiológicas.
11. Perozo M, Castellano M, Ginestre M, López E, Torres E, Parra A. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de blee aisladas de pacientes de unidades de cuidados intensivos. Sociedad Venezolana de Microbiología. Capítulo Sucre XXIX Jornadas Venezolanas de Microbiología "Dr. Vidal Rodríguez Lemoine". 2005.

12. National Center for Biotechnology Information. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/primertool.cgi?ctg_time=1264352247&job_key=JSID_01_187851_130.14.22.39_9000 [consulta: 2010, enero 21]
13. Galimand M, Courvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(8):2565-2571.
14. Díaz P, Bello H, et al. Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *K. pneumoniae* productoras de beta lactamasas de espectro extendido. *Rev Med Chile*. 2004.
15. Sabicheva S, Saga T, Kantardjies T. High prevalence of the *aac(6')-Ib-cr* Gene and its dissemination among Enterobacteriaceae isolates by CTX-M15 Plasmids in Bulgaria. *American Society for Microbiology*. 2009.
16. Vila J, Ruiz J, Navia M, Becerril B, Garcia I, Perea S, et al. Spread of Amikacin resistance in *Acinetobacter baumannii* Strains isolated in Spain due to an epidemic strain. *J Clin Microbiol*. 1999;37(3):758-761.
17. Fritsche T, Castanheira M, Miller G, Jones R, Armstrong E. Enterobacteriaceae from Europe, North America, and Latin America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(5):1843-1845.
18. Park Y, Lee S, Yu G, Woo J, Lee K, Arakawa Y. Co-production of 16S rRNA methylases and extended-spectrum b-lactamases in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* in Korea. *J Antimicrob Chemother*. 2006.
19. Yohei D. High Prevalence of Metallo- β -Lactamase and 16S rRNA Methylase Coproduction among Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Brazil. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Sept. 2007.p.3388-3390.
20. National Center for Biotechnology Information. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer>. [consulta: 2010, enero 21]

El infectólogo y su labor en el hospital: 10 años de gestión, 2000-2009

Marisela Silva, Carla Telo, María J Núñez, Ana Carvajal, Adayza Figueredo, María C Redondo, Napoleón Guevara, Martín Carballo, María E Landaeta, Jorge Riera, Jocays Caldera

Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto (SEIA). Hospital Universitario de Caracas (HUC)

Trabajo ganador del Premio de la Sociedad Venezolana de Infectología. Congreso de Infectología "Dr. Pedro Navarro". Caracas, octubre 2010

RESUMEN

Introducción: El infectólogo es de gran importancia en los hospitales; realiza funciones en atención ambulatoria, hospitalización, control de infecciones hospitalarias, docencia, investigación, asesoría en epidemias y pandemias entre otras. **Objetivos:** Precisar el cumplimiento de las funciones del infectólogo, investigando la carga laboral y académica en el HUC durante la última década. **Metodología:** Se analizaron los registros de atención al paciente y programas académicos cumplidos desde el 1 de enero 2000 al 31 de diciembre 2009, calculando el número de pacientes evaluados en cada una de las actividades asistenciales y horas académicas. **Resultados:** Se evaluaron 110 691 pacientes, observándose incremento progresivo de los pacientes atendidos a través de los años. La distribución de las actividades correspondió a 72 521 (65 %) de atención en consultas ambulatorias (35 % pacientes viviendo con VIH y 30 % no VIH); 18 682 interconsultas de pacientes hospitalizados para control de antimicrobianos (17 %); 12 792 (12 %) cursos de tratamiento administrados en la sala de tratamiento ambulatorio (STA); 3 764 (3 %) egresos del SEIA y 2 932 personas atendidas por exposición de riesgo biológico. La actividad académica fue regular durante la década, cumpliéndose los programas correspondientes. El número de horas empleadas en las revistas a los pacientes hospitalizados en el SEIA fue > 300/año. Seis miembros del servicio participaron en el programa del control de infecciones del HUC. **Conclusión:** Residentes y especialistas del SEIA cumplieron las funciones del infectólogo en la última década; el mayor número de pacientes fue atendido de forma ambulatoria (consultas y la STA).

Palabras clave: infectólogo, enfermedades infecciosas, gestión hospitalaria

SUMMARY

Introduction: Hospital role of infectious diseases (ID) specialists is important. They participate in outpatient and inpatient care, hospital infection control, academic and research activities, and also pandemic and epidemic issues. **Objective:** This study's aim was to assess the number of activities, both academic and in patients care, and fulfillment of ID physicians' roles at HUC during the last decade. **Methodology:** Analysis of records for patient care and academic programs during January 1, 2000 to December 31, 2009. The number of patients clinically assessed and academic hours spent was calculated. **Results:** During the decade, 110 691 patients were evaluated. There was a progressive increase of patients cared for throughout the years. The activities distribution was as follows: 72 521 (65 %) outpatients (35 % HIV infected patients y 30 % non HIV); 18 682 inpatients assessed following HUC policy on antibiotic control (17 %); 12 792 (12 %) courses of treatment administered at the outpatient treatment clinic (OTC); 3 764 (3 %) discharged patients from SEIA y 2 932 people evaluated because of biologic risk exposition. Academic activities were fulfilled according to the fellowship program. Physicians dedicated more than 300 hour/year for inpatient rounds at SEIA. Six specialists from the ID Service also were members of HUC Infection Control Committee. **Conclusion:** Physicians at SEIA have accomplished the role of ID doctors during the last decade; most patients were evaluated as outpatients and at OTC.

Key words: ID specialists, infectious diseases, ID service management

INTRODUCCIÓN

El infectólogo a través de los años, ha venido

incrementando sus actividades en los hospitales. En los inicios la especialidad fue atractiva para investigadores; sin embargo, se ha demostrado que la interrelación del laboratorio con la clínica ha sido muy provechosa (1). Cada vez más el papel del especialista en enfermedades infecciosas es de gran importancia en el control de antimicrobianos, prevención y control de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), apoyo al personal directivo y a los epidemiólogos de los diferentes centros de atención médica en relación con las estrategias para el reconocimiento y en el control de epidemias y pandemias, entre otras (2,3).

La acción coordinada del especialista en enfermedades infecciosas con los diferentes departamentos de los centros prestadores de salud influye en la disminución de los costos de la atención y en la adecuada utilización de los antimicrobianos, lo cual repercute en el control de la resistencia microbiana (2). Igualmente, en nuestro país, el especialista en enfermedades infecciosas ha estado involucrado en la organización de programas de atención y tratamiento de pacientes viviendo con el VIH (4-6).

Una de las funciones fundamentales del infectólogo es la educación de los médicos, público en general y directivos de hospitales en relación con aspectos relacionados con IAAS, resistencia bacteriana y uso apropiado de antimicrobianos (3). Por tal motivo, en las últimas décadas, las escuelas de medicina y la coordinación de posgrado de algunas universidades de nuestro país han entendido la necesidad de la formación de estos especialistas, aprobando cursos de posgrado en infectología.

El Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto (SEIA) del Hospital Universitario de Caracas (HUC), ubicado en el segundo piso del ala norte del hospital, inició sus funciones en 1958 (7-9). Dispone de un consultorio, una sala de tratamiento ambulatorio con capacidad para 5 pacientes, cuatro salas generales y dos habitaciones semiprivadas para un total de 28 camas de hospitalización, 2,93 % de las 957 camas operativas del HUC. Adicionalmente cuenta con 2 ambientes para la consulta de los pacientes viviendo con VIH en el Ambulatorio Docente Asistencial. En la actualidad, las funciones del SEIA son realizadas por un equipo multidisciplinario integrado por 8 residentes de posgrado, 11 infectólogos, un microbiólogo, una nutricionista, un psiquiatra, una psicóloga, 23 enfermeras profesionales y 22 auxiliares de enfermería. Adicionalmente, el servicio es la sede del Posgrado de Infectología de la Universidad Central de Venezuela (UCV), el cual inició sus

funciones el 1 de enero de 1985 (8).

Las actividades que se desarrollan en el SEIA son asistenciales, docentes, de investigación, de apoyo a la dirección del HUC y al Ministerio del Poder Popular para la Salud, educación extramuros y otras.

El presente trabajo se diseñó con el fin de precisar la carga laboral y docente de los médicos del SEIA, e investigar si en los últimos 10 años, se han cumplido las funciones del infectólogo en el HUC.

METODOLOGÍA

Del 1° de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2009 se analizaron los registros de atención al paciente y los programas académicos, además de los registros de actividades cumplidas en los expedientes de cada uno de los residentes del posgrado. Igualmente se utilizó información suministrada por el Departamento de Información en Salud del HUC (9). Se determinó el tipo de actividades realizadas, calculando el número de pacientes evaluados en cada una de las actividades asistenciales y el número de horas empleadas en las académicas. Se establecieron tendencias en cuanto al número de pacientes atendidos y los resultados fueron expresados en número total y porcentajes.

Definiciones:

Interconsulta: evaluaciones solicitadas al SEIA para pacientes hospitalizados en otros servicios.

Sala de tratamiento ambulatorio: espacio físico destinado a la administración de tratamiento ambulatorio en cualquiera de sus vías de administración.

Curso de tratamiento: cada dosis de medicamento administrado en la sala de tratamiento ambulatorio (STA).

RESULTADOS

Durante la década estudiada se evaluaron un total de 110 691 pacientes, evidenciándose un incremento sostenido en el número total de pacientes, de 4 092 en el año 2000 a 21 178 en el 2009, con un discreto descenso en los años 2006 – 2007, Figura 1.

Las actividades asistenciales estuvieron distribuidas de la siguiente manera: 72 521 (65 %) dedicadas a la atención ambulatoria en consultas, 35 % en pacientes viviendo con VIH y 30 % en pacientes no VIH; 18 682 interconsultas (17 %); 12 792 (12 %) cursos de tratamiento administrados en la sala de tratamiento ambulatorio; 3 764 (3 %) pacientes egresados del SEIA y 2 932 personas

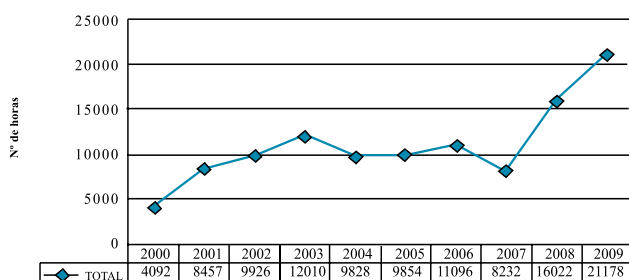


Figura 1. Total de pacientes atendidos SEIA – HUC. Enero 2000 – diciembre 2009.

atendidas debido a exposición de riesgo biológico, Figura 2.

En la Figura 3 se observa la distribución de todas las actividades asistenciales a lo largo del período de estudio. Cuando se analizan por separado cada una de ellas, se pone en evidencia que el número de pacientes egresados del SEIA se duplicó en el 2001 con relación al 2000; manteniéndose estable en los años sucesivos, 337 - 430 egresos de pacientes al año.

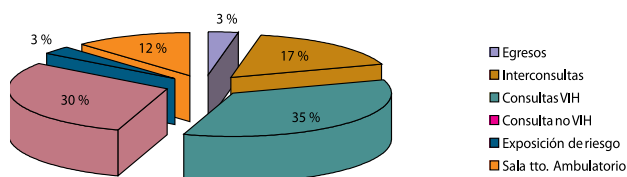


Figura 2. Distribución de Actividades Asistenciales Globales SEIA – HUC. Enero 2000 – diciembre 2009.

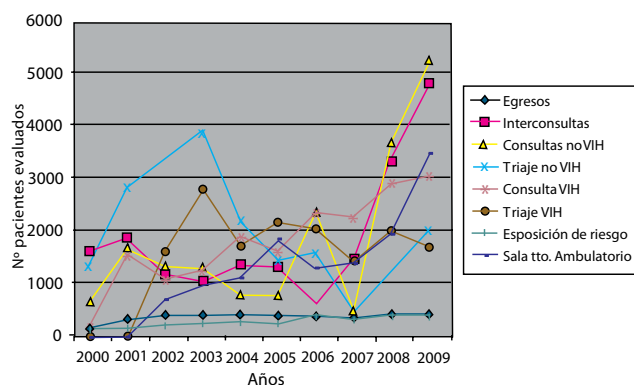


Figura 3. Distribución según tipo de actividad asistencial por año SEIA – HUC. Enero 2000 – diciembre 2009.

La atención de la exposición de riesgo laboral y no laboral incluye personal del HUC y de otras instituciones tanto públicas como privadas; el número de personas atendidas se

ha incrementado progresivamente a través de los años, encontrándose en cifras cercanas a 420 pacientes/año en los últimos 4 años. En estas cifras están incluidos pacientes que han sufrido abuso sexual agudo.

La sala de tratamiento ambulatorio fue inaugurada el diciembre de 2001, incrementándose en 498 % el número de ciclos de tratamiento administrados, desde el inicio de su funcionamiento.

El número de consultas tanto para pacientes viviendo con VIH como los no infectados por el VIH se ha incrementado paulatinamente desde el 2000.

En los últimos 2 años el número de interconsultas para realizar control de antimicrobianos se ha triplicado, durante el año 2009 se realizaron alrededor de 5 000 evaluaciones.

Las actividades docentes comprenden las revistas de pacientes hospitalizados y de interconsultas, clubes de revista, discusión de casos clínicos y anatomoclínicos, seminarios, y cursos de antibióticos, de enfermedades infecciosas, microbiología y epidemiología. Los mismos se han cumplido con pocas fluctuaciones entre el número de horas empleadas y los diferentes años, a excepción de 2006 y 2007 donde se evidencia una discreta disminución (Figura 4).

El número de horas que se emplean en las revistas generales de hospitalización en el servicio fue > 300/año. En relación con las horas empleadas en las consultas a los pacientes hospitalizados en los demás servicios fue > 600/año.

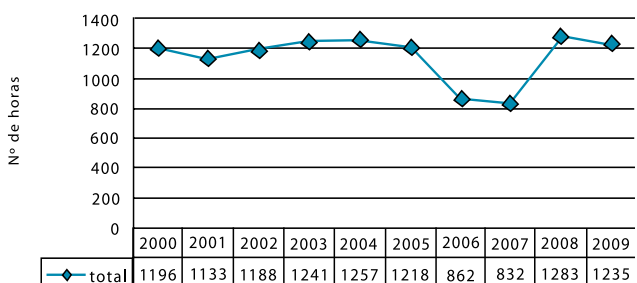


Figura 4. Distribución según número de horas dedicadas a la actividad docente por año. Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto HUC. 2000-2009.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, hemos evidenciado las diferentes actividades cumplidas tanto asistenciales como docentes en la última década, teniendo como sede el SEIA y el Posgrado de infectología de la UCV. La organización del servicio desde su inicio ha permitido la realización

de diversas funciones incluidas en el perfil de un especialista en enfermedades infecciosas.

El SEIA tiene una característica muy particular, en vista que cuenta con camas propias de hospitalización a diferencia de otros departamentos de infectología, los cuales realizan su actividad básicamente como interconsultantes (10,11). La existencia de un servicio de infectología ha contribuido a la optimización y reducción del uso de antimicrobianos, además de tener impacto en el manejo de infecciones severas, tal como ha sido publicado previamente (12,13).

Se ha incrementado progresivamente el número de pacientes evaluados en el SEIA; sin embargo, las actividades se han visto limitadas en algunas oportunidades debido a déficit de personal, lo cual explica la disminución de algunas de ellas en los años 2006 y 2007 cuando solo se contó con 2 a 3 residentes por año. Esta situación afectó en gran medida la eficiencia del servicio y del posgrado; sesiones importantes como la discusión de casos clínicos y anatomoclínicos, imprescindible en la formación de los residentes, disminuyeron durante ese período, en vista que se asignaban 3 de dichas reuniones por residente y por año; al tener menos residentes, se llevaban a cabo menor número de sesiones. Igualmente decreció el número de reevaluaciones de los pacientes de las interconsultas.

Las evaluaciones en las interconsultas, representan la segunda actividad más importante del SEIA, lo cual concuerda con la función del infectólogo en el control de antimicrobianos en el HUC. Esto ha sido publicado previamente y su objetivo es disminuir los costos y evitar la emergencia de microorganismos multirresistentes (3,4,14,15,16). En estudios previos se ha demostrado que en el SEIA las causas más frecuentes de interconsulta son las infecciones respiratorias, piel y tejidos blandos, tracto urinario, sepsis e infección por VIH, 40 % provenientes de los servicios médicos (17); estas patologías son frecuentemente mencionadas en otros estudios como causa de atención por los infectólogos (18). Los especialistas del servicio han evaluado pacientes con infecciones severas y complejas, ayudando a la resolución de dichos problemas, como ha sido descrito (19,20).

La atención de pacientes viviendo con VIH representa la primera actividad del SEIA. Tanto los residentes como los especialistas realizan atención estos pacientes. Las fluctuaciones en el número de pacientes evaluados en las consultas durante el período estudiado son debidas a que inicialmente existía una sola consulta para pacientes con cualquier tipo de patología. Debido

al incremento en el número de enfermos VIH positivos fue necesario separar las consultas, así como el tiempo de dedicación a cada una de ellas. Para ello, se realizó previamente la evaluación de la consulta de VIH, con el fin de realizar las recomendaciones necesarias para la modificación de la misma (5). Actualmente esta consulta se realiza de lunes a viernes. A medida que el número de pacientes VIH evaluados se incrementa, la mayoría de ellos son incorporados a la consulta regular, disminuyendo los triajes. Esto permite que el paciente sea atendido en un ambiente apropiado, con la historia clínica correspondiente y dedicándole más tiempo. Algunos autores han señalado que si bien la mayoría de los servicios no cuentan con camas propias, el manejo de pacientes VIH positivos debería ser llevado por un infectólogo (20).

Otra de las actividades del SEIA está relacionada con la sub-comisión de infecciones hospitalarias, llevándose a cabo a través del control de antimicrobianos en las interconsultas, diagnóstico y control de brotes de infecciones asociadas a la atención en salud y de enfermedades emergentes, tales como: influenza AH1N1, sarampión, etc. En todos estos casos la pericia del infectólogo ha demostrado ser de gran ayuda; la Comisión de Infecciones está coordinada por un especialista en enfermedades infecciosas tal como se ha sugerido (3,21). Igualmente, se atienden los trabajadores con exposición biológica riesgosa, realizando su seguimiento, así como funciones educativas para la prevención de dicha exposición. En todos estos casos de exposición riesgosa se siguen los lineamientos del Programa Nacional de VIH/ITS del Ministerio del Poder Popular para la Salud (7).

La tendencia actual es la administración ambulatoria de antimicrobianos, para lo cual es importante la experiencia del infectólogo en la selección, manejo y seguimiento de los pacientes (3,23,24). Por tal motivo, se diseñó un modelo de administración de antimicrobianos en forma ambulatoria, creando desde el 2001 la sala de tratamiento. A pesar de las dificultades, se ha incrementado el número de pacientes atendidos y el número de cursos de tratamiento administrados. La unidad es atendida por la enfermera designada y un especialista en infectología. La existencia de la sala ha permitido que se cuente con mayor disponibilidad de camas para pacientes con infecciones severas y que los promedios de estancia sean más cortos, disminuyendo los costos hospitalarios. Cuando se evalúa el tratamiento ambulatorio se evidencia que el número de antimicrobianos utilizados, así como el tipo de antibióticos varía de acuerdo a las

regiones. En Estados Unidos se ha encontrado mayor utilización de los mismos con tendencia al uso de los nuevos antimicrobianos (25). Ha sido publicado previamente que en algunos casos los pacientes son egresados con tratamiento antimicrobiano ambulatorio y su seguimiento no es realizado por infectólogos (23). La sala de tratamiento ambulatorio del SEIA tiene la particularidad de ser atendida por un especialista y una enfermera asignada a la misma. Ello permite que el paciente sea vigilado y el tratamiento indicado sea monitorizado para la presencia de efectos adversos, efectividad y cumplimiento.

La función académica está estrechamente ligada a la buena asistencia médica. Por tanto, el cúmulo de actividades realizadas y supervisadas desde el punto de vista docente, es un pilar fundamental en la formación de los nuevos especialistas en el campo de las enfermedades infecciosas. El número de infectólogos egresados de los programas académicos a nivel mundial ha ido en ascenso (26). Desde hace décadas se ha mencionado la necesidad de evaluar el impacto de la epidemia de VIH/SIDA en la práctica y enseñanza de las enfermedades infecciosas y es de todos conocido que definitivamente hubo un cambio radical en estos aspectos. Igualmente es importante asegurarse que los programas de formación de los infectólogos se anticipen y evolucionen de acuerdo a las necesidades cambiantes para la preparación académica y la práctica clínica de esta especialidad (27).

La actualización permanente del personal docente debe cumplirse en todos los aspectos de la enseñanza. Por tal motivo, los docentes del servicio realizan múltiples actividades educativas extramuros. El conocimiento adquirido en congresos, simposios, etc., son siempre compartido con los demás miembros del servicio y muy especialmente con los residentes.

De las actividades docentes las que llevan mayor tiempo de dedicación son las revistas clínicas tanto de los pacientes hospitalizados como de las interconsultas, esto se debe a que esta última es una de las actividades con mayor número de pacientes evaluados, por lo cual duplica al tiempo empleado con los pacientes hospitalizados en el propio servicio.

De la presente evaluación podemos concluir que los médicos del SEIA del HUC, cumplieron las funciones ampliamente publicadas, correspondientes a los especialistas en enfermedades infecciosas durante la década estudiada.

En 1978 Petersdorf aseveró que de seguir aumentando el número de infectólogos, tendrían

que cultivarse unos a otros (27). Estamos muy lejos de dicha aseveración; el tiempo ha demostrado que los especialistas en enfermedades infecciosas son cada vez más necesarios y sus funciones se han expandido.

CORRESPONDENCIA: Marisela Silva.
Dirección electrónica: mariselasilva@live.com

REFERENCIAS

1. Dowling HF. Field, Ward and Laboratory: Where the infectious diseases physician worked. 1986;153:390-396.
2. Classen DC, Burke J P, Wenzel R P. Infectious diseases consultation: Impact on outcomes for hospitalized patients and results of a preliminary study. Clin Infect Dis. 1997;24:468-470.
3. Petrak R, Sexton D, Butera M, Tenenbaum M, MacGregor M, Schmidt M, et al. The value of an infectious diseases specialist. Clin Infect Dis. 2003;36:1013-1017.
4. Sunshine R, Liedtke L, Jeeringan D, Strausbaugh L. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. Clin Infect Dis. 2004;38:934-938.
5. Silva M, González N, Nahmens R. Evaluación de la consulta de VIH/SIDA del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Hospital Universitario de Caracas. Enero a diciembre 2003. Bol Venez Infectol. 2004;15:35. Abstract
6. Reglamentación técnica sobre atención integral de los pacientes viviendo con VIH/SIDA. Programa Nacional de SIDA/ITS. Ministerio Popular Para la Salud. 2007.
7. Guía para el manejo del tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA en Venezuela. Programa Nacional de SIDA/ITS tercera edición. Ministerio Popular Para la Salud. 2010-2012.
8. Posgrado de Infectología, 20 años de historia. 2005. Editado por Laboratorios Vivax Pharmaceuticals, C.A.
9. Hospital Universitario de Caracas, Departamento de Información en Salud. Movimiento Hospitalario del Servicio de Enfermedades Infecciosas, década 2000-2009
10. Navarro P, Silva M, Henao L, Núñez MJ. Evaluación de un servicio de enfermedades infecciosas. Cuaderno de la escuela de Salud pública. 1985;48:81-95.
11. Plaza F. Hospital Universitario de Caracas, recuento histórico en su trigésimo aniversario (1956-1986). 1986, Imprenta Universitaria.
12. Lemmen SW, Häfner H, Kotterik S, Lütticken R, Töpfer R. Influence of an infectious diseases service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. Infection. 2000;28:384-387.
13. Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. Eur J Microbiol Infect Dis. 2000;19:493-500.
14. Yinnon A. Whither Infectious Diseases Consultations. Analysis of 14,005 Consultations from a 5-Year Period. Clin Infect Dis. 2001;33:1661-1667.
15. McGowan J. Minimizing antimicrobial resistance: The key role of the infectious diseases physician. Clin Infect Dis. 2004;38:939-942.

16. Sunenshine R, Liedtke LA, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. for the Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. *Clin Infect Dis*. 2004;38:934-938.
17. Landaeta M, Fernández M, Riera J, Alayo E, Quintero M, Pérez C, et al. Funciones del infectólogo en el Hospital: Evaluación de pacientes en consulta interdepartamental. *Bol Venez Infectol*. 2006;17:118. Abstract
18. Luk W, Samson SY, Wong KY, Ho P, Woo P C, Lee R, Peiris JS, Chau P. Inpatient emergencies encountered by an infectious diseases consultative service. *Clin Infect Dis*. 1998;26:695-701.
19. Jenkins TC, Price C S, Sabel A L, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1000-1008.
20. Ronald AR, Nicolle LE, Goldsand G, MacDonald N. Infectious diseases as a Canadian subspecialty, with projections to the year 2000. *Rev Infect Dis*. 1990;12:900-907.
21. McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli LP. The value of infectious diseases specialists: Non-patient care activities. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1051-1063.
22. Tice A, Rehm S, Dalovisio J, Martinelli L, Graham D, Gainer B, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1651-1672.
23. Chary A, Tice AD, Martinelli LP, Liedtke LA, Plantenga MS, Strausbaugh L.J. for The Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Experience of infectious diseases consultants with outpatient parenteral antimicrobial therapy: Results of an emerging infections network survey. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1290-1295.
24. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl):198-208.
25. Grossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, and the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1091-1095.
26. Hook E. The evolution of the clinical subspecialist on infectious diseases. *J Infect Dis*. 1977;136:303-307.
27. Petersdorf RG. Training, cost containment, and practice: Effect on infectious diseases. *Rev Infect Dis*. 1986;8:478-487.

Agradecimiento: A la Lic. Dora Cabrera y a todo el personal del Departamento de Información en Salud del Hospital Universitario de Caracas por su colaboración constante y su valiosa ayuda en el suministro gran parte de la información.

Enseñanza de la medicina tropical mediante la discusión de casos clínicos

Pedro Navarro¹, Luis A Colmenares¹, Albany Sosa¹, María Soto¹, Nathalie Chacón¹, Isabel Trebesch⁴,
María A de la Parte², Amando Martín^{3, 5}

¹Cátedra de Medicina Tropical; ²Cátedra de Microbiología, Escuela de Enfermería; ³Cátedra de Pediatría B, Facultad de Medicina, Escuela Luis Razetti. ⁴Posgrado de Infectología, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto; ⁵Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se han propuesto cambios en la enseñanza de la medicina tropical, basando la docencia en el estudiante. **Objetivo:** Utilizar la metodología de la discusión organizada y razonada de casos clínicos, con la participación activa del estudiante, a fin de llegar a un diagnóstico presuntivo de las patologías presentadas. **Metodología:** Se describe el proceso de discusión con los estudiantes de medicina tropical, de cinco pacientes con enfermedades infecciosas bacterianas (fiebre tifoidea, brucelosis, leptospirosis, cólera y shigellosis), diagnosticados y tratados en la Consulta de Endemias Rurales del Instituto de Medicina Tropical y en los Servicios de Pediatría Médica Infecciosa y de Enfermedades Infecciosas del Adulto del Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, relacionando sus manifestaciones clínicas y de laboratorio con sus antecedentes epidemiológicos para establecer los diagnósticos e iniciar el tratamiento específico. **Resultados:** En cada uno de los casos, siguiendo la metodología descrita se llegó al diagnóstico definitivo permitiendo el tratamiento oportuno de los pacientes de acuerdo a los agentes etiológicos. **Conclusión:** Mediante la discusión de casos clínicos y la utilización de la medicina basada en evidencia incluyendo al estudiante como ente activo es posible transmitir el conocimiento de la medicina tropical, llegando a los diagnósticos etiológicos de las enfermedades.

Palabras clave: Enfermedades infecciosas bacterianas; enseñanza de la medicina tropical, docencia

SUMMARY

Introduction: In recent years changes have been proposed in the teaching of tropical medicine, basing the teaching on the student. **Objective:** To use the methodology of organized and reasoned discussion of clinical cases, with active student participation in order to reach a presumptive diagnosis of pathology present. **Methodology:** We describe

the process of discussion with students of tropical medicine, five patients with bacterial infectious diseases (typhoid fever, brucellosis, leptospirosis, cholera and shigellosis), diagnosed and treated at the Outpatient Clinic of Rural Endemic Diseases, Institute of Tropical Medicine, and Services of Pediatrics and Adult Infectious Diseases, Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, relating clinical manifestations and laboratory findings to epidemiological background to establish the diagnosis and initiate specific treatment. **Results:** In each case, following the methodology described definitive diagnosis was reached allowing timely treatment of patients according to etiologic agents. **Conclusion:** Through discussion of clinical cases and the use of evidence-based medicine including the student as an active entity the knowledge of tropical medicine may be transmitted, reaching the etiologic diagnosis of disease, and getting publications of articles.

Key words: bacterial diseases, tropical medicine teaching.

INTRODUCCIÓN

La medicina tropical describe enfermedades condicionadas por la situación geográfica y climática del trópico que propicia la persistencia de vectores, reservorios y fuentes de infección, mediante los vehículos contaminados que se generan, se distribuyen e ingresan a los susceptibles de padecerlas. Las enfermedades dependientes de la pobreza persistirán mientras no se logre el tan esperado desarrollo económico sustentable y suficiente que modifique el entorno sociocultural prevaleciente en las regiones tropicales.

Entre las principales enfermedades infecciosas bacterianas que ocupan el interés en medicina tropical y que muchas veces pasan desapercibidas se encuentran la fiebre tifoidea, la brucelosis, leptospirosis, las diarreas ocasionadas por *Shigella*, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Vibrio cholerae*, diversas serovariedades de *Salmonella*

enterica y la lepra (1-12). Este numeroso grupo de enfermedades infecciosas, se adquiere por la situación de pobreza y subdesarrollo existente en los países ubicados en el trópico, lo cual ocurre también en la transmisión de las parasitosis intestinales (13).

La discusión de casos clínicos es una actividad dinámica, la cual debe ser razonada cuidadosamente, tomando en cuenta los hallazgos clínicos, paraclínicos y epidemiológicos de los pacientes.

Con el fin de desarrollar una buena educación médica el profesor tiene que responder al nuevo escenario del estudiante. Por tanto, deben existir cambios en la metodología y en los contenidos para dar respuesta a sus necesidades. Es así como los docentes tienen que hablar el lenguaje de los alumnos.

Los avances en educación médica permiten enfrentar este paradigma ayudando en la habilitación docente, principalmente en lo referente metodologías de aprendizaje y de evaluación, demostradamente válidas y confiables para apoyar a esta nueva generación. En esta generación de estudiantes "multimedia" debe entenderse que ellos desean sesiones activas, multitareas y estar involucrados en varios aspectos a la vez (14). La discusión de casos permite el encuentro del estudiante de medicina con el paciente, estimula su curiosidad y le anima a la investigación del paciente y su patología. Por tanto en este trabajo se propuso presentar casos clínicos de la vida médica diaria, utilizándolos para transmitir las formas de razonamiento adecuadas para llegar a un diagnóstico.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Fiebre tifoidea: Ingeniero de 33 años de edad, caraqueño, procedente de la República de Guinea Ecuatorial cuya enfermedad se inició presentando fiebre diaria, continua, calofríos intensos, cefalea fronto parietal, vómitos alimentarios, cólicos abdominales, lumbalgia y coluria, durante seis días; fue evaluado por médico encontrándolo febril, taquicárdico, pálido, con abdomen doloroso a la palpación profunda y máculas lenticulares e irregulares rosáceas en caras internas de miembros superiores. Epidemiología. Trabajador en perforación de pozos petroleros, alimentación en ventas ambulantes e ingestión de agua no potable, en la ciudad de Malabo en África. El paciente fue hospitalizado con la impresión diagnóstica de fiebre tifoidea. Los exámenes de laboratorio se observan en la Tabla 1.

Tabla 1

Exámenes de laboratorio del paciente con fiebre tifoidea

Examen	Resultado
Hemoglobina	10 g/dL
Hematocrito	32 %
Leucocitos	5 000/ mm ³
Segmentados	40 %
Linfocitos	40 %
Monocitos	10 %
R. de Widal	++++

En el coprocultivo y hemocultivo se aisló *Salmonella entérica* serovariedad typhi, sensible a ciprofloxacina, imipenem y cloranfenicol; resistente a la ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol. Recibió ciprofloxacina durante cuatro semanas, mejorando a la segunda semana de tratamiento y regresando a Venezuela donde fue controlado en la Consulta de Endemias Rurales de Medicina Tropical. Asintomático después de 5 semanas, con reacción de Widal negativa.

2. Brucelosis: Paciente de género masculino de 54 años, quien consultó a Endemias Rurales por presentar fiebre diaria de 4 semanas de evolución, sensación de frialdad, cefalea intensa, astenia generalizada, intranquilidad, irritabilidad e insomnio. Recibió antipiréticos y antibióticos sistémicos sin lograr mejoría. Epidemiología: empleado público, residente en una urbanización al oeste de Caracas, quien había permanecido durante 15 días en una hacienda de Churuguara (Estado Falcón), ingiriendo leche cruda y quesos de leche de cabra elaborados de manera artesanal 4 semanas previas al inicio de la sintomatología. Al examen se evidenciaron buenas condiciones generales, febril, pálido, adenomegalias látero cervicales y axilares móviles, no dolorosas ni adheridas a planos profundos. Hepatoesplenomegalia moderada dolorosa a la palpación profunda. Resto del examen no relevante. VIH y VDRL no reactivos, hemoglobina 10 g/dL, leucocitosis moderada con neutrofilia, linfomonocitosis relativa. Se realizó *diagnóstico presuntivo* de brucelosis prescribiendo doxiciclina 100 mg BID VO más rifampicina 900 mg/día VO, ambulatoriamente. A la segunda semana se asoció trimetoprim sulfametoxazole VO, manteniendo los antimicrobianos durante 4 semanas, remitiendo los síntomas y signos. La prueba de aglutinación en tubo y la microaglutinación en placa revelaron presencia de anticuerpos contra *Brucella melitensis*. Un mes después el paciente acudió a la consulta buenas

condiciones generales, siendo egresado.

Leptospirosis: paciente de género masculino de 23 años de edad, natural de Guanare (Estado Portuguesa), quien consultó al Hospital Universitario de Caracas por fiebre diaria y continua, no precisada de 7 días de evolución, calofríos, sudoración profusa y cefalea de moderada intensidad. Concomitantemente evacuaciones disentericas (10/día) la cuales persistieron durante tres días, dolor abdominal difuso, astenia y anorexia. Posteriormente ictericia, artralgias y mialgias generalizadas a predominio de regiones gemelares y en región lumbar, vómitos de fuerte intensidad, deterioro de las condiciones generales, coluria y debilidad marcada. Acudió a la emergencia siendo ingresado. Epidemiología: desempleado con pareja estable, procedente de Caracas, vivía en casa con servicios básicos indispensables, en Las Adjuntas (Caricuao). Viaje a Guanare 9 meses previos. Presencia de roedores en los alrededores de su domicilio. Al examen físico se evidenció ictericia, somnolencia. Temperatura 39,8 °C, FC: 120 lpm; TA: 94/62 mmHg; FR: 14 rpm. Roncus a la auscultación pulmonar; hepatomegalia dolorosa. Dolor a la palpación de masas gemelares y lumbalgia. La Tabla 2 muestra los exámenes de laboratorio.

Tabla 2

Exámenes de laboratorio del paciente con leptospirosis

Examen	Resultado
Hemoglobina	9,1 g/dL
Hematocrito	27,3 %
Leucocitos	13 500/ mm ³
Segmentados	84 %
Linfocitos	9,6 %
Monocitos	4,9 %
Urea	43 mg/dL
Creatinina	2,67 mg/dL
Bilirrubina total	15,3 g/dL
Bilirrubina directa	9,3 g/dL
Bilirrubina indirecta	5,9 g/dL
CPK	199,4 UI

La reacción de Widal, PPD, VIH, HBsAg, antígeno para Brucella y Proteus OX19 y serología para hepatitis B fueron negativos. Orina: pigmentos biliares, urobilinógeno y +++ de proteínas.

Se planteó el diagnóstico presuntivo de leptospirosis iniciando tratamiento con penicilina cristalina acorde a su peso y edad. El paciente mejoró lentamente siendo egresado 3 semanas

después en buenas condiciones generales; la prueba de microaglutinación para antígenos evidenció *Leptospira* Icterohemorrágica 1 600 diluciones y Copenhageni 100 diluciones.

Cólera: lactante masculino de 7 meses de edad, procedente de un barrio de la Parroquia El Valle (Caracas), quien se presenta con vómitos pospandriales de 3 a 5 diarios, evacuaciones líquidas verdosas, sin moco ni sangre y llanto constante de tres días de evolución. Epidemiología: Residente de barrio marginal del sur de la ciudad. Vivienda deficitaria en servicios sanitarios (agua potable y disposición adecuada de excretas). Fue atendido durante la pandemia de cólera en América en la década de los 90, la cual se había iniciado en Perú, extendiéndose a varios países andinos incluyendo Venezuela (15). Examen físico. Regulares condiciones generales, llanto fácil sin lágrimas, boca y labios muy secos. Abdomen blando y deprimible. Cardiorrespiratorio sin anormalidades. El laboratorio mostró hemoglobina 12 g/dL; hematocrito 38,3 vol%; leucocitos 15 000 /mm³ con 68 % de linfocitos. Al examen de heces en fresco se evidenció la presencia de trofozoitos de *Giardia lamblia*. Se demostró *Vibrio cholerae* en el coprocultivo, sensible a trimetoprin/sulfametoxazol y ciprofloxacina. Fue tratado con rehidratación IV y TMP-SMZ de acuerdo a su peso y edad. Egresó en buenas condiciones generales, cinco días después del ingreso.

Shigellosis: escolar masculino de 11 años de edad, procedente de barrio de la parroquia Antímano, suroeste caraqueño. Consultó por evacuaciones diarreicas incontrolables, líquidas y de color marrón, que se acompañaban de fiebre elevada, continua y vómitos alimentarios de cinco días de evolución. Epidemiología. _Procedente de barrio marginal, hacinamiento, vivienda en precarias condiciones de dos habitaciones donde habitan siete personas, sin servicios mínimos de agua potable ni disposición adecuada de excretas. Padre desempleado. Al examen el paciente estaba febril, moderadamente deshidratado, labios secos y turgor abdominal. TA: 100/ 60 mmHg; FR: 21 rpm; cardiopulmonar, neurológico y genitourinario normal; dolor a la palpación profunda en fosa ilíaca derecha. Hemoglobina 13 g/dL, hematocrito 39 vol%. Se demostró trazas de sangre, leucocitos y hematíes abundantes; *Blastocystis hominis* abundantes en el examen de heces. Hubo crecimiento de *Shigella flexneri* sensible a cefotaxima, ciprofloxacina, amikacina y trimetoprim- sulfametoxazol en el coprocultivo. El

paciente fue hidratado por vía IV, se le administró cefotaxima IV de acuerdo a su peso y edad, siendo egresado en buenas condiciones generales a los 6 días.

DISCUSIÓN

Estos casos evidencian la presencia de fiebre de duración variable, características epidemiológicas particulares, sintomatología y hallazgos de laboratorio que difieren de acuerdo al tipo de enfermedad. La enseñanza a los estudiantes debe enfatizar todos estos aspectos durante las discusiones de casos.

La evidencia clínica de síndrome febril agudo, con fiebre diaria, en un adulto quien consultó en Guinea Ecuatorial, país endémico de fiebre tifoidea, hizo sospechar el diagnóstico. En esos países, fiebre tifoidea y malaria son motivos rutinarios de consulta por fiebre^{16, 17}, por lo cual cuando un paciente presenta dicha sintomatología y epidemiología se efectúa el diagnóstico presuntivo de fiebre entérica, iniciando tratamiento. La fiebre tifoidea se adquiere frecuentemente en el sudeste Asiático y en el África¹², por lo cual en pacientes febriles procedentes de esos países es recomendable investigar la enfermedad como infección del viajero^{1, 12}.

El síndrome febril prolongado es evidencia de algunos tipos de enfermedades de origen infeccioso, las cuales en ocasiones se acompañan de pocos síntomas y signos no específicos de larga duración, tal como la brucelosis (3,18,19). Es de gran importancia en estos casos la relación con la epidemiología del paciente, quien orienta al diagnóstico presuntivo más probable; de esa manera se reforzó el diagnóstico presuntivo de la enfermedad, por estar el paciente a riesgo (20). Se debe recordar que la brucelosis como zoonosis bacteriana sigue siendo prevalente en países dedicados a la cría y producción ganadera caprina, ovina, vacuna, equina y camélida (3) y en Venezuela se adquiere en los estados Falcón, Lara, Zulia, y los estados llaneros dedicados a las actividades ganaderas vacuna y caprina (21). La brucelosis producida por *Brucella mellitensis* tiene mayor probabilidad de complicaciones y recaídas, por lo cual debe ser tratada con combinación de antimicrobianos para evitar la resistencia bacteriana y la posibilidad de recaídas (3).

Si la fiebre se acompaña de manifestaciones hemorrágicas o ictericia, el diagnóstico debe tomar otro giro, considerando todas las posibilidades de fiebre icterohemorrágica. El paciente motivo de discusión clínica, presentó como signos cardinales la presencia de ictericia, compromiso hepatorenal,

elevación marcada de la creatinfosfoquinasa (CPK) y postración. En nuestro medio, entre los diagnósticos diferenciales se deben considerar la fiebre amarilla, la hepatitis aguda viral y también el dengue. Aun cuando la ausencia no descarta la enfermedad, la presencia de roedores en las inmediaciones de la vivienda debe hacer sospechar de leptospirosis. Su amplia distribución permite encontrarla en numerosos países del planeta, aun cuando su mayor prevalencia es en el trópico y regiones subtropicales, siendo su aparición más frecuente durante la estación lluviosa (22).

Cuando el médico o el estudiante de medicina se encuentran ante un niño deshidratado, con evacuaciones líquidas con características secretorias, sin otra sintomatología, usualmente piensan en otros agentes productores de diarreas como rotavirus. En el caso presentado, la epidemiología coincidente con el alerta epidemiológico existente en el país debido a la presencia de casos de cólera, fue decisiva al momento de la sospecha del diagnóstico. Es relevante señalar que este caso atendido en el brote epidémico de cólera que ocurrió a principios de los años 90 del siglo pasado (8) no había sido publicado. La enfermedad continúa presentándose en el mundo y en la programación del curso de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela se continua estudiando como problema de salud internacional, diarrea del viajero y enfermedad de la pobreza. Por tanto, es necesario que los estudiantes entiendan que los casos pueden ser autóctonos de Venezuela y que conozcan el conocimiento médico sanitario disponible en la actualidad para enfermedades reemergentes. Se les debe insistir en el hecho que el cólera no es un problema de salud resuelto y puede reaparecer cuando se completa la cadena epidemiológica de su transmisión, como ocurrió con su reingreso al continente americano en 1990, luego de más de un siglo de ausencia y actualmente en Haití con carácter epidémico y de tragedia sanitaria, pues ha ocasionado más de 2000 defunciones (23,24).

La presencia de diarreas disintéricas en un niño plantea diagnósticos diferenciales entre varios agentes etiológicos tales como shigella, entamoeba y salmonella entre otros. En la docencia de medicina tropical se insiste en la clasificación de las diarreas como disintéricas y acuosas agudas. Los antecedentes epidemiológicos son similares pues el modo de transmisión es fecal – oral, mediante agua y alimentos contaminados. En el niño se evidenció la presencia de *Blastocystis hominis*, el cual es el

parásito intestinal más frecuentemente identificado en muestras de heces (25,26); su aislamiento no implica que sea el agente etiológico de una diarrea infecciosa. El aislamiento de *S. flexneri* confirmó el diagnóstico etiológico. Es relevante la vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana en shigellosis por el incremento de la resistencia a amoxicilina y trimetoprima-sulfametoxazol internacionalmente (27). La elección del antimicrobiano debe hacerse en base a los patrones estadísticos de sensibilidad de la shigella identificada en toda institución sanitaria (28). Se debe insistir en que todo paciente debe ser sometido a los estudios necesarios y que el cultivo es indispensable en la mayoría de ellos para realizar un diagnóstico correcto.

Los docentes en medicina se encuentran con verdaderos retos cuando enseñan estudiantes y residentes de posgrado, debiendo utilizar diversas estrategias como dar el ejemplo, realizar y orientar en las discusiones de casos, supervisar las evaluaciones de los pacientes y otras (29). Ellos también deben enfatizar el uso de la experticia para evaluar el problema clínico del paciente, incorporando los aspectos de investigación y tomando en cuenta las circunstancias particulares del paciente antes de realizar recomendaciones (30). Una de las situaciones con las cuales se enfrentan los profesores es encontrar los casos que sean apropiados para el nivel del estudiante con el cual se interactúa; se pretende que los casos sean reales y expresen la mayoría de los signos y síntomas más comunes, además las pruebas de laboratorio que ayuden al cursante a realizar un diagnóstico lo más aproximado posible. Así se enfatiza el razonamiento clínico, se refresca el conocimiento previo y la experiencia y aprendizaje puede ser aplicada en otros casos similares (31).

Ha sido previamente publicado el hecho de la falta de interrelación entre las asignaturas médicas; cada una se enseña independientemente del resto, muchas veces sin un objetivo final muy claro. Por tanto, se debe realizar un esfuerzo grande para poder desarrollar las actitudes y competencias que necesita el estudiante de medicina. En muchos casos la enseñanza clínica solo se enseña en hospitales de tercer nivel, dejando a un lado la docencia en ambulatorios (32). Cambios curriculares estructurales pueden facilitar que se promueva mayor interés por parte de los estudiantes hacia la medicina de atención primaria (33).

A través de los años la enseñanza clásica se ha limitado a las clases magistrales; a impartir conocimientos a los alumnos sobre ciencias básicas y luego a enfrentarlos al paciente como

si hubiera cierta separación entre estos dos elementos de la docencia, lo cual en ocasiones les lleva a ser poco prácticos. La discusión de casos clínicos permite la interrelación de los conocimientos adquiridos en los primeros años de la carrera, con los síntomas y signos del enfermo, integrando de esa manera el conocimiento para llegar a un diagnóstico. Mediante la discusión de casos se estimula el aprendizaje simultáneo de lo básico y lo clínico, pudiendo derivarse las aplicaciones concretas pertinentes (34).

La enseñanza efectiva debe ser imperativa en las escuelas de medicina; se ha expresado previamente que se deben perseguir objetivos comunes tales como aprendizaje efectivo del estudiante. La excelente calidad de la enseñanza requiere de profesores acordes a dicha misión, definiendo los atributos y competencias, y manteniendo la actualización docente en las facultades para desarrollar los programas (35).

Los casos descritos fueron evaluados según las orientaciones que para la docencia recomienda la Cátedra de Medicina Tropical. Félix Pifano, tropicalista emérito del siglo pasado, quien dedicó su existencia a la Universidad Central de Venezuela, relacionaba el diagnóstico clínico de un paciente padeciendo una enfermedad tropical, con los antecedentes epidemiológicos utilizando el razonamiento para llegar a una presunción diagnóstica con el fin de conducir y tratar al paciente en espera del diagnóstico definitivo, etiológico o de certeza. La Cátedra continúa con esta metodología, demostrando año tras año, su utilidad en la orientación diagnóstica de la Medicina Tropical (36-39).

CORRESPONDENCIA:

Dr. Pedro Navarro. Cátedra de Medicina Tropical. Instituto de Medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela. Los Chaguaramos. Caracas.

REFERENCIAS

1. Reyes Romero H, Navarro Rojas P, La Cruz Romero A. Fiebre tifoidea en la frontera del tercer milenio. *Antib Infec.* 1999;7:5-11.
2. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bul World Health Organ.* 2004;82:346-353.
3. Navarro P, Reyes H, Rodríguez I, Rodríguez H, Elías M. Brucelosis. Zoonosis bacteriana y enfermedad ocupacional. *Informe Médico.* 2007;9:533-542.
4. Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Pacheco Piñero R, Sivoli J. Leptospirosis como zoonosis ocupacional y adquirida por viajeros. *Informe Médico.* 2007;9:313-324.
5. Figueroa L, Reyes H, Aponte R. Shigelosis en el Hospital Universitario de Caracas. *Arch Venez Puer Pediatr.*

- 1973;25:59-75.
6. Reyes H, Navarro P, Jokobowicz S. Shigelosis como problema de salud. *Rev Fed Med Venez.* 2000;8:2-8.
7. Reyes Romero H, Navarro Rojas P. Gastroenteritis bacterianas agudas. En: Reyes H, Navarro P, editores. *Diarrreas infecciosas.* Caracas: Editorial Disinlimed CA; 1993.p.131-186
8. Gurrant RI. "Cholera: Still Teaching Hard Lessons" *N Engl J Med.* 2006;2501:78-81.
9. Navarro P, Jiménez T, Villarroel E, Andrade E, Solano M, Rivas L, et al. Vigilancia bacteriológica de *Salmonella enteritidis*. *Bol Soc Venez Microbiol.* 2000;20:117-119.
10. Jakowlew A, Navarro P, Ibáñez GF, Reyes H, Sifontes G. Lepra. Conceptos actuales acerca de la enfermedad milenaria. *Informe Médico.* 2008;10:35-46.
11. Navarro P, Reyes H, Jakowlew A, Safar ML. Enfermedades infecciosas bacterianas en la enseñanza de la Medicina Tropical. *Antib Infec.* 2002;10:69-73.
12. Thompson MJ, Jong EC. Traveler'S Diarrhea: Prevention and self-treatment. En: Jong EG, Mc Muller R, editores. *The Travel and Tropical Medicine Manual.* 3ª edición. Filadelfia. 2003.p.75-86.
13. Navarro Rojas P, Velásquez Salgado E, Ryes Romero H, Garrido Burgos E. Enteroparasitosis en el viajero. *Informe Médico.* 2006;8:77-89.
14. Kunakov N. Escuelas de Medicina: Los estudiantes de hoy. *Rev Med Chile.* 2011;139:524-528.
15. Navarro P, Reyes H, Andrade E, Baez 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.
16. Swezdlow DL, Ríos AA. Cholera in The Americas: Guidelines for the clinician. *JAMA.* 1992;267:1495-1498.
17. Sur D, Von Seidlein L, Manna R, DevAK, Sarhar BL. The malaria and typhoid fever burden in the slum of Kolkata. India: Data for a prospective community based study. *Trans RS Trop Med Hyg.* 2006;100:725-733.
18. Pappas G, Papodimitriæ A, Ahritis N, Christon I, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91-99.
19. Vargas OFJ. Brucellosis in Venezuela. *Veterinary Microbiology.* 2002;90:39-46.
20. Hasanjanî Roushan MR, Mohrez M, Soleimani Roushan MJ. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Iran. *Epidemiol Infect.* 2004;132:1109-1114.
21. Lucero NE, Ayala SM, Escobar CII, Jacob NR. *Brucella isolated* in humans and animals in Latin America from 1968-2006. *Epidemiol Infect.* 2008;136:496-503.
22. Lomar AV, Diament D, Torres JR. Leptospirosis en Latin America. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14:23-39.
23. Guerrant RI, Carneiro-Filho BA, Dillingam RA. Colera, Diarrhea and Oral Rehydration Therapy. *Clin Infect Dis.* 2003;37:398-399.
24. Hamlin C. "Cholera forcing". The myth of the Good Epidemic and the coming of Good Water. *Am J Public Health.* 2009;99:1946-1954.
25. Biobley MS, Oberg C. Blastocytosis en pacientes sintomáticos del Hospital Regional de Temuco. Chile. *Bol Chil Parasitol.* 1993;48:25-27.
26. Zierdt CH. *Blastocystis hominis.* Future. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:61-79.
27. Ashkenazi S. Shigella infections in children: New insights. *Sem Pediatr Infect Dis.* 2004;15:246-252.
28. Mejía Salas H. Opciones de tratamiento de Shigelosis. *Rev Soc Bol Pediatr.* 2007;46: 80-44.
29. Collier BS, Klotman P, Smith LG. Professing and living the oath: Teaching medicine as a profession. *Am J Med.* 2002;112:744-748.
30. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyati GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *Evid Based Med.* 2002;7:36-38.
31. Thomas R E. Teaching medicine with cases: Student and teacher opinion. *Med Educ.* 1992;26:200-207.
32. Rozman C. La enseñanza de la medicina ¿Debe cambiar de modelo? *Med Clin (Barc).* 1993;Suppl 1:3-5.
33. Hauer KE, Durning SJ, Kernan WN, et al. Factors Associated with Medical Student's Career Choices Regarding Internal Medicine. *JAMA.* 2008;300:1154-1164.
34. García JC. Paradigmas para la Enseñanza de las Ciencias Sociales en las Escuelas de Medicina. 1971. Disponible en: <http://hist.library.paho.org/Spanish/EMS/37886.pdf>
35. Triviño X, Sirhan M, Moore P, Reyes C. Formación en Educación de los Docentes Clínicos en Medicina. *Rev Méd Chile.* 2009;137:1516-1522.
36. Pifano F. La enseñanza de la Medicina Tropical en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. *Arch Venez Med Trop Parasitol Med.* 1961;4:126-134.
37. Navarro P, Safar ML. Félix Pifano. La historia viviente de la Medicina Tropical Venezolana. *Rev Fac Med Caracas.* 2003;26:6-7.
38. Navarro P, Sánchez M, Olaizola MC, Abdul-Hadi S, Navarro Ortiz PA. Actualización académica de la Cátedra de Medicina Tropical. *Rev Fac Med Caracas.* 2005;28:154-158.
39. Navarro P, Reyes H, Rosas MM, Rolera D, Rueda A, De la Parte M, Navarro Ortiz P. La docencia en medicina centrada en el estudiante, con publicaciones periódicas. *Rev Fac Med Caracas.* 2010;33:15-21.

Neurotransmisores en niños con meningitis bacteriana

Goyo Rivas José, Goyo María Vanessa, Angulo Francis, Ramos Yennis

Universidad de los Andes. Facultad de Medicina. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Introducción: La meningitis bacteriana continúa siendo una enfermedad potencialmente fatal, especialmente en países en vías de desarrollo. Los aminoácidos excitatorios están fuertemente implicados en la patogénesis del daño neuronal en meningitis bacteriana. **Objetivo:** Medir niveles de glutamato, GABA, glicina y taurina en líquido cefalorraquídeo y correlacionarlos con el grado de severidad, complicaciones y secuelas. **Metodología:** Estudio prospectivo en 31 pacientes con meningitis bacteriana y 10 pacientes con líquido cefalorraquídeo normal (control), con edades de 1 mes – 13 años de edad. El análisis de aminoácidos se realizó al ingreso y al tercer día mediante cromatografía líquida de alta presión. **Resultados:** De los 31 pacientes que ingresaron al estudio 64,5 % fueron del género femenino, 13 lactantes, 8 preescolares y 10 escolares. El promedio de aminoácidos en los niños con meningitis fue más alto que en el grupo control ($P < 0,01$). El glutamato disminuyó significativamente en pacientes con hidrocefalia. El GABA está disminuido en pacientes con parálisis cerebral y la taurina está disminuida en higroma y aumentada en lesión de pares craneales, trastornos de la conducta e hipoacusia. **Conclusiones:** Los cambios en los niveles de aminoácidos en líquido cefalorraquídeo reflejan el estado patológico y severidad del daño cerebral. Este estudio provee información del eventual papel de la inmunomodulación y posible uso de antagonistas de aminoácidos excitatorios, con efecto neuroprotector, en el tratamiento de meningitis bacteriana e indica que esta clase de molécula neurotóxica puede representar un importante blanco en la terapia adyuvante para meningitis bacteriana.

SUMMARY

Introduction: Bacterial meningitis remains a potentially fatal disease, especially in developing countries. Excitatory amino acids are strongly implicated in the pathogenesis of neuronal damage in bacterial meningitis. **Objective:** To measure levels of glutamate, GABA, glycine and taurine in cerebrospinal fluid and correlate with the degree of severity, complications and

sequelae. **Methodology:** Prospective study in 31 patients with bacterial meningitis and 10 patients with normal cerebrospinal fluid (control), aged 1 month - 13 years old. Amino acid analysis was performed on admission and on the third day using high pressure liquid chromatography. **Results:** Of the 31 patients entering the study 64.5 % were females, 13 infants, 8 preschoolers and 10 elementary school students. The average number of amino acids in children with meningitis was higher than in the control group ($P < 0.01$). Glutamate levels significantly decreased in patients with hydrocephalus. GABA levels decreased in patients with cerebral palsy, and taurine diminished in hygroma, and increased in cranial nerve injury, eating disorders and hearing loss. **Conclusions:** Changes in amino acid levels in cerebrospinal fluid reflect pathological state and severity of brain damage. This study provides information on the possible role of immunomodulation and possible use of excitatory amino acid antagonists with neuroprotective effects in the treatment of bacterial meningitis, indicating that this class of neurotoxic molecules may represent an important target in adjuvant therapy for bacterial meningitis.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana continua siendo una enfermedad potencialmente fatal, especialmente en países en vías de desarrollo, en neonatos y ancianos y pesar de la introducción de nuevos agentes antimicrobianos, mejores técnicas diagnósticas y el desarrollo de nuevas tecnologías en el manejo en cuidados intensivos, la morbilidad y mortalidad asociadas con esta enfermedad permanece inaceptablemente elevada. La tasa de mortalidad es de 3 % a 5 % en lactantes y niños y de 20 % a 30 % neonatos y adultos especialmente en los ancianos. La morbilidad, expresada fundamentalmente como secuelas neurológicas a largo plazo, ocurre aproximadamente en 30 % de los recién nacidos y lactantes menores y en 15 % a 20 % de lactantes

mayores y niños (1,2).

El daño cerebral es la más importante complicación en los sobrevivientes de meningitis bacteriana. El espectro de secuelas incluye retardo mental, alteraciones del aprendizaje y déficit neurológico focal, indicando que la meningitis causa daño en las neuronas. Poco se conoce acerca del proceso que conduce al daño neuronal (3).

La fisiopatología de la meningitis bacteriana está caracterizada por varios eventos complejos, incluyendo alteraciones metabólicas, edema cerebral, hipertensión intracraneana y disminución del flujo sanguíneo cerebral (4). Los mecanismos que conducen a estos cambios involucran los componentes bacterianos, y los factores del huésped tales como citokinas, metabolitos del ácido araquidónico, factor activador de plaquetas, complemento, granulocitos, radicales libres de oxígeno y aminoácidos. Las citokinas proinflamatorias TNF α y IL-1 β juegan un papel fundamental en la cascada de la inflamación meníngea (5).

Los aminoácidos excitatorios están fuertemente implicados en la patogénesis del daño neuronal inducido por una variedad de infecciones del sistema nervioso central.

La concentración de aminoácidos libres en líquido cefalorraquídeo (LCR) parece estar regulada por una compleja interacción de diversos procesos fisiológicos. Eso incluye el metabolismo del sistema nervioso central, flujo sanguíneo cerebral, mecanismos específicos de transporte al SNC, la cuantificación de aminoácidos en suero y la función renal y hepática las cuales influyen sobre la homeostasis de los mismos. La concentración anormal de uno o más aminoácidos libres en el LCR ha sido descrita en varios procesos neurológicos que incluye infecciones del SNC (6).

Numerosos estudios *in vivo* e *in vitro* fundamentan que la concentración excesiva de aminoácidos excitatorios: ácido glutámico y aspartato están involucrados en la cadena de eventos que conducen al daño neuronal en una variedad de problemas neurológicos que incluye isquemia, hipoglicemia, convulsiones complejas, trauma e infecciones (7,8).

El objetivo de nuestro estudio es medir los aminoácidos glutamato, GABA, glicina y taurina en el líquido cefalorraquídeo de ingreso en niños con meningitis bacteriana y correlacionarlos con los niveles de glucosa, proteínas y celularidad en el LCR, además relacionar estos niveles con el grado de severidad, complicaciones y secuelas presentadas por los pacientes.

METODOLOGÍA

Treinta y un pacientes (n=31) con meningitis por *H. influenzae* fueron incluidos en un estudio prospectivo, en edades comprendidas entre 1 mes y 11,3 años, quienes ingresaron al área de manejo de procesos infecciosos pediátricos (piso 7) del Hospital Universitario de Los Andes, en el lapso comprendido entre enero de 2005 y julio de 2009. Además se estudiaron 10 pacientes cuyo LCR tenía un estudio citoquímico normal y no tenían afección de SNC el que se consideró como grupo control.

El diagnóstico de meningitis bacteriana se realizó por clínica, estudio citoquímico y microbiológico del LCR. Un tercer tubo fue refrigerado a -20 °C para estudio de aminoácidos.

Cada paciente fue evaluado al ingreso con la escala de severidad de meningitis.

El análisis de aminoácidos en LCR se realizó mediante Cromatografía Líquida de alta presión, se tomaron 200 μ L en tubos de Eppendorf de 1,5 mL se le agregó 10 μ L de 1,2 N de ácido perclórico se realizó vórtex, se dejó en hielo aproximadamente por 15 minutos se centrifugó por 20 minutos a 13 000 rpm, a 4 °C se descartó el pellet y el sobrenadante se filtró en Millipore de 0,45 μ m y se guardó a -20 °C hasta el día de análisis. 40 μ L de LCR fue analizado por cromatografía líquida de alta presión en un analizador de aminoácidos Durrum D-500.

Se aplicó la prueba t para comparar medias del grupo de estudio y el grupo control, así como para comparar las medias de cada uno de los aminoácidos en pacientes con o sin complicaciones y/o secuelas.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para correlacionar medias de los aminoácidos y concentración de glucosa, celularidad y proteínas.

Se realizó análisis de regresión logística para evaluar el valor predictivo de complicaciones y secuelas de los niveles de aminoácidos.

RESULTADOS

Treinta y un pacientes ingresaron al estudio, de los cuales el mayor porcentaje fue del género femenino (64,5 %) y 11 (35,5 %) del masculino; 13 (41,9 %) lactantes, 8 (25,8 %) preescolares y 10 (32,3 %) escolares.

El promedio de aminoácidos al ingreso en los niños con meningitis fue glutamato: 9,75 μ g/mL GABA 9,73 μ g/mL, glicina 9,4 μ g/mL y taurina 3,4 μ g/mL y en el grupo control: el promedio de glutamato fue 2,4 μ g/mL, GABA 0,9 μ g/mL, glicina 1,7 μ g/mL y taurina no fue detectada en ningún control, Tabla 1.

Tabla 1

Distribución de acuerdo a media y desviación estándar de la concentración de aminoácidos (µg/mL) en LCR de niños con y sin meningitis bacteriana

	Glutamato		Gaba		Glicina		Taurina	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Grupo Estudio	9,75	8,9	9,7	8,77	9,45	6,51	3,4	4,5
Grupo Control	2,43	1,61	0,9	0,29	1,7	0,66	0,00	0,00

LCR: líquido cefalorraquídeo.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de glicina y proteinorraquia y entre taurina y proteinorraquia ($P<0,01$), datos no mostrados. La prueba de τ que se realizó entre las medidas de los aminoácidos al ingreso y cada una de las complicaciones y secuelas presentadas se encontró que el glutamato está disminuido significativamente en pacientes que presentaron hidrocefalia ($P<0,05$). Se encontró una disminución del GABA ($P<0,05$) en pacientes que presentaron parálisis cerebral; la taurina se encontró disminuida en higroma ($P<0,05$) e incrementada en pacientes con lesión de pares craneales, trastornos de la conducta e hipoacusia ($P<0,05$), Tabla 2.

En el análisis de regresión logística para buscar valor predictivo de aminoácidos con cualquiera de las complicaciones y secuelas no se encontró predicción.

DISCUSIÓN

En meningitis bacteriana el daño cerebral es la complicación más importante en los sobrevivientes. El espectro de secuelas incluye retardo mental, alteración auditiva y déficit neurológico focal, indicando que esta entidad nosológica causa daño en las neuronas (9).

Las complicaciones de la meningitis bacteriana tales como, convulsiones, depresión cardiorrespiratoria y déficit neurológico focal y difuso, son una consecuencia del daño neuronal y la destrucción resulta de una constelación de alteraciones neurológicas. El edema cerebral agudo, vasculitis, trombosis y pérdida de la autorregulación cerebrovascular produce daño neuronal isquémico secundario a una disminución de la perfusión. El daño neuronal directo probablemente es causado por granulocitos

Tabla 2

Distribución de acuerdo a media y desviación estándar de las concentraciones de aminoácidos (µg/mL) en LCR en niños con o sin secuelas o complicaciones de meningitis bacteriana

		Glutamato		Gaba		Glicina		Taurina	
		Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Edema cerebral	Si	9,48	10,27	6,91	9,59	8,50	6,6	4,51	7,96
	No	9,81	8,84	10,28	8,7	9,63	6,6	3,19	3,81
Convulsión	Si	9,93	8,87	11,00	9,72	10,32	7,47	5,09	6,06
	No	9,62	9,11	8,82	8,18	8,83	5,87	2,18	2,65
Higroma	Si	14,01	14,94	10,44	11,85	9,78	9,87	1,86	0,31*
	No	9,46	8,69	9,69	8,80	9,43	6,47	3,51	4,70
Hidrocefalia	Si	5,04*	3,51	5,52	6,93	7,25	4,76	5,74	8,81
	No	10,45	9,28	10,36	8,95	9,78	6,74	3,06	3,75
Lesión pares craneales	Si	10,19	9,37	10,52	10,10	10,08	5,83	6,76*	7,74
	No	8,47	7,88	8,87	8,57	8,61	6,48	2,49	3,10
Parálisis cerebral	Si	6,05	4,87	2,81*	2,20	7,35	4,88	9,34	13,20
	No	8,96	8,21	9,62	8,80	8,97	6,45	2,77	3,29
Trastorno de conducta	Si	14,38	8,65	15,00	14,26	14,13	5,07	8,71	8,38
	No	7,87	7,69	8,22	7,47	8,02	6,14	2,34*	2,78
Hipoacusia	Si	11,41	8,02	12,25	10,44	10,99	5,78	5,65*	6,14
	No	5,71	6,81	5,80	6,98	7,08	6,71	1,93	3,15

LCR: Líquido cefalorraquídeo

* $P<0,05$

y sus productos tóxicos, mediadores de la inflamación y la acumulación de aminoácidos excitatorios. El edema cerebral deriva de una variedad de mecanismos patogénicos actuando conjuntamente. Esto incluye edema vasogénico de las células endoteliales afectadas, edema citotóxico producto de la liberación de proteasas de los leucocitos y de radicales tóxicos de oxígeno, edema intersticial producto de la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo por exudado inflamatorio purulento a nivel del sistema de drenaje de las vellosidades aracnoideas y por secreción inapropiada de hormona antidiurética (10-12).

Todos estos eventos inflamatorios, si no son modulados pronta y efectivamente, pueden causar aumento de la presión intracraneana y disminuir la perfusión regional o global determinando un daño cerebral irreversible focal o difuso.

Entre los mecanismos moleculares de daño neuronal, se ha descrito que la pared celular del neumococo destruye directamente los astrocitos, quizás, en parte, por la generación de peróxinitrito. En contraste a los astrocitos, las neuronas son resistentes a la citotoxicidad de la pared celular y endotoxinas, pero sucumben a los efectos de los aminoácidos excitatorios, tales como el glutamato (13). El papel de los superóxidos en la fisiopatología de la meningitis requiere ser aun completamente clarificado (14-16). La hipertensión endocraneana puede incluir la producción de intermediarios de superóxidos y óxido nítrico, como un potente vasodilatador, sugiriendo que el uso de antagonistas pudiera contrarrestar las anomalías del flujo sanguíneo cerebral característico de la meningitis.

En este trabajo, los pacientes con meningitis bacteriana presentaron concentraciones de glutamato, GABA, glicina y taurina significativamente más altas que el grupo control. Idénticos hallazgos han sido informados por nosotros usando electroforesis capilar con rayos laser para la cuantificación de los aminoácidos (19) y por otros autores midiéndolos por HPLC y radioinmunoensayos (4,7,9,17-20).

Los mecanismos moleculares de lesión neuronal producida por los aminoácidos excitatorios pueden ser de dos tipos: uno de ellos produce una intoxicación acuosa aguda de las neuronas debido a la despolarización de membrana que favorece la entrada de Na^+ , Cl^- , y agua. El segundo mecanismo facilita el paso intracelular de Ca^{++} , que activa enzimas lipolíticas y proteolíticas. La activación de enzimas lipolíticas libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de las membranas neuronales y promueve la síntesis de

prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. La cascada de ácido araquidónico también potencia la formación de radicales libres e hidroperóxidos lipídicos. La activación de proteasas produce la lesión del esqueleto celular ocasionando lesión celular severa (23).

La razón por la cual se detectan niveles elevados de aminoácidos en LCR de pacientes con meningitis bacteriana se cree que esté relacionado con la liberación de glutamato en cantidades excesivas por las neuronas localizadas en áreas del cerebro con isquemia, causada por la vasculitis que acompaña a este cuadro clínico (21).

El $\text{TNF}\alpha$ y la IL-1 ejercen un efecto citotóxico en meningitis bacteriana, sin embargo, en estudios previos en cultivos de células neuronales se ha demostrado poco efecto neurotóxico, por lo que estas citoquinas pueden contribuir al daño del SNC indirectamente por activación de la célula inflamatoria, la cual subsecuentemente libera moléculas neurotóxicas, tales como radicales de oxígeno y óxido nítrico. Ambos metabolitos están involucrados en los mecanismos fisiopatológicos de la meningitis bacteriana, y las células inflamatorias tienen la capacidad de liberar aminoácidos excitatorio como glutamato a concentraciones neurotóxicas. Por lo tanto el glutamato medido en el LCR puede ser derivado de la célula fagocítica que fue activada por los productos bacterianos. El glutamato es un neurotransmisor excitatorio, se puede especular que la acción sostenida de los niveles incrementados en el parénquima cerebral es neurotóxico y junto con los radicales de oxígeno son responsables del deterioro neurológico (14,21,22).

Recientemente el óxido nítrico (ON) ha llamado la atención como un factor neurotóxico potencial. El ON es un radical libre de vida corta que puede ser producido *in vitro* por la microglía y astrocito después de la estimulación por citoquinas y lipopolisacáridos. Estudios recientes han encontrado niveles de ON significativamente elevados en pacientes con meningitis bacteriana especialmente por *H. influenzae*, en relación con grupo control (5).

Estudios experimentales sugieren que la neurotoxicidad del glutamato puede estar modulada por el óxido nítrico (23).

La taurina es un aminoácido regulador de volumen, se acepta que es liberada por el edema celular inducido por excitotoxina (18). En nuestro estudio el análisis de regresión de los niveles de taurina en LCR de niños con meningitis bacteriana mostró una correlación estadísticamente significativa con la proteinorraquia, aunque, otros

estudios no han encontrado buena correlación entre la concentración de aminoácidos y concentración de proteínas en LCR (4,18,24) por otra parte, se encontró, un incremento estadísticamente significativo de taurina en pacientes quienes presentaron secuelas (lesión de pares craneales, trastornos de la conducta e hipoacusia) lo que induce a pensar que en estos pacientes hubo una mayor disrupción de la barrera hematoencefálica con mayor entrada de células proinflamatorias y por lo tanto una mayor producción de ON y radicales de oxígeno con el consecuente daño a nivel neuronal.

Los aminoácidos excitatorios e inhibitorios están ricamente distribuidos en el tejido cerebral y tiene relación con la actividad neuronal. Los cambios en los niveles de aminoácidos en LCR puede reflejar el estado patológico y severidad del daño cerebral y su monitoreo puede ser útil durante la evolución de la enfermedad. Este estudio provee información del eventual papel de la inmunomodulación por la potencial utilidad del uso de antagonistas de aminoácidos excitatorios, con efecto neuroprotector, en el tratamiento de meningitis bacteriana; asimismo confirma como ha sido informada previamente que los aminoácidos excitatorios pueden contribuir al daño neuronal e indica que esta clase de moléculas neurotóxicas puede representar un importante blanco en la terapia adyuvante para meningitis bacteriana.

CORRESPONDENCIA: José J. Goyo. Email: josejgoyo@gmail.com

REFERENCIAS

- Kaplan Sh I, Feigin RD. Clinical presentations, prognostic factors and diagnosis of bacterial meningitis. En: Sande M, Smith A, Root R K, editores. Churchill Livingstone, New York. 1994.p.83-94.
- Feigin RD. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. En: Feigin RD, Cherry JD, editores. Textbook of Pediatric infections diseases. W Saunders Co. Philadelphia. 1981.p.293.
- Tuomanen Elaine. Mediators of inflammation and the treatment of bacterial meningitis. Current Opinion in infectious Diseases 1995;8:218-223.
- Romero L, Turren J, Fournier M, Makrides V, Täuber M, Sachdeva M, et al. Toxicity in neuronal cells caused by cerebrospinal fluid from Pneumococcal and Gram negative Meningitis. J Infect Dis. 1992;166:1045-1050.
- Kornelisse RF, Hoekman K, Visser WC, Hop J, et al. The role of nitric oxide in bacterial meningitis in children. J Infect Dis. 1996;174:120-126.
- San Joaquin V, Khai N, Scale T, Rennert O. Increased cerebrospinal fluid free amino acid concentrations in children with bacterial meningitis. Scand J Infect Dis. 1982;14:23-26.
- Perry V, Young P, Aquila W, During M. Effect of experimental *Escherichia coli* meningitis on

- concentrations of excitatory and inhibitory amino acids in the rabbit brain: *In vivo* microdialysis study. Pediatrics Research. 1993;34(2):187-190.
- Leib Stephen, Kim Y, Ferreiro D, Täuber M. Neuroprotective effect of excitatory amino acid antagonist Kynurenine acid in experimental bacterial meningitis. J Infect Dis. 1996;173:166-171.
- Täuber M, Sachdeva M, Kennedy S, Loetscher H, Lesslauer W. Toxicity in neuronal cells caused by cerebrospinal fluid from Pneumococcal and Gram negative meningitis. J Infect Dis. 1992;166:1045-1050.
- Sáez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa M, Mertsola J, McCracken GH Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis current concepts and therapeutic implications. J Pediatr. 1990;116:671-684.
- Tuominen E. Mediators of inflammation and the treatment of bacterial meningitis. Current Opinion Infect Dis. 1995;8:218-223.
- Jacobs RF, Tabor DR. The Immunology of sepsis and meningitis cytokine biology. Scand J Infect Dis. 1990;73:7-15.
- Guerra-Romero L, Tureen J, Fournier M, Makrides V, Täuber M. Amino acids in cerebrospinal and brain interstitial fluid in experimental pneumococcal meningitis. Pediatr Res. 1993;33:510-513.
- Pfister HW, Fontana A, Täuber MG, Tomasz A, Scheld WM. Mechanisms of Brain Injury Meningitis: Workshop Summary. Clin Infect Dis. 1994;19:463-479.
- Bernatowicz A, Koedel U, Frei K, Fontana A, Pfister HW. Pneumococci induce primary rat astrocyte cultures to release nitric oxide (Abstract). XXXI th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994 Oct 4-7; Washington DC; Washington: B64.
- Townsend G, Scheld WM. Clinically important trends in bacterial meningitis. Inf Dis Clin Pract. 1995;4:423-430.
- Shen EY, Lai YJ, Ho CS, Lee YL. Excitatory and inhibitory amino acid levels in the cerebrospinal fluid of children with neurological disorders. Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih. 1999;40(2):56-59.
- Stover JF, Pleines UE, Morganti MC, Kossmann T, Lowitzsch K, Kempri OS. Neurotransmitters in cerebrospinal fluid reflect pathological activity. Eur J Clin Invest. 1997;27(12):1038-1043.
- Tucci S, Pinto C, Goyo J, Rada P, Hernández L. Measurement of Glutamine and Glutamate by capillary electrophoresis and laser induced fluorescence detection in cerebrospinal fluid of meningitis sick children. Clinical Biochemistry. 1998;31:143-150.
- Buryakova A, Cand MS, Sytinsky I. Amino acid composition of cerebrospinal fluid in acute neuroinfections in children. Arch Neurol. 1975;32:28-31.
- Spranger M, Schwab S, Kreemlen S, Winterholler M, Steiner T, Hacke W. Excess Glutamate levels in the cerebrospinal fluid predict clinical outcome of bacterial meningitis. Arch Neurol. 1996;53:992-996.
- Pfister HN, Scheld WM. Brain injury in bacterial meningitis: Therapeutic implications. Curr Opin Neurol. 1997;(3):254-259.
- Legido A. Neurotransmisores y desarrollo cerebral: Efectos fisiológicos y fisiopatológicos. Acta Neuropediatr. 1996;2:94-115.
- Stover JF, Lowitzsch K, Kempri OS. Cerebrospinal fluid hypoxanthine, xanthine and uric acid levels may reflect glutamate mediated excitotoxicity in different neurological diseases: Neurosci Lett. 1997;238(1-2):25-28.