

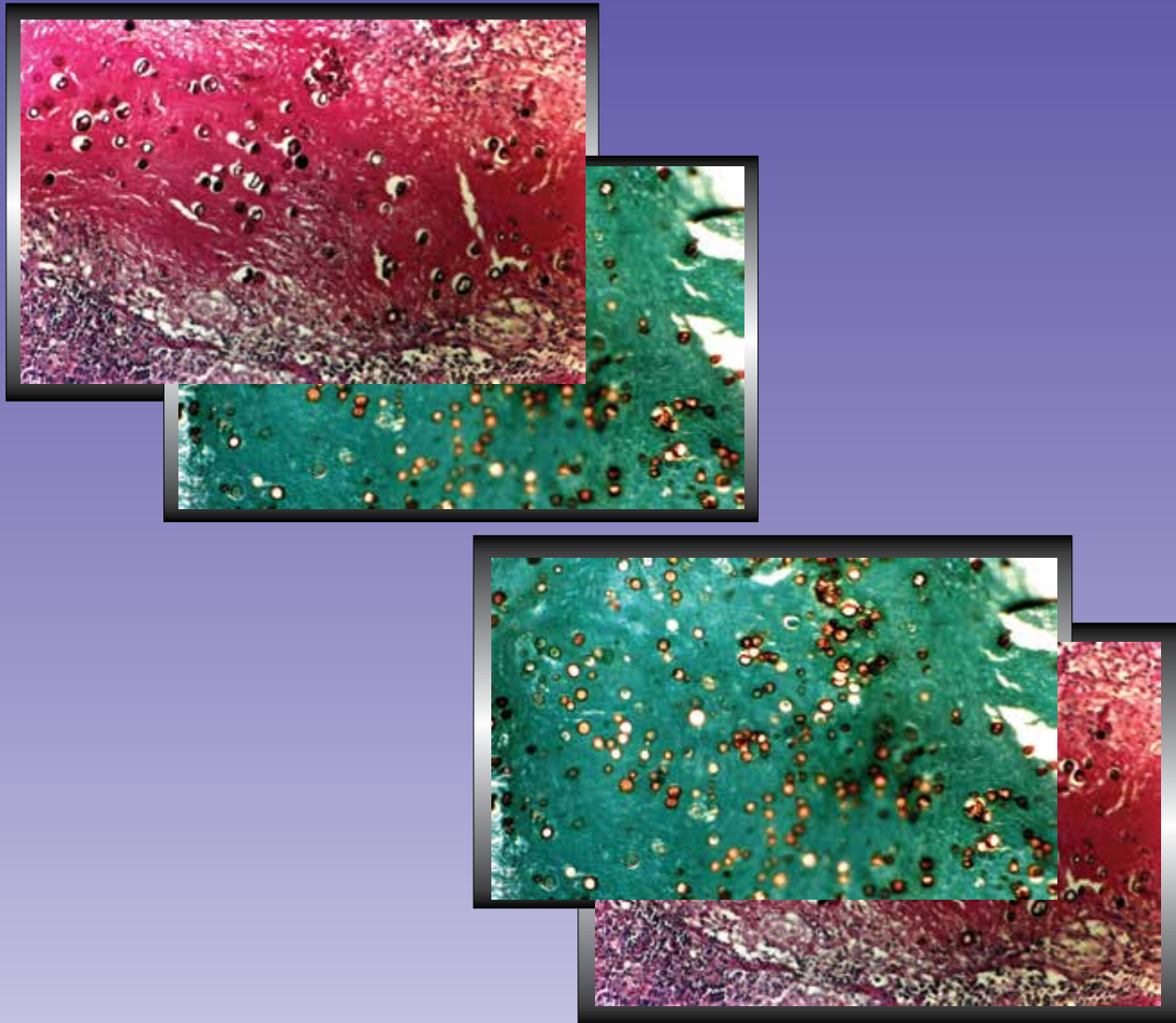


Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566



Bol Venez Infectol Vol. 15 - N° 1, enero-junio 2004



SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA
JUNTA DIRECTIVA 2002-2004

Presidente
DR. MARIO COMEGNA
Vicepresidente
DRA. MARÍA CAROLYN REDONDO
Secretario General
DR. JULIO CASTRO
Secretaria de Actas
DRA. MARÍA EUGENIA LANDAETA
Tesorera
DRA. ISABEL CARLOTA SILVA
Vocales
DR. FRANCISCO PÉREZ
DR. OSWALDO BRICEÑO
DR. ANTONIO GONZÁLEZ MATA

BOLETÍN VENEZOLANO
DE INFECTOLOGÍA
CONSEJO EDITORIAL

Presidente
DR. JULIO CASTRO
Vicepresidente
DR. NAPOLEÓN GUEVARA
Directora Ejecutiva
DRA. LADDY CASANOVA DE ESCALONA

COMITÉ EDITORIAL

DR. MARIO COMEGNA
DR. ANTONIO RÍOS
DR. MANUEL GUZMÁN
DR. JOSÉ ANTONIO SUÁREZ
DRA. MARÍA EUGENIA LANDAETA
DRA. MARINÉS VANCAMPENHOUD

Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566

Bol Venez Infectol Vol. 15 - N° 1, enero-junio 2004

CONTENIDO

Editorial	
Julio S Castro F	2
Infección por el virus de inmunodeficiencia humana en niños de Valencia: 17 años de experiencia Lady Casanova de Escalona, Olga Castillo de Febres, María Alejandra Rosas, Giomaris López de Sanabria, Luis Escalona Casanova, Miriam Sánchez de Naveda	3
<i>Helicobacter pylori</i> en Venezuela. Un problema infeccioso multifactorial Cavazza ME, Urrestarazu MI, Correnti M, Vivas J, Avila M, Ortiz D, Piñero R, Lecuna V, Uribe M, Peraza S	12
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente: detección de PBP 2' mediante la técnica de látex y evaluación de la resistencia asociada. Calvo A, Rodríguez C, Andrade O, Bertuglia F, Márquez N	18
Protocolo en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad. Julio 2001- enero 2002 Mariela J. Silva M, Ingrid A. Toro L, Katya Torres, Renato A. Dávila V, Eumir A. Torrealba M, Roque Aouad	23
Viruela y bioterrorismo Lleras de Torres A, Torres R A, Lleras E A	30
Psicoterapia en niños VIH Lic. Liliana Moros.....	34
Coccidioidomicosis diseminada en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana: reporte de dos casos y revisión de la literatura Sofía Mata-Essayag, Adayza Figueredo, Maribel Morillo, Arantxa Roselló, Claudia Hartung, María Inés Calatroni, María Teresa Colella, Martín Carballo, María Eugenia Landaeta, Carolina Olaizola, Lisselotte Garrido, Celina Pérez, Libia Henao.....	38

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

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

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

Editorial

Dr. Julio S Castro M

Editor

Es un objetivo fundamental del grupo editorial favorecer la publicación e investigación en áreas de prioridad para nuestro país; sin duda la investigación epidemiológica asume un rol protagónico en este objetivo y los estudios de Cavaza y Casanova en sus respectivos ámbitos comienzan a aportar luces en la patogenia de dos enfermedades de las cuales todavía conocemos poco como el VIH en niños y la infección por *Helicobacter*. Con métodos modernos y seguimiento de años respectivamente estos artículos originales pasan a ser referencia obligatoria en cada una de sus áreas.

Calvo y col. evidencian aspectos moleculares del área microbiológica que cada vez pasan a ser de mayor importancia en la toma de decisiones del ámbito clínico especialmente en las infecciones por cocos grampositivos.

Como evolución natural de los consensos ya conocidos por nuestros lectores, (Ver suplemento especial de consensos), ya comienzan a aparecer evaluaciones de la aplicabilidad y uso de esta herramienta de trabajo que han sido de alguna manera uno de los foros de discusión reiterativos en nuestra sociedad de infectología hace ya algunos años; el trabajo de Silva y col. se esboza como una de los primeros ecos de estos consensos, bajo la lupa aguda de los pediatras ya se ponen de manifiesto alguna de las bondades de los propios consensos.

Lleras y col. realizan una revisión extensa sobre uno de los aspectos más discutidos de enfermedades que han sido catalogados como potenciales agentes de bioterrorismo y sus letras nos llevan a una reflexión clara ¿estamos preparados para afrontar una eventualidad de este tipo en nuestro contexto de países en vías de desarrollo?

Mata-Essayag y col. nos obsequian con casos por infecciones fúngicas que siempre tienen interés particular tanto por la discusión clínica, la patogenia como de las opciones terapéuticas, casos que cobran relevancia sustancial por su representatividad.

Los trabajos originales enviados a los congresos y jornadas han sido el insumo principal que ha mantenido la regularidad en la publicación de esta revista, y de alguna manera nuestra calidad ha estado íntimamente ligada a la calidad de los trabajos, que en su mayoría han sido objeto de premios nacionales, pero debemos insistir a nuestros miembros afiliados y colaboradores, que la periodicidad de esta publicación sólo es posible con la colaboración de Uds; es nuestra intención en próximos números incluir secciones fijas como sección de foto-quiz de casos interesantes, para lo cual sólo es necesario enviar la foto clínica correspondiente con un pequeño resumen del caso (máximo 70 palabras), sección de cartas al editor, donde otros autores comenten sobre artículos de números anteriores, lo cual le da a nuestra revista un carácter más comunicativo donde puedan haber un diálogo entre los autores y sus lectores y de esa manera generar un espíritu crítico fundamental para hacer crecer nuestra publicación.

El comité editorial espera que este volumen sea de su disfrute, de la misma manera esperamos sus comentarios y cartas sobre los trabajos enviados para que nuestra publicación vaya alcanzando una madurez científica que nos haga orgullosos a todos.

Infección por el virus de inmunodeficiencia humana en niños de Valencia: 17 años de experiencia

Lady Casanova de Escalona, Olga Castillo de Febres, María Alejandra Rosas, Giomaris López de Sanabria, Luis Escalona Casanova, Miriam Sánchez de Naveda

Unidad de Investigación en Infectología Pediátrica (UIP). UC.. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"

RESUMEN

Objetivo: Describir la experiencia de 17 años de manejo de niños infectados por virus de inmunodeficiencia humana, determinando el impacto de la terapia antirretroviral en su morbimortalidad.

Metodología: Estudio retrospectivo, descriptivo, obteniéndose las características demográficas, clínicas y terapéuticas de las historias médicas de niños infectados, presentándose la información en quinquenios (<92 93-97 98-2002).

Resultados: 171 niños fueron evaluados, estando infectados por VIH 62 (36,2 %); 3 de 5 (60 %) al principio y 26 de 96 (27 %) en el último quinquenio. La distribución por sexo fue similar; 54,8 % menores de 2 años. La mayoría llegaron en estadio C, principalmente antes del 92, pero después 33 % en estadios N o A. Desde 1993 los niños reciben mono o biterapia y en 1998, triterapia. Nuestros hallazgos sugieren que la terapia antirretroviral no sólo disminuyó la mortalidad de 60 % en 1992 a 18,7 %, el porcentaje de infecciones oportunistas (de 60 % a 20 %) y hospitalización (41,6 % a 16,8 %), sino que también modificó el tipo y severidad de las infecciones comunes; neumonía y otitis crónica en sin terapia antirretroviral vs piel y tejidos blandos en los tratados, bajando la neumonía al noveno lugar. Tuberculosis, herpes zóster y citomegalovirus fueron las infecciones oportunistas más frecuentes.

Conclusiones: Se observó un incremento de los casos, principalmente después de 1998, donde se diagnosticaron el 61,3 % de los mismos. La terapia antirretroviral de alta eficacia generó un gran impacto en la disminución de la morbimortalidad, hospitalización e infecciones oportunistas.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana. Terapia antirretroviral. Enfermedades oportunistas. Estadios clínicos-inmunológicos.

SUMMARY

Objective: To describe seventeen years of experience on management of HIV infected children, and to assess the impact of therapy on its morbidity and mortality.

Methods: Descriptive, retrospective, study: demographic characteristics, clinical manifestations and therapeutics data were obtained, from charts of HIV pediatric patients, information is divided by quinquennium (< 92,93-97,98-2002).

Results: 171 children were evaluated, HIV infection was confirmed in 62 of them (36.2 %), three out of five (60 %) during the firsts years and 26 out of 96 (27 %) during the last period (98 to 2002). Sex distribution was similar, 54.8 % younger of two years old. Majority of them belongs to C stages, mainly before 1992, but there after 33 % were in N or A stages. Therapy was starting in 1993 with one or two drugs; later in 1998 ARTV was used.

Our findings suggest that the use of therapy not only decreased: mortality from 60 % in 1992 to 18.7, percentage of opportunistic infections from 60 % to 20 %, hospitalizations from 41.6 % to 16.8 % in those treated, but also modify the type and severity of common infections observed (pneumonia and chronic otitis in untreated vs. skin infections in those treated, moreover lowered pneumonia to ninth place of total morbidity. TBC, Herpes zoster and CMV were the most important opportunistic infections.

Conclusions: During the study period an increase of cases was observed, mainly after 1998 when up to 61.3 %. Of the total patients were diagnosed great therapy impact was observed, lowering morbidity, mortality, hospitalizations and opportunistic infections.

Key words: HIV. ARVT. Pediatrics. Opportunistic infection. Clinical – Immunological Stages.

Desde la década de los 80 la infección por el VIH ha constituido un problema de Salud Pública, definiéndose como la pandemia del siglo XX; dejando un enorme número de víctimas alrededor del mundo (1).

Para el año 2001, UNAIDS, (Programa Conjunto de las Naciones Unidas SIDA) reportaron 20 millones de defunciones, con un estimado de 36 000 000 de personas infectadas, de las cuales 1,4 millones correspondían a adultos y niños que se infectaron en América Latina durante el año 2000, comparados con 1,3 millones, en 1999. Algunos de estos países como: Haití, República Dominicana, Guyana, Suriname tienen una prevalencia del 1 % mientras que en el Caribe es de 2,1 % (2). Venezuela no está dentro de estos grupos de alta prevalencia, pero es innegable el incremento del número de casos (a pesar del sub-registro de las estadísticas regionales y Nacionales). La información estadística sobre VIH-SIDA, en Venezuela es limitada, con problemas de actualización, a pesar de ser una enfermedad de notificación obligatoria, por resolución en Gaceta Oficial, del 13 de marzo de 1987. Los controles de Vigilancia Epidemiológica OPL / SIDA / MSAS reportaron 7 658 casos entre el 1º de enero de 1982 y el 24 de agosto de 1998 (3), de ellos 797 (10,4 %), ocurrieron en mujeres, con 187 (23 %) en edades comprendidas entre 15 y 44 años. Esta misma fuente reportó 153 niños (3,1 %) con infección perinatal. Carabobo ocupa el 5º lugar, a nivel nacional, con 429 casos acumulados, hasta agosto de 1999; sin embargo, el Instituto Carabobeño para la Salud (INSALUD) reportó 859 casos desde 1983 hasta octubre de 1998, 14 % de ellos por transmisión perinatal (4).

El SIDA en niños fue descrito por primera vez, por el CDC de Atlanta, en 1982, posterior a la descripción de la epidemia en adultos.

El número de casos en mujeres y jóvenes adolescentes se triplicó entre 1985 y 1998, de 7 % a 23 %, lo cual explica el aumento cada vez más importante de casos pediátricos, donde más del 90 % de ellos, son producto de la transmisión vertical de la enfermedad.

La proporción de la transmisión perinatal varía entre 7 % y 52 %, dependiendo entre otros factores, del sitio de donde provenga la información, correspondiendo el rango inferior a países desarrollados, como EE.UU y Europa y el rango más alto a países en vías de desarrollo, como el SubSahara Africano (5). Un hecho fundamental en la disminución de la tasa de transmisión vertical, es la aplicación del protocolo ACTG – 076 (4) y posteriormente de otros

esquemas terapéuticos antirretroviral. El empleo de la terapia antirretroviral en la mujer embarazada y a su hijo, ha permitido llevar la tasa de transmisión vertical a un 8 %, en la actualidad la aplicación del Protocolo ACTG – 076 o de otros esquemas más recientes, aunados a las medidas profilácticas, como la cesárea electiva, ha permitido disminuir hasta un 2 % o menos, la proporción de niños infectados, en mujeres con niveles no detectables de ARN – VIH (6-8).

Los dos primeros casos de infección por el VIH, en la Consulta de Infectología Pediátrica se diagnosticaron en 1985, uno por transmisión vertical y otro postransfusión sanguínea; a partir de entonces se ha observado un incremento progresivo del número de pacientes referidos a la consulta por existir sospecha clínica de estar infectados o ser hijos de madre seropositivas. Se han cumplido diferentes etapas, dependiendo de la disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos, una inicial, pre-tratamiento antirretroviral, otra con mono y bi-terapia y a partir de 1997 se inició la tri-terapia, garantizándola a partir de 2000.

A partir del 2001, se ha podido realizar en forma rutinaria pruebas de reacción en cadena de polimerasa, el ADN y el ARN del virus de inmunodeficiencia humana, lo cual mejoró notablemente el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

El objetivo de este trabajo es describir la vivencia de 17 años de experiencia, en el manejo de pacientes pediátricos, portadores de esta infección, o expuestos al virus referidos a la Consulta de Infectología Pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de los pacientes con VIH – SIDA, atendidos en consulta.

Se revisaron las historias médicas de los pacientes y se elaboró un instrumento de recolección de datos, donde se precisaron las siguientes variables: edad, sexo, edad para el momento del diagnóstico, signos y síntomas iniciales de la enfermedad, número de episodios patológicos y / o de hospitalización presentados a lo largo de su evolución, tipo de patología infecciosa o no más frecuente, causa de hospitalización, mortalidad, estadio clínico – inmunológico, carga viral y tratamiento antirretroviral utilizado, clasificándolos como sin terapia (Sin TARV) aquellos que recibieron ninguna o una droga y con terapia antirretroviral

(Con TARV) si recibieron dos o más medicamentos. Debemos señalar que un mismo paciente en su evolución puede haber pasado por ambas etapas (iniciar sin TARV y posteriormente indicarle dos y luego incluso tres), de allí que al hablar de enfermedades oportunistas un mismo paciente puede haber sido incluido en ambos grupos.

Para el diagnóstico se aplicó la definición clínica de SIDA, sugerida por el CDC en el año 1985 y modificada en 1994 cuando se introdujo la evaluación clínico-inmunológica. Durante los primeros años de la consulta hubo limitaciones para la realización del inmunofenotipaje, por lo cual la clasificación inmunológica se realiza a partir del año 1997, aun cuando no en forma rutinaria. Asimismo, por la falta de recursos, la prueba diagnóstica de reacción en cadena de polimerasa, no se aplicó en forma rutinaria, hasta el año 2001 y aún en la actualidad existen limitaciones, en términos de la frecuencia recomendada.

Para obtener una información más precisa, de la frecuencia de los niños expuestos o infectados a partir del momento en que se hizo el primer diagnóstico, en 1985, se distribuyeron por quinquenios, de la siguiente manera: 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 y después del año 2000.

Para facilitar la presentación de la información y el análisis de las variables, de los 62 niños infectados, se dividió a la población en 3 grupos, el primero fue: los pacientes diagnosticados antes del año 1992, los que acudieron de 1993 a 1997 y de 1998 al 2002.

La información se presenta por quinquenios, en tablas y gráficos de distribución de frecuencias absolutas y relativas. Para la significancia, se aplicó la Prueba Z de porcentajes de grupos independientes.

RESULTADOS

Entre los años 1985 y 2002, se han atendido un total de 171 niños, referidos a la consulta de Infectología Pediátrica, por infección por VIH, o por sospecha de la misma. En la Figura 1 se observa el aumento progresivo en cifras absoluta, desde 3 en el primer quinquenio a 96 en los últimos dos años (56 % del total atendidos), sin embargo, a pesar de este notorio incremento, a partir del 2000, la frecuencia porcentual de casos positivos disminuyó a 27 % (26/96) si la comparamos con 66,6 % en el primer quinquenio (2/3). Se comprobó la infección en 62 (36,3 %), un 26,9 % permanecen en fase indeterminada, por ser hijos de madres seropositivas, con

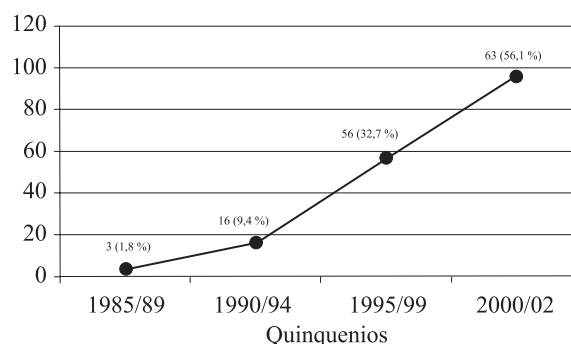


Figura 1. Distribución en número y porcentaje por quinquenio, de los 171 niños expuestos al virus de inmunodeficiencia humana. Valencia 1985-2002.

limitaciones para confirmar o excluir el diagnóstico (Figura 2). Cabe señalar que sólo 27 binomios madre / hijo han recibido el protocolo ACTG 076 y en ellos la incidencia de infección fue de 7,4 %. No se suministran más datos al respecto, porque son objeto de otra publicación.

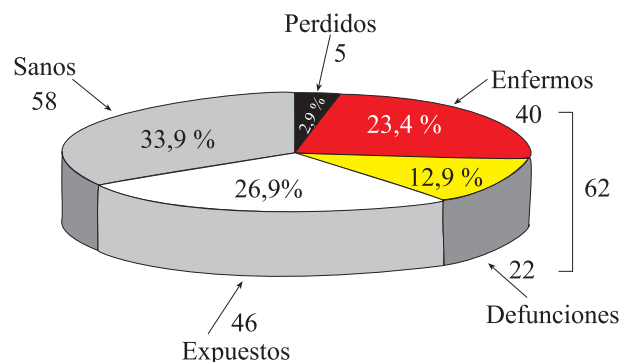


Figura 2. Distribución en número y porcentaje de los 171 niños expuestos al virus de inmunodeficiencia humana. Valencia 1985-2002. Fuente: Archivo de historias médicas.

En la distribución por sexo se observó una proporción similar de masculinos y femeninos. El 54,8 % fueron menores de 2 años de edad y sólo uno de los pacientes tenía más de 14 años de edad, para el momento del diagnóstico.

Se observó un aumento progresivo en los diferentes quinquenios, de la incidencia / prevalencia de casos positivos (5/5 19/21 36/48), con un notable descenso en la letalidad (60 % primer quinquenio a 18,75 % último quinquenio)

(Figura 3), estrechamente relacionado con la administración de terapia antirretroviral ($P < 0,0001$ entre grupo sin TARV y con TARV). Se apreció que en niños sin TARV la letalidad fue del 86,3 %; en los que recibieron triterapia fue del 4,5 % y en aquellos con terapia secuencial (inicio con dos drogas), de 7,7 %. La letalidad general fue de 33,9 %.

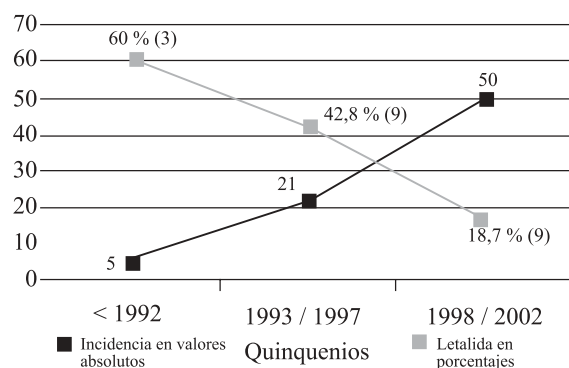


Figura 3. Distribución de niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, según el total de casos y muertes por quinquenio. Valencia. 1985-2002.

Referente al estadio clínico al momento del diagnóstico, se observa un predominio de la categoría C en todos los quinquenios, representando un 80 % en los evaluados antes del año 1992. En el último quinquenio se observó un 58,4 % de otras categorías, correspondiendo 33 % a los estadios N – A y 25 % al estadio B. Inmunológicamente todos los estadios C eran categoría 3 (sólo uno CO), mientras que en el resto solo se observó un paciente estadio B con dicha categoría inmunológica (Tabla 1).

Antes del año 1992, ningún niño recibió terapia antirretroviral; en el quinquenio 93-97 comienza a suministrarse biterapia (7/19) y sólo un paciente recibió triterapia. Es a partir del año 1998, cuando se inicia la administración de terapia triple, garantizándola a todos los pacientes infectados desde el 2000. Sólo 10 niños no recibieron terapia antirretroviral durante este período, (9 fallecidos precozmente posdiagnóstico y 1 en espera de iniciar tratamiento) (Tabla 2).

La signo / sintomatología al momento del diagnóstico fue diversa en los diferentes quinquenios, no apreciándose un patrón similar entre ellos (Tabla 3), sin embargo, al totalizar las evidencias durante el período en estudio fueron

las más frecuentes: adenopatías, síntomas respiratorios (superior e inferior) y síntomas digestivos (incluyendo diarrea prolongada), seguidos por lesiones urogenitales sugestivas de candidiasis, hepatomegalia, dermatosis y esplenomegalia entre otras. Es de hacer notar que en el último quinquenio comienzan a presentarse niños, a quienes se les hace el diagnóstico, sin la presencia de signos, ni síntomas, quienes llegan a la consulta por ser hijos de madres VIH positivas.

Tabla 1

Clasificación Clínico – Inmunológica de los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida al momento del diagnóstico, por quinquenios. Valencia 1985 - 2002

Años	< 1992		1993-1997		1998-2002	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
N0			1	5,3	4	10,6
N1					1	2,6
A0			1	5,3	1	2,6
A1	1	20	1	5,3	6	15,8
A2			3	15,7	1	2,6
B0			1	5,3	5	13,2
B1			1	5,3	3	7,9
B2					1	2,6
B3					1	2,6
C0					1	36,9
C3	4	80	11	57,8	14	2,6
Total	5		19		38	

Fuente: Archivo de Historias Médicas.

Tabla 2

Distribución de la terapia antirretroviral en los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, por quinquenios. Valencia 1985-2002

Años	< 1992	1993 – 1997	1998 - 2002
Terapia			
Sin terapia	5	9	10
Monoterapia		2	
Biterapia		7	7
Triterapia		1	36
Tetraterapia			3

Fuente: Archivo de Historias Médicas.

Tabla 3

Distribución numérica y porcentual de los signos y síntomas de los pacientes VIH / SIDA al momento del diagnóstico, por quinquenios. Valencia 1985 - 2002

Quinquenios Signos y síntomas	<1992 (Nº 5)		1993-1997 (Nº 19)		1998-2002 (Nº 38)		Total (Nº 62)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Adenomegalias	1	20	7	36,8	26	68,4	34	54,8
Síntomas tracto respiratorio superior	2	40	4	21	10	26,3	16	25,8
Lesiones orogenitales sugestivas	2	40	13	68,4	9	23,6	24	38,7
Cándida								
Síntomas digestivos	1	20	9	47,5	11	28,9	21	33,9
Hepatomegalia	1	20	5	26,3	17	44,7	23	37,1
Esplenomegalia	1	20	3	15,7	13	34,2	17	27,4
Dermatosis			1	5,3	17	44,7	18	29
Síntomas tracto respiratorio inferior	3	60	9	47,3	5	13,2	17	27,4
Desnutrición y / o desgaste			6	31,5	7	18,4	13	20,9
Parotiditis	1	20	6	31,5	5	13,2	12	19,4
Anemia	2	40	3	15,7	5	13,2	10	16,1
Síndrome febril prolongado			6	31,5	3	7,8	9	14,5
Diarrea prolongada	2	40	7	36,8	2	5,3	11	17,7
Convulsión / parálisis			1	5,3	6	15,6	7	11,3
Ninguno					4	10,5	4	6,5

Fuente: Archivo de Historias Médicas.

En lo que a morbilidad se refiere se evaluaron un total de 400 episodios patológicos (222 en niños sin TARV y 178 en niños con TARV). En general el comportamiento de las patologías infecciosas o no fue similar en ambos grupos, predominando las infecciones (64,9 % en el grupo sin TARV y 67,4 % en los tratados) (Tabla 4). En el grupo de niños sin TARV las infecciones respiratorias ocupó el primer lugar (26,6 %), seguido por la patología del tracto gastrointestinal y entre las no infecciosas, la desnutrición y / o desgaste fue la más frecuente, de hecho, ocupa el segundo lugar, dentro de las primeras causas de patologías (Figura 4). En el grupo de niños con TARV, las infecciones de piel y tejidos blandos, fue la primera causa de morbilidad (26,9 %), seguida de infecciones del tracto respiratorio (22,5 %). En relación con la patología no infecciosa, la respiratoria, representada por la hiperreactividad de las vías aéreas, ocupa el primer lugar.

De todos los casos de morbilidad reportados, en el grupo de niños sin TARV, el 41,6 % ameritaron hospitalización (92/222), en comparación de un 16,8 % en el grupo con TARV (30/178), lo que significa que el grupo sin TARV tiene una probabilidad de ser hospitalizado 6,6 veces más por un episodio patológico (Tabla 5). En

Tabla 4

Morbilidad asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, según terapia antirretroviral. Valencia 1985 - 2002

Morbilidad	Terapia		Sin TARV ⁽¹⁾		Con TARV ⁽¹⁾	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Infecciosa	144	64,9 ⁽²⁾	120	67,4 ⁽²⁾		
Tracto respiratorio	59	26,6	40	22,5		
Tracto gastrointestinal	24	10,8	7	4		
Piel y tejidos blandos	14	6,3	48	26,9		
Sistema nervioso central	2	0,9				
Cardíaca	1	0,5				
Otras	44	19,8	25	14		
No infecciosa	78	35,1 ⁽²⁾	58	32,6 ⁽²⁾		
Tracto respiratorio	5	2,2	14	7,8		
Tracto gastrointestinal	9	4,1	9	5,6		
Piel y tejidos blandos	8	3,6	13	7,3		
Sistema nervioso central	14	6,3	1	0,6		
Cardíaco	2	0,9				
Desnutrición y /o desgaste	22	9,9	3	1,7		
Otras	18	8,1	18	10,1		
Total	222	100	178	100		

⁽¹⁾ TARV: Terapia antirretroviral

⁽²⁾ Porcentaje en base al total de la morbilidad por grupo de Terapia.

Fuente: Archivo de Historias Médicas.

ambos grupos, la neumonía fue la primera causa de hospitalización (20,7 % y 20 % respectivamente), seguida en el grupo sin TARV por diarrea recurrente y desnutrición y / o desgaste, y en el grupo con TARV por anemia y otitis aguda (Figura 5).

La tasa de morbilidad por infecciones oportunistas en los pacientes sin TARV fue de 68 % y de un 20,4 % en los niños tratados, la diferencia resultó ser significativa a menos del

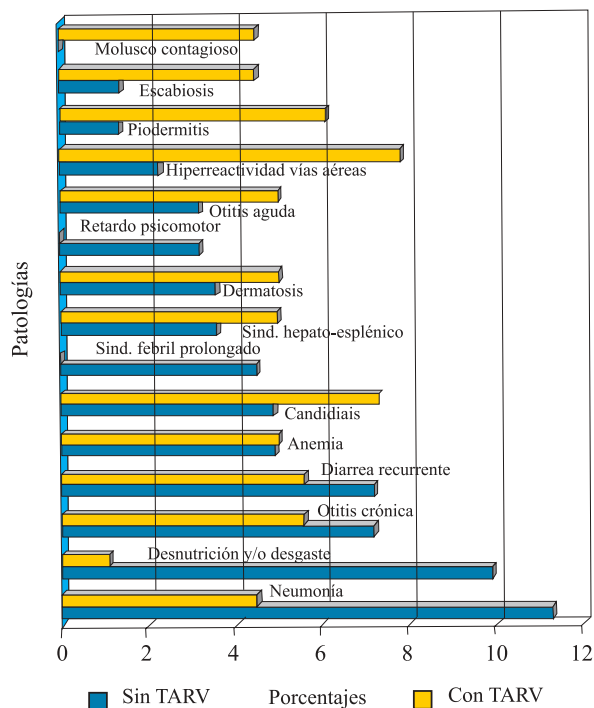


Figura 4. Primeras causas de morbilidad en los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, según de terapia antirretroviral. Valencia 1985-2002.

Tabla 5

Ratio de casos / Pacientes hospitalizados en los niños según terapia antirretroviral. Valencia 1985 - 2002

Terapia antirretroviral	Casos / Pacientes
Sin TARV (Nº 25)	3,68 (92/25)
Con TARV (Nº 54)	0,55 (30/54)

Fuente: Archivo de Historias Médicas.

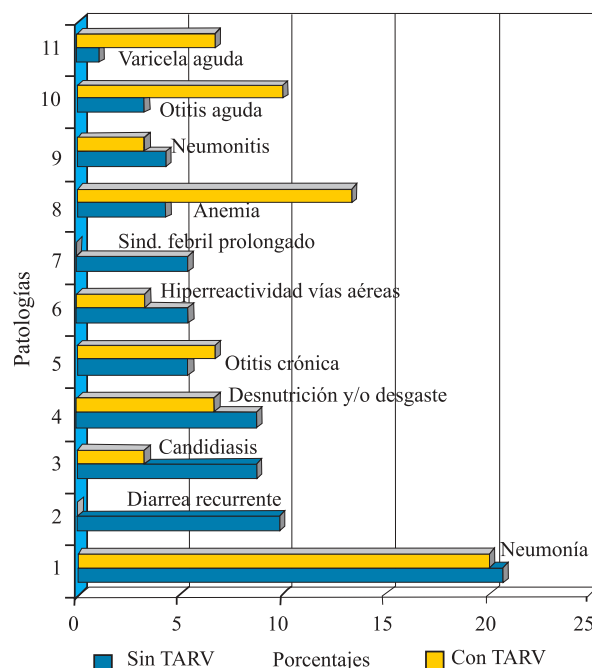


Figura 5. Primeras causas de hospitalización en los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, según de terapia antirretroviral. Valencia 1985-2002.

uno por mil ($P < 0,0001$), al aplicarse la prueba Z de porcentajes de grupos independientes. De los 25 niños sin TARV, 17 presentaron 19 episodios de infecciones oportunistas (en dos hubo coinfección por TBC y CMV); el 57,9 % de los episodios ameritaron hospitalización; mientras que entre 54 niños tratados, 11 presentaron 19 episodios (un adolescente presentó 6 brotes de herpes genital y 2 preescolares tuvieron TBC pulmonar más herpes zoster), con sólo un 26 % de hospitalización (Tabla 6). En ambos grupos los agentes oportunistas más frecuentes fueron herpes zoster, Micobacterias (tuberculosa y boris) y Citomegalovirus.

Para diciembre de 2002 existían 41 niños infectados, activos en la consulta, donde el 58,5 % eran del sexo femenino y sólo el 4,8 % menores de 2 años, encontrándose el mayor grupo, en la edad escolar 24,4 % y 9,7 % de adolescentes. Sólo a 16 de ellos (9 %) se les logró realizar carga viral pretratamiento, observándose que más del 87,5 % presentó valores superiores a 100 000 copias / mL. En la actualidad, 37 de ellos tienen evaluación de la carga viral. Datos referentes a seguimiento y evolución de la carga viral y de los linfocitos CD4, se presentarán en una próxima publicación.

Tabla 6

Enfermedades oportunistas según terapia antirretroviral, en niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Valencia 1985 - 2002

Terapia Germen oportunista	Sin TARV (Nº 25)				Con TARV (Nº 54)			
	Casos		Hosp.		Casos		Hosp.	
	Nº	% ⁽¹⁾	Nº	% ⁽²⁾	Nº	% ⁽¹⁾	Nº	% ⁽²⁾
Criptosporidium	2	8	1	5,2				
Citomegalovirus	4	16	4	21	2	3,7		
Micobacterias	5	20	4	21	3	5,5	1	5,2
Toxoplasmosis	1	4						
Paracoccidioidomycosis	1	4						
Herpes zoster	1	4			1	1,8	1	5,2
Herpes zoster recurrente					1	1,8		
Varicela aguda	3	12	1	5,2	6	11,1	2	10,4
Varicela crónica	1	4	1	5,2				
Herpes genital	1	4			6	11,1	1	5,2
Total	19		11		19		5	

⁽¹⁾ Del total de Nº del grupo.

⁽²⁾ Del total de los episodios de enfermedades oportunistas (19 c/u).

Fuente: Archivo de Historias Médicas.

DISCUSIÓN

La infección por el VIH ha tenido un impacto significativo en los niños a nivel mundial, su aumento, sigue en una forma muy cercana el incremento de la prevalencia observada en mujeres jóvenes en edad reproductiva. Más del 90 % de los menores de 13 años adquirieron la infección por transmisión vertical. Esta misma tendencia se observó en este estudio, elevándose de 3 pacientes infectas previos a 1989 a 50 en el último quinquenio en estudio.

El número de niños huérfanos y adolescentes en EE.UU, ha aumentado progresivamente, excediendo a 150 000 para el año 2000 (9).

Sin embargo, en relación con los pacientes atendidos por presentar factores de riesgo para infección de VIH disminuyó 2,4 veces en relación al primer quinquenio, lo cual probablemente se deba a que en la actualidad hay un mejor conocimiento de la enfermedad y de sus factores de riesgo, permitiendo que los médicos pediatras la sospechen, incrementando el número de referencias a la consulta de infectología.

Enfatizando lo señalado por Hanson, 2000 (9), en relación a que las manifestaciones clínicas del VIH, son tan amplias, que todo clínico o trabajador de la salud, encargado de atender niños, debe de estar familiarizado con la infección y desarrollar experticias de manera de brindar una mejor atención a estos pacientes.

En ausencia de medidas de prevención, la

probabilidad de que una mujer VIH positiva, tenga un niño infectado, varía de 15 % a 25 % en países industrializados y de 25 % a 35 %, en los países en vías de desarrollo, similar a lo observado en este estudio, donde 37 % de los niños, estaban infectados. Es bueno aclarar, que estas cifras corresponden a todo el período de estudio; sin embargo, es a partir del año 1999, cuando se inicia la aplicación del Protocolo ACTG – 076, de forma irregular, lo cual ha permitido disminuir significativamente la transmisión perinatal a 7,4 %, cifras similares a las reportadas por CONNOR, E., 1994 (11), quien la reporta en 8 %, aproximadamente.

La infección por VIH, no respeta sexo, raza, ni edad, observándose en este estudio una proporción similar para ambos sexos. En relación con la edad, más de la mitad de los niños atendidos fueron menores de dos años al momento de diagnóstico, aunque en la actualidad sólo 4,9 % corresponden a este grupo de edad, lo cual podría explicarse en parte, por el tratamiento antirretroviral y un control adecuado de estos pacientes, lo que ha permitido una mayor sobrevivencia.

Se estima que aproximadamente 10 % a 15 % de ellos fallecen, en los primeros 4 años de vida, principalmente antes de los 18 meses, comportándose como progresores rápidos. A finales de la década de los 90, en EE.UU, los

avances en la terapia antirretroviral, disminuyeron de manera dramática, la mortalidad por SIDA, enlenteciendo también la progresión de la enfermedad, a estadios avanzados; sin embargo, en años más recientes, la tasa de disminución de ambos hechos, comenzó a declinar. Para 1999, el número de casos de SIDA, pareció estabilizarse en comparación con el año anterior (41 849 vs 43 183), así como también la disminución en el número de defunciones (2). Fenómeno similar se observó en esta casuística, con un descenso drástico en la mortalidad, hasta un 18,7 %. A nivel nacional se observa igual tendencia en otros estudios, con una mortalidad de 2,5 % para 1999 (12). Se debe señalar que las muertes en este último período, correspondieron a niños, con diagnósticos recientes en etapas muy avanzadas de la enfermedad y en quienes no dio tiempo de iniciar terapia antirretroviral adecuada, ha fallecido en los últimos años. En el Caribe, países como Cuba mantienen una elevada mortalidad (40 %) (13).

En relación al estadio clínico / inmunológico, al principio del estudio se observó igual tendencia a lo reportado por Simone J., 1997 (14) quien realizó en Haití, un estudio de 8 años, donde el estadio C fue el predominante, con una frecuencia de 68,8 % al inicio del estudio y de 71,4 % al finalizar; sin embargo, en el último quinquenio de esta casuística, sólo el 41,6 % pertenecieron a dicho estadio. Esta disminución del número de niños en el estadio Clínico C, probablemente se relacione con los avances, desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, lo que ha permitido, no sólo un diagnóstico precoz, sino el inicio temprano de la terapia antirretroviral. Por lo general, los niños con infección perinatal por VIH son asintomáticos, durante los primeros meses de la vida, siendo el promedio de edad de la aparición de las manifestaciones clínicas el año de edad. Sin embargo, cada vez es mayor, el número de niños que permanece asintomático, a los cinco años o más.

La infección en niños se manifiesta por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que afecta múltiples órganos y sistemas; independientemente del diagnóstico de SIDA produce hallazgos clínicos inespecíficos, como por ejemplo: falla para progsar, sin que llegue a los límites que definen el síndrome de desgaste, hepatomegalia, adenomegalias generalizadas, diarrea intermitente, lesiones crónicas de piel, parotiditis (9).

En el año 1986, la Organización Mundial de la Salud, propuso una definición de infección por el VIH, basada en el diagnóstico clínico, a pesar de

que en la actualidad, se dispone de métodos diagnósticos más precisos, tales como el ADN VIH; sin embargo, la definición clínica sigue siendo útil en países donde no se dispone de estos recursos. Los signos más frecuentes observados en esta casuística y comunes a todos los quinquenios fueron adenomegalias, síntomas respiratorios y digestivos, lesiones orogenitales tipo candidiasis, hepatomegalia, dermatosis y esplenomegalia, dermatosis, y síndrome de desgaste o desnutrición.

Los síntomas fueron gastrointestinales, tracto respiratorio inferior y tracto respiratorio superior con un porcentaje importante que disminuyó en el último quinquenio, coincidiendo con Haití, donde la diarrea crónica o recurrente, ocupó el primer lugar, sin embargo, allá las infecciones respiratorias ocuparon el cuarto lugar.

En Nigeria, la diarrea crónica se ubicó en el cuarto lugar en orden de frecuencia (38 %), dentro de la sintomatología (15).

El síndrome de desgaste y / o desnutrición ocupó un lugar preponderante en África y Haití, probablemente debido a que son países donde las condiciones socio-económicas son tan precarias que la desnutrición por si sola, puede haber contribuido al incremento de estos porcentajes, aunado a la ausencia de la terapia antirretroviral, lo que favorece la progresión de la enfermedad, especialmente en las etapas iniciales de este trabajo.

Esto se evidenció al analizar las primeras causas de morbilidad, donde el grupo sin TARV presentó un síndrome de desgaste que ocupó el segundo lugar, mientras que en aquellos niños que recibieron terapia antirretroviral, este síndrome no fue importante, ya que no aparece en las 10 primeras causas de morbilidad.

En el último quinquenio la disminución de la frecuencia de los signos y síntomas y la presencia de niños asintomáticos al momento del diagnóstico, posiblemente se deba a la disponibilidad de más y mejores recursos diagnósticos, a una orientación clínica precoz por parte del personal de salud y a una concientización sobre el despistaje rutinario en la mujer embarazada, con la aplicación del Protocolo ACTG 076 en la madre positiva, permitiendo el uso de terapia antirretroviral precoz, en una gran proporción de casos.

Al observar el porcentaje de episodios que ameritaron hospitalización, es notable que la administración de TARV influyó en la frecuencia de las mismas, ya que este grupo, las ameritó en 16,8 % de los casos a diferencia de los no tratados donde el porcentaje de hospitalización fue de

41 %; Suárez en Caracas observa la misma tendencia, ya que para 1996, época en donde la mayoría de los niños no recibían TARV o sólo monoterapia, el porcentaje de hospitalizaciones fue de 75 % a 100 %, reduciéndose a 21 % con el uso de terapia antirretroviral triple (16).

Esto demuestra como el tratamiento ha alterado la morbilidad, sin embargo, el primer motivo de hospitalización en ambos grupos fue la neumonía. Suárez en su casuística señala como patologías más frecuentes: la infección respiratoria baja, diarreas recurrentes y síndrome hepatoesplénico.

CONCLUSIONES

1. Del total de niños infectados, el 61,3 % se diagnosticaron en el último quinquenio en estudio.
2. La TARV ha generado un impacto en la disminución de la morbi-mortalidad, hospitalización e infecciones oportunistas en los niños con diagnósticos de VIH, ofreciéndoles una mejor expectativa y calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Del Rio C, Curren J. Epidemiology and prevention of AIDS and HIV infection. En: Churchill – Livingstone. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000(5):1340-1365.
2. Centers for Disease Control. The Global HIV and AIDS Epidemic. MMWR. 2000;50(21):434-439.
3. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. MSAS / OPL / SIDA. Reporte Epidemiológico Anual. 1998.
4. Coordinación Estatal ETS / SIDA – INSALUD. Servicio de Vigilancia Epidemiológica del Estado Carabobo. 1998.
5. Adjorlolo – Johnson G, de Cock K, Ekpin E, et al. Prospective comparison of mother to child transmission of HIV – 1 and HIV – 2 in Abidjan, Ivory Coast. JAMA. 1994;272:462-473.
6. García P, Kalish L, Pitt J, et al. Maternal plasma HIV – 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. N Engl J Med. 1999;341:394-402.
7. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal HIV transmission in HIV infected women and in infants receiving zidovudine prophylaxis. N Engl J Med. 1999;341:385-393.
8. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens Engl J Med. Of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. New Engl J Med. 1998;339(20):1409-1414.
9. Hanson C, Shearer W. AIDS and other acquired immunodeficiency diseases. En: Feigin R, Cherry J, editores. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2000.p.954-979.
10. Escalona L, et al. Transmisión Vertical del VIH. Departamento de Pediatría. CHET. Unidad de Infectología de la UC. 1985 – 2001. (Tesis de Grado). Valencia (Venezuela): Universidad de Carabobo. 2002.
11. Connor E, Sperling R, Gelber R, et al. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment: Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076. N Engl J Med 1994;331(18):1173-1180.
12. Suárez J, Rosas MA, Siciliano L, Longa I, Naranjo L, Vélez A, et al. Impacto del tratamiento antirretroviral sobre la frecuencia de hospitalizaciones y letalidad, en pacientes pediátricos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. XII Jornadas Nacionales de Infectología Dra. María J Núñez, Caraballeda. 21-23 de noviembre: 42.
13. González M, Perez J, Mollineda T. Experience of the prevention of the vertical transmission of the HIV / AIDS in Cuba. 3rd World Congress of Pediatric Infectious Diseases. WSPID, Santiago de Chile. 2002:November 19-23 49.
14. Jean Simone, Reed G, Verdier R, Pape J, Johnson W, Wright P. Clinical manifestation of human immunodeficiency virus infection in Haitian children. Pediatr Infect Dis J. 1997;16(6):600-606.
15. Emodi I, Okafor G. Clinical manifestation of HIV infection in children at Enugu, Nigeria. J Tropical Pediatr. 1998;44(2):73-76.
16. Suárez J, Longa I, Rosas M, Naranjo L, Siciliano L, Vélez A, et al. Motivos de consulta que llevaron al diagnóstico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana, en pacientes pediátricos. XII Jornadas Nacionales de Infectología Dra. María J Núñez, SVI. Caraballeda 21-23 de noviembre 1999:45.
17. Centers for Disease Control. HIV / AIDS. Characteristics of persons living with AIDS at the end of 1997. Surveillance Supplemental Report. 1999;5:4-6.
18. Olaske J, Scott G. Centers for Disease Control and Prevention VSPHS / IDSA. Guidelines for the use of antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. Publication manual of the working group on antiretroviral therapy and medical management of HIV infected children convened by the National Pediatric and family HIV resource Centers (NPHRC), the Health Resources and Services Administration (HRSA), and the National Institute of Health (NIH). New Jersey. 2001. URL <http://www.hivatis.org>.

Helicobacter pylori en Venezuela. Un problema infeccioso multifactorial

Cavazza ME, Urrestarazu MI, Correnti M, Vivas J, Avila M, Ortiz D, Piñero R, Lecuna V, Uribe M, Peraza S

Instituto de Biomedicina Caracas. Instituto de Oncología y Hematología. Caracas. Centro de Control de Cáncer. San Cristóbal. Hospital JM Vargas. Servicio de Patología. Caracas. HCC. Hospital Universitario. Caracas Venezuela.

RESUMEN

Los objetivos del presente trabajo fueron: establecer la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en población venezolana y su asociación con trastornos gastroduodenales y evaluar la presencia del gen cagA mediante la reacción en cadena de la polimerasa y su asociación con trastornos gastroduodenales.

Para el estudio de seroprevalencia se evaluaron un total de 1 041 personas de distintos estados del país, 370 adultos sintomáticos, 406 asintomáticos, 27 niños sintomáticos y 238 asintomáticos. La determinación de anticuerpos IgG específicos se realizó mediante ELISA comercial. La presencia del gen CagA fue evaluada en 133 pacientes del área metropolitana y el Centro de Cáncer Gástrico de San Cristóbal. Las biopsias se analizaron por diferentes métodos de diagnóstico para *H. pylori*: cultivo, prueba de ureasa, reacción en cadena de la polimerasa.

En la población infantil el porcentaje de niños con valores de anticuerpos IgG específicos anti - *H. pylori* varía de 30 % a 60 %. En adultos sintomáticos la seroprevalencia varía entre un 68 % a 93 % según el área geográfica estudiada. Una disminución de anticuerpos IgG anti - *H. pylori* se observó en pacientes con gastritis antral difusa asociada con metaplasia tipo II. En el grupo de pacientes de San Cristóbal se observaron títulos elevados en pacientes con gastritis antral difusa. Un 46 % de las cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes del Área Metropolitana presentaron el gen cagA a diferencia del grupo de San Cristóbal donde se observó una frecuencia menor (26,41 %).

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es un bacilo espiral gramnegativo que reside en la capa de la mucosa gástrica adyacente a las células epiteliales gástricas. Aunque no es invasor, causa inflamación

de la mucosa gástrica con neutrófilos, polimorfonucleares y linfocitos. Los mecanismos de la lesión y la inflamación pueden estar relacionados en parte, con los productos de los genes vacA y cagA.

H. pylori es el más importante agente etiológico de gastritis crónica activa y enfermedad úlcero péptica. La infección por esta bacteria está también epidemiológicamente relacionada con carcinoma gástrico y ha sido clasificado como carcinógeno humano tipo I por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, 1994). Se estima que la infección por *H. pylori* afecta aproximadamente a 50 % de la población mundial. En países industrializados la incidencia de esta infección es rara; sin embargo, en países en desarrollo el 90 % de la población está afectada, causando inflamación gástrica crónica que en muchos casos es asintomática.

En adultos, ha sido bien reportada la asociación de la infección por *H. pylori* con gastritis antral (Rauws y col., 1988) dispepsia no ulcerosa (Loeffeld y col., 1989) y enfermedad úlcero péptica, además se tienen reportes de la presencia de *H. pylori* en niños con desórdenes gastrointestinales como enfermedad ulceropéptica y gastritis. En Venezuela, el cáncer de estómago es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera causa de muerte en mujeres después del de cerviz y mamas (Pisan y col., 1999). En la Región Andina, el cáncer de estómago es la principal causa de muerte por cáncer y la Región Andina de Latinoamérica es una de las áreas de más alto riesgo del mundo (Pisan y col., 1994).

Son pocos los estudios epidemiológicos que existen con respecto a la infección por *H. pylori* en Venezuela, en este estudio se realizó una evaluación para determinar la seroprevalencia de infección por *H. pylori* y su relación con el diagnóstico histopatológico gástrico en distintas

regiones del país.

Actualmente, permanecen sin dilucidar mucho de los aspectos patogénicos y epidemiológicos, sin embargo, se sabe que la infección está influenciada por la susceptibilidad genética del hospedador, por factores ambientales y por la virulencia de la cepa infectante.

Recientemente, algunos determinantes genéticos han sido implicados en la virulencia de *H. pylori*, estos incluyen: los genes flagelina (fla A y fla B), el gen cluster ureasa (ure A y ure B, que codifican subunidades estructurales, ure C y ure D, de funciones desconocidas, ure E, ure F, ure G, ure H, y ureI, requeridos para la actividad ureasa), el gen pic B, que tiene la habilidad de inducir la producción de IL-8 por las células epiteliales gástricas y los genes vacA (gen de la citoxina vacuolizante) y cagA (gen asociado a citotoxina) son considerados ambos marcadores de virulencia (Atherton J; 1998). El gen cagA, produce la proteína CagA de 120 a 140 kda, descrita primero como una proteína comúnmente expresada por cepas no toxigénicas y toxigénicas (Cover T y col., 1990). Los primeros estudios, indicaron que muchos pacientes con úlcera péptica mostraban una respuesta a anticuerpos local o sistemática a CagA, y aunque las cepas cagA + son comunes en personas sin úlcera, su prevalencia en personas con úlceras es consistentemente más alta (Cover T y col., 1990, Graham D, y col., 1996). Se ha observado que tanto en pacientes con úlcera duodenal como en aquellos con adenocarcinoma gástrico existe una mayor tendencia a ser infectados por cepas de *H. pylori* CagA positivos.

Objetivos

1. Establecer la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en población venezolana y su asociación con trastornos gastroduodenales.
2. Evaluar la presencia del gen cagA mediante la reacción en cadena de la polimerasa y su asociación con las diferentes patologías presentes en el grupo de pacientes estudiados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio: Para el estudio de seroprevalencia se evaluaron un total de 1 041 personas de distintos estados del país, 370 adultos sintomáticos, 406 asintomáticos, 27 niños sintomáticos y 238 asintomáticos.

Los pacientes sintomáticos fueron atendidos en las consultas de gastroenterología de los diferentes centros hospitalarios: Hospital

Universitario de Caracas, Hospital Vargas de Caracas, Hospital Central de Mérida, Hospital Central de Maracaibo, Ambulatorio rural de El Clavo, Ambulatorio de la Colonia Tovar, Centro de Control de Cáncer Gástrico de San Cristóbal. El grupo considerado asintomático fue tomado de niños que asistieron a consulta control de niños sanos y el grupo de adultos estuvo constituido por donantes de sangre y personal médico y paramédico voluntario.

Determinación serológica de IgG específica anti *Helicobacter pylori*

La determinación de anticuerpos IgG específicos fue realizada utilizando un kit inmunoenzimático comercial (PYLORISSET EIA-G, ORION). Se leyó la placa en un espectrofotómetro a 405 nm. Los positivos son aquellos títulos mayores o iguales a 300 DO.

Estudios de Biología Molecular

El análisis de la presencia del gen CagA fue evaluada en una submuestra de la población analizada para el establecimiento de la seroprevalencia constituida por: 133 pacientes del área metropolitana y el Centro de Cáncer Gástrico de San Cristóbal. Los pacientes fueron incluidos en el protocolo de investigación al azar, previa participación del objeto de estudio y de la obtención de su consentimiento. Se llevó a cabo, el examen endoscópico y se tomaron por cada individuo un total de 4 biopsias de mucosa gástrica, específicamente de la cara anterior del antro y del área tumoral, de un tamaño aproximado de 2 mm. Posteriormente, las biopsias se evaluaron por diferentes métodos de diagnóstico como fueron: cultivo, prueba de ureasa, reacción en cadena de la polimerasa (RCP) e hibridación en placa para detectar la presencia del microorganismo *H. pylori*.

Detección de *H. Pylori*

Las biopsias de mucosa gástrica fueron sembradas en un medio enriquecido (agar chocolate) y en un medio selectivo (agar Brucilla con antibiótico), posteriormente las placas fueron introducidas en jarras de anaerobiosis con sistemas generadores de CO₂ (Gaspak) y llevadas a la estufa a temperatura de 37°C (en ambiente microaerofílico) por 4 días. La identificación de *H. pylori* se realizó por:

- Morfología de colonias
- Coloración Gram
- Prueba de ureasa
- Prueba de catalasa y oxidasa
- Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)

Detección del gen *cagA* por RCP

Se realizó en un volumen de 50 µL utilizando el kit MPCR de Maxima Biotech, Inc., para la detección de *Helicobacter pylori* diseñado para detectar un segmento de los siguientes genes de *H. pylori*: *cagA* (348 pb), *urea C* (315 pb), *Flagelina* (152 pb) y *16S RNAr* (110 pb) en un tubo simultáneamente.

Los productos de la RCP se visualizaron en un gel de agarosa al 1,5 % teñido con bromuro de etidio.

Análisis estadístico: las comparaciones entre los diferentes grupos se realizaron mediante la prueba t de Student y las diferencias entre proporciones se compararon aplicando la prueba de ji al cuadrado (X2).

RESULTADOS

Se encontró una alta seroprevalencia de infección por *H. pylori* en las diferentes poblaciones estudiadas, tanto en el grupo asintomático como en el sintomático. En la población infantil el porcentaje de niños con valores de anticuerpos IgG específicos anti – *H.*

pylori varía de 30 % a 60 % (Tabla 1), presentándose los porcentajes más altos en la población rural de El Clavo (59 %) seguida de la Colonia Tovar (49 %), Delta Amacuro (38 %) y por último un grupo de niños que asiste a consulta pediátrica privada en la ciudad de Caracas (30 %), cabe destacar que este grupo es el único, de los tres grupos infantiles estudiados, con sintomatología gástrica descrita clínicamente.

Con respecto al grupo de adultos la seroprevalencia varía de un 68 % a 93 % perteneciendo los porcentajes más elevados a pacientes que fueron atendidos en la consulta de gastroenterología de Hospitales del área metropolitana de Caracas y del Centro de Control de Cáncer Gástrico de San Cristóbal (Tabla 1), sin embargo, la población adulta asintomática presentó una seroprevalencia de 74 % en Maturín, 75 % en Caracas (personal médico y paramédico) y 82 % en el Estado Zulia.

La seroprevalencia mostró un progresivo aumento con respecto a la edad, observándose los porcentajes más elevados a los 55 años, comenzando a descender de esta edad (Figura 1).

Tabla 1

Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en diferentes poblaciones de Venezuela

	% IgG Hp positivos	% IgG Hp negativos
Población asintomática		
* El Clavo (n = 168)	59 (99/168)	41 (69/168)
* Colonia Tovar (n = 70)	49 (34/70)	51 (36/70)
* Estado Delta Amacuro (n = 98)	38 (37/98)	62 (61/98)
Personal médico y paramédico (Caracas) (n = 177)	75 (133/177)	25 (44/177)
Maturín (n = 173)	74 (128/173)	28 (45/173)
Zulia (n = 56)	82 (46/56)	10 (10/56)
Población sintomática		
* Caracas (consulta privada) (n = 27)	30 (8/27)	70 (19/27)
Mérida (n = 38)	76 (29/38)	24 (9/38)
Hospital Universitario de Caracas (n = 62)	76 (47/62)	24 (15/62)
Hospital Vargas Caracas (n = 84)	93 (78/84)	7 (6/84)
Centro de Control de Cáncer Gástrico San Cristóbal (n = 105)	87 (94/106)	11 (11/106)
Zulia (n = 80)	71 (57/80)	29 (23/80)

* Población infantil.

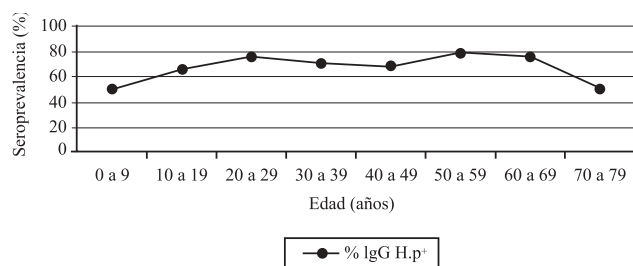


Figura 1. Seroprevalencia según la edad.

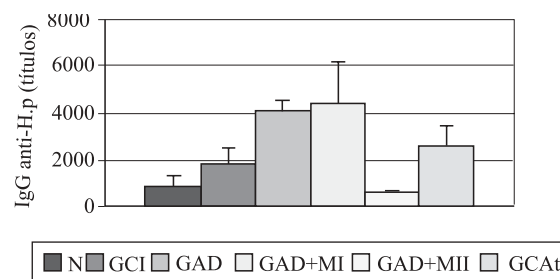
El 70 % de los pacientes provenientes de la zona metropolitana de Caracas presentó gastritis antral difusa y todos ellos fueron seropositivos para *H. pylori*. Del 30 % restante un 12 % presentó diagnóstico histopatológico normal y 50 % de seropositividad, 3 % gastritis crónica indeterminada, 5 % gastritis crónica atrófica ambos grupos de pacientes todos seropositivos; los pacientes con gastritis crónica y diferentes grados de metaplasia presentaron un porcentaje de seroprevalencia de un 86 % a 100 %. Comparando los dos grupos geográficos estudiados con relación a las patologías presentadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de individuos con serología anti - *H. pylori* positiva.

Se observó una pronunciada disminución de anticuerpos IgG específicos anti - *H. pylori* en pacientes con patologías gástricas severas como gastritis antral difusa asociada con metaplasia tipo II, por el contrario los mayores títulos de anticuerpos se observaron en pacientes con gastritis antral difusa en el grupo de pacientes de la zona metropolitana de Caracas (Figura 2).

En el grupo de pacientes evaluados en el Centro de Control de Cáncer de San Cristóbal, el 49 % presentó gastritis antral difusa, el 17 % gastritis crónica atrófica, 9 % presentó gastritis crónica atrófica con metaplasia y un 7 % presentó displasia. Las patologías gástricas más severas estuvieron asociadas con seropositivos por *H. pylori*.

En el grupo de pacientes provenientes de la zona metropolitana de Caracas, en el Centro de Control de Cáncer de San Cristóbal los pacientes que presentaron mayores títulos de anticuerpos IgG específicos anti - *H. pylori* fueron aquellos cuya patología corresponde a gastritis crónica atrófica, disminuyendo notablemente los títulos de anticuerpos a medida que la patología gástrica se hace más severa; los títulos más bajos se

determinaron en los pacientes con metaplasia y displasia (Figura 3).



N: Normal.

GCI: Gastritis crónica indeterminada.

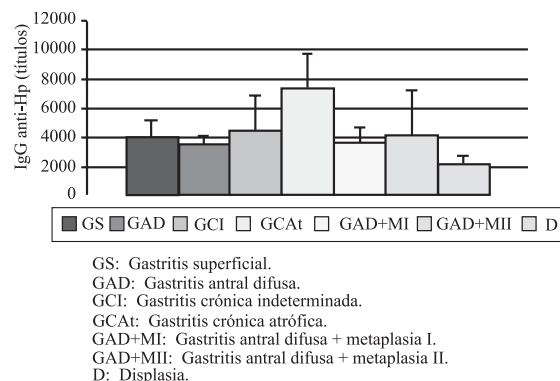
GAD: Gastritis antral difusa.

GAD+MI: Gastritis antral difusa + metaplasia I.

GAD+MII: Gastritis antral difusa + metaplasia II.

GCA: Gastritis crónica atrófica.

Figura 2. Títulos de IgG específica anti-*H. Pylori* según patología gástrica de los pacientes de la zona metropolitana de Caracas. N: normal. GCI: gastritis crónica indeterminada. GAD: gastritis antral difusa. GAD+ MI: gastritis antral difusa + metaplasia I. GAD+ MII: gastritis antral difusa + metaplasia II. GCA: gastritis crónica atrófica.



GS: Gastritis superficial.

GAD: Gastritis antral difusa.

GCI: Gastritis crónica indeterminada.

GCA: Gastritis crónica atrófica.

GAD+MI: Gastritis antral difusa + metaplasia I.

GAD+MII: Gastritis antral difusa + metaplasia II.

D: Displasia.

Figura 3. Títulos de IgG específica anti-*H. pylori* según la patología gástrica de los pacientes del Centro de Control de Cáncer Gástrico San Cristóbal. GS: Gastritis superficial. GAD: gastritis antral difusa. GCI: gastritis crónica indeterminada. GCA: gastritis crónica atrófica. GCA+ MI: gastritis crónica atrófica + metaplasia I. GCA+ MII: gastritis crónica atrófica + metaplasia II. D: displasia.

Frecuencia de la infección de *H. pylori* analizada por biología molecular y su asociación con las distintas patologías gástricas

Se estudiaron 133 muestras divididas en dos submuestras: una correspondiente a 80 pacientes procedentes del Área Metropolitana de Caracas y otra submuestra representada por 53 pacientes procedentes del Centro de Cáncer Gástrico - San Cristóbal.

En el análisis de la submuestra del Área Metropolitana, se observó una alta frecuencia de infección por *H. pylori*, determinado por un 76,25 % (61/80) en comparación con los pacientes que resultaron negativos para la presencia de la bacteria representado por un 23,75 % (19/80).

Al evaluar la presencia de *H. pylori* determinada por biología molecular con relación a cada una de las patologías gástricas observadas en el grupo del área metropolitana, se encontró que los 48 pacientes positivos, un 58 % (28/48) presentaron gastritis antral difusa mientras que, un porcentaje menor de pacientes presentaron gastritis crónica atrófica (15 % 7/48); en relación a pacientes con metaplasia intestinal se observó la presencia de ADN específico para *H. pylori* en un 13 % (6/48). El porcentaje más bajo fue detectado tanto en pacientes con cambios displásicos (10 % 5/48) como en pacientes con cáncer gástrico (4 % 2/48). Existe diferencia estadísticamente significativa entre la determinación de *H. pylori* entre el grupo de pacientes con GAD y las otras patologías gástricas estudiadas ($P < 0,001$).

En cuanto a la submuestra representada por 53 pacientes del Centro Control de Cáncer Gástrico – San Cristóbal, todas las muestras fueron positivas para *H. pylori* empleando la reacción en cadena de la polimerasa. Cuando se relaciona la infección con *H. pylori* y la patología predominante se observó que al igual que en el grupo del Área Metropolitana, la patología gástrica más frecuente fue la gastritis antral difusa con 49,05 % (26/53), 11,32 % de pacientes con gastritis crónica atrófica e indeterminada, 7,54 % gastritis crónica atrófica y metaplasia tipo II, 5,66 % de gastritis superficial, gastritis crónica atrófica / displasia y otras patologías: gastritis antral, gastritis crónica indeterminada / displasia, gastritis crónica atrófica, metaplasia tipo II y gastritis antral difusa, MALT que representaron cada una 1,88 %.

Genotipificación de las cepas de *H. pylori* en población venezolana

El análisis de genotipificación se realizó mediante la evaluación de la presencia del gen *cagA* empleando la RCP. El sistema empleado permite la amplificación simultánea de secuencias específicas de los siguientes genes de *H. pylori*: *cagA* (348 pb), *urea C* (315 pb), *flagelina* (152 pb) y *16S RNAr* (110 pb).

Los resultados mostraron una frecuencia del 46 % del gen *cagA* en la submuestra del Área Metropolitana.

Todas las muestras positivas para el gen *cagA* correspondieron al grupo de pacientes con gastritis antral difusa.

En la submuestra representada por los pacientes del Centro de Control de Cáncer Gástrico – San Cristóbal, se observó una frecuencia menor del gen *cagA* (26,41 %), asociada en este caso a diversas patologías: 7,54 % con gastritis antral difusa, la gastritis crónica atrófica, gastritis crónica indeterminada, gastritis crónica atrófica, metaplasia tipo I (3,77 % respectivamente), seguidas por gastritis superficial, gastritis crónica indeterminada displásica, gastritis crónica atrófica displasia y la gastritis crónica atrófica, metaplasia tipo III (1,88 % respectivamente).

DISCUSIÓN

En nuestro país existe una alta prevalencia de infección por *H. pylori* en poblaciones adultas e infantiles (Ortiz y col., 2001). La seroprevalencia encontrada en la población infantil evaluada en este estudio fue elevada y similar a la reportada en otras poblaciones rurales infantiles de otros países subdesarrollados (Torres y col., 1998). En los resultados se mostró que en el grupo de niños sintomáticos estudiados presentaron patologías gástricas asociadas a la infección con *H. pylori*, lo cual pudiera constituir un factor de riesgo relevante en el desarrollo de patologías gastroduodenales más severas en la edad adulta, basado en los conocimientos que la infección con *H. pylori* usualmente se convierte en crónica.

La infección por *H. pylori* ha sido asociada como un factor importante de riesgo de cáncer gástrico. Los resultados de esta investigación reflejan que hay una significativa disminución de los títulos de anticuerpos IgG específicos anti *H. pylori* en los casos de metaplasia y displasia existiendo un pico máximo de los mismos en casos de gastritis crónica atrófica y difusa. Estos resultados concuerdan con estudios anteriores del grupo en los cuales se ha encontrado que la prevalencia de *H. pylori* ha sido elevada (95 %) en individuos con gastritis atrófica y metaplasia intestinal, mientras que individuos con gastritis superficial y displasia están frecuentemente menos afectados. La asociación entre infección por *H. pylori* y gastritis crónica es sustentada por estos datos porque la infiltración de mono y polimorfonucleares así como la regeneración activa son indicadores de severidad de la gastritis y esto está posiblemente asociado con la carga de infección por *H. pylori* (Muñoz y col., 1996).

Es posible que la alta prevalencia de infección por *H. pylori* contribuya a un incremento del

riesgo de desarrollo de cáncer gástrico en las poblaciones del estado Táchira. La prevalencia de *H. pylori* es alta en los casos y controles prevaleciendo las cepas con genotipo *cagA* positivo, el cual representa un marcador importante de cepas virulentas.

En estudios realizados en México por Torres y col. 1998, se mostró que la infección con cepas de *H. pylori cagA* +, está asociada significativamente con un mayor riesgo de mortalidad debido al desarrollo de cáncer gástrico. En México, la infección con cepas de *H. pylori cagA* – está asociada con bajas tasas de cáncer gástrico. Esto probablemente sugiere que mientras la infección con cepas de *H. pylori cagA* +, predispone a enfermedades gástricas más serias, la infección con cepas *cagA* – reduce el riesgo a desarrollar cáncer gástrico en el hospedador (Torres y col., 1998). Los resultados sobre la determinación del gen *cagA* revelan la presencia en nuestra población de cepas de *H. pylori cagA*+ y *cagA*- lo que demuestra una variabilidad genética y además que tanto las cepas *cagA* + como las cepas *cagA* – están presentes en distintas patologías gástricas. En Venezuela circulan cepas *cagA* positivas y existen diferencias entre la relación de su distribución geográfica y las patologías aunque hay menos proporción en la zona del Táchira, la cual es endémica para cáncer gástrico, es importante señalar que se encuentren en todas las patologías estudiadas. En cambio en las muestras del área metropolitana donde la frecuencia de cáncer gástrico es baja las cepas *cagA* positivas se asociaron a los casos de gastritis antral difusa.

REFERENCIAS

1. Atherton J. *Helicobacter pylori* virulence factors. *Br Med Bull.* 1998;54:105-120.
2. Cover T, Dooley C, Blaser M. Characterization of a human serological response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolating cytotoxin activity. *Infect Immun.* 1990;58:603-610.

3. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology.* 1991;100:1495-1501.
4. Graham D, Genta R, Graham D, Crabtree J. Serum *cagA* Antibodies in asymptomatic subjects and patients with peptic ulcer – lack of correlation of IgG Antibody in patients with peptic ulcer or asymptomatic *Helicobacter pylori* Gastritis. *J Clin Pathol.* 1996;49:829-832.
5. International Agency of Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. En: AIRC Monograph: Evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 61. Geneva: World Health Organization. 1994:177-240.
6. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: Comparison for a high and low prevalence country. *Sacand J Infect Dis.* 1996;28:181-184.
7. Loffeld RJ, Stobberingh E, Fledrig JA, Spreeuwel JP van, Arends JW. Diagnostic value of an immunoassay to detect anti – *Campylobacter pylori* antibodies in non – ulcer dyspepsia. *Lancet.* 1989.
8. Muñoz N, Kato I, Peraza S, Lopez G, Camillo E, Ramirez H, et al. Prevalence of precancerous lesions of the stomach in Venezuela. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 1996;5:41-46.
9. Ortiz D, Cavazza ME, López T, Avila M, Lecuna V, Correnti M, Perrone M. Determinación de los niveles de IgA secretora anti – *Helicobacter pylori* en saliva en población venezolana. *Enfermedades infecciosas microbiología* 2001;21 Suplemento. (Abstrac).
10. Pisani P, Oliver WE, Parkin DM, Alvarez N, Vivas J. Case – control study of gastric cancer screening in Venezuela. *Br J Cancer.* 1994;69:1102-1105.
11. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from twenty – five major cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999;83:18-29.
12. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff H, et al. *Campylobacter pyloridis* associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology.* 1998;94:33-40.
13. Recavarren – Arce S. Histopatología of *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Campylobacter pylori* a multidisciplinary workshop. Keysone, Colorado. 1987.
14. Torres J, Pérez – Pérez G, Leal – Herrera Y, Muñoz O. Infection with *cagA* + *Helicobacter pylori* Starins as a posible predictor of risk in the development of gastric adenocarcinoma in Mexico. *Int J Cancer.* 1998;78:298-300.

Proyecto financiado por FONACIT S1 - 96001408

***Staphylococcus aureus* meticilino resistente: detección de PBP 2' mediante la técnica de látex y evaluación de la resistencia asociada**

Calvo A, Rodríguez C, Andrade O, Bertuglia F, Márquez N

Laboratorio Metropolitano, Policlínica Metropolitana, Caracas-Venezuela

RESUMEN

El *Staphylococcus aureus* meticilino resistente representa un patógeno importante en infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Su detección en el laboratorio es en ocasiones difícil motivado a factores tales como la presencia de cepas con patrones de resistencia cercana a los puntos de corte (*borderline*), heterorresistencia o problemas en la metodología. El objetivo del presente estudio fue la detección mediante la técnica de látex de la proteína PBP 2', responsable de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*, y la evaluación de la resistencia asociada a antibióticos marcadores de este fenotipo de resistencia: clindamicina, gentamicina, eritromicina, tetraciclina y ciprofloxacina. Para cumplir el objetivo propuesto fueron evaluadas 65 cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, aisladas entre octubre 2001 y diciembre 2003 a partir de muestras clínicas y conservadas en el cepario del Laboratorio Metropolitano de Caracas. De las 65 cepas evaluadas, 30 (46,15 %) mostraron heterorresistencia y 35 (53,85 %) resistencia absoluta (homorresistencia). La resistencia asociada a los antibióticos evaluados fue la siguiente: clindamicina (49,2 %), gentamicina (64,7 %), eritromicina (67,7 %), tetraciclina (46,2 %) y ciprofloxacina (57,0 %). En una de las cepas no se detectó la presencia de la proteína PBP2', pudiendo atribuirse la resistencia a oxacilina a la presencia de otras PBP modificadas o a la hiperproducción de beta lactamasa.

INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* representa un patógeno importante como agente productor de infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. En Estados Unidos, de 2 millones de infecciones nosocomiales que son reportadas anualmente, 260 000 son debidas a este microorganismo (1). La aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) fue

descrita inmediatamente luego de la introducción de este antibiótico en la práctica clínica en la década de los sesenta (2), desde entonces son numerosos los reportes en la literatura internacional que señalan su alta incidencia, en especial como agente productor de infecciones nosocomiales (3,4).

La meticilina, primera penicilina resistente a la acción de las beta lactamasas, actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), enzimas encargadas de llevar a cabo la transpeptidación que permite el entrecruzamiento del peptidoglicano de la pared celular bacteriana. La resistencia a meticilina, viene mediada principalmente por la adquisición del gen *mecA*, el cual codifica para la producción de la PBP2a o PBP2', una transpeptidasa de 76kDa con baja afinidad por los antibióticos beta lactámicos, pero que conserva su función en la síntesis de la pared celular. Se han descrito otros mecanismos que pueden ser responsables de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*, y que median la llamada resistencia *borderline*, con valores de concentración mínima inhibitoria cercanos o justo en el punto de corte (4-8 µg/mL para oxacilina), entre los que se encuentran la hiperproducción de beta lactamasa y la presencia de PBP modificadas (PBP 1, 2 ó 4) diferentes a la PBP 2', los cuales a diferencia de la resistencia mediada por el gen *mecA* no comparten resistencia con el resto de los antibióticos beta lactámicos, sin embargo, su frecuencia e implicación terapéutica no está bien definida (5).

La detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el laboratorio representa a menudo un problema motivado a diversos factores, tales como la resistencia *borderline* descrita anteriormente y la presencia de heterorresistencia (presencia de subpoblaciones

celulares dentro de una población susceptible que expresan resistencia al antibiótico) cuya expresión *in vitro* se ve favorecida por variantes tales como el tiempo de incubación, la temperatura y la hiperosmolaridad del medio. Con la finalidad de estandarizar y facilitar su detección el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) estableció las normas que deben ser cumplidas a tal fin, entre las cuales se encuentra la prolongación de la incubación de las pruebas de susceptibilidad a 24 horas exactas, utilización del despistaje en agar Muller Hinton suplementado con 6 µg/mL de oxacilina y 4 % de NaCl, y la detección del gen *mecA* por biología molecular o de su producto, la PBP 2' (6,7). Igualmente es común en el caso de SAMR que se presente multirresistencia a otros antibióticos, tales como aminoglicósidos, quinolonas, macrólidos, tetraciclina y clindamicina, lo cual debe hacer sospechar al microbiólogo y llevarlo a agudizar los mecanismos de detección en caso de tener una cepa aparentemente sensible (8).

En vista de la problemática anteriormente descrita, decidimos evaluar las cepas de SAMR aisladas en nuestro laboratorio y establecer la incidencia de resistencia mediada por la proteína PBP 2', así como conclusiones en cuanto a la frecuencia de resistencia asociada con otros antibióticos como herramienta diagnóstica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron evaluadas 65 cepas de SAMR, aisladas entre octubre 2001 y diciembre 2003 a partir de muestras clínicas y conservadas en el cepario del Laboratorio Metropolitano de Caracas. La identificación de los microorganismos fue llevada a cabo por pruebas bioquímicas tradicionales y confirmada mediante la utilización de la prueba de aglutinación Slidex Staph Kit (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Francia) que determina la proteína A coagulante.

Se utilizó la prueba de difusión en disco o Kirby Bauer para la detección de resistencia a los siguientes antibióticos: oxacilina, gentamicina, clindamicina, tetraciclina, eritromicina y ciprofloxacina, siguiendo los criterios emanados por el NCCLS en el documento M2-A8 (6). Para la determinación de la concentración mínima inhibitoria a oxacilina fue utilizada la prueba de E-test (AB Biodisk, Solna, Suecia) en agar Muller Hinton suplementado con NaCl al 2 %, siguiendo las recomendaciones del fabricante y del documento M7-A6 del NCCLS para la interpretación de los resultados (9). En ambos

casos fue utilizada la cepa ATCC 25923 de *Staphylococcus aureus* como control de calidad.

La detección de la proteína PBP 2' se realizó a través de la prueba de látex MRSA Slidex (bioMérieux, Mercy-l'Etoile, Francia), utilizando como control negativo 20 cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina aisladas en nuestro laboratorio.

RESULTADOS

Las 65 cepas evaluadas fueron detectadas como resistentes a oxacilina mediante la técnica de difusión en disco, 35 (53,85 %) mostraron resistencia absoluta u homorresistencia a oxacilina, mientras que 30 (46,15 %) mostraron heterorresistencia al antibiótico (Figura 1).



Figura 1. Heterorresistencia a oxacilina en *Staphylococcus aureus*. Técnica de Kirby Bauer.

Al realizar la prueba de E-test para la determinación de CMI las cepas se distribuyeron según se muestra en la Figura 2, clasificándose las cepas con heterorresistencia (Figura 3) de la siguiente manera: clase 1 (3,33 %), clase 2 (13,33 %), clase 2-3 (50 %) y clase 3 (33,33 %), utilizando para esta distribución los criterios establecidos por Tomasz en 1991 (Tabla 1) (10). Las cepas con CMI mayores de 200 µg/mL correspondieron a las cepas con homorresistencia o resistencia absoluta a oxacilina.

En cuanto a la resistencia asociada, la cual se observó en al menos una droga en el 93,9 % de las cepas (Figura 4), se evidencian altos porcentajes, que oscilan entre el 46 %-49 % para clindamicina y tetraciclina y el 68 % en el caso de eritromicina (Figura 5).

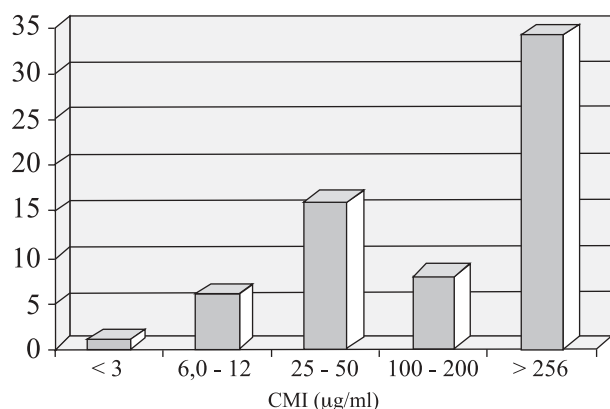


Figura 2. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Distribución por CMI. Laboratorio Metropolitano.

Tabla 1

Distribución de clases de heterorresistencia a oxacilina en cepas de *Staphylococcus aureus*

Heterorresistencia	CMI OXA (µg/mL)	Porcentaje
Clase 1	1,3 – 3,0	3,33%
Clase 2	6 – 12	13,33%
Clase 2-3	25 – 50	50%
Clase 3	100 – 200	33,33%

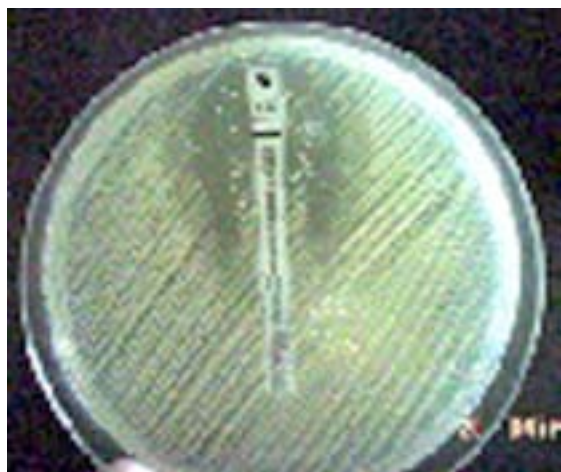


Figura 3. Fenómeno de heterorresistencia a oxacilina en *Staphylococcus aureus*. Técnica de E-test.

De las 65 cepas evaluadas para la detección de la proteína PBP 2' 64 (98,46%) fueron positivas y 1 (1,54 %) fue negativa, correspondiéndose con una cepa con heterorresistencia clase 1 a oxacilina y sin resistencia asociada acompañante (Tabla 2). Las 20 cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a oxacilina utilizadas como control resultaron negativas para la prueba de látex.

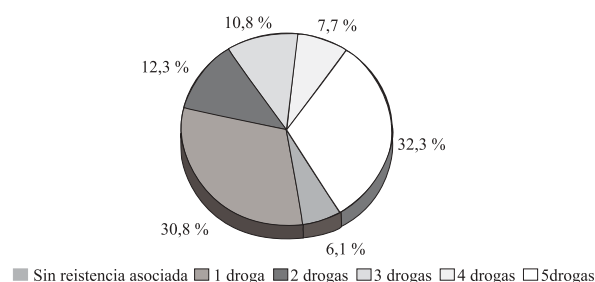


Figura 4. Distribución de resistencia asociada en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

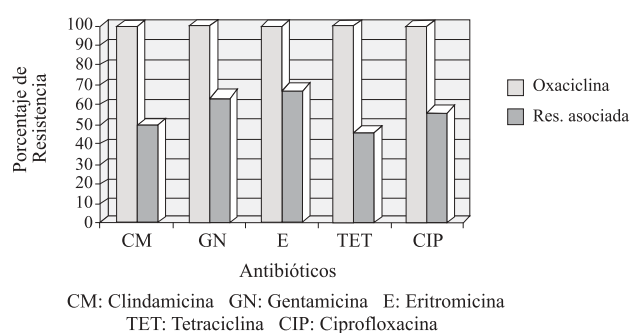


Figura 5. Resistencia asociada en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. CM: Clindamicina. GN: Gentamicina. E: Eritromicina. TET: Tetraciclina. CIP: Ciprofloxacina.

Tabla 2

Detección de PBP 2' en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

Prueba	Homorresistencia	Heterorresistencia	Total
PBP2' positiva	35	29	64
PBP 2' negativa	0	1	1
Total	35	30	65

DISCUSIÓN

Son numerosos los reportes que señalan a *Staphylococcus aureus* como un agente importante en infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad, sin embargo, mucho más alarmante es la alta incidencia de cepas con resistencia a la meticilina que se ven involucradas

en estas patologías. Aunque no hay reportes que demuestren la mayor virulencia del SAMR en comparación con el susceptible al antibiótico, datos del *National Nosocomial Infections Surveillance System* (NNIS) señalan que el 55 % de las infecciones nosocomiales causadas por *Staphylococcus aureus* en Estados Unidos son resistentes a la oxacilina, traduciéndose en un aumento considerable en los costos como consecuencia de la prolongación en los días de hospitalización y de la utilización de otras alternativas terapéuticas (11). En nuestro país, según datos publicados por el Grupo Venezolano de Resistencia, la incidencia de SAMR está alrededor del 10 %, similares a los encontrados en nuestro laboratorio (8 %), siendo mucho menor que la reportada por otros países (12).

La detección de SAMR en el laboratorio puede ser en ocasiones compleja y llevar al error en el reporte, variantes como la heterorresistencia o resistencia *borderline* deben ser tomadas en cuenta por el microbiólogo y utilizar metodologías adaptadas que permitan una mejor detección de las mismas. Varios mecanismos han sido descritos como responsables de la meticilino resistencia, sin embargo, la adquisición del gen *mecA*, que codifica para la proteína PBP2', es el más importante y frecuentemente involucrado, transmitiendo resistencia igualmente al resto de los antibióticos beta lactámicos. Otros mecanismos como la hiperproducción de beta lactamasa y la presencia de PBP modificadas diferentes a la PBP 2' pueden ser causantes, en menor proporción, de la expresión fenotípica de resistencia, sin que esto conlleve a resistencia en el resto de los beta lactámicos. En el laboratorio los aislamientos que presenten estos últimos mecanismos mencionados son clasificados igualmente como SAMR, ya que rutinariamente no se disponen de metodologías que permitan distinguir si son o no portadores del gen *mecA*, y por ende reportados también como resistentes al resto de los antibióticos beta lactámicos, trayendo como consecuencia la utilización innecesaria de drogas como los glicopéptidos, que favorecerán la adquisición de resistencia en gérmenes importantes como el enterococo o el mismo *Staphylococcus aureus*, microorganismo donde ya se ha reportado la presencia de cepas con resistencia absoluta portadoras del gen Van A (13). El NCCLS recomienda en los casos dudosos, como prueba de referencia, la detección del gen *mecA* por biología molecular o de su producto, la proteína PBP 2'. Actualmente hay disponibles pruebas comerciales que permiten mediante una sencilla

técnica de látex la detección de esta última, demostrando 100 % de correlación con las pruebas moleculares, con la añadida ventaja de su fácil aplicación en el laboratorio de rutina y accesibilidad desde el punto de vista económico (14,15).

La incidencia de cepas de SAMR no mediada por PBP2' es baja, lo cual se corresponde con nuestros resultados (5). En nuestro estudio encontramos una cepa (1,54 %), con heterorresistencia a oxacilina sin la presencia de resistencia asociada acompañante, en la cual no se detectó la presencia de la proteína PBP 2', constituyendo el primer reporte en Venezuela. El mecanismo mediante el cual esta cepa adquirió resistencia a la oxacilina parece ser la presencia de otras PBP modificadas (1,2 ó 4) diferentes a la PBP 2', ya que no se observó aumento en la actividad antibacteriana al comparar los resultados obtenidos con las combinaciones con inhibidores de beta lactamasa.

La resistencia asociada con otros antibióticos, tales como aminoglicósidos, quinolonas, macrólidos y otros, debe hacer sospechar al microbiólogo de la presencia de meticilino resistencia mediada por el gen *mecA* y ayudar a diferenciar de los otros mecanismos de resistencia, donde no se observa este comportamiento. En nuestro estudio observamos un alto porcentaje de corresponsencia al menos a una droga (93,9 %), expresando multirresistencia (3 drogas o más) en el 50,8 % de los casos, lo cual se corresponde con lo descrito por otros autores (8). Este comportamiento de multirresistencia no se pone de manifiesto en las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino sensibles, en nuestro laboratorio las mismas muestran porcentajes de resistencia que oscilan entre el 2 %-8 % para los antibióticos evaluados, lo cual concuerda con los informes que señalan la mayor incidencia de multirresistencia en SAMR. Sin embargo, existen reportes en la literatura de cepas de SAMR mediadas por el gen *mecA*, aisladas tanto de pacientes hospitalizados como de la comunidad, sin la presencia de resistencia asociada (16), evidenciado también en nuestro estudio en cuatro cepas (6,1 %), lo cual lleva a la necesidad, en algunos casos, de implementar métodos en el laboratorio más precisos que permitan diferenciar entre los mecanismos de resistencia descritos.

En conclusión, la resistencia asociada a antibióticos marcadores, tales como clindamicina, gentamicina, eritromicina, tetraciclina y quinolonas es un parámetro en común en la cepas de SAMR, y debe ser tomado en

consideración como una herramienta que ayude al microbiólogo en el diagnóstico de estas cepas, en especial en aquellas que exhiban un patrón de heterorresistencia, donde su detección puede ser en ocasiones dificultosa.

Se recomienda la detección del gen *mecA* o de su producto, la proteína PBP 2' en todas aquellas cepas con multirresistencia, en las cuales, luego de haber cumplido todos las normativas establecidas por el NCCLS, no se haya evidenciado resistencia a oxacilina y en aquellas resistentes a oxacilina sin resistencia asociada acompañante con la finalidad de confirmar el mecanismo involucrado en la misma.

REFERENCIAS

1. Tenover F, Gaynes R. The epidemiology of *Staphylococcus aureus*, p414-421. Gram positive pathogens. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 2000.
2. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol*. 1961;14:385-393.
3. Crossley K, Loesch D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strate R. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies. *J Infect Dis*. 1979;139:273-279.
4. Couto I, Melo-Cristino J, Fernandes M, et al. Unusually large number of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in a portuguese hospital. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2032-2035.
5. Chambers, H. Methicillin resistance in *Staphylococci*: Molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:781-791.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2003. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved standard. NCCLS document M2-A8. Wayne, PA:NCCLS 2003.
7. Kiehlbauch J, Hannett G, Salfinger M, et al. Use of the National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines for disk diffusion susceptibility testing in New York state laboratories. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3341-3348.
8. Riveiro J, Vieira F, King T, et al. Misclassification of susceptible strains of *Staphylococcus aureus* as Methicillin-Resistant *S. aureus* by a rapid automated susceptibility Testing System. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1619-1620.
09. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2003. Methods for dilution tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. NCCLS document M7-A6. Wayne, PA:NCCLS 2003.
10. Tomasz A, Nachman S, Leaf H. Stable classes of phenotypic expression in methicillin resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1991;35:124-129.
11. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report: Data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control*. 2001;29:404-421.
12. Comegna M, Guzmán M, Carmona O, Molina M, y Grupo Colaborativo del Grupo Venezolano de Resistencia Bacteriana. Resistencia Bacteriana a los antimicrobianos en Venezuela-Nuevos hallazgos. *Bol Soc Venez Microbiol*. 2000;20:58-63.
13. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin in United States, MMWR. Julio 2002;51(26):565-567.
14. Swenson J, Williams P, Killgore G, et al. Performance of eight methods, including two rapid methods, for detection of oxacillin resistance in a challenge set of *Staphylococcus aureus* organisms. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:3785-3788.
15. Sakoulas G, Gold H, Venkataraman L, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Comparison of susceptibility testing methods and análisis of *mecA*-positive susceptible strains. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3946-3951.
16. Herold B, Immergluck C, Maranan C, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA*. 1998;279:593-598.

Protocolo en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad. Julio 2001- enero 2002

Mariela J. Silva M, Ingrid A. Toro L, Katya Torres, Renato A. Dávila V, Eumir A. Torrealba M, Roque Aouad

Departamento de Pediatría. Hospital Central de Maracay. Estado Aragua

RESUMEN

Objetivo: Aplicar las recomendaciones terapéuticas establecidas por la Sociedad Venezolana de Infectología y observar los efectos en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad. Departamento de Pediatría. Servicio Autónomo del Hospital Central de Maracay. **Método:** Estudio prospectivo, exploratorio. Las recomendaciones fueron aplicadas a 71 pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad ingresados durante julio 2001 – enero 2002, analizando al ingreso las variables: edad, sexo, Rx. de tórax, hemocultivo, Phadebact® de orina; y al ingreso más al tercer día: temperatura, frecuencia respiratoria, tiraje, vómitos, hematología completa, y velocidad de sedimentación globular. **Tratados:** Penicilina Cristalina 250 000 – 400 000 U/kg/día. Se excluyeron aquellos que recibieron antimicrobianos diferentes a amoxicilina durante las primeras 72 horas previas al ingreso y los primeros días de hospitalización o con neumonías complicadas. Los datos fueron recopilados en fichas, llevados a una base de datos, tabulados y analizados porcentualmente. **Resultados:** La mayor frecuencia correspondió a menores de 6 años. El sexo más afectado: masculino 3:1. Clínica al ingreso: Taquipnea: 64,79 %, tiraje 61,97 %, fiebre 47,07 % e intolerancia a la vía oral 15,49 %. Reactantes de la fase aguda. Leucocitosis 100 %, neutrofilia 70 % y velocidad de sedimentación globular incrementada en - partes. Después de 72 horas los resultados son positivos ante la práctica de esta conducta evidenciándose mejoría. Hemocultivos reportaron 100 % negatividad, de 14

Phadebact® de orina positivos, el germen más frecuente: *Streptococcus pneumoniae* 57,14 % con sensibilidad a la penicilina igualmente que *Neseria meningitides*, siendo *Haemophilus influenzae* resistente. Radio-lógicamente la localización segmentaria estuvo en más del 50 %. Estancia hospitalaria media: 4,74. **Conclusión:** Penicilina cristalina como tratamiento de elección establecido por la Sociedad Venezolana de Infectología tuvo 97,19 % de efectividad evidenciándose mejoría en los parámetros evaluados. Significancia $P < 0,01$ que indica 99 % de certeza, reafirmada por una media: 4,74 en la estancia hospitalaria.

Palabras clave: Neumonía. Recomendaciones. Pediatría.

SUMMARY

Objective: Evaluation of the therapeutic recommendations for Community Acquired Pneumonias according to Venezuelan Society of Infectious diseases and to observe the impact in pediatric population. Department of Pediatrics. Autonomous service of the Central Hospital of Maracay. **Method:** A prospective, exploratory study. The recommendations were applied to 71 pediatric patients with Community Acquired Pneumonias entered during July 2001-January 2002, baselines variables were: age, sex, chest Rx, hemoculture, urine Phadebact®; and in the third day after admission were: temperature, respiratory frequency, vomits, hematology and globular sedimentation rate. **Treatment:** Crystalline Penicillin 250 000-400 000 U/kg/day. Those who received antimicrobials different than Amoxacilin the first 72 previous hours previous to admission day and those with complicated pneumonias were excluded. The data were gathered in records, taken to a database, tabulated and with contingency tables. **Results:** The biggest frequency corresponded to infants (< 6 years/old). Gender distribution: male/female 3:1. Signs at admission: Taquipnea: (64.79 %), use of accessory

* Médico Cirujano. Universidad de Carabobo. Núcleo Aragua.

** Médico Rural. CORPO-SALUD. Cagua. Estado Aragua.

*** Médico Interno del 1° año. Hospital "José María Vargas". La Guaira. Estado Vargas.

**** Residente del 2° año de Cirugía General. Hospital del Este "Dr. Domingo Luciani". Petare. Estado Miranda.

***** Médico Pediatría e Infectólogo. Jefe de Pediatría 3. Departamento de Pediatría. Servicio Autónomo del Hospital Central de Maracay.

muscles (61.97 %), fever (44.07 %) and food intolerance (15.49 %). Leukocytosis 100 %, neutrophilia 70 % and high globular sedimentation rate 75 %. Hemoculture were all negative, 14 urine Phadebact® positive. Etiology were: *Streptococcus pneumoniae* 57.14 % with 100 % sensitive to the penicillin equally that *Neisseria meningitidis*, being *Haemophilus influenzae* resistant to Crystalline penicillin. Finding in thorax X rays were: segmental localization 50 %, Hospital stay were 4.74 days average. Conclusion: Crystalline penicillin as first election treatment for Community Acquired Pneumonias had 97.19 % effectiveness being evidenced improvement in the evaluated parameters.

Key words: Pneumonia, recommendations, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Por presentar las neumonías una considerable tasa de morbimortalidad, surge el interés en su estudio, partiendo de que la neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) se define como aquella infección aguda del parénquima pulmonar adquirida en sujetos que no han sido hospitalizados en los últimos 7 días o bien que se presente en las primeras 48 horas de internación (1).

De hecho, los que atienden niños saben que desafortunadamente en la mayoría de los centros hospitalarios venezolanos, se está aplicando una conducta terapéutica empírica, es decir, que aplican tratamiento sin haber identificado con certeza el agente etiológico, simplemente toman en cuenta como parámetro principal el grupo etario, y además los siguientes criterios: aspectos epidemiológicos, factores predisponentes, manifestaciones clínicas, exploración auscultatoria y hallazgos radiológicos, aún sabiendo que todo estos parámetros pueden ser originados por distintos microorganismos de manera que no identifican con seguridad la etiología de la neumonía conllevando a la colocación de un tratamiento empírico (3,4); lo que trae como consecuencia el uso indiscriminado de antibióticos. Por tales motivos, es importante resaltar que no es suficiente el diagnóstico de neumonía sino que es necesario la identificación del germen responsable para poder establecer el diagnóstico etiológico y así indicar el tratamiento adecuado; de esta manera prevenir el desarrollo de resistencia bacteriana, evitar la prolongada estancia hospitalaria y disminuir las posibles complicaciones asociadas a infecciones nosocomiales.

Está estimado que el 80 % de las NAC en edades pediátricas son causadas por virus y el 20 % restante corresponden a etiología bacteriana. Haciendo énfasis en las bacterianas en orden de frecuencia los agentes más comunes son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Micobacterium tuberculosis* y *Legionella pneumophila* (1-3).

Las infecciones en las edades pediátricas representan el motivo de consulta más frecuente, al punto de ocupar cerca del 80 % del total de la morbilidad para este grupo etario (1,4,5).

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen uno de los principales problemas de salud en niños menores de 5 años de países en vías de desarrollo; pudiéndose evidenciar en las estadísticas reportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) donde el 25 % de las muertes en menores de 5 años son por neumonía (5). De igual forma, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) aportó en sus últimos datos que en el continente Americano cerca de 97 500 menores de 5 años mueren anualmente por neumonía, siendo esta infección una de las principales causas de muerte, ocupando el 2º lugar después de las enfermedades diarreicas (6).

En este mismo sentido, se tiene que en Venezuela, específicamente en el Estado Aragua, las estadísticas del año 2000 realizadas por CORPOSALUD reportaron 416 casos / año de neumonías en niños menores de 1 año; 746 casos / año en niños de 1 a 4 años; y 1 517 casos / año en niños de 5 años y más (7). Para el 2000 en el Hospital Central de Venezuela (HCM), las neumonías representaron la 1º causa de morbimortalidad, con 22 fallecidos de un total de 61 casos ingresados. Actualmente, ocupa la primera causa de hospitalización en emergencia pediátrica con 33,6% y 9 fallecidos de un total de 378 casos ingresados (8).

Según revisiones referentes a la resistencia de las bacterias a la penicilina cristalina en algunos centros hospitalarios de nuestro país encontramos los siguientes datos:

Hospital "Elías Toro". IVSS 1998: de 157 muestras de líquido pleural en el 57 % se encontró *Streptococcus pneumoniae* de los cuales 6,41 % fueron resistentes. Hospital "J.M. de Los Ríos". Servicio de Microbiología en 2001: el 17 % de las bacterias presentaron resistencia intermedia y 2 % resistencia alta. Hospital Central de Valencia 2002: 34 % fueron resistentes. Hospital Central de Maracay 2002: 4 % fueron resistentes a la penicilina cristalina.

La SVI en las XII Jornadas Nacionales de Infectología "Dra. María Josefina Núñez" en octubre de 1999, estableció un protocolo ideal como conducta terapéutica para las NAC, basadas principalmente en la identificación del agente etiológico a través del hemocultivo, Phadebact® de orina y antibiograma (4).

De estos análisis surge el interés por aplicar las recomendaciones terapéuticas establecidas por la SVI observar sus efectos en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital Central de Maracay (HCM) durante el período julio 2001- enero 2002.

METODOLOGÍA

Esta investigación está diseñada bajo la modalidad de trabajo de campo y por sus características es prospectivo y exploratorio. El estudio consistió en aplicar las recomendaciones establecidas por la SVI en pacientes pediátricos con diagnóstico de NAC y dicho protocolo consiste en los siguientes parámetros:

Evaluación diagnóstica: Historia clínica, hematología completa, velocidad de sedimentación (VSG), hemocultivo y antibiograma*, Phadebact® de orina, si es posible: serología específica, cultivo viral, radiología de tórax PA y lateral*. En caso de derrame pleural: Gram, citoquímico, cultivo y antibiograma del líquido pleural, *(pruebas definitivas para el diagnóstico).

Criterios de hospitalización: Menores de 2 meses de edad, aspecto tóxico, dificultad respiratoria, derrame pleural, enfermedades subyacentes y/o inmunosupresión, deterioro clínico recibiendo tratamiento antimicrobiano ambulatorio e imposibilidad de cumplir tratamiento ambulatorio.

Tratamiento empírico en neumonía adquirida en la comunidad presumiblemente de etiología bacteriana: lactantes, preescolares y escolares:

A. Manejo ambulatorio: amoxicilina: 80 mg/kg/día vía oral cada 12 horas por 7 días (droga de elección). B. Manejo hospitalario: penicilina (droga de elección; 250 000-400 000 U/kg/día). Este esquema con penicilina ha de evaluarse a las 72 horas con la intención de apreciar el punto de estabilidad clínica (ver adelante); si hay mejoría mantener penicilina, si por el contrario no hay mejoría e incluso existe deterioro clínico considerar: resistencia bacteriana e iniciar tratamiento con cefalosporinas de 3ª generación y/o presencia de gérmenes atípicos sugiriéndose tratamiento con macrólidos.

Punto de estabilidad clínica: disminución de

episodios tusígenos; mejoría en la mecánica ventilatoria: disminución del tiraje, reducción de la frecuencia ventilatoria, alivio del dolor intercostal; afebril, por lo menos durante las últimas 8 horas; tendencia a normalizar cuenta y fórmula blanca y tolerancia de la vía oral.

La recolección de datos fue realizada por el equipo de investigación a través de una ficha de recolección de información, estructurada y elaborada por las investigadoras con los siguientes parámetros: Fecha de ingreso, edad, datos antropométricos: peso, episodios tusígenos referidos por la madre: aumentados o disminuidos, temperatura, frecuencia respiratoria, retracción supraesternal, intercostal o subcostal, hallazgos auscultatorios: crepitantes y/o sibilantes (todos los días), tolerancia a la vía oral (todos estos datos fueron valorados cada día de estancia hospitalaria, parámetros paraclínicos: hemocultivo (al ingreso), Phadebact® de orina (±) (al ingreso), rayos X de tórax (al ingreso), hematología completa (hemoglobina, cuenta y fórmula blanca), (al ingreso y 3º día), velocidad de sedimentación globular (VSG), (al ingreso y 3º día), antibióticoterapia recibida y fecha de egreso.

Se excluyeron del estudio todos aquellos niños que hubieran recibido tratamiento con antimicrobianos diferentes a amoxicilina durante las 72 horas previas al ingreso y durante los primeros días de hospitalización y/o que presenten neumonías complicadas. Una vez llenada la ficha se procedió a realizar la siguiente antibióticoterapia:

a. Se inició tratamiento con penicilina cristalina a dosis de 250 000 a 400 000 U/kg/día, repartidas en 6 dosis diarias. b. Transcurridas las primeras 72 horas de tratamiento se evaluó el punto crítico de hospitalización, investigándose: manifestaciones clínicas, hallazgos paraclínicos. c. De ser considerado exitoso el tratamiento con penicilina cristalina y de sugerir egreso por los datos evaluados durante el punto crítico de hospitalización se egresó al paciente con amoxicilina por vía oral a dosis de 80 mg/kg/día cada 12 horas, con evaluación ambulatoria a las 72 horas de egreso. d. De reportar fracaso el tratamiento inicial, se realizó rotación de antimicrobianos considerándose la posibilidad de resistencia bacteriana o la presencia de gérmenes atípicos.

La información recopilada en las fichas y los datos obtenidos de la antibióticoterapia fueron llevados a una base de datos, para su posterior tabulación utilizando el programa SPSS; luego graficados, mediante Power Point. Se describieron los datos utilizando distribuciones

de frecuencia para cualitativas nominales y cuantitativas. Posteriormente, se llevó a cabo el análisis estadístico por medio de pruebas de hipótesis, siendo utilizadas en este estudio: T de Student para los parámetros cuantitativos comparativos y el Chi cuadrado para los cualitativos nominales. Teniendo presente que la significancia estadística que se tomará en consideración es $P \leq 0,05$ como riesgo de probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad es cierto.

RESULTADOS

Según la distribución por grupo etario, 44 pacientes correspondieron a lactantes (61,97 %), 15 preescolares (21,13 %) y 12 escolares (16,97 %), observándose que el 83 % fueron niños menores de 6 años. En la relación edad-sexo en todos los grupos etarios predominó el sexo masculino.

En la Figura 1 se aprecia que la manifestación clínica más frecuente para el 1º día es la taquipnea con 46 pacientes (64,79 %), seguida de tiraje 44 pacientes (61,97 %), 32 pacientes (45,07 %) presentaron fiebre y 11 (15,49 %) ingresaron con intolerancia a la vía oral. Al tercer día de hospitalización se observa que la clínica mejoró notablemente; con una significancia estadística de $**P < 0,01$.

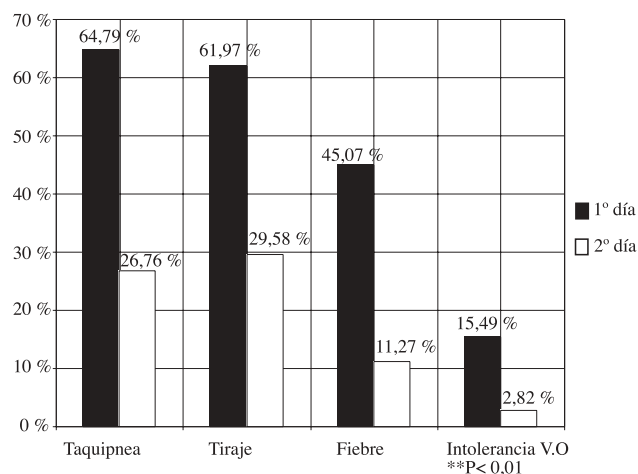


Figura 1. Pacientes pediátricos con NAC según manifestaciones clínicas. Departamento de Pediatría. Servicio Autónomo del Hospital Central de Venezuela (Julio 2001-enero 2002).

Fuente: Pacientes pediátricos con NAC. Hospital Central de Maracay. (Julio 2001- enero 2002).

Con respecto la Tabla 1, se evidencia la distribución según el examen de cuenta y fórmula blanca que se realizó al momento del ingreso a los 71 pacientes, reportando leucocitosis en 100 %, y 66,19 % neutrofilia. Al tercer día se observa disminución de la leucocitosis con la inversión de la fórmula blanca, con una significancia estadística de $**P < 0,01$.

De acuerdo a los valores de la VSG de los 71 pacientes estudiados, a 52 (73,24 %) se les realizó examen de VSG, certificando que al ingreso 13 (25 %) reportaron < 20 mm/h, 15 (28,85 %) 20-30 mm/h, seguido de 7 (13,47 %) con 31-40 mm/h, 5 (9,61 %) con 41-50 mm/h y 12 (23,07 %) con > 50 mm/h. Sucesivamente al 3º día a 33 pacientes (46,47 %) se les realizó VSG, resultando 9 (27,27 %) < 20 mm/h, 10 (30,30 %) de 20- 30 mm/h, seguido por 5 (15,15 %) con 31-40 mm/h y > 50 mm/h, y sólo 4 (12,13 %) 41-50 mm/h. Observando una disminución de los valores de la VSG para el tercer día de hospitalización; con un promedio de 22 mm/h.

Se realizó hemocultivo a los 71 pacientes del protocolo, y no se evidenció crecimiento bacteriano en ningún cultivo (100 %). Se les realizó el Phadebact® de orina a 43 (60,56 %), de los cuales 29 exámenes (40,84 %), resultaron negativos (-), y 14 (19,72 %) positivos (+). Según el reporte del agente etiológico que mostraron los 14 Phadebact® de orina con resultado positivo, se encontró que el germen más frecuente fue el *Streptococos pneumoniae* con 8 pacientes (57,14 %), seguido de *Neisseria meningitidis* con 4 (28,57 %), y *Haemophilus influenzae* tipo b con 2 (14,29 %).

Tabla 1

Pacientes pediátricos con NAC, según valores de cuenta y fórmula blanca. Departamento de Pediatría. Servicio Autónomo del Hospital Central de Maracay (Julio 2001-enero 2002)

Cuenta y fórmula blanca	1º día		3º día	
	Nº	%	Nº	%
Leucocitos $>$ de 10 000 mm ³	71	100 %	24	33,80 %
Neutrofilia $>$ de 70 %	47	66,19 %	14	19,71 %

Fuente: Pacientes pediátricos con NAC. Hospital Central de Maracay. (Julio 2001- Enero 2002.)

Según la localización anatómica diagnosticada por radiología, predominó la segmentaria, en 38 pacientes (53,52 %), seguida por la neumonía lobar en 17 pacientes (23,94 %), la intersticial y broncolobulillar en 13 (18,31 %) y 3 pacientes (4,23 %) respectivamente. Siendo el hemitórax más afectado el derecho, en 48 pacientes (67,60 %), seguido por el izquierdo con 14 pacientes (19,72 %) y 9 pacientes (12,68 %) presentaron neumonías bilaterales, justificado por la disposición anatómica del árbol bronquial.

De los 71 pacientes que ingresaron con diagnóstico de NAC, 2 pacientes (2,80 %) se complicaron. El 52,11 % tuvo una estancia hospitalaria menor de 6 días, y se calculó una media de 4,74 días.

Se evidencia que 59 pacientes (83,10 %) se les indicó tratamiento ambulatorio con betalactámicos, siendo la amoxicilina el más usado, y 12 pacientes (16,90 %) se egresaron con otros medicamentos.

DISCUSIÓN

Según Aouad (1) las NAC ocurren en 20 de cada mil niños menores de un año de edad y 40 de cada mil niños en edades entre 1 y 4 años. En nuestro estudio la mayor frecuencia de NAC correspondió a pacientes menores de 6 años (83,10 %) coincidiendo con los reportes de la OMS y otras instituciones (4-6,10), lo cual podría estar relacionado con una mayor exposición a los factores de riesgo.

No existen estudios destinados a evaluar la importancia del sexo en la adquisición de las neumonías y son los individuos del sexo masculino los más afectados, quizás por la disposición hormonal femenina a la lucha y defensa facilitando esto la actividad del sistema macrofagocitario (11), dato que coincide con la presente investigación donde reportamos que 43 pacientes (60,66 %) son del sexo masculino revelando una proporción de 3:1 a favor de este sexo.

En relación con la signo-sintomatología cabe destacar que al momento del ingreso cerca del 65 % de los pacientes con NAC cursaban con compromiso restrictivo pulmonar distribuido de acuerdo a nuestros resultados en orden de frecuencia de la siguiente forma: taquipnea, tiraje, fiebre e intolerancia a la vía oral; cabe destacar que el mayor porcentaje de esta signo-sintomatología fue aportado por los grupos de menor rango etario. Salva (3) en un estudio que realizó en el año 2001 reportó como síntomas asociados a NAC en orden de frecuencia: tos

85 %, fiebre 73 %, disnea, escalofríos y anorexia 72 % siendo estos datos confrontados con los reportados por nosotros, motivado quizás a que el grupo etario evaluado por Salva fueron escolares y adolescentes donde evidentemente el radio de los bronquiolos terminales es mucho mayor que el de los lactantes evaluados condicionando esto a la signo-sintomatología restrictiva en los pacientes menores (1,12,13). El 100 % de los pacientes presentaron leucocitosis al ingreso y un 66,19 % neutrofilia, datos que coinciden con los reportados por Prober (14) (1996) y Aouad (1) (2000) quienes mencionan que las neumonías bacterianas generalmente cursan con leucocitosis (15 000-40 000 cel/mm³) y neutrofilia. Al realizar el examen de VSG al ingreso estuvo aumentada en las - partes y lo más importante es la reducción promedio a 22 mm/h al tercer día con relación a las cifras recogidas el primer día, durante nuestra investigación no se encontraron estudios que apoyen estos resultados, pero se menciona que esta prueba de la fase aguda frecuentemente está elevada al inicio de dicha patología.

Una vez transcurridas cuando menos 72 horas evidenciamos la mejoría de la restricción pulmonar en un 70 % de los pacientes, defervescencia del proceso febril en el 89 % del grupo estudiado, obteniéndose una significancia estadística de $P < 0,01$ en todos los parámetros clínicos mencionados. Igualmente se aprecia la reducción del total de glóbulos blancos circulantes en sangre periférica con inversión de la fórmula leucocitaria en 66,2 % de los casos, resultados esperados con la aplicación de las recomendaciones de la SVI, teniendo una significancia estadística de $P < 0,01$.

Según Piñeyro L (2) (2000); Hickey (16) (1996) y Correa A (17) (1998) afirman que siempre se ha considerado como prueba de oro para el diagnóstico etiológico de las neumonías el hemocultivo, siendo esta de alta especificidad, pero de baja sensibilidad, ya que arroja sólo un 10 % de positividad en pacientes con esta patología, contrastándose con los resultados en nuestra investigación donde lamentablemente no logramos recuperar los gérmenes en el hemocultivo, seguramente por las condiciones poco óptimas y la falta de recursos del laboratorio bacteriológico del HCM, por tal motivo, debemos recurrir a otras pruebas como el Phadebact® de orina para aproximarnos al diagnóstico etiológico de las NAC, obteniendo en nuestra casuística 20 % de positividad de los casos donde el *S. pneumoniae* representa más de la mitad de los casos con 57,14 % en sucesión inmediata *N.*

meningitidis (28,57 %) y *H. influenzae* tipo b (14,29 %) completaron el 100 % de los agentes etiológicos recuperados. Se aprecia de acuerdo a nuestros resultados que el Phadebact® de orina es más sensible que el hemocultivo, el cual es más específico.

En nuestro trabajo la localización anatómica más común fue el bloque de consolidación, distribuida en segmentaria 53,52 % y lobar 23,94 %, representando cerca del 80 % del total de nuestros casos, siendo el hemitórax derecho el más afectado, justificado esto por la disposición anatómica del árbol bronquial, datos compartidos con la literatura revisada (Aouad-2000, OMS 1999 y Swischuk 1997) (1,17), donde refieren que el estudio radiológico soporta la confirmación diagnóstica, pudiendo mostrar desde imágenes intersticiales inespecíficas hasta verdaderos bloques de condensación lobar, segmentaria y en casos complicados, la aparición de derrame pleural y neumatocele, por esta razón a todo paciente con sospecha clínica de neumonía se debe realizar una radiografía de tórax para confirmar y caracterizar el infiltrado.

En las recomendaciones terapéuticas establecidas por la SVI ante las NAC en pacientes pediátricos indican como tratamiento principal a la PNC a dosis de 250 000-400 000 U/kg/día, y de acuerdo a todos los resultados reportados anteriormente en esta discusión podemos patentar los efectos ampliamente positivos ante la práctica de esta conducta, evidenciada por la disminución de la signo-sintomatología, regresión de los reactantes de fase aguda, reducción del promedio de la estancia hospitalaria y complicaciones.

Cabe reportar fracaso en dos casos donde se desarrollo derrame pleural; pensamos que esto nos puede permitir hacer una acotación: la sensibilidad de nuestro *Streptococcus pneumoniae* resulta exquisita a la penicilina cristalina e inferimos que la *Neisseria meningitidis* responde de igual manera y es el *Haemophilus influenzae* tipo b quien generó los 2 fracasos terapéuticos, motivado esto a su conocida resistencia ante penicilina cristalina, resultados que concuerdan con estudios realizados y publicados por el Hospital "J.M. de Los Ríos" en 1999, los cuales consiguieron que el *S. pneumoniae* presenta un 19 % de resistencia a la penicilina; el Hospital IVSS "Elías Toro" reportó sólo un 6,41 % de resistencia; el Hospital de Valencia un 11 % y en Aragua según el reporte del comité de enfermedades infecciosas del HCM el 100 % de los *S. pneumoniae* recuperados fueron sensibles a la penicilina. En caso del *H.*

influenzae, en España revelaron porcentajes de resistencia a la ampicilina y los beta - lactámicos más del 50 % (1,18,19). Basándonos en los reportes del Phadebact®, aceptando por supuesto la limitante de su especificidad, pero apegados a su sensibilidad.

En cuanto a la permanencia en las salas de hospitalización tradicionalmente se acepta que un paciente con NAC permanece entre 7 y 10 días hospitalizado, recibiendo tratamiento, como se evidencia en el grupo de historias médicas de pacientes que ingresaron con NAC durante el período de febrero-junio 2001, las cuales fueron revisadas por las autoras, siendo similar al estudio realizado en el Servicio de Pediatría del HCM en el año 1994 por Orta y col. (12) quienes obtienen un promedio de 8 días; datos que se contraponen por los obtenidos en este estudio al aplicar de forma no tan estricta las recomendaciones terapéuticas establecidas por la SVI ante NAC en pacientes pediátricos, logrado llevarla a menos de 6 días en 52,11 % de los casos; con una media de 4,74 días, lo cual se traduce en un ahorro de tiempo, dinero y ocupación de nuestra sala hospitalaria.

Debemos señalar que la mejoría de la tolerancia oral fue unísona con la mejoría de la capacidad ventilatoria de estos pacientes, dado que para el momento de evaluar el punto crítico de hospitalización, el 98 % de ellos lo hacían sin limitación alguna, lo cual facilitó el inicio del tratamiento por vía oral y el consecuente egreso del paciente de la sala hospitalaria.

Los egresos de los pacientes fueron anteceditos por la formulación de antimicrobianos orales, en la mayoría de los casos los β -lactámicos se indicaron como tratamiento ambulatorio, siendo la amoxicilina el más utilizado (72 %), destacando que la evaluación ulterior de estos pacientes al completar el décimo día de tratamiento fue una notable mejoría, siendo esto motivo de otra línea de investigación.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto el *Streptococcus pneumoniae* por ser el agente etiológico más común podemos acotar que deberíamos continuar con la antibióticoterapia empírica, tomando en cuenta su elevada sensibilidad a la penicilina, ya que todavía no existe la verdadera prueba de oro para la identificación de los agentes etiológico causantes de las NAC de forma rápida y segura sin ocasionar traumatismo al paciente y de esta forma indicar el antibiótico específico, aunque en EE.UU se han hecho pruebas con la reacción en cadena de polimerasa (PCR) cuyos resultados han sido excelentes.

Los alcances de este trabajo, representan un gran aporte al campo de la pediatría y a la infectología, ya que van a permitir sopesar en su justa medida cada ítem establecido y los beneficios para los pacientes, traducidos en términos de calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Aouad, Roque. Neumonías adquiridas en la Comunidad. *Rev Clínica*. diciembre 1; 2000;124(11):980-983.
2. Piñeyro L. Neumopatías agudas [publicación periódica en línea] 2000 Enero [citada 2001 Mar 10]. Se consigue en: <http://www.chasque.apc.org/pfizer/neumagud.htm>.
3. Salva O. Neumonía adquirida en la comunidad [publicación periódica en línea] 2001 Mar [citada 2001 Mar 7]. Se consigue en: <http://www.bibliomed.com>.
4. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Neumonías Adquiridas en la Comunidad: Recomendaciones Terapéuticas en niños menores de 12 años de edad. Octubre 1999.
5. Organización Mundial de la Salud. Infección de vías respiratorias en niños. *Neumonía*. Dic 1999;63:22.
6. Organización Panamericana de la Salud. 97 500 niños menores de 5 años mueren anualmente de neumonía en América Latina y el Caribe. Washington DC. 1999 Jun.
7. Servicio de Epidemiología de Corposalud. Maracay. Estado Aragua.
8. Hospital Central de Maracay. Servicio de Epidemiología. Servicio Autónomo de Pediatría. Año 2000. Maracay. Venezuela.
9. Jekel JF, Elmore JG, Katz DL. *Epidemiology biostatistics and preventive medicine*. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 1996.
10. Sánchez J I, Brotons F, Graña M, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. [Publicación Periódica en línea] 1999 Jul [citada 2001 Mar 7]. Se consigue en: <http://www.semefc.es/sumfic/grupos/publicaciones1html>.
11. Community-Acquired Pneumonia: Diagnosis and treatment. *Pediatr-pulmonol-Suppl*. 1999;18:144-145.
12. Orta G, Pacheco M, Ponte B, et al. Estudio del manejo y costo de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en menores de 5 años en el área pediátrica del Hospital Central de Maracay. Enero - marzo 1994.
13. Glezen WP. Viral Pneumonia. En: Chernick V, Boat TF, Kendig EL, editores. *Kendig's disorders of the respiratory tract in Children*. 6ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1998.p.518-525.
14. Prober CG. Pneumonia. En: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, et al, editores. *Nelsons. Textbook of Pediatrics*, 15ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1996.p.716-721.
15. Hickey RW, Bowman MJ, Smith GA. Utility of blood cultures in pediatric patients found to have Pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1996;27:721-725.
16. Correa AG. Diagnostic approach to pneumonia in children. *Semin Resp In*. 1996;11:131-138.
17. Swischuk LE. Respiratory system-postnatal pulmonary infections. En: *Imaging of the Newborn Infant and Young Child*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997:108-125.
18. Steele RW. Current management of Community-Acquired Pneumonia in children: And algorithmic guideline recommendation. *Infect Med* 1999;16:46.
19. Perea E, Actividad de los macrólidos sobre *Haemophilus Influenzae*; una revisión clínica. *Med Clin. (Barc)* 1998;110(Supl 1):60-64.

Avenida Principal de Valle Lindo Edificio "Abitare 2003" piso 15, apartamento 15-5. Turmero. Estado Aragua. Correo electrónico: msyrd15@Hotmail.com. Teléfonos: 0212-2576446/ 0244 -6632342/ 0414 - 4515599/ 0414 -3459177.

Viruela y bioterrorismo

Lleras de Torres A¹, Torres R A¹, Lleras E A²

Después de los actos terroristas del 11 de septiembre en New York, seguidos de los numerosos casos de ántrax en la población norteamericana hace dos años, surge otra amenaza, el VIRUS DE VIRUELA como otro posible agente del bioterrorismo. La constante amenaza de guerra mundial, con la probable utilización no sólo de armas nucleares sino también de las armas biológicas hace temer que agentes virales erradicados y sólo guardados para investigación sean utilizados para destrucción masiva. Es por esto que debemos los trabajadores de salud en especial los médicos volver a revisar una enfermedad ya erradicada como la viruela y familiarizarnos con la presentación clínica para efectuar un diagnóstico precoz e implementar las medidas de control.

AGENTE ETIOLÓGICO

El agente causal es el virus de la viruela, perteneciente al género *Orthopoxvirus*, subfamilia *Chordopoxviridae* de la familia *Poxviridae*, es un virus de ADN de doble cadena, mide entre 150 y 260 nm siendo uno de los más grandes genomas virales que se conocen (3,6).

El virus es relativamente estable en el medio ambiente, si es esparcido por medio de aerosoles probablemente retenga su infectividad por varias horas si no es expuesto a la luz solar o ultravioleta (1). El último caso reportado de viruela en el mundo fue en 1977 en Somalia y en 1980 la Organización Mundial de la Salud certificó que la viruela había sido erradicada en el mundo (1,3,4).

Después de la erradicación, el virus fue almacenado y guardado en laboratorios de Estados Unidos y Rusia, existiendo reportes de que en este

último país se habría preparado para utilizarlo como arma biológica. Existen muchas razones que permiten emplearlo para este fin como son: la rapidez con que se disemina, puede producirse en grandes cantidades, es estable para almacenarlo y transportarlo y a pesar de que el porcentaje de mortalidad es del 30 % (menor que con *B. anthracis*), la mayoría de la población es susceptible (5).

FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN

Existen dos formas clínicas de la viruela: viruela mayor y viruela menor. Las dos formas muestran lesiones similares mostrando diferencias en la tasa de letalidad de <1 % en las formas moderada y >30 % en las formas severas (3).

El período de incubación es de 12-14 días durante el cual no hay evidencia de transmisión viral, durante este período la persona luce y se siente saludable y no es infectante.

Seguidamente aparecen manifestaciones parecidas a una gripe o influenza, fiebre, malestar general, cefalea, dolor de espalda, abdominal y vómitos. Dos o tres días después cae la temperatura y el paciente refiere mejoría pero aparece la erupción.

Características dermatológicas: las lesiones aparecen más prominentes en cara y extremidades que en el tronco diseminándose en forma centrifuga. Las lesiones individuales progresan de máculas, pápulas, vesículas y pústulas.

Todas las lesiones en un área progresan juntas por estos estadios. De 8-14 días después del inicio de los síntomas, las pústulas convergen y se hacen confluentes posteriormente, después del décimo día forman costras que dejan una depresión y cicatrizan dejando una marca despigmentada, caen después de 3-4 semanas.

1. Profesor Titular Facultad de Medicina. L.U.Z

2. Epidemiólogo. Servicios Médicos. L.U.Z.

La fiebre que aparece después del 10-12 día de la enfermedad sugiere super infección bacteriana (3).

La viruela algunas veces se confunde con varicela, sin embargo, las lesiones dérmicas en ésta son más superficiales y la distribución es mayor en el tronco que en la cara y extremidades.

La viruela mayor (Viruela hemorrágica) ocurre sólo en el 2 %-3 % de los casos, pero la tasa de letalidad es del 98 %-100 %, se caracteriza por presentarse manifestaciones hemorrágicas durante la etapa prodrómica con extensas extravasaciones de sangre en piel acompañadas de trastornos hemorrágicos por diversos orificios corporales. El exantema clásico de viruela no aparece en la forma hemorrágica. La muerte ocurre generalmente durante la primera semana de la enfermedad.

Existen criterios mayores y menores propuestos por el Centro de Control de Infecciones de Atlanta (CDC) que permiten orientar el diagnóstico (2).

CRITERIOS MAYORES

1. Pródromo febril: ocurre 1-4 días antes del inicio del exantema, se caracteriza por fiebre > de 39 °C y por lo menos 1 de los siguientes síntomas: cefalea, postración, escalofríos, dolor de espalda, vómitos o dolor abdominal severo.
2. Lesiones de piel clásicas: vesículas o pústulas de forma redondeada, duras, que al evolucionar se umbilican y confluyen.
3. Lesiones en el mismo estado de evolución: sobre alguna parte del cuerpo todas las lesiones se encuentran en el mismo estado de evolución (todas vesículas o todas pústulas).

CRITERIOS MENORES

1. Distribución centrífuga de las lesiones concentrándose en cara y extremidades.
2. Primera lesión sobre la mucosa oral/paladar,

cara o antebrazos.

3. El paciente luce tóxico o moribundo.
4. Evolución lenta de las lesiones mácula-pápula-vesícula-pústula (cada estadio tarda 1-2 días).
5. Lesiones sobre palmas y plantas.

TRANSMISIBILIDAD

En ausencia de inmunidad inducida por la vacunación el ser humano es universalmente susceptible a la infección con el virus de viruela. No existe un reservorio animal y los insectos no juegan un papel en la transmisión.

La viruela se transmite de persona-persona a través de aerosoles y gotas de aire dispersas en el contacto cara a cara con una persona infectada una vez que la fiebre aparece, especialmente si los síntomas incluyen tos y durante la primera semana de la erupción. La fase más contagiosa es durante los primeros 7-10 días siguientes al exantema y continúa siendo contagiosa hasta que cae la última costra.

La enfermedad también puede ser transmitida por ropas y lencería contaminadas, aunque el riesgo de infección por esta fuente es mucho más bajo.

Algunos expertos estiman que la tasa de transmisión podría estar en el orden de 10 nuevas infecciones por persona (3,7).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE VARICELA Y VIRUELA

En varicela:

1. No hay pródromos o son moderados.
2. Las lesiones son vesículas superficiales.
3. Las lesiones aparecen en racimos y en un área del cuerpo se encuentran lesiones en diferentes estadios.
4. La distribución de las lesiones es centrípeta con mayor distribución sobre el tronco con menos lesiones en la porción distal de extremidades.

ANÁLISIS DEL RIESGO DE VIRUELA

ALTO RIESGO	Presencia de TODOS los criterios mayores	⇒⇒⇒	Reportar inmediatamente
MODERADO	Pródromo febril + 1 criterio mayor/o Pródromo febril y > 4 criterios menores	⇒⇒⇒	Evaluación urgente
RIESGO BAJO	No hay Pródromo febril o Pródromo febril y < de 4 criterios menores	⇒⇒⇒	Manejo clínico

5. Las primeras lesiones aparecen en cara y tronco.
6. El paciente raras veces luce tóxico o moribundo.
7. Evolución rápida de las lesiones máculas-pápulas-vesículas-pústulas (< de 24 horas).
8. Palmas y plantas raras veces están afectadas.
9. El 50 %-80 % de los casos tienen antecedentes de exposición a varicela o herpes zoster 10-21 días antes del exantema.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas son sintomáticas aunque la vacuna administrada 4 días después de la exposición al virus provee inmunidad o disminuye la severidad de los síntomas.

Un número de compuestos están en investigación como agentes quimioterápicos, uno de ellos es el CIDOFOVIR que ha dado resultados promisorios en estudios de laboratorio (7).

MANEJO DE UN BROTE EPIDÉMICO (7)

Se debe hacer énfasis en prevenir la diseminación epidémica. Recordar que los pacientes con VIRUELA son infecciosos sólo después de la aparición de la fiebre y hasta que las costras caen.

La vigilancia es mucho más fácil que en otra enfermedad infecciosa debido al tipo de exantema y su distribución más acentuado en cara y manos (zonas descubiertas).

Las medidas de control involucran la detección de los casos y la vacunación de los contactos.

Todo paciente diagnosticado con VIRUELA debe ser aislado, el personal que tenga contacto con el debe ser vacunado.

Los hospitales deben disponer de espacios para concentrar los aislamientos en caso de epidemia. El aislamiento es esencial en romper la cadena de transmisión.

Ante un primer caso se deben buscar los contactos, quienes deben ser vacunados. Si no hay vacuna disponible ellos deben ser observados diariamente para determinar el inicio de fiebre, la vigilancia puede continuar hasta más de 18 días del último día de contacto con el caso. Si el contacto tiene dos determinaciones consecutivas de temperatura de 38°C, estos deben ser aislados.

En caso de que se disemine la infección y aparezca un brote se debe notificar a la población para evitar la asistencia a lugares públicos y obedecer las medidas de control.

MEDIDAS DE CONTROL (5,7)

- Personal de salud, trabajadores de funerarias

deben ser vacunados y además usar guantes, batas, gorros y máscaras quirúrgicas.

- Todo material contaminado con excreciones, líquidos corporales deben ser descontaminados por esterilización química o por calor.
- Lencería y ropa debe ser autoclavada o lavada con agua hervida conteniendo hipoclorito, o incinerada.
- Los cadáveres debe ser cremados en sitios especiales. Las bolsas de cadáveres deben tratarse con hipoclorito.
- Manipulación de laboratorio con material infectivo debe ser hecho en un ambiente con nivel 4 de bioseguridad.

VACUNAS

La vacuna de viruela contiene virus vivo, de la familia Orthopoxviridae, la inmunidad resultante de la inmunización protege contra la viruela.

La vacuna fue usada por última vez en forma rutinaria 1972. En 1983 la vacuna fue removida del mercado comercial y cesó la producción.

Actualmente la vacuna está almacenada en congeladores en forma liofilizada en el CDC.

La vacunación dentro de 3-4 días de la exposición causa inmunidad la cual se desarrolla antes de que ocurra la enfermedad y previene y reduce la severidad de la enfermedad.

La vacunación previene la infección por mínimo 10 años.

Actualmente la vacuna está almacenada en estado liofilizado y congelada en laboratorios del CDC de Atlanta (1,4,6).

RIESGOS DE LA VACUNACIÓN

Existen vacunas que tiene una probada eficacia pero con una alta incidencia de efectos adversos.

Se estima que ocurran 1 muerte por cada millón de vacunados por primera vez y 1 por cada 4 millones de revacunados

La vacuna causa una infección local, después de una semana de haberse vacunado aparece fiebre leve, malestar, linfadenitis regional y en el sitio de la inoculación se desarrolla una mácula que evoluciona a pústula, luego se forma una costra que cae a la 3ª semana después de la vacunación.

Ocasionalmente se forman pústulas satélites como consecuencia del rascado y la auto inoculación.

Una de las complicaciones importantes es la diseminación progresiva de las lesiones de piel sobre todo en los pacientes inmuno-

comprometidos y en aquellos que tienen infecciones crónicas de piel pudiendo causar una enfermedad dermatológica severa potencialmente fatal denominado eczema vacinal.

Otras complicaciones severas son: vaccínea gangrenosa, encefalitis posvaccinal y eczema vaccinal.

No se recomienda la vacuna en pacientes con inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas, en pacientes con eczema u otros desórdenes exfoliativos de piel y durante el embarazo.

Actualmente se han reportados 2 casos de muerte por infarto al miocardio en pacientes posvacunados y casos de angina por lo que está en estudio la posible asociación de la vacuna con lesiones cardíacas que antes no se había descrito (1).

PROPUESTAS PARA EL USO DE LA VACUNA

Existen tres mayores propuestas estratégicas para la vacunación contra la viruela frente a la amenaza del bioterrorismo (4):

1. Prevención en masa: lo cual evitaría la diseminación de la infección ya que no se conseguiría una población susceptible, el riesgo sería la exposición de millones de personas a complicaciones de la vacuna.
2. Vacunación voluntaria: cada persona pesaría los pro y los contra de la vacunación.
3. Cerco o anillo epidemiológico: con esta estrategia se aísla el caso y se vacuna a las personas expuestas a personas que tiene lesiones activas de viruela.

Si la vacuna se administra a 3-4 días después de la exposición, se previene la enfermedad o se reducen los síntomas. La ventaja de este plan es que permite el uso limitado de un *stock* de vacunas y expone menor población a las complicaciones de la vacuna.

LA REINTRODUCCIÓN DELIBERADA DEL VIRUS DE VIRUELA PARA OCASIONAR UNA EPIDEMIA SERÍA UN CRIMEN SIN PRECEDENTES, POR AHORA ES SÓLO UNA POSIBILIDAD

REFERENCIAS

1. Baltimore R S, McMillan JA. Smallpox and Smallpox vaccine controversy. *Ped Infect Dis J.* 2002;21:787-790.
2. Center for diseases control. Evaluating patients for Smallpox <http://www.cdc.gov/nip/smallpox>. 2002.
3. Cherry JD. Smallpox (Variola virus). En: Feigyn & Cherry, editores. *Text Book of Pediatric Infectious Disease*. 4ª edición. Filadelfia: Saunders; 1998.p.1778-1781.
4. Henderson DA. Smallpox. *JAMA.* 1999;281:2127-2137.
5. Klainer A. Bioterrorism: Points for physicians be aware of. *Infect Med.* 2003;20:70-74.
6. O'tool T. Smallpox. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:540-546.
7. WHO. Smallpox. *Weekley Epidemiological Record.* 2001;76:337-344.

Psicoterapia en niños VIH

Lic. Liliana Moros*

Servicio de Enfermedades Infecto-Contagiosas. Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos"

INTRODUCCIÓN

Al comienzo de la epidemia del VIH la posibilidad de presenciar la enfermedad en los niños fue subestimada, debido a que dicha enfermedad se asociaba a grupos poblacionales que se definían como "de riesgo", vale decir personas homosexuales, trabajadoras sexuales o consumidores de droga. Sin embargo, posteriormente la enfermedad dejó de presentarse predominantemente en estos grupos para encontrarse en cualquier estrato o segmento de la población. El hecho de que la transmisión sea primordialmente por vía sexual, trajo como consecuencia la aparición cada vez mayor del VIH en las mujeres. La resultante de lo anterior es la transmisión vertical del virus hacia los niños (aproximadamente un 85% de los casos).

Aunque los pacientes pediátricos VIH presentan reacciones psicológicas similares a otras enfermedades crónicas y agudas, (en consecuencia similitudes en cuanto al abordaje), existen aspectos únicos que muestran estos niños que deben ser tomadas en cuenta para la intervención psicoterapéutica. Un primer punto es que debido a la prevalencia de la enfermedad por contacto heterosexual, frecuentemente tenemos una familia con VIH ya que hay más de un miembro contagiado al mismo tiempo (usualmente ambos padres y por lo menos uno de los hijos). El otro punto está asociado con la estigmatización y el significado psicológico del VIH, lo cual además del efecto individual produce un efecto usualmente negativo sobre la familia y la sociedad, afectando la posibilidad de apoyo del paciente.

Intervención psicológica: generalidades

La intervención psicológica de los niños en varios momentos de la enfermedad puede incluir

intervención en crisis, psicoterapia individual, parejas, familia, evaluación, apoyo social y educación. La elección de la misma se basa en las necesidades del paciente y/o de la familia para ese momento. Sin embargo, como es necesario en el trabajo con niños, gran parte del mismo se lleva a cabo en colaboración con los padres (por las características de la enfermedad puede que acudan a consulta otros miembros de la familia o cuidadores). Con frecuencia es necesario que el niño esté presente, ya que nos permite inferir el funcionamiento familiar actual y previo al diagnóstico, lo cual facilita la aproximación a la dinámica conductual y psicológica del niño.

Habitualmente la forma de intervención inicial es la intervención en crisis frecuentemente asociada a la fase de diagnóstico, aunque los abordajes breves, con terapeutas activos y orientados a metas puntuales son predominantes en la consulta hospitalaria de los pacientes VIH. Esto se debe a que una sobrecarga de responsabilidades por parte de los padres, (usualmente ellos también son pacientes VIH), les dificulta la asistencia más de una vez a la semana o semanal. Por este motivo se le saca el máximo provecho a las visitas de control médico, (abordaje interdisciplinario,) y si fuere el caso, el tiempo que el paciente dure hospitalizado. En ocasiones la intervención está centrada en canalizar los factores externos que desencadenan la crisis actual (dificultad para realizar una prueba, falta de alimentos etc.). Asimismo, también se asocia la intervención en crisis cuando hay riesgo de muerte del niño.

Fase diagnóstico

La fase de diagnóstico es clave en la intervención psicológica del paciente, por cuanto la calidad del trabajo que hagamos en esa primera etapa disminuirá la deserción en las consultas

*Psicólogo Clínico. Correo Electrónico: lazpurua@cantv.net

futuras y nos facilitará o no el trabajo posterior con el paciente y su familia. En esta fase un aspecto importante de la intervención implica una evaluación psicosocial que nos permita tener una comprensión diagnóstica para anticipar y planificar el trabajo con ese grupo familiar. Se debe recordar que una familia tiene tipos de funcionamiento previos a una enfermedad. El tener VIH puede ser solo uno de los problemas, a lo cual se le puede unir la pobreza, el bajo nivel de instrucción, dinámica familiar disfuncional, etc. El punto central en el diagnóstico es la realización de entrevistas para darle información a la familia y/o al paciente sobre la enfermedad, (de acuerdo a la edad del niño), con la finalidad de trabajar las fantasías alrededor del VIH y lograr que “se preocupen” por situaciones reales como realizar los exámenes, tomar el medicamento, usar el preservativo etc. y no por fantasías tales como contagiar a sus hijos sanos por el simple hecho de abrazarlos o pensar que van a morir de forma inminente. Es imprescindible que el paciente comprenda que actualmente el VIH es considerado una enfermedad crónica y que existe tratamiento para su control.

La psicoterapia en esta etapa brinda especialmente la oportunidad de trabajar con sentimientos como la rabia, depresión, miedo, y culpa por haber transmitido a sus hijos la enfermedad, por ejemplo. Es sumamente importante obtener un balance, donde por un lado, los mecanismos de defensa sean respetados, trabajando al ritmo del paciente, (a menos que impliquen riesgo para el mismo), y ayudarlo a confrontar la enfermedad por el otro. En este sentido, el respeto a una negación “adaptativa” y el ofrecer esperanza están entre las metas más importantes del terapeuta. Si se puede mantener ese balance, los pacientes son ayudados a aceptar su enfermedad y vivir sus vidas con las limitaciones que puede imponer el VIH. Paralelamente se obtiene la ventaja de lograr la colaboración y el “enganche” del paciente con el servicio, ya que la confianza de la familia se basa en el respeto y la empatía percibidos hacia ella. Es indispensable que la familia sienta que “no están solos” que hay un equipo que los respalda y que confía en obtener un buen resultado.

Otra meta importante en la psicoterapia es hacer que la familia y el paciente entiendan que gran parte de la evolución favorable de la enfermedad es directamente proporcional al seguimiento de la misma y a la adherencia al tratamiento. Lo anterior plantea que un aspecto importante de la evolución del VIH en sus hijos,

depende de ellos y por esto deben atender a los aspectos de la enfermedad que pueden monitorear (pruebas sanguíneas, toma de medicamentos, control médico, etc.). Esto tiene como finalidad incrementar un sentido de control e individualidad, (particularmente importante en los adolescentes), y disminuir la ansiedad y pensamientos negativos acerca de ellos mismos si se comparan con otras personas que por diferentes motivos han tenido una evolución negativa de la enfermedad.

Cronicidad: cambio en el abordaje

Es importante mencionar que desde el punto de vista del terapeuta y del equipo de salud en general, ha habido un cambio en la intervención, asociado por un lado, a la evolución hacia la cronicidad del VIH, (gracias a los avances en la terapéutica antirretroviral), y por otro a la posibilidad de tener acceso gratuito a los medicamentos, (tanto los padres como los niños). Esto ha mejorado la duración y calidad de vida de nuestros niños, planteando nuevas problemáticas y nuevos retos para su atención. Inicialmente la posibilidad de un declinar abrupto de la salud que podía rápidamente conducir a la muerte implicaba para el terapeuta ayudar a los padres a hacer un duelo anticipatorio ya que la mayoría de los niños no se desarrollaban normalmente o podían morir en corto tiempo. Asimismo, implicaba la pérdida de los sueños de la familia como grupo y para los padres una posibilidad de morir antes que sus hijos crecieran. El espectro de enfermedades oportunistas y el rápido deterioro físico los pacientes con VIH implicaba un tiempo limitado.

La cronicidad de la enfermedad plantea ahora un abordaje que en muchos aspectos tiene una visión distinta frente al paciente y su sistema familiar, la cual implica ir preparándolos para el crecimiento e inserción a la sociedad, ya que cada vez más nos encontraremos con un mayor número de niños que estarán contagiados con el virus y al mismo tiempo deberán prepararse para crecer y aprender a vivir con él. Este abordaje debe adaptarse por lo tanto, no sólo a las características propias de la familia, sino también al proceso de desarrollo del niño.

Momentos evolutivos e intervención psicológica

El momento evolutivo nos dará un punto de partida para considerar la influencia del VIH, ya que la capacidad de comprensión de su enfermedad va cambiando con cada etapa, entendiéndose que la misma no siempre se

corresponde exactamente con la edad cronológica. A continuación se describirán algunos aspectos generales de intervención psicoterapéutica desde el punto de vista evolutivo que ayudan a planificar los posibles inconvenientes y motivos de consulta a mediano y largo plazo tanto para el paciente como para el equipo de salud.

Lactancia

La primera etapa del desarrollo (0 a 2 años) coincide usualmente con la etapa del diagnóstico. Por este motivo la intervención implica, en parte, las consideraciones anteriores sobre esta fase inicial. En esta edad el significado del VIH recae fundamentalmente en los padres del niño o cuidadores, ya que el paciente no puede comprender el concepto de enfermedad y muerte. Los infantes se ven afectados por eventos inmediatos y concretos como los actos médicos, hospitalizaciones repetidas y la angustia de separación de su madre o figuras significativas como por ejemplo las causadas por prolongadas hospitalizaciones donde no esté presente una figura de apego. Por ende, es especialmente importante el trabajo con la familia para poder garantizar la salud emocional del paciente.

El diagnóstico va a generar trastornos fundamentalmente a nivel de la relación padre-hijo, (ansiedad de los padres, angustia de separación). El objetivo central frente a la cronicidad es velar por un vínculo lo más sano posible del niño con sus padres o cuidadores, considerándose crucial fomentar la conciencia de una crianza con una adecuada separación-individuación a medida que el niño crece, con los límites adecuados para su edad. La psicoterapia, por tanto, se fundamenta en el conocimiento de la dinámica que interviene en la relación entre el padre y el niño. Esta dinámica implica sentimientos, reacciones y expectativas frente a la enfermedad. Si los padres son primerizos o muy jóvenes, (esto último es frecuente en los estratos más bajos de la población), se les debe educar para identificar y responder adecuadamente a las necesidades del niño, lo que puede incluir también un modelaje de conducta por parte del terapeuta. Las causas de conflictos de los padres que impiden el desarrollo adecuado de la relación padre-hijo deben ser investigadas y resueltas en la medida de lo posible. La meta es trabajar con los padres o cuidadores para crearles una visión de futuro para el paciente.

Etapas preescolar

Por otro lado, en la edad preescolar,

(actualmente un 50 % de los niños de nuestra consulta), el niño empieza a entender las enfermedades y la muerte como algo que implica un daño a nivel físico y su tendencia al pensamiento mágico puede hacerlo inventar fantasías que impliquen sentir la enfermedad como un castigo por haber hecho algo mal. Por este motivo, el niño de esta edad debe ser preparado psicológicamente para los actos médicos propios de la enfermedad, como los son las extracciones de sangre frecuentes, los chequeos médicos y las hospitalizaciones. Esta preparación incluye explicarle al niño previamente, de forma sencilla que se va a hacer y porqué y permitirle un espacio para elaborar esa información por medio de preguntas, dibujos, juego al médico, etc. Asimismo debe incluir un espacio o permiso para la protesta. En esta etapa son frecuentes las preguntas acerca de la muerte, (al mismo tiempo que las preguntas sobre el origen de los niños, las diferencias sexuales, etc.), la cual se considera reversible y transitoria.

En la edad preescolar se hacen notorias las dificultades asociadas a la estigmatización de los pacientes, debido al temor a la inserción a la escolaridad, tanto del lado de los padres como de la comunidad educativa. Este punto merece una atención especial, ya que la mayoría de ellos no tiene ningún síntoma ni impedimento de tipo intelectual que les imposibilite el proceso de socialización y aprendizaje asociado con el ingreso o permanencia en la escuela. Esto podría generar un segmento de la población infantil sin escolaridad y, en muchos casos futuros analfabetas. ¿Qué será en el futuro de estos niños y adolescentes cuyas expectativas de vida aumentan gracias a los nuevos tratamientos, si no tienen acceso a la educación? Parte de este problema está asociado a temores infundados por falta de información de los padres y educadores en cuanto a los mecanismos de transmisión y los verdaderos riesgos de contagio.

Etapas escolares

Siguiendo la línea evolutiva en la etapa escolar (6 a 11 años), que representa el 17 % de nuestra consulta, se plantean dos puntos importantes: el primero es que el niño debe comenzar a comprender que es lo que tiene y el segundo comprender la importancia de su tratamiento (adherencia). Sin embargo el primer paso es trabajar con los familiares, ya que muchos padres y cuidadores se muestran ambivalentes sobre darles alguna información a su hijo. Esto está basado en miedos reales con relación al abandono de los amigos, el rechazo de la familia, que el

niño comience a hacer preguntas dolorosas o que no puedan manejar y principalmente quieren proteger a su hijo de realidades "crudas" como saber cómo se infectó o si va morir. Sin embargo, el niño quiere saber porque tiene que tomar pastillas, ir al hospital, porqué se enferma o porque son VIH y que significa. Por este motivo es recomendable darle información sencilla y honesta sobre su enfermedad que evite el desarrollo de fantasías y fomente una conducta de responsabilidad sobre sí mismo que le permita sentir que puede "controlar parte" de su situación.

La adherencia al tratamiento merece una mención aparte, ya que es deseable en esta etapa que el niño empiece a participar en su propio tratamiento, obviamente dentro de un marco de supervisión por parte de los adultos que lo rodean y del equipo de salud. Es indispensable adaptar el tipo de supervisión y ayuda a las distintas situaciones de la vida del niño, (hospitalización, muerte de algún familiar, temporada de exámenes, etc.), y al nivel de capacidad intelectual que va mostrando a medida que crece. Es relevante mencionar que, en nuestra experiencia, a pesar de tener acceso de forma gratuita a la medicación, se pueden presentar dificultades en cuanto a la falta de cumplimiento del mismo. Esto se ha encontrado a todas las edades y puede implicar problemas en la adherencia por parte del paciente, de los familiares o ambos.

Adolescencia

Para finalizar, los pacientes adolescentes, (10 % de la consulta con tendencia al aumento), plantean temores en relación con la sexualidad y al contagio del VIH por medio de esta vía. Consecuentemente temor al rechazo del sexo opuesto, presentándose dificultades para informar a su novio(a) y el uso de prácticas de sexo seguro. Los adolescentes entienden que la estigmatización asociada a la enfermedad puede influir en la relación con su grupo y aparece el miedo al rechazo del mismo, ya que la adolescencia es típicamente la edad de las pandillas. Por otro lado característicamente los adolescentes son omnipotentes y tiene un fuerte sentimiento de invulnerabilidad y por lo tanto pueden asumir conductas de riesgo o pensar

"eso no me va a pasar a mí". En las adolescentes, son frecuentes las preguntas que implican su vida futura como por ejemplo si se podrán casar o tener hijos algún día. Finalmente la dependencia hacia la familia y el equipo de salud es rechazado por el joven que desea justamente comenzar a probar su independencia, apareciendo conflictos en la familia cuando él siente que lo "quieren controlar".

CONCLUSIÓN

Para concluir, el problema del VIH/SIDA en niños no es un problema solo del área médica o de la ciencia. El SIDA es un problema de todos y en especial de los profesionales que trabajamos en las áreas de atención social (médicos, psicólogos, psiquiatras, docentes, personal de hogares de cuidado, trabajadores sociales, etc.), ya que la salud es algo más que lo estrictamente orgánico, la salud incluye también variables psicológicas y sociales. El VIH y el SIDA tienen un impacto en todas las esferas de la vida de un niño y parte de la manera como este niño y su familia puede afrontar su enfermedad tiene que ver con una detección a tiempo del tipo y grado de intervención que se necesite para poder así facilitar la calidad de vida y mantenimiento de la salud de nuestros niños.

REFERENCIAS

1. Aberasturi A, et al. La percepción de la muerte en los niños". Buenos Aires: Ediciones Kargieman; 1978.
2. Davidow D. Enfermedad crónica en niños y adolescentes. En: Parmelee D, editor. Psiquiatría del niño y el adolescente. Madrid, España: Harcourt & Brace; 1998.p.283-291.
3. Freud A. Enfermedad somática y vida psíquica. El psicoanálisis y la crianza del niño". Buenos Aires: Ediciones Paidós; 1980:131-146.
4. Freud A. El niño en el Hospital. El psicoanálisis y la crianza del niño". Buenos Aires: Ediciones Paidós; 1980:159-170.
5. Molina A. La comunicación con los padres en el Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica. Caracas: Publicaciones UCV; 1989.
6. Mukand J. Rehabilitation for patients with HIV Disease. McGraw-Hill. EE.UU. 1991.
7. Plotkin J. El niño pequeño de riesgo. En: Parmelee D, editor. Psiquiatría del niño y el adolescente. Madrid, España: Harcourt & Brace; 1998.p.191-213.

Coccidioidomicosis diseminada en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana: reporte de dos casos y revisión de la literatura

Sofía Mata-Essayag¹, Adayza Figueredo², Maribel Morillo², Arantxa Roselló¹, Claudia Hartung¹, María Inés Calatroni³, María Teresa Colella¹, Martín Carballo², María Eugenia Landaeta², Carolina Olaiola¹, Lisselotte Garrido⁴, Celina Pérez¹, Libia Henao³

RESUMEN

En Venezuela las zonas xerófilas del Estado Falcón, Lara y Zulia son endémicas para *Coccidioides immitis*. Dentro de las micosis profundas es la menos frecuente; según Albornoz se describieron 61 casos de coccidioidomicosis hasta 1966. En zonas endémicas, la coccidioidomicosis suele ser una enfermedad oportunista frecuente en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Por lo tanto, podría esperarse una alta incidencia de esta entidad en pacientes infectados con el VIH, sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha reportado ningún caso en la literatura local.

En este trabajo se describen dos casos de pacientes VIH positivos que presentaron coccidioidomicosis diseminada.

Palabras clave: *Coccidioides immitis*, VIH, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis es una enfermedad sistémica causada por un hongo dimorfo, *Coccidioides immitis*, endémico de América del Sur, algunas regiones de América Central, sur de Estados Unidos, y norte de México (1). En Venezuela se encuentra en las zonas xerófilas del estado Falcón, Lara y Zulia (2). Dentro de las micosis profundas endémicas de nuestro país es la menos frecuente; según Albornoz se describieron 61 casos de coccidioidomicosis hasta 1996 (3).

El hábitat del hongo es el suelo de zonas semidesérticas. La infección se adquiere a través de la inhalación de las artroconidias, que se depositan en el bronquiolo terminal, en el cual se produce una reacción inflamatoria donde se pueden observar levaduras características de hasta 80 μ de diámetro, denominadas esporangios, repletos de esporangiosporas. Las manifestaciones clínicas se observan en un 40 % de los pacientes (4). El resto de los pacientes pueden ser asintomáticos o bien tener una infección respiratoria baja indistinguible de cualquier otro proceso viral o bacteriano (5). En los pacientes inmunocomprometidos la coccidioidomicosis suele ser diseminada y fulminante (4,5).

En Venezuela, por ser una zona endémica de *C. immitis* (2), podría esperarse una alta incidencia de esta entidad en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha reportado ningún caso en la literatura local. En este trabajo se describen dos casos de pacientes VIH positivos que presentaron coccidioidomicosis diseminada.

Caso 1.

Paciente masculino de 38 años de edad, natural de Valera y procedente de Barquisimeto, con diagnóstico de infección por VIH en abril de 2002, sin tratamiento antirretroviral. Inicia su enfermedad actual en julio de 2002 cuando presenta una vesícula en región nasal que progresa hasta una úlcera en el tabique nasal izquierdo, se asocia fiebre 39-40°C, tos seca, disnea, motivos por los cuales ingresa al Servicio de Infectología del HUC en diciembre de 2002. El paciente tenía CD4: 8 cel/mm³ y CV: 243 349 c/mL. Se sospecha una histoplasmosis y se inició tratamiento con anfotericina B. Al tener 1 g acumulado reaparece

¹ Sección de Micología Médica. Instituto de Medicina Tropical, UCV.

² Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, HUC.

³ Fundación Amigos de la Vida.

⁴ Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela "Luis Razetti", Facultad de Medicina, UCV.

la fiebre, y en la radiografía de tórax se evidencia un infiltrado bilateral moteado difuso, por lo que se realiza una fibrobroncoscopia. Al realizar el examen directo del lavado bronquial con KOH y tinta Parker se evidenció la presencia de múltiples esporangios de aproximadamente 80µ de diámetro con doble pared birrefringente y esporangiosporas en su interior, sugestivo de *C. immitis* (Figura 1). El cultivo y la serología corroboraron el diagnóstico. Se inició tratamiento antirretroviral con zidovudine, lamivudine y efavirenz, se egresa con 2 g acumulados de anfotericina B. En controles posteriores presentó CD4 de 185 cel/mm³. Hasta los momentos el paciente permanece asintomático.

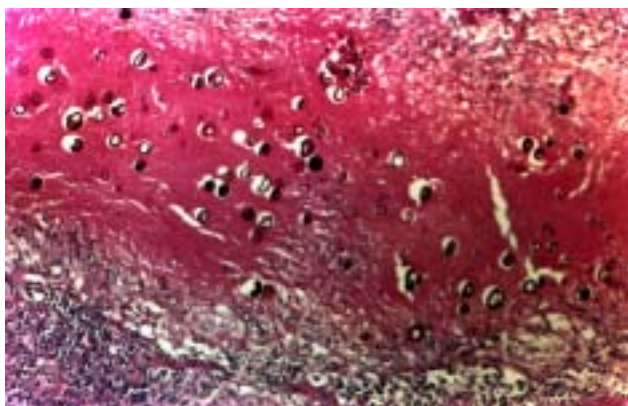


Figura 1. Hallazgos de las coloraciones especiales en los casos estudiados.

a. Inflamación crónica granulomatosa con extensa necrosis caseosa, donde se observan esporangios de pared gruesa de 20 a 60 µm de diámetro. PAS – 250x. b. Esporangios de pared gruesa que miden entre 20 y 60 µm de diámetro. Grocott – 250x. c. Necrosis caseosa con esporangios y esporangiosporas en su interior. Granulomas en la superficie de la necrosis. HE – 400x. d. Esporangios de diferentes diámetros, llenos con pequeñas esporangiosporas. Grocott – 400x. e. Inflamación granulomatosa con esporangios y esporangiosporas sueltas en la necrosis caseosa. PAS – 400x. f. Célula gigante tipo Langhans con gran esporangio lleno de esporangiosporas en vacuola fagocítica. PAS – 1000x.

Caso 2.

Paciente masculino de 33 años de edad, natural del estado Falcón, con diagnóstico de infección por VIH desde enero de 2002. Consulta a la Fundación Amigos de la Vida en octubre de 2002, por presentar fiebre, tos seca, disnea y pérdida de 6 kg de peso. Al examen físico: síndrome de desgaste y sibilantes inspiratorios, se plantea la posibilidad de una infección respiratoria por *Pneumocystis jiroveci* (antes

carinii) y se trata con trimetoprim-sulfametoxazol; se inicia tratamiento antirretroviral con zidovudine, lamivudine y abacavir. Exámenes paraclínicos: Hb 10 g/dL, VSG 113-137 mm. Por persistir la fiebre se realiza una biopsia de médula ósea y en las coloraciones especiales de Grocott y PAS se evidencia presencia de *C. immitis* (Figura 2). La serología para coccidioidomicosis fue positiva. En la tomografía de tórax se evidenciaron lesiones nodulares infiltrativas en parénquima pulmonar e hígado. Se realiza una toracotomía mínima, y en el examen directo de la biopsia se encuentra también el *C. immitis*. Se inicia anfotericina B hasta llegar a 3 g acumulados. Recibe 50 mg semanal y está asintomático hasta la fecha.

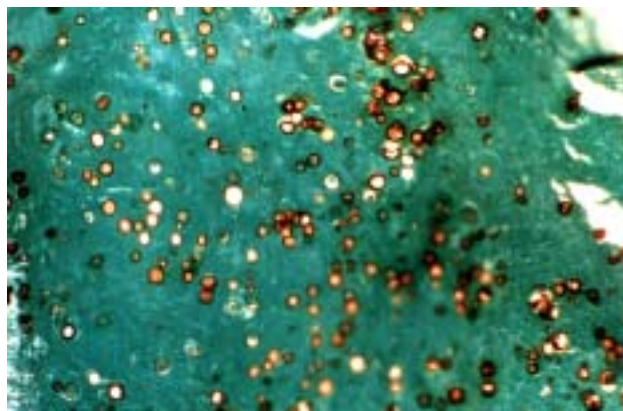


Figura 2. Esporangios de pared gruesa que miden entre 20 y 60 µm de diámetro. Grocott - 250 x.

DISCUSIÓN

La coccidioidomicosis diseminada fue anexada a la definición de SIDA desde 1987 (6). En zonas endémicas ésta suele ser una enfermedad oportunista frecuente en pacientes con VIH (7-9). Es producto de una reactivación, más que una infección aguda (10).

En Venezuela, hasta el momento, no se han descrito casos de pacientes VIH positivos y coccidioidomicosis.

Nuestros dos pacientes fueron hombres, con una media de edad de 35,5 años, y diagnóstico reciente de infección por VIH. Antes de manifestar esta micosis profunda, ambos estaban asintomáticos y sin tratamiento antirretroviral. Presentaban también una enfermedad difusa pulmonar acompañada de fiebre con escalofríos,

pérdida de peso y sudoración nocturna. Esta sintomatología es sugestiva de enfermedad diseminada, lo cual se comprobó al realizar el resto de los exámenes. En la literatura revisada la coccidioidomicosis, en los pacientes con VIH, suele ser diseminada (8-10).

En ambos pacientes el diagnóstico fue realizado por examen directo de las lesiones y biopsia de los tejidos; asimismo, fue corroborado por cultivo y serología. A pesar del grado de inmunosupresión que presentan los pacientes con infección por el VIH, se describe que la serología mediante el método de inmunodifusión doble, es positivo entre el 68 % y el 80 % de los casos examinados (7). Esto puede ser interpretado como un indicador de que la enfermedad diseminada en estos pacientes es producto de una reactivación del hongo. El uso de la serología, particularmente con los métodos de inmunodifusión y fijación de complemento convencional, pueden ser de especial utilidad cuando se sospecha el diagnóstico de coccidioidomicosis en pacientes VIH positivos.

A pesar de que la coccidioidomicosis diseminada es la forma de la enfermedad con mayor porcentaje de mortalidad (70 %) (8,9), nuestros dos pacientes evolucionaron favorablemente con anfotericina B y tratamiento antirretroviral altamente efectivo. Como diagnóstico diferencial en las infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos en Venezuela, se debe incluir la coccidioidomicosis sobre todo si provienen de, o han visitado, zonas endémicas. Es aconsejable por lo tanto, realizar la serología de *C. immitis* de rutina en nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Galgani J. *Coccidioides immitis*. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. *Principles and practice of infectious diseases*. 5ª edición. Churchill Livingstone. 2000.p.2476-2757.
2. Pérez C, Olaizola C, Hartung C, Magaldi S, Marcano C, Mata S. Reservárea y epidemiología de algunas micosis profundas endémicas de Venezuela. *Antibióticos e infección*. 2000;8:105-109.
3. Bastardo MC. Coccidioidomicosis. En: Bastardo MC, editor. *Temas de Micología Médica*. 1ª edición. Elalca. 1996.p.221-234.
4. No authors listed. Coccidioidomicosis-Arizona, 1990-1995. *MMWR* 1996; 45:1069-1073.
5. Stevens DA. Clinical manifestations and management of coccidioidomicosis in the compromised patient. En: *Fungal infection in the compromised patient*. 2ª edición. John Wiley & Sons; 1991.p.207-214.
6. Meyer RD, Holmberg K. Fungal infections I HIV-infected patients. En: Holmberg-Meyer editores. *Diagnosis and therapy of systemic fungal infections*. Raven Press Ltd.; 1989.p.79-101.
7. Fish D, Ampel N, Galgiani J, Dols C, Kelly P, Johnson C, et al. Coccidioidomycosis during Human Immunodeficiency Virus Infection. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:384-391.
8. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during Human Immunodeficiency Virus Infection: Results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med* 1993;94:235-240.
9. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, Kelly PC, Thomas AR, Spitz B, et al. Coccidioidomycosis in patients infected with Human Immunodeficiency Virus: Review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis*. 1996;23:563-568.
10. Bronnimann DA, Adam RD, Galgiani JN, et al. Coccidioidomycosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1987;106:372-379.