

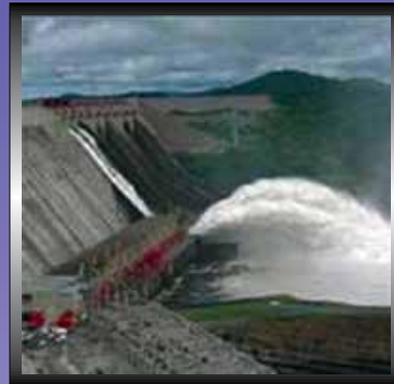


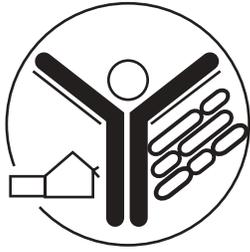
Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566





SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA
JUNTA DIRECTIVA 2004-2006

Presidenta
DRA. MARÍA CAROLYN REDONDO
Vicepresidente
DR. JULIO CASTRO
Secretaria General
DRA. MARÍA EUGENIA LANDAETA
Secretaria de Actas
DRA. ISABEL CARLOTA SILVA
Tesorera
DRA. MARINÉS VANCAMPENHOUD
Vocales
DR. ROLANDO ANSELMÍ
DRA. MILVIDA CASTRILLO
DR. SALVATORE FERRARO

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. 17 - Nº 1, enero-junio 2006

CONTENIDO

- Programa de vacunación de grupos de riesgo. Fondo nacional de recursos, Uruguay, 2004
Homero Bagnulo, Andrés Velázquez, Hugo Dibarboure, Graciela Fernández, Beatriz Sosa, Rosana Gambogi, Álvaro Haretche..... 2
- Hallazgo de infecciones concomitantes leptospira-fiebre amarilla y leptospira-dengue en casos de pacientes fallecidos con síndrome febril icterohemorrágico en Venezuela años 2003- 2004
E López, R Moros, M Cardona, J Zambrano, D Morón, R Hernández, V Alarcón, E Toro, I Monsalve, J Pérez, RC Hernández..... 8
- Infecciones asociadas a catéteres vasculares de larga permanencia en pacientes pediátricos con cáncer
L Aurenty, F Valery, L Morillo, E Hernández, S Santos, M Miranda, A Espósito, M Rangel, V Téllez, L Siciliano, M López, JF García, A Pereira 13
- Estudio de la función renal en el niño con síndrome de inmunodeficiencia adquirida Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Universidad de Carabobo. Agosto octubre 2002
Valencia-Venezuela
Corina González, Laddy Casanova de Escalona, María Alejandra Rosas, Patricia Zibaoui, Luis Domínguez, Miriam Sánchez, I Lunar24
- Efectividad de efavirenz versus lopinavir/ritonavir asociado a dos análogos nucleósidos como tratamiento de inicio en pacientes VIH positivos
Natalie A Jahnke, Yadira Pérez, José Ramón Santos, Patricia Valenzuela, Mario Comegna, María Elena Marín, Julio Castro, Manuel Cortesía, María Andreína Sánchez, Manuel Guzmán Blanco..... 41

El Boletín Venezolano de Infectología, es una publicación semestral, órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología. Está indexada 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

Programa de vacunación de grupos de riesgo. Fondo nacional de recursos, Uruguay, 2004

Homero Bagnulo¹, Andrés Velázquez¹, Hugo Dibarboure², Graciela Fernández¹, Beatriz Sosa¹, Rosana Gambogi¹, Álvaro Haretche¹

RESUMEN

El Fondo Nacional de Recursos, persona pública no estatal, financió más de 15 500 actos de medicina altamente especializada en el año 2004. Ese año agregó a las acciones complementarias (programas de prevención secundaria), la prevención de infecciones por influenza y neumococo por la vacunación, justificado por las recomendaciones internacionales al ser pacientes con factores de riesgo y debido a que la estrategia es costo-beneficio y costo-efectiva.

Objetivo: Lograr el mayor porcentaje de vacunación en los pacientes asistidos en determinados actos y en determinados centros, que por patología o por edad cumplen con la recomendación de vacunación.

Metodología: La estrategia fue clínica y de acciones individuales. Se realizó bajo protocolo durante todo el año para la vacunación contra neumococo y dos meses para la vacunación antigripal. Esta última se complementó con una encuesta no aleatoria, representativa en el número de personas según estimación de proporciones.

Resultados: El Fondo Nacional de Recursos, financió 15 581 actos en 2004. Los actos del programa fueron hemodinamia, marcapasos, artroplastia y diálisis crónica. El universo fue 9 100 pacientes, la muestra de los centros seleccionados (total 42) fue de 6 945, se consultó 5 576 pacientes (80,3 %) y 2 644 se vacunaron contra neumococo (38,1 %). Los pacientes en diálisis crónica fueron los que mejor adhirieron al programa (51,9 %).

Conclusiones: Existen dificultades en la vacunación de los adultos para desarrollar una estrategia de prevención secundaria en población de riesgo, como es la falta de aceptación previa del equipo de salud como estimulador de la misma.

INTRODUCCIÓN

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es una persona pública no estatal que financia actos de

medicina altamente especializada (MAE) para toda la población. Estos actos se definen como los que requieren una gran concentración de recursos humanos y materiales para un escaso número de pacientes en los que está en juego el pronóstico vital o funcional y son realizados en centros especializados prestadores de servicios privados o públicos, habilitados por el Ministerio de Salud Pública (MSP). El FNR financia prestaciones de demostrada efectividad y permite que estén disponibles para toda la población y asegurando el máximo de calidad y eficiencia mediante auditorías médicas previas y posteriores a los actos. El FNR inició su actividad en 1980. A la fecha más de 140 000 personas recibieron tratamiento y asistencia médica gratuita e igualitaria de un universo algo superior a 3 millones de habitantes. En el 2004 financió 15 581 actos entre diálisis crónica, hemodinamia, angioplastia, cirugía cardíaca, implante de marcapasos, trasplante cardíaco, pulmonar, renal, hepático y precursores hematopoyéticos, artroplastia de rodilla y cadera, implante coclear, implante de cardio desfibriladores, tratamiento de quemado y litotricia. Significa la administración del 10 % del gasto en salud.

A inicios de 2000, el FNR inició programas de promoción de salud y prevención secundaria complementando el financiamiento de las técnicas con justificación en razones médicas y con soporte de bibliografía internacional. El seguimiento de los pacientes sometidos a las técnicas de alta complejidad, demostró que los mismos mantenían factores de riesgo corregible o evitable, de modo que implementó programas de apoyo para la cesación del tabaquismo, asesoramiento nutricional y prevención secundaria de la enfermedad arteriosclerótica a pacientes con patología vascular. En el 2004 agregó un programa de vacunación, debido a que las personas que acceden a los procedimientos presentan una situación de vulnerabilidad para infecciones oportunistas prevenibles con vacunas. Constituyen grupos de riesgo para infecciones frecuentes y

¹ Fondo Nacional de Recursos.

² Posgrado de Epidemiología UDELAR.

más severas, que pueden comprometer el pronóstico vital o la calidad de vida a corto plazo cuya evolución natural puede ser la muerte, la hospitalización, la pérdida de calidad de vida además de costos en salud que se agregan a los que la sociedad en su conjunto ha financiado en los procedimientos (1-4). La influenza, la neumonía neumocócica e infecciones invasivas por el *St. pneumoniae* pueden ser evitadas en alto porcentaje a través de la vacunación (5-7).

Hasta hace algunos años las vacunas se identificaban con la infancia. La vacunación del adulto todavía no ha entrado en la práctica habitual. Sin embargo, en nuestro país ha habido cambios demográficos y epidemiológicos cuyo resultado es la prevalencia de enfermedades crónicas, que a su vez traen aparejadas nuevos estados de riesgo para enfermedades infecciosas prevenibles con vacunación. Basados en esta realidad epidemiológica, demográfica y de la forma de acceso a los cuidados de la salud de esta población, se justificó realizar este programa de prevención secundaria con vacunación contra la influenza y antineumocócica en estos grupos de riesgo (7,8).

OBJETIVOS

El programa de vacunación en grupos de riesgo del FNR en el 2004, tuvo como objetivo el mayor porcentaje de vacunación de pacientes que serían asistidos en determinadas técnicas de MAE, que por patología o por edad cumplan con la recomendación nacional e internacional de vacunación contra influenza y neumococo.

METODOLOGÍA

Analizada la factibilidad y viabilidad del programa según aspectos técnicos, organizativos y presupuestales, la estrategia seleccionada tuvo una orientación fundamentalmente clínica. Las actividades fueron llevadas a cabo a nivel individual, considerando cada paciente individualmente. Se elaboró un protocolo de procedimiento para la vacunación antineumocócica y antigripal, que fue seguido por los responsables operativos:

1. Elección de las técnicas que participarían en el programa: diálisis crónica, hemodinamia, angioplastia y artroplastia de rodilla y cadera.
2. Elección de centros con la finalidad de contar con apoyo del equipo que cumplen la tarea asistencial. Se transmitió la recomendación, no la obligatoriedad al centro y pacientes.
3. Reuniones de preparación de los procedimientos operativos con los responsables de los centros.
4. Entrega de documentos educativos (folletos).

5. Selección y entrenamiento del personal a cargo de la vacunación.
6. Consulta y firma de consentimiento de la vacunación previo al acto, durante la convalecencia o al alta hospitalaria. Es decir se fue a la búsqueda activa de los pacientes.
7. Vacunación antineumocócica y antigripal y su registro.

A diferencia de la vacunación antineumocócica, la vacunación antiinfluenza forma parte del Programa del Ministerio de Salud Pública y en este caso se colaboró con intervención activa. Para su evaluación se realizaron encuestas telefónicas de muestras de pacientes. La muestra fue de conveniencia de la base de datos del FNR. Para ser representativa debía consultarse a 325 personas según la fórmula de estimación de proporciones para variables cualitativas, con una prevalencia de 30 %, precisión de 5 % y un nivel de confianza (Z) del 95 % para un valor de 0,05. La proporción tendrá una estimación puntual (p) y su intervalo de confianza (95 %).

RESULTADOS

Actos médicos financiados por el FNR año 2004.

El FNR financió en 2004, un total de 15 581 actos. Se presenta en la Tabla 1 el número de pacientes por procedimiento, el universo del programa de vacunación antineumocócica y antigripal (n = 9099). Cada paciente de diálisis crónica se consideró un acto.

Programa de vacunación antineumocócica

Según centros seleccionados y procedimientos se constituyó la muestra: 6 945 pacientes (100 %) distribuidos en 3 040 entre hemodinamia y marcapasos (43,8 %), 1 755 artroplastias (25,3 %) y 2 150 diálisis crónica (30,9 %). Del total de la muestra (Tabla 1) fueron contactados por el programa 5 576 pacientes (80,3 %). El total de vacunados entre vacunados en año previo y por el programa fue 2 644 personas (38,1 %).

1. Diálisis crónica

La muestra de diálisis crónica fue 2 150 pacientes. Fueron entrevistados el 100 % de la muestra y dieron consentimiento 710 pacientes (%) y 406 habían recibido vacuna años previos. Total de vacunados 1 116 (51,9 %). De los 37 centros, 13 no pudieron participar en el año 2004 por razones de logística, 12 centros superaron el 80 % de adhesión (Tablas 1 y 2).

PROGRAMA DE VACUNACIÓN

Tabla 1

Distribución de actos médicos financiados por el FNR, universo del Programa de vacunación antineumocócica y antigripal, muestra y pacientes vacunados, Uruguay, 2004

ACTOS	Total	Universo	Muestra: vacunación contra neumococo por tipo de acto y centros seleccionados	Total de pacientes entrevistados vacunación contra neumococo por tipo de acto	Total de pacientes vacunados		Total de pacientes vacunados contra influenza por tipo de acto	FR	%
					Total de pacientes vacunados contra neumococo por tipo de acto	FR%			
Hemodinamia Ad. Marcapasos	3 005 1 544	3 005 1 544	3 040	2 554	1 033	33,9	204	77	37,7
Prótesis de cadera	2 107	80%≥65a 1 685	1 755	872	495	28,2	207	112	54,1
Prótesis de rodilla	894	80%≥65a 715							
Diálisis crónica	2 150	2 150	2 150	2 150	1 116	51,9			
Otros actos	5 881								
Totales	15 581	9 099	6 945	5 576	2 644	38,1	411	189	45,9

2. Artroplastia

De los 1 755 pacientes ≥ de 65 años y asistidos en 2 centros (muestra), fueron entrevistados 872 pacientes (49,7 %) y 495 dieron su consentimiento para la vacunación (28,2 %). La aceptación en cada centro fue 34,2 % y 24,2 % (Tablas 1 y 3).

3. Hemodinamia y colocación de marcapaso:

La muestra fue de 3 040 pacientes, fueron entrevistados 2 554 (84,0 %) y 1 033 dieron su consentimiento para ser vacunados (33,9%). La adhesión por centro fue de 0,8%, 33,7 % y 49,4 %. (Tablas 1 y 4).

Vacunación antigripal

Del total de la muestra se pudo contactar durante el período de la vacunación antigripal a 411 pacientes asistidos para artroplastia, hemodinamia y marcapasos. Se vacunaron 189 pacientes (45,9 %). Desglosado por centro y procedimiento, el porcentaje de adhesión fue de 29,8 % a 71,6 %. (Tablas 1-4).

Para la encuesta se realizó 545 intentos para lograr comunicarse con 325 pacientes directamente. Se realizó en julio, una vez culminado el programa de vacunación del Ministerio de Salud (1º de abril a 30 de junio 2004).

De los 325 pacientes, 196 (60,3 %, IC 95% 55,0-65,6) recibieron vacuna antigripal, 123 (37,8 %) no la recibieron y 6 no saben si han sido vacunados (1,8 %). De los 123, 18 pacientes no aceptaron vacunarse y 5 plantearon contrain-

Tabla 2

Distribución de actos de diálisis crónica y vacunación centro, FNR, Uruguay 2004

ACTO	Centros	Total pacientes por Centro	Total pacientes vacunados FA	Total pacientes vacunados (FR%)
	D1	32	2	6,3
	D2	72	26	36,1
	D3	35	28	80
	D4	77	63	81,8
	D5	77	0	0
	D6	66	39	59,1
	D7	75	11	14,7
	D8	60	49	81,7
	D9	65	28	43
	D10	70	57	81,4
	D11	68	0	0
	D12	68	3	4,4
	D13	17	13	76,5
	D14	68	62	91,2
	D15	98	84	85,7
	D16	75	72	96
	D17	63	33	52,4
	D18	68	35	51,5
DIALISIS	D19	36	28	77,8
	D20	76	66	86,8
	D21	53	36	67,9
	D22	56	38	67,9
	D23	32	31	96,9
	D24	46	39	84,7
	D25	60	48	80
	D26	50	26	52
	D27	25	19	76
	D28	53	35	66
	D29	69	58	84,1
	D30	71	33	46,5
	D31	53	0	0
	D32	44	0	0
	D33	57	0	0
	D34	64	56	87,5
	D35	41	0	0
	D36	58	0	0
	D37	53	0	0
Totales		2 151	1 116	51,9

dicación médica. En el resto no hubo promoción adecuada por los centros.

DISCUSIÓN

Las barreras para instrumentar prevención secundaria son múltiples. A las dificultades propias de la estrategia se asocia la poca difusión del concepto de la vacunación del adulto, habiendo responsabilidades compartidas entre el sistema de salud, médico, paciente y comunidad (8). Los países que se han implementado estrategias de prevención secundaria que incluyen la vacunación, han demostrado que en los grupos de riesgo mejora el proceso de atención del paciente, reducen las internaciones, mejoran la calidad de vida y disminuyen la mortalidad. Son herramientas costo efectivas y con beneficio económico (9).

La influenza, las enfermedades del aparato respiratorio inferior y las invasivas (bacteriemia, meningitis) por *St. pneumoniae*, tienen importante incidencia en nuestro país. La morbimortalidad por influenza es estacional, estimándose que entre el 10 % y 20 % de la población la sufre cada año, concentrado entre mayo y agosto. Un porcentaje no menor presenta enfermedad severa por el virus, por complicaciones infecciosas bacterianas o por descontrol de una enfermedad crónica subyacente, lo que determina hospitalización. La influenza y neumonía son responsables del 2 % de las muertes en nuestro país (600-700) de acuerdo a los registros de mortalidad. En el 2003 como antecedente inmediato, luego de procedimientos costosos (hemodiálisis) al menos 3 pacientes fallecieron por neumonía.

Se dispone de vacunas para su prevención que no tienen la adhesión de la población más susceptible, por lo que la cobertura no supera al 40 % de los grupos de riesgo para la influenza y el 25 % para neumocócica. Se han señalado las dificultades que depara la vacunación en los adultos, destacándose la carencia de programas que faciliten el uso, el desconocimiento de su existencia por el médico y la comunidad, además de los temores a efectos secundarios.

Los programas de vacunaciones se basan en 3 diferentes enfoques del conocimiento basado en evidencias:

La edad: vacunas pautadas desde el nacimiento, niños y adultos para prevenir enfermedades frecuentes y/o graves. La vacuna: la investigación permite conocer los grupos de riesgo para su recomendación. Consensos y recomendaciones de grupos de expertos: la

recomendación a personas portadoras de una condición de salud o expuestas a determinados riesgos, como una enfermedad de base (cardiovascular, metabólica, hemato-oncológica, etc.) o una exposición laboral (trabajador de la salud) (10-15). Las tres formas consideran los grupos de riesgo, definido como cualquier característica o circunstancia detectable de un individuo o grupo de personas que se sabe asociado con un aumento de la probabilidad de experimentar un daño en la salud. La probabilidad de enfermar no es homogénea en la población, sino que hay grupos con características que lo hacen más susceptibles. El factor de riesgo no necesariamente implica relación causa-efecto, es decir, que una condición no significa que el fenómeno ocurra con certeza. La utilización del enfoque de riesgo permite identificar individuos o grupos vulnerables, actuar en prevención y proporcionarles cuidados diferenciados y progresivos según necesidades y la capacidad resolutoria del sector salud. Esto justifica la vacunación al incorporar los resultados de eficacia, efectividad, costo-beneficio y costo-efectividad. Luego le sigue la etapa de ejecución. Habitualmente se realiza la vacunación en centros ambulatorios (vacunatorio). Grupos de investigadores plantean otras alternativas para disminuir las oportunidades perdidas y desarrollan el concepto de oportunidad entre las diferentes estrategias: la visita de control para evitar nuevos desplazamientos, móviles de vacunación, vacunación antes del alta hospitalaria, vacunación en domicilio, en instituciones como geriátricos, la vacunación contra el neumococo coincidiendo con la vacunación antigripal (8,12,14).

Las dificultades operativas por falta de recursos humanos adecuadamente entrenados llevaron a una selección primaria de centros a contactar. El hecho que la vacunación antineumocócica no sea estacional, permite una continuidad incluyendo nuevos centros en años sucesivos. A su vez, dentro de un mismo centro no fue posible el contacto con todos los pacientes asistidos en el año por lo acotado de los recursos humanos. Entre las razones que los pacientes presentaron para no vacunarse, se agrupó en razón de la frecuencia entre los encuestados:

1. Estrés psico-físico generado en los pacientes y familiar por los procedimientos a los que serían sometido.
2. Falta de información y difusión sobre la oportunidad y beneficios de la inmunización contra la gripe y neumococo en el momento de los trámites administrativos previos. No se entregaron los folletos con la información en

Tabla 3
Distribución de actos artroplastia y vacunación contra neumococo e influenza por centro, FNR, Uruguay 2004

Acto	Institución	Total pacientes años que formaron la muestra del programa (80%)	Pacientes entrevistados	Total pacientes vacunados (FA)	Total pacientes vacunados (FR%)	Pacientes entrevistados	Total pacientes vacunados (FA)	Total pacientes vacunados (FR%)
Prótesis de cadera y rodilla	A1	704	478	241	34,2	95	68	71,6
	A2	1 051	394	254	24,2	112	44	39,3
Otros centros								
Totales		1 755	872	495	28,2	207	112	54,1

Tabla 4
Distribución de actos hemodinamia y marcapasos y vacunación por centro, FNR, Uruguay 2004

Acto	Institución	Hemodinamia	Marcapaso	Total actos por institución	Muestra de pacientes que participaron del Programa por Centro	Total pacientes entrevistados para vacunación contra neumococo (FA)		Total pacientes entrevistados para vacunación contra influenza (FA)		Total pacientes vacunados contra Influenza
						FA	FR	FA	%	
Hemodinamia + Marcapasos	CV 1	1 153	502	1 655	1 655	1 481	732	49,4	131	39
	CV 2	639	243	882	882	815	297	33,7	48	28
	CV3	385	118	503	503	258	4	0,8	25	10
Otros Centros		1 077	681	1 758	NO					40
Totales		3 254	1 544	4 798	3 040	2 554	1 033	33,9	204	77
										37,7

varios centros. Podría solicitarse dentro de los requisitos la vigencia de las vacunas difteria-tétanos, antineumocócica y antigripal para que no sea una acción desconocida al momento del ingreso.

3. Experiencia anterior sobre todo con la vacuna antigripal del paciente y/o familiar como dolor local, síndrome gripal, fiebre.
4. No recomendación o contraindicación por parte del médico tratante, quien a menudo desconoce las reales contraindicaciones.
5. Desconocimiento de los propios médicos respecto a los beneficios de la vacunación.

En la búsqueda bibliográfica de trabajos sobre la adhesión a la vacunación en adultos, la razón fundamental del paciente para recibir la vacuna (superior a 70 % - 98% de los casos) es la indicación del médico o equipo de salud tratante. Entre las razones para no vacunarse se encuentran: 1. falta de recomendación del médico tratante, la percepción por parte del paciente que de alguna manera el equipo de salud no la recomienda. 2) desconocen la existencia, 3) temor a las reacciones adversas, 4) que la vacuna no actúa bien y 5) las dificultades para acceder al centro de vacunaciones (16-18). Esta última razón fue expuesta en varios de los pacientes de nuestro programa que no recibieron vacuna y que participaron de la encuesta, planteando el beneficio de recibir la vacuna en el propio centro donde se realiza el acto médico a fin de evitar un nuevo traslado.

CONCLUSIONES

1. El programa global logró superar el 30 % en la adhesión a la vacunación.
2. La adhesión es diferente por actos predominando francamente en los centros de diálisis crónica sobre los procedimientos traumatológicos y cardiológicos. Puede explicarse por el recambio de pacientes, mayor que en las dos últimas técnicas.
3. Los resultados por centros muestran un mayor porcentaje de vacunados en los pacientes en diálisis crónica, donde 25 de los 37 centros supera el 35 % (mayor que promedio de vacunación de los otros procedimientos).
4. Para mejorar la adhesión en los centros pueden implementarse modificaciones en la estrategia de vacunación como es el propio envío de vacunas a los centros con supervisión y control posterior.
5. Otra estrategia que permitiría mejorar la adhesión a la vacunación es la aceptación del equipo de salud tratante, a través de la entrega

de material bibliográfico sobre recomendaciones de la vacunación, justificación por el impacto de morbi-mortalidad y aspectos de costo-beneficio y costo-efectividad.

6. La vacunación antiinfluenza tiene una adhesión mayor probablemente por ser un tema cuya difusión en los médicos y en la comunidad data de mayor tiempo y porque existe un Programa del Ministerio de Salud desde hace 8 años.

REFERENCIAS

1. Horwood F, Macfarlane J. Pneumococcal and Influenza Vaccination: Current Situation and Future Prospects. *Thorax*. 2002;57(SII):24-30.
2. Auer J, et al. Influenza virus infection, infection Burden and atherosclerosis. *Stroke*. 2002;33(6):1454-1455.
3. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health*. 1997;87(4):643-648.
4. Gurfinkel EP et al. Influenza Vaccine Pilot Study in Acute Coronary Syndromes and Planned Percutaneous Coronary Interventions. The FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation*. 2002;105:r82-r86.
5. Naghavi M, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102:3039-3045.
6. Nichol KL, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the Elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:1322-1332.
7. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J*. 2000;343(24):1778-1787.
8. Fiebach N, Beckett W. Prevention of respiratory infections in adults. Influenza and pneumococcal vaccines. *Arch Intern Med*. 1994;154:2545-2557.
9. Nichol KL, et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against Influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1994;331:778-784.
10. World Health Organization. Pneumococcal Vaccines: WHO position paper. *WER* 2003;78(14):110-119.
11. World Health Organization. Influenza Vaccines: WHO position paper. *WER*. 2002;77(28):230-239.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(N°RR-8):1-24.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003;52(N°RR-8):1-36.
14. Canadian Immunization Guide. Health Canada. 6ª edición. 2002.
15. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. Vacunación Antigripal 2004. Comunicado al Cuerpo Médico del Departamento de Epidemiología, Sección Inmunizaciones.
16. Fiebach NH, et al. *Am J Med*. 1991;91(4):393-400.
17. Nichol KL. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):106-110.
18. Nowalk MP, et al. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(1):25-30.

Hallazgo de infecciones concomitantes leptospira-fiebre amarilla y leptospira-dengue en casos de pacientes fallecidos con síndrome febril icterohemorrágico en Venezuela años 2003- 2004

E López, R Moros, M Cardona, J Zambrano, D Morón, R Hernández, V Alarcón, E Toro, I Monsalve, J Pérez, RC Hernández

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas

RESUMEN

Como parte del programa de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" realiza el diagnóstico diferencial de los síndromes febriles hemorrágicos e ictero-hemorrágicos, los cuales incluyen la determinación de leptospirosis, dengue, fiebre amarilla, hepatitis entre otros. En Venezuela se han presentado numerosos casos de dengue que mantienen los índices a nivel epidémico, continuos brotes de leptospirosis y algunos brotes de fiebre amarilla en los dos últimos años. La participación en este programa de vigilancia permitió detectar 5 casos de fallecidos durante los años 2003 y 2004 con resultados de laboratorio que indicaban posibles infecciones concomitantes de leptospirosis con dengue o leptospirosis (N) con fiebre amarilla, lo que podría explicar la severidad de los cuadros clínicos y la muerte de los pacientes. De un total de cinco (5) casos que resultaron positivos a leptospirosis por la técnica PCR, cuatro (4) de ellos resultaron con IgM positiva a fiebre amarilla y uno (1) con IgM y PCR positivo a dengue. Los cuatro (4) casos, IgM positivos a fiebre amarilla, tenían resultados histopatológicos compatibles a infección viral tipo fiebre amarilla y el caso N° 4 se logró confirmar el diagnóstico de fiebre amarilla por inmunohistoquímica. Este hallazgo indicaría que estamos en presencia de cuatro casos de coinfección leptospira-fiebre amarilla. Por otra parte, el último caso resultó positivo con la prueba de ELISA IgM para dengue con PCR positivos tanto a leptospira como a dengue y con una prueba genérica específica empleada en el diagnóstico precoz de la leptospirosis (antígeno TR) igualmente positiva, lo que indicaría igualmente un caso de coinfección leptospira-dengue. En la literatura científica existen reportes de posibles coinfecciones leptospira-dengue que no han sido bien documentadas, sin embargo, infecciones concomitantes entre leptospira y fiebre amarilla no han sido reportadas hasta ahora.

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis, el dengue y la fiebre amarilla están incluidos dentro del grupo de enfermedades infecciosas reemergentes (1) que tienen gran importancia en salud pública en el mundo. En Venezuela se reporta un promedio anual de 69 casos confirmados de leptospirosis, pero más de 700 casos quedan a nivel de sospecha clínica, ya sea por falta de seguimiento a los pacientes o porque la prueba serológica de referencia empleada para la confirmación de los casos requiere el uso de muestras pareadas. Se han presentado brotes de leptospirosis de importancia epidemiológica, como la epidemia de alta letalidad ocurrida en la comunidad Yanomami del Alto Orinoco en 1995, el brote en el Estado Vargas en 2000 posterior al deslave ocurrido en diciembre de 1999 y en el Estado Guárico en 2003 después de la inundación de un geriátrico. En relación al DEN, se reportaron 15 685 casos para 2003 y 23 658 casos hasta octubre 2004, los cuales incluyen el dengue hemorrágico, cifras que le mantienen a niveles epidémicos (2). En relación a la fiebre amarilla, hubo un silencio epidemiológico de 18 años hasta 1998 cuando se produjo un brote en la comunidad Yanomami, posteriormente en 2002 se presentaron brotes en los estados Zulia y Táchira con epizootias en monos. En 2003 en el Estado Monagas ocurrió otra epizootia, que activó la vigilancia epidemiológica y vacunación contra fiebre amarilla (FA) en el país. A pesar de ello, en ese mismo año se reportaron 43 casos confirmados de FA (2).

Aunque la leptospirosis está incluida en el programa de vigilancia de los SFIH, muchos de los casos son catalogados clínicamente como casos de dengue y los casos de leptospirosis pueden

pasar inadvertidos, desconociéndose así la morbimortalidad real por esta patología en el país. Así como también desde principios de siglo la leptospirosis ha sido confundida con la fiebre amarilla, básicamente porque se presenta con ictericia y vómito oscuro. El desconocimiento del agente causal, de ambas patologías, no permitía diferenciarlas como dos entidades patológicas, hasta 1916 cuando Inada y col. (3) asociaron por primera vez la leptospirosis (enfermedad de Weil) con una espiroqueta y en 1929 se determinó que el agente causal de la fiebre amarilla era un virus (4).

Este sub-diagnóstico de la leptospirosis es un problema que persiste en la mayoría de los países en vías de desarrollo, puesto que son entidades clínicas muy similares y la vigilancia epidemiológica es deficiente (5).

Este trabajo tiene como objetivo fundamental presentar los casos de pacientes fallecidos con síndrome SFIH durante el período 2003-2004, que han resultado positivos simultáneamente a FA y leptospira, además de un caso de coinfección por dengue y leptospira, con el fin de alertar al personal de salud de la posibilidad de infecciones concomitantes que pueden provocar cuadros clínicos severos y confusos.

De esta forma resaltar la relevancia que debe darse al diagnóstico diferencial clínico y epidemiológico de estos síndromes en nuestro país y los países en vías de desarrollo.

RESUMEN DE LOS CASOS

Caso 1. Presentado en agosto 2003. Paciente masculino de 26 años de edad, procedente del Estado Zulia (frontera con Colombia), agricultor, en contacto con aguas estancadas y animales. Presentó fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, escalofríos, equimosis, melena, hematuria, gingivorragia, ictericia, dolor abdominal, hematemesis. Contaje de glóbulos blancos (GB): 12 000, segmentados (Seg.): 73 %, linfocitos (Lin.) 27, plaquetas 94 000. Transaminasas oxaloacética (STGO) 1 256, transaminasa fenil-pirúvica (STGP) 2 863. Bilirrubina total (BT): 12,64 BD: 9,20. Creatinina 10,8. Fallece después de 7 días. No se indica, en la historia clínica del paciente, vacunación contra FA.

Caso 2. Presentado en julio 2003. Paciente masculino de 34 años de edad, procedente de Machiques, Estado Zulia. Obrero (no especifica actividad). Presentó fiebre, escalofrío, cefalea, hematemesis, vómitos, diarrea, tos, dolor de garganta, hepatomegalia, adenopatía. GB: 5.500, Seg: 78 %, Lin. 21 %, plaquetas 63 000, BT: 9,6 mg%, BD: 8,4 mg%. STGO y STGP se reportan

elevadas cuatro cruces no cuantificada. Fallece a los 5 días de enfermedad. Vacunado contra fiebre amarilla hace 7 meses según la historia clínica del paciente.

Caso 3. Presentado en julio 2003. Paciente masculino de 45 años de edad. Procedente de Machiques, Estado Zulia. Ordeñador. Presentó fiebre, escalofríos, cefalea, dolor retro-ocular, náuseas, vómitos, melena, ictericia, hepatología. GB: 10 300, Seg: 86 %, Lin: 11 %, BT: 8,9 mg%, BD 8,10 mg%, B.1: 0.8 mg%. Fallece a los 4 días de enfermedad. No vacunado contra fiebre amarilla, según la historia clínica del paciente.

Caso 4. Presentado en agosto de 2004. Paciente masculino de 21 años de edad. Procedente del Estado Mérida. Agricultor. Contacto con orina de roedores. Fiebre, escalofrío, cefalea, artralgias, mialgias, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, hematemesis (1 episodio), ictericia en piel y mucosas, melena, hepatoesplenomegalia, incoherencia, oliguria. GB: 7 100, Seg: 80 %, Linf: 9,8. Plaquetas 90 000. BT: 17,39 mg%, BD 8,64 mg%, BI: 8,75 mg%. Creatinina: 4,32 mg. Glicemia 105 mg/dL. TGO 5 140, TGP 2 160. Fallece a los 8 días de enfermedad. Vacunado contra FA hace 8 meses según la historia clínica del paciente.

Caso 5. Presentado en agosto de 2004. Paciente masculino de 21 años de edad. Procedente del Estado Carabobo. Militar. Contacto con orina de roedores. Presentó fiebre, ictericia, cefalea, mialgias, hemoptisis, hepatomegalia, esplenomegalia, nefropatía, infiltrado intersticial, oliguria, coluria. Plaquetopenia, hígado séptico, GB: 27 600, BT 4,4 mg%, B.D 1,6 mg%, B.I.: 2,7mg%, SGOT 9 800 U, creatinina 3,79 mg. Fallece a los 7 días de enfermedad. Vacunado hace dos meses contra FA según la historia del paciente.

MÉTODOS

Diagnóstico de la leptospirosis. Se empleó la prueba de referencia de microaglutinación de antígenos (MAT) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (6). En esta técnica se preparan diluciones seriadas del suero de paciente partiendo de 1:50 hasta 1:51 200 y se enfrenta a 24 serovares de referencia de Leptospira según la metodología descrita en la Guía de Procedimientos para el Diagnóstico y Control de la Leptospirosis en Venezuela, 2001 (7). Una prueba es positiva cuando se observa aglutinación de serovares o antígeno a un título (inverso de la dilución del suero) mayor o igual de 200. Los

serovares empleados en esta técnica fueron: Australis, Autumnales, Castellonis, Bataviae, Celledoni, Canícola, Cynopteri, Grippytyfosa, Hebdomadis, Icterohaemorrhagiae, Copenhageni, Sari, Shermani, Panamá, Pomona, Pyrogenes, Wolffl, Hardjo, Tarassovi, Patoc. La prueba de antígeno termorresistente TR descrita por Mazonelli y col., 1974 (8), es una prueba de aglutinación macróscopica cualitativa, que resulta positiva durante la fase aguda de la enfermedad. Además se emplea la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando los iniciadores GI/G2 descrita por Gravekamp y col., 1993 (9). Las condiciones de las muestras recibidas no permitieron realizar el cultivo.

Diagnóstico de dengue. Se realiza mediante las técnicas de ELISA de captura IgM e IgG, por inhibición de la hemaglutinación según siguiendo la metodología del Manual de San Juan Laboratorios, *Centres for Disease Control* (CDC), 1980 (10) y por PCR utilizando tres pares de iniciadores para la región C-prM, según la técnica de Lanciotti y col. en 1992 (11) y cultivo en células C6/36.

Diagnóstico de fiebre amarilla. Se realiza mediante la técnica del ELISA IgM y por cultivo en células VERO E6 y células C6/36 según la

metodología descritas en el manual del CDC, 1980 (10). También se realiza la técnica de PCR empleando tres pares de iniciadores específicos para los 3'NTR, envoltura y capsido, del genoma viral según técnica del Laboratorio de Arbovirus del Instituto "Evandro Chagas" de Brasil.

RESULTADOS



Figura 1. Electroforesis en gel de agarosa de productos de PCR-Leptospira: 1-8 muestras de paciente procesada. Línea 9-control positivo serovar Copenhageni, línea 10-control negativo, línea 11- Marcadores de pesos moleculares. Línea 7. Caso N° 4 positivo en muestra de corazón. Línea 8: Caso 5 positivo en muestra de orina.

Tabla 1

Resultados de las pruebas empleadas en el diagnóstico de leptospira, dengue y fiebre amarilla por casos e indicando estado de inmunización en relación a fiebre amarilla

Casos	Pruebas para Leptospira			Pruebas para dengue				Pruebas para fiebre amarilla			
	TR	MAT	PCR	IgM	IgG	PCR	Cultivo	IgM	IgG	PCR	Cultivo
Caso N°1 No indica vacunación	+	-	+	-	NP	-	-	+	NP	-	-
Caso N°2 vacunado	NP	-	+	-	NP	-	-	+	NP	-	-
Caso N°3 no vacunado	+	-	+	-	NP	-	-	+	NP	-	-
Caso N°4 vacunado	+	Panamá 400	+	-	1:10	-	-	+	NP	NP	-
Caso N°5 Vacunado	+	-	+	+	1 280 (*)	+	-	-	2 560 (**)	NP	NP

MAT Es positiva para cualquier devorar a un título de anti cuerpo ≥ 200.

ELISA IgM para la fiebre amarilla y dengue es cualitativa.

IgM Dengue y fiebre amarilla técnica HI semicuantitativa.

(*) Títulos de 1 280 con IgM positiva se considera infección actual de dengue.

(**) Títulos de 2560 con IgM negativa se considera en este caso, infección pasada o presencia de anticuerpos debido a vacunación.

NP= No procesados.

Tabla 2
Resumen de los hallazgos histopatológicos
e inmunohistoquímicos por caso

Caso N° 1.	Cambios por criodegeneración tisular. Vértigos de hepatitis aguda hemorrágica con apoptosis y esteatosis. Miocarditis focal leve. Neumonía severa. Edema agudo de pulmón. Los cambios son sugestivos de cuadro viral compatible con fiebre amarilla.
Caso N° 2.	Cambios por crió degeneración tisular. A pesar de los cambios por congelación se identifican vestigios de hepatitis aguda hemorrágica con cuerpos apoptóticos y esteatosis compatibles con probable infección viral tipo fiebre amarilla.
Caso N° 3.	Hepatitis aguda hemorrágica con necrosis masiva, apoptosis, esteatosis y colestasis. A pesar de los cambios por congelación se identifican vestigios de hepatitis aguda hemorrágica con cuerpos apoptóticos y esteatosis compatibles con probable infección viral tipo fiebre amarilla.
Caso N° 4.	Necrosis hepatocelular mediozonal, formación de cuerpos de Councilman y esteatosis multivesicular compatible con infección por virus de fiebre amarilla. Prueba inmunohistoquímica para fiebre amarilla positiva. Esta prueba fue realizada mediante la técnica estreptavidina-biotina-fosfatasa alcalina con el anticuerpo policlonal HI 11 (Instituto Evandro Chagas Brasil).

Casos 1, 2, 3 analizados por el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". El Caso N° 4 analizado por el Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El hallazgo de material genético de leptospira por la técnica de PCR (Figura 1) en todos los casos es indicativo de infección actual por esta bacteria (Tabla 1), la presencia de anticuerpos IgM para fiebre amarilla en los mismos casos, los resultados de los estudios histopatológicos (Tabla 2) y los cuadros clínicos de estos casos, sugieren la existencia de infecciones concomitantes de fiebre amarilla y leptospirosis. El caso 4 fue confirmado como de fiebre amarilla por inmunohistoquímica (Tabla 2), lo cual analizado junto con los resultados positivos a la prueba de referencia confirmatoria para leptospira (MAT) y la de antígeno TR constituyen más evidencias de infección concomitante entre estas patologías.

Los datos de vacunación encontrados en las historias clínicas no fueron estrictamente verificables, lo cual le resta importancia en la valoración dentro del análisis epidemiológico de estos casos. Esto lo confirmamos por el hecho de encontrar positividad a IgM en los casos

supuestamente vacunados en los siete meses precedentes al síndrome clínico. Por ello se sugiere a las autoridades competentes velar por el correcto y completo llenado de las fichas correspondientes para un mejor análisis y conclusión de los casos. Asimismo, realizar estudios sobre la vacuna de fiebre amarilla en nuestra población.

Cabe destacar, que no se ha reportado coinfecciones entre fiebre amarilla y leptospira, por ende este sería el primer reporte de infecciones de este tipo, sin embargo, se deben realizar estudios moleculares adicionales como la hibridación con sondas específicas y secuenciación de los productos de PCR para leptospira. En futuros casos de sospecha de infecciones concomitantes se debe aplicar técnicas de secuenciación que ayudarían a esclarecer entre verdaderos casos de fiebre amarilla de aquellos con anticuerpos vacunales.

El caso N° 5 fue positivo a dengue y leptospira por el diagnóstico de laboratorio (Tabla 1) y presentó datos clínicos sugestivos para ambas patologías, pero especialmente leptospirosis. Podrían estar ocurriendo eventos infecciosos simultáneos, es decir, que el paciente estuviese cursando una leptospirosis y su condición clínica se agravó con la infección por virus Dengue. Esto es factible, pues según estudios retrospectivos de leptospirosis durante la epidemia de dengue en Barbados Levett y col., 2000 (5), los casos de infección por leptospira incrementaron la mortalidad al doble, debido al sub-diagnóstico y a la falta de tratamiento oportuno. Los autores sugieren la posibilidad de infecciones concomitantes leptospirosis. Dengue, basándose en las pruebas serológicas, aunque no pudieron concluir estos estudios por no disponer de aislamiento o técnicas moleculares (5). Considerando que la leptospirosis es una de las enfermedades febriles hemorrágicas que tiene tratamiento con antibióticos, es importante que se realice el diagnóstico diferencial entre estas patologías para aplicar tratamiento oportuno y apropiado que pueda salvar la vida del paciente.

Por lo antes expuesto, es recomendable que las autoridades competentes en el área de salud obtengan y registren la mayor información clínica y epidemiológica posible que permita un mejor análisis de los casos con estos síndromes, teniendo presente la posibilidad de infecciones concomitantes por estas patologías.

Agradecimientos: Al personal de la Gerencia de Diagnóstico del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", especialmente a la Dra. María Eugenia Taibo. Al Dr. Enrique López Jefe del

Departamento de Patología del INH "R.R". Al Dr. Alipio Hernández, Laboratorio de Inmuno-histoquímica del Instituto de Anatomopatología de la Universidad Central de Venezuela.

REFERENCIAS

1. Conti Diaz I. Enfermedades Emergentes y Re-emergentes. Rev Med Uruguay. 2001;17:180-199.
2. Boletín Epidemiológico N° 39, Año 2004, Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
3. Inada, et al. The etiology, mode of Infection, and specific therapy of weil's disease (Spirochaetosis Icterohaemorrhagica). J Exp Med. 1916;23:377-402.
4. Torres Barranca J. Historia de la Leptospirosis. Memorias del Simposio Internacional sobre Leptospira y Leptospirosis en las Américas, México 2004.
www.fmvz.unam.mx/fmvz!educontinualDECpublicaciones.htm
5. Levett P, Branch SL, Edwards CN. Detection of Dengue infection in patients investigated for Leptospirosis in Barbados. Am J Trop Med Hyg. 2000;62 (1):112-114.
6. Faine S. Guidelines for the control of Leptospirosis. World Health Organization, Offset Publication N° 67. 1982.
7. INH RR-OPS-MSDS-SASA MPC. 2001. Guía de Procedimientos para el Diagnóstico y Control de la Leptospirosis en Venezuela.
8. Mazzone, et al. Antigene thermoresistant chez les leptospires. Ann Microbiol (Inst. Pasteur). 1974;125 A:125-126.
9. Gravekamp C, et al. Detection of seven species of pathogenic Leptospire by PCR using two set of primers. J Gen Microbiol. 1993;139:1691-1700.
10. San Juan Laboratories, Center for Disease Control, US, Public Health Service. Dengue Laboratory Diagnostic Manual, San Juan, Puerto Rico. 1980.
11. Lanciotti, et al. J Clin Microbiol. 1992;30:545-551.

Infecciones asociadas a catéteres vasculares de larga permanencia en pacientes pediátricos con cáncer

L Aurenty¹, F Valery¹, L Morillo¹, E Hernández¹, S Santos¹, M Miranda¹, A Espósito¹, M Rangel¹, V Téllez¹, L Siciliano¹, M López¹, JF García¹, A Pereira²

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas. ²Servicio de Oncología. Hospital de Niños "JM de Los Ríos

RESUMEN

La disponibilidad de catéteres intravasculares permanentes para manejo de pacientes pediátricos con cáncer facilita el tratamiento quimioterápico y disminuye la morbilidad; sin embargo, las infecciones asociadas constituyen una causa importante de bacteremia nosocomial.

Objetivo: Conocer la incidencia de infecciones asociadas a catéteres vasculares de larga permanencia en pacientes pediátricos oncológicos.

Método: Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal mediante el cual se determinó la frecuencia de infecciones asociadas a catéteres en pacientes pediátricos con cáncer hospitalizados en el Servicio de Oncología del Hospital "J. M. de Los Ríos", evaluados por infectología, entre enero de 2000 y diciembre de 2004. Se determinó la relación entre tipo de catéter (con o sin reservorio) y factores como frecuencia de infección, nivel socioeconómico, tiempo entre implantación e infección, tipo de infección, microorganismos involucrados y permanencia hospitalaria.

Resultados: Se implantaron 24 catéteres en 16 pacientes: 5 con reservorio y 19 sin reservorio. Se presentó un episodio de infección (candidemia) en los pacientes con catéteres con reservorio, mientras que hubo 11 infecciones en los otros (7 bacteriemias, 1 candidemia, 2 infecciones en sitio de implantación y 1 infección combinada), aislándose principalmente bacterias gramnegativas y *Candida sp.*). Todos presentaron fiebre. Las infecciones ocurrieron en 12/16 pacientes con condiciones socioeconómicas menos favorables. El lapso entre implantación e infección fue variable.

Conclusiones: Las infecciones asociadas a catéteres vasculares son menos frecuentes en aquellos con reservorio. La bacteremia fue el tipo de infección más reportada. Los microorganismos gramnegativos fueron los más involucrados. El 50 % de los pacientes estuvo hospitalizado menos de 33 días.

Palabras clave: Infección asociada a catéter intravascular permanente. Pacientes pediátricos oncológicos. Infección nosocomial.

INTRODUCCIÓN

Los catéteres intravasculares permanentes (CIP) son usados cuando es necesario un acceso prolongado a la circulación central, su infección representa 90 % de bacteriemias nosocomiales (1,2).

Pueden ser con reservorio y sin reservorio (3), el CIP con reservorio es recomendado en niños menores de cuatro años (4,5).

Definiciones

Colonización de catéter: crecimiento de más de 15 UFC/mL mediante cultivo semicuantitativo o más de 1 000 UFC/mL de un segmento del catéter proximal o distal.

Infección en el sitio de inserción: eritema, induración dolorosa o secreción purulenta limitado a 2 cm de la piel y el sitio de inserción del catéter.

Infección de la bolsa del reservorio: eritema y necrosis de la piel alrededor del reservorio de un dispositivo totalmente implantable o exudado purulento en la bolsa subcutánea que contiene el reservorio.

Infección del túnel: eritema, dolor e induración en el tejido que cubre el trayecto del catéter a una distancia superior a 2 cm del punto de inserción.

Bacteriemia relacionada con el catéter: aislamiento de microorganismo con idéntica especie y antibiograma del catéter y en hemocultivo de un paciente con síntomas clínicos.

Bacteriemia relacionada con la infusión: mismo microorganismo en un cultivo procedente de la infusión y de hemocultivos obtenidos separadamente, con cultivo de punta del catéter negativa y sin otro origen de infección identificado (6).

En 8 %- 20% de episodios de sepsis son polimicrobianos (7-10). Los catéteres vasculares se colonizan por microorganismos de la piel en un 70 %-90 % (11-14). Endocarditis, infecciones metastásicas y recaída de sepsis son causadas por *S. aureus*. Los bacilos gramnegativos y *Candida* causan frecuentemente tromboflebitis supurada e infecciones diseminadas (11).

Debido a la importancia de las infecciones intrahospitalarias y el uso frecuente de accesos vasculares, estudiamos las infecciones en los CIP de los pacientes pediátricos oncológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal con revisión de historias de 16 pacientes ingresados al Servicio de Oncología, del Hospital "J. M. de Los Ríos", evaluados por infectología, entre enero de 2000 y diciembre 2004, para conocer la frecuencia de infección de catéteres en pacientes con cáncer portadores de CIP.

Fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

Mediante formulario de datos se determinó, edad, sexo, nivel socio-económico, factores de riesgo relacionados con la patología oncológica y la manipulación del catéter, frecuencia de infección entre tipos de catéteres utilizados, sitio de implantación del catéter, tiempo de aparición de manifestaciones clínicas después de implantado, número de infecciones en cada paciente, tipo de infección, gérmenes involucrados, tratamiento de sellado y sistémico con antibióticos, complicaciones más frecuentes y retiro del catéter.

Se tomaron muestras de sangre periférica y se realizó hemocultivo (Bact-Alert) para detección de hemocultivos positivos cualitativos, además de muestras de sangre a través de cada una de las luces de los CIP para cultivo, en el mismo momento, para evaluar el crecimiento del mismo u otro agente etiológico comparativamente.

No todos los pacientes presentaron infección, en un mismo paciente se pudieron observar varias infecciones de catéteres; lo que permitió que en el grupo de estudio de 16 pacientes, se implantaran 24 dispositivos por causas infecciosas y no infecciosas.

No en todos los pacientes pudo demostrarse la infección mediante el aislamiento del agente causal y en otros el retiro del catéter se debió a una causa no infecciosa.

Se evaluó el tiempo transcurrido entre la implantación del catéter y la aparición de la clínica, el tipo de CIP colocado (con y sin reservorio).

Clasificamos los tipos de infecciones de acuerdo con las definiciones de infección de catéteres del CDC 2002.

Realizamos terapia de sellado en los CIP con antibióticos en algunos casos durante 7 a 14 días, siendo la terapia combinada con antibióticos sistémicos utilizada en todos los casos de 14 a 21 días.

Utilizamos vancomicina, teicoplanina, aminoglicósidos y ciprofloxacina, en la terapia de sellado y en la terapia sistémica siempre utilizamos esquemas combinados de antibióticos.

Posterior a terapia sistémica y terapia de sellado del catéter, cultivamos sangre periférica y sangre a través de las luces del catéter evaluando la eficacia de terapéutica utilizada, para determinar el retiro o no del CIP.

Comparamos los microorganismos aislados con las estadísticas publicadas y los aislamientos del Servicio de Oncología realizados por microbiología del hospital. Analizamos nuestra situación en cuanto al indicador recomendado para estudiar las bacteriemias asociadas a catéteres vasculares centrales, determinamos la duración de la hospitalización en días de los 16 pacientes con CIP infectados o no, además de demostrar si hubo complicación.

Dado el carácter descriptivo del estudio, las medidas de resumen de los valores cuantitativos (numéricos) fueron la media aritmética y la desviación estándar y la proporción para los cualitativos (categóricos).

La presentación de los valores incluyó cuadros de contingencia y de distribución de frecuencias junto con gráficos del modelo de barras y lineal.

Siendo el estudio de tipo descriptivo, no le corresponde el uso de ninguna técnica de análisis estadístico.

RESULTADOS

De 16 niños en estudio, los varones tenían la edad media de 11 años (DE: 5,1) y las hembras 4,6 años (DE: 3,7). (Tabla 1).

Del total de niños la media fue 7 años de edad,

Tabla 1
Niños con cáncer, según medidas descriptivas

Variable	Medidas estadísticas				
	X	DE	E.E.	Amplitud	Mediana
Varón (6)	11	5,1	2,1	4 - 17	11
Hembra(10)	4,6	3,7	1,2	1 - 13	3,5
Total (16)	7,0	5,2	1,3	1 - 17	6,0

del grupo de hembras la edad en valores medios fue 4,6 años (X: 4,6) y para el grupo de varones fue 11 años (X: 11). (Figura 1).

Del total de 16 niños, el 69 % (11/16) eran

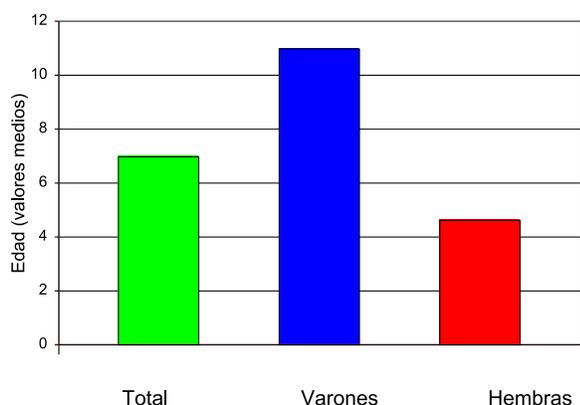


Figura 1. Niños con cáncer, según edad (años) y sexo.

menores de diez años de edad. Del subgrupo de las hembras, el 90 % (9/10) correspondieron a las menores de diez años. En cuanto al subgrupo de los varones, el 66 % (4/6) eran mayores de diez años de edad.

En resumen, las hembras predominan en las menores de diez años y los varones predominaron en los mayores de diez años. (Tabla 2)

Al relacionar el sexo de los pacientes con la

Tabla 2

Niños con cáncer, según edad (años) y sexo

Edad	Sexo		Total	%
	V	H		
0-4	1	6	7	43,75
5-9	1	3	4	25,00
10-14	2	1	3	18,75
15-19	2	-	2	12,50
Total	6	10	16	100,00
%	37,5	62,5	100,0	

escala de Graffar se observó que un tercio (5/16) pertenecía a la suma de las categorías II y III y los dos tercios (11/16) a las categorías IV y V, mientras que en los varones hubo mitad y mitad (3/6) de su total.

En resumen, hubo predominio de hembras en la categoría IV y en la suma de las IV y V. (Tabla 3).

De 16 pacientes pediátricos oncológicos,

Tabla 3

Relación entre Graffar y sexo

Graffar	Sexo		Total	%
	V	H		
II	1	-	1	6,25
III	2	2	4	25,00
IV	1	6	7	43,75
V	2	2	4	25,00
Total	6	10	16	100,00

37,5 % (6/16) fueron varones y 62,5 % (10/16) fueron hembras. El 50 % de los varones (3/6) presentaban diagnóstico de linfoma no Hodgkin y 50 % (3/6) presentó abdomiosarcoma para-testicular, osteosarcoma fémur derecho y meduloblastoma cerebeloso.

Del grupo de hembras (10/16) dos (2/16) pacientes presentaron diagnóstico osteosarcoma, dos (2/16) neuroblastomas, dos (2) hepatoblastomas y en el resto de las hembras (4/10) un (1) caso de otras patologías oncológicas como: histiocitosis de células de Langerhans, tumor de Wilms, linfoma Hodgkin y ependimoma parieto-temporal.

En resumen 50 % de varones (6/16) presentó linfoma no Hodgkin y en el grupo de hembras fueron frecuentes osteosarcoma (2/16), neuroblastomas, dos (2/16) y hepatoblastomas (2/16). (Tabla 4).

Observamos múltiples infecciones asociadas

Tabla 4

Relación entre diagnóstico oncológico y sexo

Edad	Varón		Hembra	
	Edad	Tipo de tumor	Edad	Tipo de tumor
12	12	Linfoma no Hodgkin	5	Histiocitosis cel. Langerhans
17	17	Rabdomiosarcoma paratesticular	7	Osteosarcoma osteoblástico
10	10	Lnh cel. B	4	Neuroblastoma
16	16	Osteosarcoma fémur derecho	2	Tumor de Wilms
4	4	LNH cel. B	1	Linfoma Hodgkin
7	7	Meduloblastoma cerebeloso	3	Hepatoblastoma
			1	Ependimoma parieto-temporal
			3	Hepatoblastoma
			13	Neuroblastoma
			7	Osteosarcoma osteoblástico

a catéteres en un mismo paciente (4/16). El primero de estos pacientes presentó seis infecciones, por lo que ameritó 6 cambios de catéter, otros dos pacientes con múltiples infecciones presentaron dos cambios de catéteres y el último paciente presentó infección asociada

a catéter en tres oportunidades. Todos ameritaron colocación de varios catéteres, lo que permitió que en un grupo de estudio de 16 pacientes, fueran implantados 24 dispositivos por causas infecciosas y no infecciosas.

De 24 CIP implantados, 63 % (19/24) no tenían reservorio y 20 % (5/24) tenían reservorio. Comparativamente los catéteres sin reservorio fueron los más implantados durante este lapso.

Los catéteres con reservorio fueron más utilizados en los niños menores de 5 años mientras que los catéteres sin reservorio en los mayores de 7 años, independientemente del diagnóstico oncológico. (Tabla 5).

De 5 pacientes con catéteres con reservorio

Tabla 5
Tipos de catéteres implantados

Edad	Con reservorio	Edad	Sin reservorio
5	Histiocitosis cel. Langerhans	12	Linfoma de Hodgkin
1	LNH cel. B	9	Osteosarcoma osteoblástico
3	Hepatoblastoma St Iv	9	Osteosarcoma osteoblástico
4	LNH Cel. B	7	Osteosarcoma osteoblástico
4	Neuroblastoma	4	LNH Cel. B
		2	Tumor de Wilms
		17	Rabdomiosarcoma paratesticular
		10	Lnh Cel. B
		3	Hepatoblastoma
		3	Hepatoblastoma
		3	Hepatoblastoma
		1	Ependimoma parieto-temporal
		13	Neuroblastoma
		16	Osteosarcoma fémur derecho
		7	Meduloblastoma cerebeloso
		7	Meduloblastoma cerebeloso
		8	Osteosarcoma osteoblástico
		7	Osteosarcoma osteoblástico
		7	Osteosarcoma osteoblástico

Tabla 6
Catéteres con reservorio implantados

Edad	Lapso implantación y manifestación clínica	Signos y síntomas	Tumor	Tipo de infección
5	5 meses	Fiebre	Histiocitosis Cel. Langerhans	Ninguna
1	—	—	Linfoma Hodgkin	Ninguna
3	—	—	Hepatoblastoma	Ninguna
4	2,5 meses	Fiebre	LNH	Candidemia asociada a catéter
4	—	—	LNH	Ninguna

implantados, 2 presentaron fiebre como manifestación clínica y 1 paciente presentó candidemia asociada al catéter. (Tabla 6).

En los 2 casos con fiebre se retiraron los catéteres luego de las tomas de cultivos y en uno de ellos pese a que no se aisló ningún microorganismo, al retirarlo se evidenció mejoría clínica. En los otros 3 casos no hubo manifestaciones clínicas ni infección. (Figura 2).

De los 5 pacientes con catéteres con reservorio

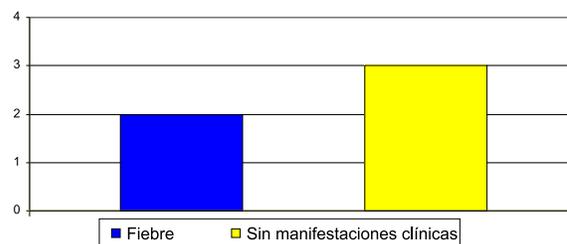


Figura 2. Manifestaciones clínicas en pacientes con catéter con reservorio.

implantados, uno presentó candidemia asociada al catéter. (Figura 3).

De los 19 pacientes con catéteres sin

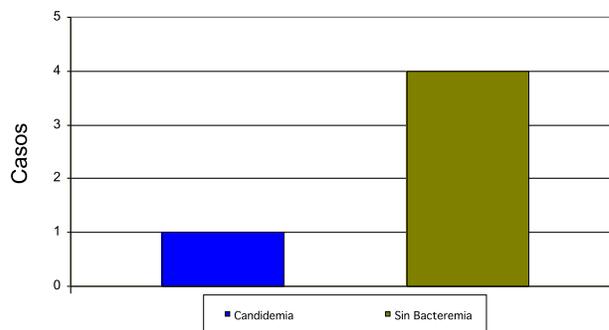


Figura 3. Tipo de infección en niños con catéteres con reservorio.

reservorio implantados, 14 presentaron manifestaciones clínicas y 5 no. (Tabla 7).

El lapso de tiempo entre la implantación del

Tabla 7
 Manifestaciones clínicas en pacientes con catéteres sin reservorio.

Edad	Lapso implantación y clínica	Síntomas y signos	Tumor	Tipo de infección
12	8 meses	Eritema sitio entrada	Linfoma no Hodgkin	Infec. sitio salida
9	15 días	Fiebre, neutropenia	Osteosarcoma osteoblástico	Candidemia catéter
9	15 días	Fiebre	Osteosarcoma osteoblástico	Bacteriemia catéter
7	11 días	Fiebre, eritema salida	Osteosarcoma osteoblástico	Infec. sitio salida y trayecto
4	—	—	Neuroblastoma	—
2	—	—	T. de Wilms	—
17	5 días	Fiebre	Rabdomiosarcoma	Bacteriemia catéter
10	25 días	días	Fiebre	LNH cel B Bacteriemia catéter
3	4,5 meses	Fiebre	Hepatoblastoma	---
3	—	—	Hepatoblastoma	—
3	3 meses	Fiebre, neutropenia	Hepatoblastoma	Bacteriemia catéter
1	16 días	Fiebre	Ependimoma	Bacteriemia catéter
13-	—	Neuroblastoma	—	—
16	25 días	Fiebre	Osteosarcoma fémur	Bacteriemia catéter
7	3 meses	Fiebre, astenia	Neuroblastoma cerebeloso	Bacteriemia catéter
7	1 mes	Fiebre, hiporexia	Meduloblastoma cerebeloso	—Escalofríos
8	3 meses	Fiebre, eritema	Osteosarcoma osteoblástico	Infeción sitio salida
7	—	—	Osteosarcoma osteoblástico	—
7	41 días	Fiebre	Osteosarcoma osteoblástico	—

catéter sin reservorio y la aparición de las manifestaciones clínicas fue variable, oscilando entre ocho y 3 meses, en los cinco casos donde fue más prolongado y el menor lapso de tiempo entre la implantación del catéter sin reservorio y la presentación de los síntomas fue 5 días en un solo caso. (Figura 4).

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con catéteres sin reservorio fueron: fiebre (13), eritema en sitio de entrada (2), neutropenia (2), decaimiento (1) y escalofríos (1), hiporexia (1), en algunos casos se presentaron combinaciones de las anteriores (Figura 5).

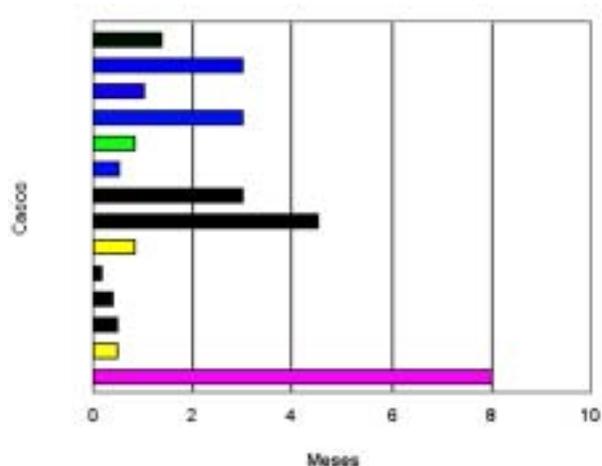


Figura 4. Lapso de tiempo transcurrido entre la implantación del catéter sin reservorio y la aparición de manifestaciones clínicas.

En los pacientes con catéteres sin reservorio

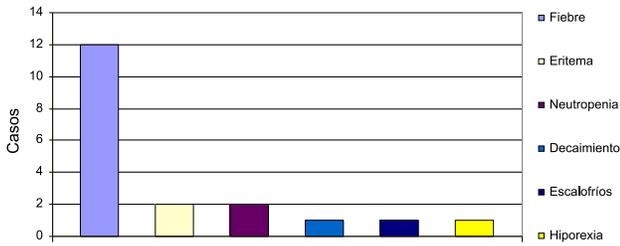


Figura 5. Manifestaciones clínicas en pacientes con catéter sin reservorio.

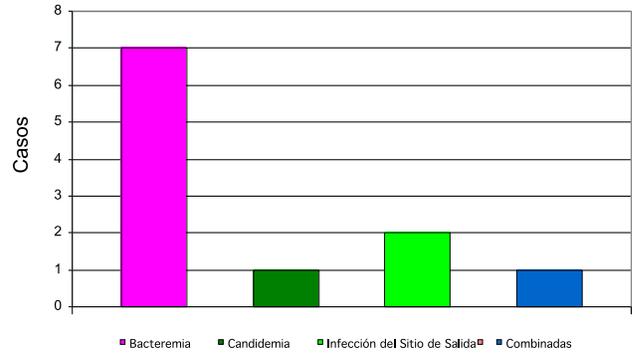


Figura 6. Tipo de infección en pacientes con catéteres sin reservorio.

los tipos de infección fueron: bacteriemia asociada a catéter (7), candidemia asociada a catéter (1), infección en el sitio de implantación o salida (2) y en (1) caso encontramos combinación entre infección del trayecto e infección en el sitio de salida. (Figura 6).

La duración de los catéteres sin reservorio fue

variable, el máximo duró 8 meses y el mínimo 5 días. (Figura 7).

La duración media de los catéteres sin

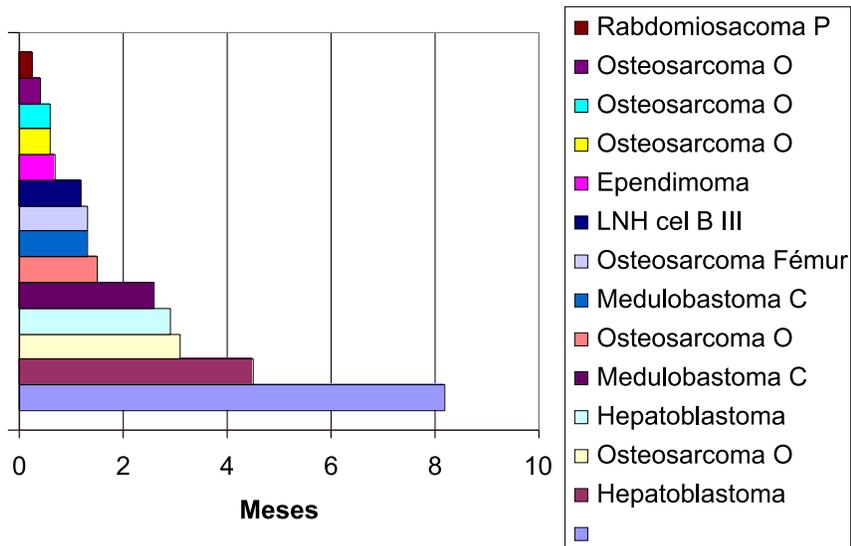


Figura 7. Permanencia de catéter sin reservorio.

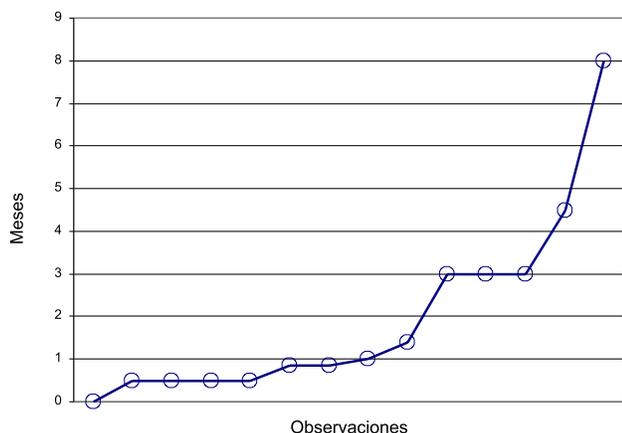


Figura 8. Relación entre el tiempo en meses de duración de catéteres sin reservorio.

reservorio en los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas fue de 1,97 meses y la desviación estándar de 2,18 meses, con una amplitud de valores desde 0,17 hasta 8 meses.

La mediana de la duración fue de 1,18 meses (en el 50 % de los niños la duración fue igual o menor de 1,18 meses).

Los pacientes con enfermedades oncológicas

Tabla 8

Relación entre enfermedad oncológica pediátrica y frecuencia e intensidad de la quimioterapia recibida

Edad (Años)	Tumor	Frecuencia - Intensidad						Total	
		I + F	-F + I	I	-F	F	-I + F		F + I
10	Linfoma No Hodgkin cel B	X						1	
4	Linfoma No Hodgkin cel B	X						1	
13	Neuroblastoma	X						1	
7	Osteosarcoma osteoblástico	X						1	
16	Osteosarcoma F - D			X				1	
3	Hepatoblastoma			X				1	
3	Hepatoblastoma			X				1	
7	Osteosarcoma osteoblástico		X					1	
4	Neuroblastoma		X					1	
5	Histiocitosis células de Langerhans				X			1	
2	Tumos de Wilms				X			1	
17	Rabdomiosarcoma paratesticular					X		1	
12	Linfoma No Hodgkin						X	1	
1	Linfoma Hodgkin							X	1
7	Meduloblastoma cerebral		X					1	
1	Ependimona P-T		X					1	
Total		4	4	3	2	1	1	1	16

que recibieron quimioterapia más frecuente fueron aquellos con diagnósticos: Linfoma No Hodgkin Células B, neuroblastoma y osteosarcoma osteoblástico. Los que recibieron quimioterapia más intensa fueron osteosarcoma osteoblástico, neuroblastoma, meduloblastoma cerebral y ependimoma parieto temporal.

Observamos que los pacientes en los que se indicó quimioterapia más frecuente y más intensa de acuerdo a su patología tenían como diagnósticos oncológicos: Linfoma No Hodgkin Células B, neuroblastoma, osteosarcoma osteoblástico, meduloblastoma y ependimoma presentando en todos los casos bacteriemia asociada a catéter, mientras que los que presentaban diagnósticos como Tu. de Wilms e histiocitosis de células de Langerhans los cuales recibieron quimioterapia menos frecuentes pero intensas, no evidenciamos infección.

En resumen existe relación entre la frecuencia e intensidad de la quimioterapia, el diagnóstico oncológico y la infección de los CIP. Los CIP utilizados más frecuentemente son más susceptibles de infectarse. (Tabla 8).

De los 24 CIP implantados, resultaron en total

trece (13/24) hemocultivos positivos, los microorganismos aislados fueron: en tres (3) casos *K. pneumoniae*, en tres (3) *Pseudomonas aeruginosa* con una de ellas *Pseudomonas multirresistente*, tres (3) fueron *E. coli*, *Candida* en dos casos, una (1) *C. parapsilosis*, una (1) *C. pseudotropicalis*, aislamos una (1) *Stenotrophomona maltophilia* y un (1) *Acinetobacter sp*, once (11/24) cultivos reportaron negativos.

A través de las luces del catéter aislamos quince (15/24) cultivos positivos siendo aislados *K. pneumoniae* en tres (3) cultivos, tres (3) fueron *E. coli*, tres (3) *Pseudomonas aeruginosa* siendo una de ellas *Pseudomonas multirresistente*, *Candida* en tres (3) casos, una (1) *Candida sp*, una (1) *C. parapsilosis*, una (1) *C. pseudotropicalis*, aislamos una (1) *Stenotrophomona maltophilia*, un (1) *Acinetobacter sp*, y un *S. aureus*; en 9 (9/24) casos no se aisló ningún agente infeccioso.

Se aisló el mismo agente infeccioso tanto en el hemocultivo como en el cultivo de las luces del catéter en doce casos (12/24); así demostramos la bacteriemia asociada al catéter vascular permanente en 11 pacientes y candidemia en 2 de ellos. Los gérmenes aislados fueron: *K.*

pneumoniae (3/11), *E. coli* (3/11), *P. aeruginosa* (3/11), *S. maltophilia* (1/11) y *Acinetobacter sp.* (1/11). En relación con la Candidemia: *C. parapsilosis* (1/2) y *C. pseudotropicalis* (1/2). (Tabla 9).

La Mediana de la estancia hospitalaria en días

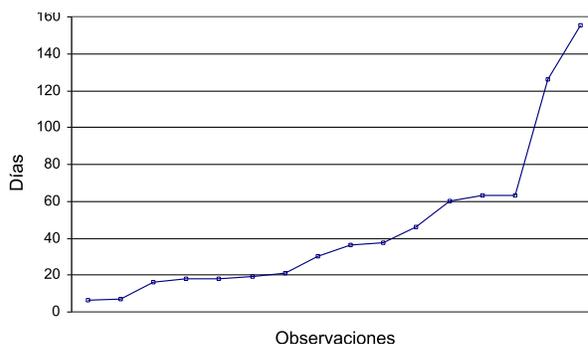


Figura 9. Estancia hospitalaria en días en pacientes pediátricos oncológicos con CIP

Tabla 9
Hemocultivos y cultivos de Luces de catéteres

Casos	Microorganismos aislado Hemocultivos	Retrocultivos
1	Negativo	Negativo
2	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>
3	<i>C. Pseudotropicalis</i>	<i>C. pseudotropicalis</i>
4	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
5	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
6	Negativo	Negativo
7	Negativo	Negativo
8	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
9	<i>P. aeruginosa</i> multirresistente	<i>P. aeruginosa</i> multirresistente
10	Negativo	Negativo
11	Negativo	<i>Candida sp</i>
12	Negativo	Negativo
13	<i>S. maltophilia</i>	<i>S. maltophilia</i>
14	<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>
15	Negativo	Negativo
16	Negativo	Negativo
17	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
18	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
19	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
20	Negativo	Negativo
21	Negativo	Negativo
22	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
23	Negativo	<i>S. aureus</i>
24	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>

fue 33 días, es decir, que 50 % de los niños presentó estancia menor de 33 días; la amplitud de la serie fue 6 a 155 días. (Figura 9).

De los 16 pacientes pediátricos oncológicos con CIP siete (7/16) estuvieron hospitalizados por menos de un mes y solo uno (1/16) seis meses. (Tabla 10).

Utilizamos terapia de sellado en cinco (5)

Tabla 10

Estancia hospitalaria en meses en pacientes pediátrico oncológicos con CIP

Lapso de tiempo (meses)	Nº de niños	%
Menos de 1	7	44
Menos de 2	4	25
Menos de 3	3	19
Menos de 5	1	6
Menos de 6	1	6
Total	16	100 %

catéteres, cuatro (4) sin reservorio y uno (1) con reservorio. Utilizamos aminoglucósidos en cuatro de ellos y en uno ciprofloxacina, durante 7 días.

En todos los pacientes con infección de CIP se indicó terapia sistémica combinada con antibióticos.

En cinco (5) catéteres se indicó terapia de sellado, cuatro (4) lograron salvarse y uno se retiró.

De los 24 CIP se salvaron 9 y retiraron 14 por causas infecciosas y no infecciosas.

Los catéteres retirados por causas distintas a infección fueron: dos (2/5) ruptura de catéteres, uno (1/5) fuera de vía endovenosa, uno (1/5) accidental y uno (1/5) por culminación de la quimioterapia.

Las complicaciones fueron endocarditis bacteriana en tres (3/5) casos y sepsis en dos casos (2/5).

DISCUSIÓN

Las infecciones nosocomiales asociadas a catéteres intravasculares se han incrementado mundialmente, reportándose mortalidad del 20 %. (15-17)

La duración del CIP y la aparición de infecciones son controversiales. Odetola y col. encontraron a mayor duración mayor posibilidad de infección (17). En nuestro estudio hubo pacientes que ameritaron colocación de más de

un catéter debido a infección. De 5 catéteres con reservorio se infectó 1 y de 19 sin reservorio 11, resultado que coincide con estudios que plantean que la incidencia de infección con catéteres reportado es 1,2 y 2,3 episodios por 1 000 días para los catéteres de corta duración y menor de 1 por 1 000 días para los totalmente implantados (5,7).

El indicador actualmente recomendado para estudiar las bacteriemias asociadas a CVC es el número de bacteriemias asociadas a catéteres por 1 000 días de utilización de CVC y el valor estándar que se recomienda para este indicador es de 6 episodios/1 000 días (2,18), obtuvimos 12 episodios /1 000 días de utilización del CVC, representando el doble del valor estándar recomendado para evaluar las bacteriemias asociadas a catéter.

El tipo de infección más frecuente fue bacteriemia relacionada con el catéter, en los pacientes con catéter sin reservorio, se reporta infección en el 3 % - 4 % de los pacientes con CVC de corta duración, en el 20 % de los pacientes con catéteres de larga permanencia y el 5 % de los pacientes con catéteres totalmente implantados) (5,19).

Los microorganismos que producen infecciones asociadas a CVC son gérmenes de piel, 60 % *Staphylococcus coagulasa negativo* (11,20). Otros microorganismos involucrados son *S. aureus* y Bacilos gramnegativos ocupando 15 % - 20 %, *Candida* 5 % - 20 %, *Streptococcus spp* y *Enterococcus spp* aproximadamente 10 % y otros el 5 %. Los gramnegativos se aislaron con mayor frecuencia, situación que puede ser atribuible al grupo estudiado, niños con cáncer, en quienes estos son más frecuentes (20-22). Los gérmenes aislados en el Servicio de Oncología durante los años de estudio fueron gramnegativos y *Candida* coincidiendo con el reporte de Microbiología del Hospital "J. M. de Los Ríos" (23) y con los microorganismos aislados en las infecciones de CIP del estudio, pudiéndose demostrar que la infección de catéteres representa un tipo de infección nosocomial.

La fiebre fue el síntoma predominante, aunque Siegman y col. describen poca sensibilidad clínica, ya que hasta un 85 % de los catéteres sospechosos retirados, son estériles (24).

Dependiendo de su intensidad la quimioterapia puede modificar el estado inmunológico y hacerlo más susceptible a los procesos infecciosos, algunas producen más aplasia celular que otras (25-28). Observamos que los pacientes que recibieron quimioterapia más frecuentemente y más intensa presentando en todos los casos

bacteriemia asociada a catéter, mientras que los que recibieron quimioterapia menos frecuentemente pero a su vez intensa no se infectaron.

El tratamiento de infecciones CIP debe ser endovenoso, con antibióticos adecuados a gérmenes involucrados, asociado a la terapia de sellado, como tratamiento coadyuvante.

De 5 CIP donde se realizó terapia de sellado, cuatro se salvaron. La terapia de sellado representa una alternativa en la preservación de los catéteres infectados (14).

Existen indicaciones inmediatas y diferidas establecidas para retirar catéteres (29).

La duración de hospitalización en niños con infección nosocomial es aproximadamente 26,1 ± 17,3 días (30). La Mediana de la estancia hospitalaria en nuestro estudio fue 33 días, es decir que 50 % de los niños presentó estancia menor de 33 días, evidenciando resultados promedios similares a estudios internacionales, considerando el costo que representa una hospitalización por tiempo prolongado (Costo por paciente pediátrico 12 000 \$ / día) (30).

CONCLUSIONES

Los catéteres con reservorio se infectan menos que aquellos sin reservorio, además de ser más beneficiosos en menores de 5 años.

La bacteriemia asociada a los catéteres es el tipo de infección más frecuente por ambos tipos de CIP.

Los gérmenes más frecuentes causales de infección en los CIP fueron gramnegativos nosocomiales y *Candida*.

El lapso entre la implantación del catéter y la aparición de las manifestaciones clínicas es variable.

Las infecciones de CIP ocurrieron en pacientes con condiciones socio-económicas menos favorables.

La infección del catéter se relaciona con la mayor intensidad y frecuencia de la quimioterapia.

Endocarditis y sepsis fueron las complicaciones más frecuentes en infecciones de CIP.

La duración de los CIP es variable, desde 5 días hasta 8 meses.

La Mediana de la estancia hospitalaria fue 33 días en los pacientes pediátricos con cáncer portadores de CIP.

AGRADECIMIENTOS: A los pacientes pediátricos oncológicos.

Al doctor Fabio Arias, maestro estadístico, por ayudarnos con su paciencia y sabiduría.

REFERENCIAS

1. Cicalini S, Palmieri F, Petrosillo N. New technologies for prevention of intravascular catheter-related infections. *Critical Care*. 2004;8(3):157-162.
2. Sociedad Española de Quimioterapia, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Oncología Médica y Sociedad Española de Medicina interna. Consenso. Tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres venosos de larga duración. *Rev Esp Quimioterap*. 2003;16(3):343-360.
3. Villalobos S. Cuidados y generalidades sobre catéteres venosos centrales. *Rev Emferm IMSS*. 2003;11(1):29-34.
4. Mermel L. New Technologies to Prevent Intravascular Catheter-related Bloodstream Infections. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):2-5.
5. Grady N, Alexander M, Patchen E, Gerberding J, Heard S, Maki D, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1281-1307.
6. Pearson ML. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Prevention of Intravascular-device-related Infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1996;17(7):438-473.
7. Raad I, Hanna H, Bektour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1119-1112.
8. Ferretti G, Mandalà M, Di Cosimo S, Moro C, Curigliano G, Barni S. Catheter-related bloodstream infections, Part II: Specific pathogens and prevention. *Infections in Oncology*. *Cancer Control*. 2003;10(1):79-91.
9. Rupp M, Craig R. Prevention of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infection. *Infect Med*. 2004;21(3):123-127. Available from: <http://medscape.com/viewarticle/472310>.
10. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet*. 1998;351:893-898.
11. Fisher M. Control of infections in pediatric settings. *Sem Ped Infect Dis*. 2001;12(2):1045-1202.
12. Donlan R. Biofilms and Device-Associated Infections. Center for Disease Control and Prevention. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):1-7.
13. Donlan R. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. Centers for Disease Control and Prevention. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(9):1-15. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/441355>.
14. Pham P. Antibiotic-lock as adjunctive therapy for the salvage of infected Central Venous Catheter. Is it ready for prime time? Johns Hopkins Division of Infectious Diseases Antibiotic Guide. 2004.
15. Contreras L, Calvo M, Segovia E, Luppi M, Barriga F. Tratamiento de las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales. *Rev Chil Infect*. 2003;20(1):70-75.
16. Paragioudaki M, Stamouli V, Kolonitsiou F, Anastassiou E.D, Dimitracopoulos G, Spilipoulou I. Intravenous catheter infections associated with bacteraemia: a 2-year study in a University Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:431-435.
17. Odetola F, Moler F, Dechert R, VanDerElzen K, Chenoweth C. Nosocomial catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: Risk and rates associated with various intravascular technologies. *Pediatric Critical Care Med*. 2003;4(4):1-8.
18. Berenholtz S, Pronovost P, Lipsett P, Hobson D, Earsing K, Farley J, et al. Eliminating catheter-related bloodstream

- infections in the intensive care unit. *Critical Care Med.* 2004;10(32):1-10.
19. Flynn P. Vascular Access Device Infections. En: Patrick C, editor. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Filadelfia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001.p.212-223.
 20. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: Lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8: 256-264.
 21. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: Diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:265-274.
 22. Elward A, McGann K. Steps to reduce nosocomial infections in children. *Infect Med.* 2002;19(9):414-424.
 23. Registro del Servicio de Microbiología del Hospital "J.M. de Los Ríos". 2003.
 24. Siegman-Igra Y, Anglim A, Shapiro D, Adal K, Straim B, Farr B. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: A meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 1997;35:928-936.
 25. Brandes E. Meduloblastoma. *Cancer Treat.* 1999;25:3-12.
 26. Chintagumpala E. Meduloblastoma. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:148-152.
 27. Bergemann, De Angelis. Ependimoma. *Selecte Schedules of Therapy for malignan tumors*. 6ª edición. *Baxter Oncology.* 2001;65.
 28. DeVita. *Cancer Principles and Practice of Oncology.*
 29. Pizzo and Poland. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.*
 30. Farr B, Salgado C, Sherertz R. Can antibiotic-resistant nosocomial infections be controlled?. *Lancet.* 2001;1:38-45.

Estudio de la función renal en el niño con síndrome de inmunodeficiencia adquirida Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Universidad de Carabobo. Agosto octubre 2002 Valencia-Venezuela*

Corina González, Laddy Casanova de Escalona, María Alejandra Rosas, Patricia Zibaoui, Luis Domínguez, Miriam Sánchez, I Lunar

RESUMEN

De los 42 pacientes en tratamiento con VIH/SIDA de la consulta de infectología pediátrica de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" en octubre 2002; se estudiaron 26 durante el lapso de agosto-octubre (57,7 % del sexo femenino y 42,3 % masculino); comparándose con un grupo control de 24 niños no VIH. 25 de los pacientes en estudio adquirieron la enfermedad de forma vertical y uno por transfusión sanguínea (3,85 %). 80,8 % tenían ocho años o menos de edad. 26,9 % correspondieron al estadio A1 (todos con 8 años o menos de edad), con igual porcentaje en el estadio C3 (42,8 % con nueve años de edad o más). Se realizaron pruebas de funcionalismo túbulo-intersticial renal y de la función glomerular, encontrando en 61,5 % hiperuricosuria e hipercalcemia; mientras que en el 33,3 % del grupo control se diagnosticó hiperuricosuria e hipocloruria. La relación ácido úrico/creatinina y calcio/creatinina urinaria en ausencia de enfermedad renal diagnosticada mediante ecografía, resultaron con un valor medio y superior, con una diferencia significativa ($P < 0,001$), con respecto al grupo control; no así, la excreción de potasio y cloro urinario. No se detectó deterioro de la función glomerular a través de la fórmula de Schwartz, proteinuria con rango nefrótico, ni alteración en los valores de la creatinina sérica; tampoco, relación entre los indicadores de tubulopatía, estadio clínico-inmunológico, tiempo y esquema de tratamiento antirretroviral recibido ($P > 0,05$). Los pacientes con menor cuenta de linfocitos CD4+ fueron los más propensos a presentar coinfecciones, sin relación significativa ($P > 0,05$) con las tubulopatías.

Conclusión: Los niños con infección por el VIH tienen alto riesgo de desarrollar alteración de las pruebas de

funcionalismo tubular renal en cualquier momento de la enfermedad, pudiendo tener relación con factores genéticos, ambientales, tratamiento antirretroviral y/o a la afección per se del virus a nivel renal.

Palabras clave: VIH. SIDA. Pediatría. Niños. Función renal. Estudio renal. Nefropatía. Tubulopatía. Hipercalcemia. Hiperuricosuria. Hiperfosfaturia. Hipocloruria. Hipostenuria. Acidosis metabólica. Proteinuria.

SUMMARY

Out of 42 HIV+/AIDS Children treated at the Pediatric Infectology unit at Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" in October 2002, 26 were studied from August to October 2002. This group of 26 children (57.7 % female and 42.3 % male) was compared with a control group of 24 HIV negative children. 25 of the studied group acquired the disease congenitally, the remaining one through blood transfusion (3.85 %). 80.8 % were eight years old or less. 26.9 % were in stage A1 (all of them with 8 years old or less), and the same percentage of 26.9 % was in stage C3 (42.8 % with nine years old or more). Tubulointerstitial and glomerular renal test were done. 61.5 % of HIV+ children had hyperuricosuria and hypercalcemia rate, whereas 33.3 % of the control group had hyperuricosuria and hypochloruria indexes. Analysis for urinary uric acid/creatinine ratio and urinary calcium/creatinine index, absent of any discernable renal disease detectable through ecography, resulted in higher means, with significant differences, when compared with the control group ($P < 0.001$). Conversely no significant differences were found on the urinary potassium and sodium level. Furthermore, no damaged to the glomerular filtration rate was found using the Schwartz method. Nephrotic proteinuria and increased creatinine blood levels were also not found; nor were relations found among tubular indicators, clinic and immunology stage, and retroviral treatment length and scheme ($P > 0.05$). Patients with lower count of CD4+ were more

*Unidad de Investigación en Infectología Pediátrica (UIP). UC-CHET
Servicio de Nefrología. UC-CHET
Mariasosa2@cantv.net
0241-8676648/0416-3317719

likely to have coinfections, without significant relationship ($P > 0.05$) with tubulopathies. Conclusion: Children with HIV have a higher risk of developing alterations in the tubular kidney functions at any time of the disease. The incidences of these alterations are likely to be correlated with genetics and environmental factors, antiretroviral treatment and/or the HIV virus as such and its impact on kidney functions.

Key words: HIV. AIDS. Pediatric. Children. Renal function. Renal Test. Nephropathy. Tubular abnormalities. Hypercalciuria. Hyperuricosuria. Hyperfosfaturia. Hypochloruria. Hypostenuria, Metabolic Acidosis. Proteinuria.

El compromiso renal de los pacientes con VIH se describió por primera vez en adultos, por Rao y Gardenswart 1984, y por Strauss 1984, en niños. En adultos se describió como "nefropatía asociada al VIH" (NAVIH); pero en niños, debido a que el desorden se encuentra, en su mayor parte, en infectados por VIH *in útero* el término "nefropatía por VIH" (NVIH) es más utilizado.

Según Álvarez (1997) la nefropatía asociada al VIH (NAVIH) se caracteriza por la disfunción glomerular y tubular, cuya patogénesis no es enteramente conocida. La NAVIH se puede presentar en cualquier momento de la infección por VIH pero la mayoría de los pacientes con NAVIH tienen contajes CD4 de menos de 200 cel/mL, lo cual sugiere que puede ser una manifestación primaria de la etapa tardía de la enfermedad.

Se ha descrito un efecto directo del VIH en las células epiteliales y mesangiales renales, aunque hay otros posibles factores, como complejos inmunitarios, hiperviscosidad de la sangre (por hipergammaglobulinemia) y fármacos nefrotóxicos.

En niños, la descripción original según Strauss, 1984, reporta como lesión patológica de la NVIH la lesión glomerular de cambios mínimos. Posteriormente, varios estudios han descrito la presencia de glomérulo esclerosis focal segmentaria e hiperplasia mesangial difusa, similar al del adulto (Pardo, 1994; Barratt, 1999).

Algunos niños parecen progresar de hiperplasia mesangial difusa a glomérulo esclerosis focal segmentaria; otros, adultos y niños, han reportado tener glomerulonefritis mesangiocapilar, glomerulonefritis membranosa, nefropatía mediada por Ig A y microangiopática trombótica hemolítica (Barratt, 1999).

La nefropatía VIH es una enfermedad renal crónica que se manifiesta como una proteinuria y/o insuficiencia renal asociada a lesiones de

esclerosis focal segmentaria (Rao, 1987).

En la NAVIH se evidencia una proteinuria masiva y una rápida progresión a fase terminal. Los riñones lucen agrandados y son ecogénicos al ecosonograma (Cohen, 1989).

En los riñones con NAVIH, la glomérulo esclerosis focal segmentaria se puede observar, a través de la microscopia óptica, con un infiltrado túbulo intersticial de células mononucleares; asociados, frecuentemente, a túbulos dilatados con contenido proteico. En la mayoría de los casos, la microscopia electrónica revela inclusiones túbulo reticulares en el citoplasma de las células endoteliales de los glomérulos y capilares peritubulares, aun en pacientes con cambios mínimos e hiperplasia mesangial difusa (Pardo, 1994).

La mayoría de los autores describen depósitos mesangiales vistos a través de microscopia electrónica o inmunofluorescencia, a excepción del grupo de niños de Brooklyn, New York, en quienes extensos depósitos de complejos inmunes fueron encontrados (Ingulli, 1991).

Strauss y col., en 1989 reportaron que los niños desarrollan NVIH con igual o mayor frecuencia que los adultos, teniendo un espectro más amplio de cambios histológicos y lapso más largo de tiempo, entre la aparición de la proteinuria y el daño renal crónico. De los 568 pacientes pediátricos VIH positivo, que este estudio reporta, 84 (14,8 por ciento) se les diagnosticó NVIH cuando se documentó proteinuria anormal persistente (Albulstix positivo mayor o igual a uno, en dos o más orinas con dos o más semanas de diferencia). También evaluaron la relación proteína/creatinina urinaria (UPr / Cr).

En el referido estudio de Strauss, 1989 la edad promedio de aparición de la NVIH fue de 29,5 meses, de los cuales el 19 % desarrollaron insuficiencia renal (4 VIH positivo y 12 con SIDA) ameritando cinco de ellos diálisis (6 %); 47 de estos pacientes (56 %) desarrollaron síndrome nefrótico (10 VIH positivo, 37 con SIDA). El 50 % de los pacientes con NVIH fallecieron por causas no renales. El estudio concluye que los niños VIH positivo tienen un alto riesgo de desarrollar NVIH (mayor que los adultos). Por lo tanto, sugieren investigar la existencia de proteinuria a todo niño VIH positivo para poder realizar un diagnóstico temprano de NVIH y su eventual tratamiento.

Objetivo

Determinar la función tubular y de filtración glomerular, su relación con el estadio clínico e

inmunológico y los posibles factores de riesgo asociados en pacientes con diagnóstico de VIH, que acudan a la consulta de infectología pediátrica de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET), durante el lapso de agosto a octubre de 2002.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de VIH, que acudieron a la consulta de infectología pediátrica del Hospital "Jorge Lizarraga" de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET) en el lapso: agosto a octubre de 2002.

La población en estudio estuvo constituida por los niños con diagnóstico de infección por el VIH que acuden a la consulta de infectología pediátrica de la CHET; mientras que la muestra estuvo representada por aquellos pacientes que se atendieron en la consulta mencionada durante el lapso de estudio; comparándolos con una muestra control, conformada por niños no portadores del VIH, ni de otras patologías asociadas, para el momento del estudio, siendo elegidos al azar.

Los datos relacionados a la ficha patronímica, antropométricos, coinfecciones, tratamiento antirretroviral (si lo ha recibido), etc., se obtuvieron de las historias de los pacientes con diagnóstico de VIH de la consulta de infectología, previa solicitud del consentimiento formal de los padres o guardianes del paciente y su otorgamiento. Los datos relacionados al grupo control, se obtuvieron del examen físico de los pacientes e interrogatorio de los padres o guardianes, realizándose historias clínicas a propósito de la presente investigación.

Asimismo, se realizaron pruebas de funcionalismo renal las cuales incluyeron:

1. Pruebas séricas: las cuales se procesaron en el Laboratorio Central de la CHET, área de nefrología, utilizando el equipo Bayer Express plus 560, automatizado:
 - 1.1. Urea: aplicando la metodología de Talke y Scubert.
 - 1.2. Creatinina: a través del método de Jaffe modificado.
 - 1.3. Cloro: basado en el fundamento del tiocianato de los iones de cloro y su subsiguiente reacción de liberación del tiocianato con iones férricos del complejo, determinado mediante colorimetría.
 - 1.4. Calcio: basado en la reacción del calcio

con el complejo o-cresolftaleino, en un medio alcalino, para la formación de una coloración morada que se absorbe con la luz a 570 nm.

- 1.5. Fósforo: por el método de Daly y Ertingshausen.
- 1.6. Ácido úrico: basado en la metodología de Trinder.
- 1.7. Sodio y Potasio: procesado con el equipo de iones disociados de la Bayer número 614, del Laboratorio de Nefrología de la Universidad de Carabobo en la CHET.

2. Pruebas de la primera orina de la mañana:
 - Examen general de orina: realizado en el laboratorio de la Unidad de Infectología Pediátrica de la Universidad de Carabobo, a través de microscopía óptica y cintas reactivas.
3. Pruebas de la segunda orina de la mañana:
 - realizadas en el Laboratorio Central de la CHET, área de nefrología:
 - Relación calcio / creatinina: calculada a través de la ecuación

$$\text{Relación Calcio/ Crea U} = \text{Calcio U} / \text{Creatinina U}$$

*U = urinario

Fuente: García Nieto, 2000.

Valor normal de referencia: menor a 0,2

- 3.2. Relación ácido úrico / creatinina: calculada a través de la ecuación (García Nieto, 2001):

$$\text{Relación Ácido Úrico / Creatinina} = \frac{\text{Ácido Úrico urinario} \times \text{Creatinina sérica}}{\text{Creatinina urinaria}}$$

Valor normal de referencia: menor a 0,4

- 3.3. Relación Fósforo / Creatinina: calculada a través de la ecuación

$$\text{Relación Fósforo / Creatinina} = \frac{\text{Fósforo Urinario}}{\text{Creatinina Urinaria}}$$

Fuente: García Nieto, 2000

Tabla

Valor normal de la relación fósforo/creatinina en niños

Edad (años)	Valor normal (mg/dL)
0-2	0,8-2,0
3-5	0,33-2,17
5-7	0,33-1,49
7-10	0,32-0,97
10-14	0,22-0,86

Fuente: García Nieto, 2000

3.4 Relación proteinuria / creatinuria:

Se procesó la proteinuria con el fotocolorímetro Spectronic 20, a través del método de King-Hasselwood y se calculará la relación a través de la ecuación: (García Nieto, 2000)

$$\text{Relación Proteinuria / Creatinuria} = \frac{\text{Proteinuria}}{\text{Creatinina urinaria}}$$

Valor normal de referencia: menor a 0,2.

Proteinuria mínima de 0,2 - 0,5

Proteinuria moderada de 0,5 - 2,0

Rango nefrótico mayor a 2,0

Sodio, potasio y cloro urinarios. (García Nieto, 2000)

Valores normales en alícuota de orina:

Sodio menor a 20 mEq

Potasio menor a 10 mEq

Cloro menor a 100 mEq

3.6. Excreción fraccionada de sodio urinario (FENa): calculada a través de la fórmula (Barratt, 1999)

$$\text{FENa} = \left[\frac{\text{Sodio Urinario} \times \text{creatinina sérica}}{\text{sodio sérico} \times \text{creatinina urinaria}} \right] \times 100$$

En casos de uremia, un valor por encima del 2,5 % de FENa indica una falla renal aguda, mientras que valores por debajo del 1 % sugieren una falla pre-renal (Barratt, 1999).

3.7. Estimación de la depuración de la creatinina (fracción de filtración glomerular) por medio de la creatinina sérica, a través de la fórmula de Schwartz, y col. (1975, 1976, 1984 y 1985):

$$\text{Depuración de creatinina} = \frac{\text{Talla corporal en cm}}{\text{Creatinina sérica}} \times k$$

Donde k es igual a:

0,7 en adolescentes

0,55 en niños mayores de un año

0,45 en recién nacidos a término y lactantes menores

0,33 en recién nacidos pretérminos

4. Gasometría venosa: muestra que se procesará en el gasómetro marca ABL 5 de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica de la CHET.

A todos los pacientes se les realizara ecografía renal para descartar nefrocalcinosis, medir talla renal y relación córtico-medular.

Se generó una base de datos para el análisis descriptivo univariado-bivariado de la información obtenida. Para la presentación de los resultados y sus tendencias, se utilizó, el software SPSS versión 7.5 SS, año 1997; empleando: Frecuencias absolutas y relativas, porcentajes, Porcentajes, Media, Moda, Desviación estándar, Error estándar, Chi cuadrado, Test de Student, Correlación de Spearman.

Toda la información se muestra en tablas de distribución de frecuencias o de asociación y en gráficos ajustados al tipo de información tabulada. Asimismo, se realiza análisis comparativo de los resultados obtenidos.

RESULTADOS

El grupo de pacientes con VIH está constituido por 26 pacientes y el grupo control por 24 pacientes.

Al analizar la Tabla 1 se determinó que en el grupo de pacientes con VIH el 34,6 % tenía una edad entre 1 a 4 años, mientras que en el grupo control fue de 20,8 %; en el grupo de 5 a 8 años en los pacientes infectados el porcentaje fue de 46,2 % y en el grupo control de 25 %, finalizando con edades de 9 o más años, los porcentajes respectivos fueron de 19, 2 % y 54, 2 % respectivamente.

Lo anterior indica que el grupo control tenga una representación mayoritaria en las edades superiores, mientras que en el grupo que presenta el VIH la tendencia es hacia las edades menores.

Se determinó que 57,7 % de los pacientes con VIH pertenecen al sexo femenino y el 42,3 % al masculino. En el grupo control la mayoría pertenece al sexo masculino con un 62,5 %, mientras que las pacientes del sexo femenino son 37,5 % (Tabla 2).

Tabla 1

Estudio de la función renal en niños con VIH
Distribución de los pacientes según edad y grupos de estudio. Consulta de Infectología Pediátrica
Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Valencia.
Agosto-octubre 2002

Edad (años)	Grupo		Total (%)
	con VIH* (%)	Control F (%)*	
1- 4	9 (34,6)	5 (20,8)	14 (28,0)
5 - 8	12 (46,2)	6 (25,0)	18 (36,0)
9 ó más	5 (19,2)	13 (54,2)	18 (36,0)
Total	26 (52,0)	24 (48,0)	50 (100,0)

* Porcentajes internos en relación a subtotales verticales
Fuente: Historias Clínicas

Tabla 2
Distribución de los pacientes según sexo y grupos de estudio

Sexo	Sexo con VIH F (%)*	Control F (%)*	Total (%)
Femenino	15 (57,7)	9 (37,5)	24 (48,0)
Masculino	11 (42,3)	15 (62,5)	26 (52,0)

Total 26 (52,0) 24 (48,0) 50 (100,0)
*Porcentajes internos en relación a subtotaes verticales
Fuente: Historias Clínicas

De los 26 pacientes con VIH, con estadio A1 hubo 7 (26,99 %) pacientes, de los cuales el 57,1 % (4 de 7) están ubicados en el grupo de 1 a 4 años y el 42,8 % (3 de 7) restante en el grupo de edad siguiente de 5 a 8 años; en el estadio A2 se encontró un paciente (100 %) en el grupo de 5 a 8 años. En el estadio B1 hubo 4 (15,4 %) pacientes, 3 de 4 (75, %) de ellos en el grupo de 5 a 8 años y uno de 4 (25 %) en el de 9 o más años, en el estadio B2 se diagnosticó 2 (7,7 %) pacientes, todos ellos en el grupo de 5 a 8 años; en el estadio B3 se encontraron 5 pacientes (19,2 %) de los cuales 3 (60 %) estaban entre las edades de 1 a 4 años, habiendo uno (20 %) en el grupo intermedio de 5 a 8 años y uno (20 %) en el grupo de 9 ó más años. Por último, con estadio C3, se determinó en 7 (26,9 %) pacientes, igual que en el estadio A1, de ellos 2 (28,5 %) se ubicaron en el grupo de 1 a 4 años y también igual cantidad de pacientes en el grupo de 5 a 8 años, con 3 (42,8 %) en el de 9 o más años (Tabla 3).

Tabla 3
Distribución de los pacientes con VIH según estadio clínico, inmunológico y edad

Estadio clínico e inmunológico	Edad			Total F (%)
	1 - 4 F (%)*	5 - 8 F (%)*	9 o más F (%)*	
A1	4 (57,1)	3 (42,8)	0 (0,0)	7 (26,9)
A2	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
B1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (15,4)
B2	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
B3	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	5 (19,2)
C3	2 (28,5)	2 (28,5)	3 (42,8)	7 (26,9)

Total 9 (34,6) 12 (46,2) 5 (19,2) 26 (100,0)
*Porcentajes internos con relación a subtotaes horizontales.
Fuente: Historias Clínicas. Consulta de Infectología Pediátrica.

Al relacionar el estadio clínico-inmunológico con sexo (Tabla 4), a los pacientes VIH que se les diagnóstico estadio A1, 4 de 7 (57,1 %) son del sexo femenino y 3 de 7 (42,8 %) del sexo masculino. En el estadio A2 se encontró un paciente femenino (100, %) y en el estadio B1 hubo 3 de 4 (75, %) pacientes femeninos y uno de 4 (25 %) masculino. En el estadio B2 se diagnosticaron dos pacientes, con igual relación masculino/femenino, mientras que en el estadio B3 se encontró un 40 % de niñas y 60 % varones. Para finalizar en el estadio C3, cuatro pacientes para un 57,1 % fueron el sexo femenino y tres masculinos con un 42,9 % de representatividad en este estadio.

Tabla 4
Distribución de los pacientes con VIH según estadio clínico, inmunológico y sexo

Estadio clínico e inmunológico	Sexo		Total F (%)
	Femenino F (%)*	Masculino F (%)*	
A1	4 (57,1)	3 (42,8)	7 (26,9)
A2	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
B1	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (15,4)
B2	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (7,7)
B3	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (19,2)
C3	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (26,9)
Total	15 (57,7)	11 (42,3)	26 (100,0)

*Porcentajes internos con relación a subtotaes horizontales.
Fuente: Historias Clínicas. Consulta de Infectología Pediátrica.

Al realizar el estudio renal en los pacientes con VIH (Tabla 5) se determinó que la hiperuricosuria fue de 61,5 % y sólo de 33,3 % en el grupo control. Un 61,5 % en el grupo con VIH y de 20,8 % en el grupo control presentaron hipercalcemia. El porcentaje de hipostenuria en los pacientes con VIH fue de 38,5 % y en el otro grupo de 16,7 %. Con hipocloruria se determinó una presencia del 23,1 % en el grupo con VIH y de 33,3 % en el grupo control. Con hiperfosfatemia los porcentajes respectivos fueron 7,7 % y 8,3 %. Del grupo VIH positivo 2 (7,7 %) presentaron acidosis metabólica, mientras que en el grupo control fue de 4,1 %. Sólo se determinó un paciente con proteinuria (3,9 %) con relación al grupo de enfermos con VIH. No hubo esta nefropatía en el grupo control.

Tabla 5

Distribución de los pacientes según presencia de trastornos del perfil renal y grupos de estudio

Nefropatías	Grupo con VIH F (%)*	Control F (%)*
Hiperuricosuria	16 (61,5)	8 (33,3)
Hipercalcemia	16 (61,5)	5 (20,8)
Hipostenuria	10 (38,5)	4 (16,7)
Hipocloruria	6 (23,1)	8 (33,3)
Hiperfosfaturia	2 (7,7)	2 (8,3)
Acidosis metabólica	2 (7,7)	1 (4,1)
Proteinuria	1 (3,9)	0 (0,0)

* Porcentajes internos con relación a subtotales horizontales.
Fuente: Historias Clínicas.

Al analizar la Tabla 6, se aprecia que los pacientes con VIH positivo presentaron un valor medio inferior con una diferencia significativa ($P < 0,001$) en la excreción urinaria de sodio, ya que el valor medio fue de 76,0 contra 122,7 del grupo control. Los otros dos electrolitos, es decir, el potasio y el cloro excretados en la orina (Figura 4 y 5), no presentaron en sus valores medios por grupo investigado diferencias significativas ($P > 0,05$), aunque los valores promedios del grupo de estudio fueron mayores que en el grupo control. En el grupo enfermo con VIH la carga neta urinaria resultó ser negativa con un valor de menos 23,3 contra 48,4 del grupo control, siendo la diferencia significativa ($P < 0,001$).

Tabla 6

Distribución de los pacientes según valores de los electrolitos urinarios y grupos de estudio

Electrolitos urinarios	Grupo		Significación estadística (t Student; G. L; p)
	Estudio X ± DE (n = 26)	Control X ± DE (n = 24)	
Sodio urinario	76,0 ± 48,4	122,7 ± 53,1	3,251;48; P< 0,001
Potasio urinario	42,1 ± 28,8	40,9 ± 29,0	0,146; 48; P> 0,05
Cloro urinario	141,5 ± 69,1	115,2 ± 35,8	1,669; 48; P> 0,05
Carga neta urinaria	- 23,3 ± 38,0	48,4 ± 51,6	-5,630; 48; P< 0,001

Fuente: Historias Clínicas

Los pacientes con VIH positivo presentaron un valor medio y superior con una diferencia estadística significativa ($P < 0,002$) en la relación calcio/ creatinina ya que el valor medio fue de 0,42 contra 0,13 del grupo control. En el otro indicador, la relación ácido úrico/ creatinina

también resultó ser el valor medio mayor en el grupo de estudio con respecto al grupo control, fueron respectivamente 0,52 contra 0,32, siendo la diferencia estadística significativa a un 3 % ($P < 0,03$) (Tabla 7).

Al analizar la Tabla 8, los pacientes con VIH positivo presentaron un valor medio e inferior con una diferencia significativa ($P < 0,02$) en la depuración de creatinina según la fórmula de Schwartz, como indicador de la función glomerular, ya que el valor medio fue de 135,5 contra 152,8 del grupo control.

Tabla 7

Distribución de los pacientes según indicadores de función tubular y grupos de estudio

Indicadores de función tubular	Grupo Estudio	Control	Significación estadística (t Student; G. L;p)
	X ± DE (n = 26)	X ± DE (n = 24)	
Relación ácido úrico/ creatinina	0,52 ± 0,37	0,32 ± 0,19	2,336; 48; P< 0,03
Relación calcio/creatinina	0,42 ± 0,39	0,13 ± 0,13	3,323; 48; P< 0,002

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 8

Distribución de los pacientes según indicador de función glomerular y grupos de estudio

Función glomerular	Grupo Estudio	Control	Significación estadística (t Student;G. L;p)
	X ± DE (n = 26)	X ± DE (n = 24)	
Depuración de creatinina	135,5 ± 22,6	152,8 ± 27,2	2,440;48; P< 0,02

GFR= mL/min/1,73SC

Fuente: Historias Clínicas

Se determinó que del grupo con infección por VIH hubo tres pacientes sin indicadores de lesión tubular (11,5 %), siendo ellos del sexo femenino. Con un indicador de lesión tubular hubo seis pacientes para un 23,1 %, uno de seis (6,7 %) del total del sexo femenino, mientras que del sexo masculino cinco de seis representaron 45,4 % (Tabla 9). Con dos indicadores se encontraron nueve (34,6 %) pacientes, seis (40 %) del sexo femenino y tres (27,7 %) del sexo masculino. Con tres indicadores, se diagnosticó a cinco (19,2 %), tres femeninos (20,0 %) y dos (18,2 %) masculinos. Por último, con cuatro indicadores

Tabla 9

Distribución de los pacientes con VIH positivo según número de indicadores de trastornos del perfil renal y sexo

No. de indicadores	Sexo		Total F (%)
	Femenino F (%)*	Masculino F (%)*	
0	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (11,5)
1	1 (6,7)	5 (45,4)	6 (23,1)
2	6 (40,0)	3 (27,3)	9 (34,6)
3	3 (20,0)	2 (18,2)	5 (19,2)
4	2 (13,3)	1 (9,1)	3 (11,5)
Total	15 (57,7)	11 (42,3)	26 (100,0)

*Porcentajes internos con relación a subtotaes verticales
Fuente: Historias Clínicas.

se encontraron tres pacientes para un 11,5 % de todo el grupo, uno masculino y dos femeninos, siendo los porcentajes con respecto al total por sexo de 9,1 % y 13,3 %, respectivamente.

Al analizar la Tabla 10, se determinó que del grupo sin infección por VIH hubo 14 pacientes sin indicadores de lesión tubular (58,3 %), siendo cinco (35,7 %) de ellos del sexo femenino. Con un indicador de lesión tubular hubo tres pacientes para un 12,5 %, uno femenino (33,3 %) del total, mientras que del sexo masculino los dos restantes representaron 66,7 %. Con dos indicadores se encontraron cuatro (16,7 %) pacientes, dos (50 %) en cada sexo. Con tres indicadores, se diagnosticaron dos (8,3 %), todas del sexo femenino (100 %). Por último, un paciente masculino con cuatro indicadores (4,2 %).

Tabla 10

Distribución de los pacientes del grupo control según número de indicadores de trastornos del perfil renal y sexo

No. de indicadores	Sexo		Total F (%)*
	Femenino F (%)*	Masculino F (%)*	
0	5 (35,7)	9 (64,3)	14 (58,3)
1	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (12,5)
2	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (16,7)
3	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (8,3)
4	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (4,2)
Total	9 (37,5)	15 (62,5)	24 (100,0)

* Porcentajes internos con relación a subtotaes verticales
Fuente: Historias Clínicas.

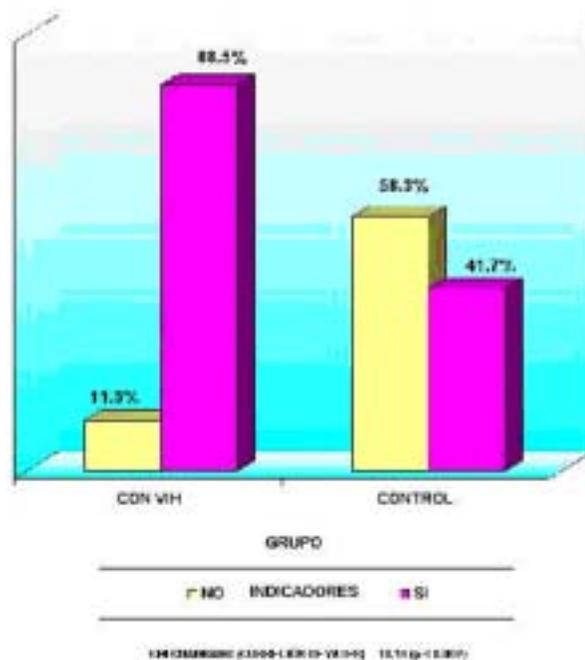


Figura 1. Distribución de los pacientes según la presencia de indicadores de trastorno del perfil renal y grupos de estudio.

Fuente: Historias Clínicas.

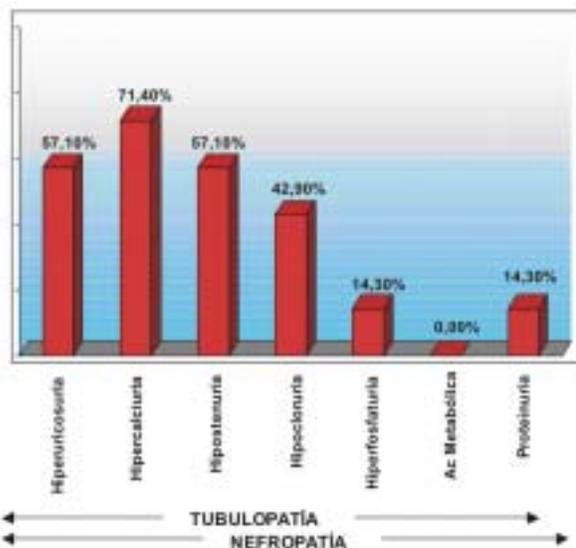


Figura 2. Distribución de los pacientes con VIH estadio A1 según la presencia de indicadores de trastorno del perfil renal.

No. total de pacientes VIH A1: 7

Fuente: Historias Clínicas

Se determinó que 88,5 % de los pacientes con VIH presentaron indicadores de tubulopatías, mientras que en el grupo control fue de 41,7 % la presencia de los mismos (Figura 1). Por lo tanto, se estableció que hubo una asociación significativa entre la presencia de indicadores de

tubulopatías y la infección por VIH en los grupos estudiados, ya que el valor del estadístico Chi cuadrado fue de 10,18 para un grado libertad con un error menor del 2 por mil ($P < 0,002$).

En los 7 pacientes con estadio clínico-inmunológico A1, se estableció que el 57,1 % presentaron hiperuricosuria, el 71,4 % presentaron hipercalcemia, 57,1 % hipostenuria, 42,9 % hipocloruria, 14,3 % hiperfosfatemia y 14,3 % proteinuria (Figura 3). El único paciente con estadio clínico-inmunológico A2, presentó hipercalcemia e hiperuricosuria (Figura 2). Por otro lado, en los cuatro pacientes con estadio clínico-inmunológico B1, se estableció que el 75 % presentó hiperuricosuria, el 50 % hipercalcemia, y 25 % hipostenuria (Figura 4). En los dos pacientes VIH con estadio-inmunológico B2, se estableció que el 50 % presenta hipercalcemia e hiperuricosuria, siendo también el 50 % para hipocloruria e hipostenuria. En los cinco pacientes con VIH estadio clínico-inmunológico B3, se estableció que el 60 % presentó hiperuricosuria, 80 % presentó hipercalcemia y al 20 % se le diagnosticó acidosis metabólica (Figura 6).

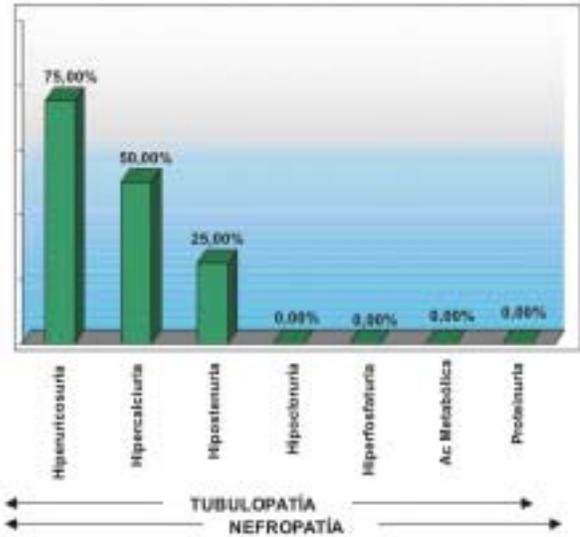


Figura 4. Distribución de los pacientes con VIH estadio B1 según la presencia de indicadores de trastorno del perfil renal.

No. total de pacientes VIH B1: 4
Fuente: Historias Clínicas.

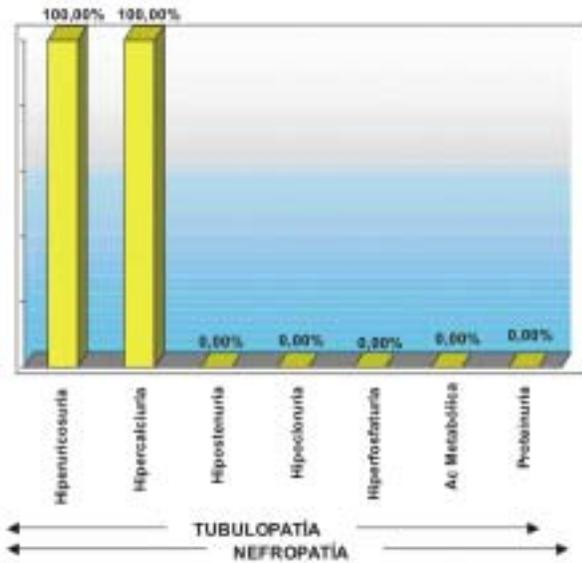


Figura 3. Distribución de los pacientes con VIH estadio A2 según la presencia de indicadores de trastorno del perfil renal

N° total de pacientes VIH A2: 1
Fuente: Historias Clínicas.

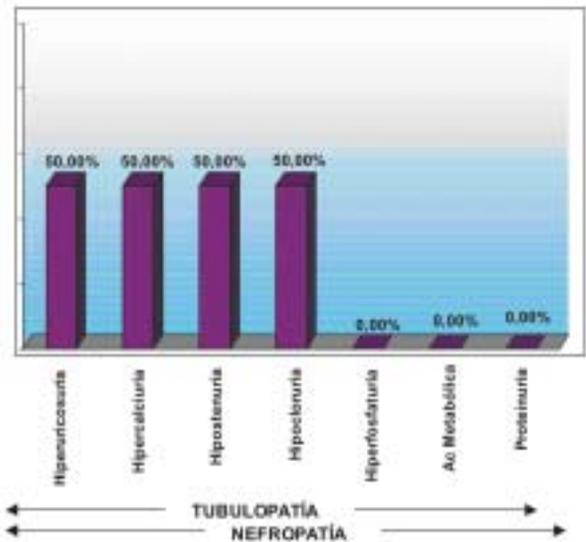


Figura 5. Distribución de los pacientes con VIH estadio B2 según la presencia de indicadores de trastorno del perfil renal.

No. total de pacientes VIH B2: 2
Fuente: Historias Clínicas.

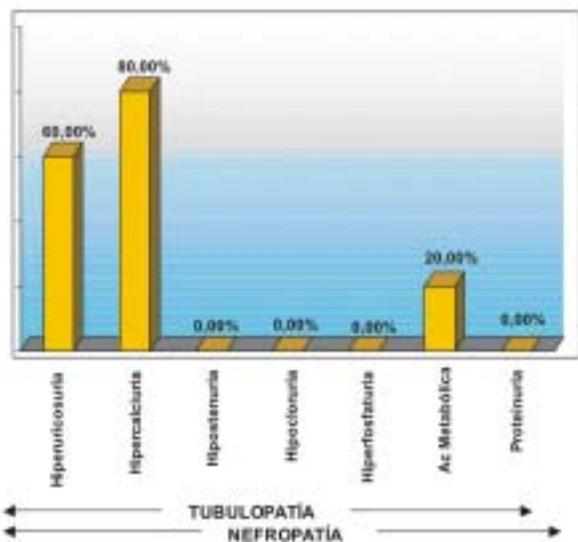


Figura 6. Distribución de los pacientes con VIH estadio B3 según la presencia de indicadores de trastorno del perfil renal.

No. total de pacientes VIH B3: 5

Fuente: Historias Clínicas

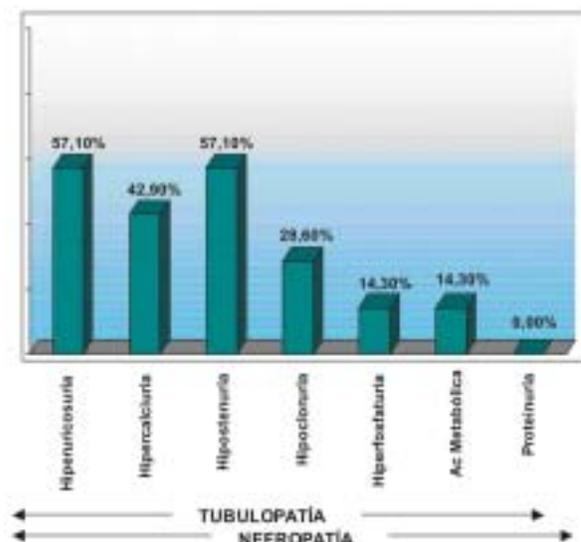


Figura 7. Distribución de los pacientes con VIH estadio C3 según la presencia de indicadores de trastorno del perfil renal.

No. total de pacientes VIH C3: 7

Fuente: Historias Clínicas.

En los siete pacientes VIH con estadio clínico-inmunológico C3, se estableció que el 57,1 % presentó hiperuricosuria, 42,9 % hipercalciuria, 57,1 % hipostenuria, 26,6 % hipocloruria, 14,3 % hiperfosfaturia y el 14,3 % presentó acidosis metabólica (Figura 7).

Se detectaron cuatro (15,4 %) pacientes con talla renal disminuida en el grupo con VIH y dos (8,3 %) también en el grupo control (Tabla 11). Por otra parte, se diagnosticó que en 14 (87,5 %) de los pacientes con VIH con estado nutricional normal presentaron a su vez talla renal adecuada a su desarrollo; mientras, todos los pacientes del grupo control con estado nutricional normal, presentaron talla renal normal. En el grupo de pacientes con VIH se diagnosticó con desnutrición diez pacientes para un 38,5 %, presentando dos (20 %) de ellos talla renal disminuida, mientras que en el grupo control hubo dos (8,3 %) desnutridos, presentando ambos (100 %) talla renal disminuida.

En el grupo de pacientes portadores de VIH, no se determinó una correlación significativa de Spearman entre los números de indicadores y de esquemas de tratamiento y el tiempo de tratamiento (en meses), ya que los coeficientes de correlación de Spearman no fueron significativos, $P < 0,111$ y $P < 0,368$, respectivamente. Sin embargo, hay que señalar que los signos de

Tabla 11
Distribución porcentual de los pacientes según estado nutricional y talla renal disminuida por grupos de estudio

Estado nutricional	Grupo con VIH		Control	
	Talla renal disminuida F (%)*	Normal F (%)*	Disminuida F (%)*	Normal F (%)*
Normal	2 (12,5)	14 (87,5)	0 (0,0)	22 (100,0)
Desnutrido	2 (20,0)	8 (80,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Total	4 (15,4)	22 (84,6)	2 (8,3)	22 (91,7)

* Porcentajes internos con relación a estado nutricional por grupo.

Fuente: Historias Clínicas.

ambos coeficientes fueron negativos, indicando que los valores más bajos en tiempo de tratamiento, no ocupan en el mismo orden los valores numéricos de los indicadores y del número de indicadores (Figura 8 y 9).

Al analizar la presencia de tubulopatía según el tipo de medicamento antirretroviral recibido (Tabla 12), en los pacientes a quienes se les suministró AZT (22 de 26 que es un 84,6 %) se determinó tubulopatía del tipo acidosis metabólica en 9,1 %, hipercalciuria en 63,64 %, hiperuricosuria con igual porcentaje al anterior,

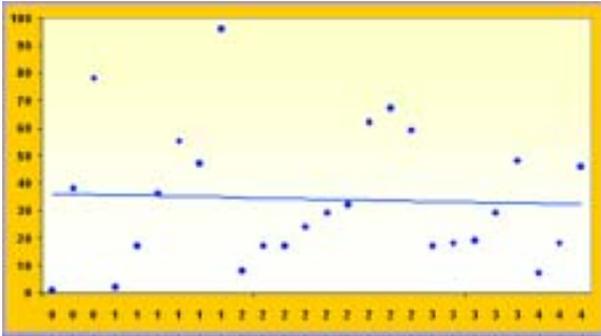


Figura 8. Coeficientes de correlación de Spearman (rho) del número de indicadores de lesión de la función renal con los meses de tratamiento antirretroviral recibido por los pacientes en estudio.
 Meses de tratamiento
 Rho: - 0,320 (P < 0,111)
 Número de indicadores de lesión renal.
 Fuente: Historias Clínicas

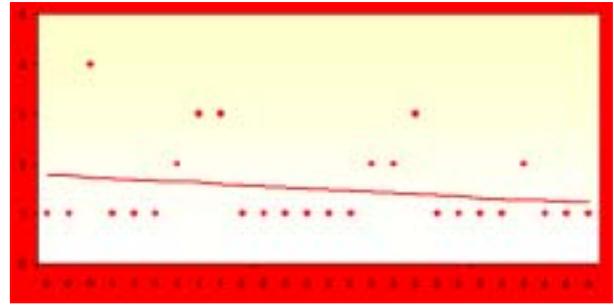


Figura 9. Coeficientes de correlación de Spearman (rho) del número de indicadores de lesión de la función renal y esquemas de tratamiento antirretroviral recibido por los pacientes en estudio.
 rho: -0,320 (P< 0,111).
 Fuente: Historias Clínicas.

Tabla 12

Distribución de los pacientes VIH positivos según el uso de AZT, ddI y nelfinavir y la presencia de indicadores de lesión renal

Tratamiento antirretroviral	Uso de la droga	Tubulopatía											Total pacientes	
		Ac. metabólica	% + Ac. metabólica	Hipercalcemia	% + Hipercalcemia	Hiperuricosuria	% + Hiperuricosuria	Hiperfosfatemia	% + Hiperfosfatemia	Hipoproteinuria	% + Hipoproteinuria	Hipostenuria		% + Hipostenuria
AZT	No		0,00	2	50,00	2	50,00		0,00		0,00	1	25,00	4
	Sí	2	9,09	14	63,64	14	63,64	2	9,09	6	27,27	9	40,91	22
ddI	No		0,00	5	41,67	7	58,33		0,00	2	16,67	3	25,00	11
	Sí	2	14,29	11	78,57	9	64,29	2	14,29	4	28,57	7	50,00	15
Nelfinavir	No		0,00	3	37,50	5	62,50		0,00	1	12,50	3	37,50	8
	Sí	2	11,11	13	72,22	11	61,11	2	11,11	5	27,78	7	38,89	18

* Porcentajes internos con relación a subtotaes horizontales
 Fuente: Historias Clínicas.

hiperfosfaturia en 9,1 %, hipocloruria en el 27,3 % e hipostenuria en un 40,9 %, contra un 50 % de hiper calciuria, 50 % en hiperuricosuria y un 25 % con hipostenuria en los cuatro (15,4 %) pacientes sin tratamiento de AZT.

En los pacientes a quienes se les suministró ddl (14 de 26 que es un 53,8 %) se determinó tubulopatía del tipo acidosis metabólica en 14,3 %, hiper calciuria en 78,6 %, hiperuricosuria en 64,3 %, hiperfosfaturia en 14,3 %, hipocloruria en el 28,6 % e hipostenuria en un 50 %, contra un 41,7 % de hiper calciuria, 58,3 % en hiperuricosuria, 16,7 %, con hipocloruria y un 25 % con hipostenuria en los doce (46,2 %) pacientes sin tratamiento de ddl.

En los pacientes a quienes se les suministró Nelfinavir (18 de 26, 69,9 %) se determinó tubulopatía del tipo acidosis metabólica en 11,1 %, hiper calciuria en 72,7 %, hiperuricosuria en 61,1 %, hiperfosfaturia en 11,1 %, hipocloruria en el 27,8 % e hipostenuria en un 38,9 % contra un 37,5 % de hiper calciuria, 62,5 % en hiperuricosuria, 12,5 % con hipocloruria y un 37,5 % con hipostenuria en los ocho (30,1 %) pacientes sin tratamiento de nelfinavir.

Se detectaron veintitrés pacientes (88,5 %) con tubulopatías en el grupo con VIH positivo. Seis de los pacientes VIH positivos se les corroboró coinfecciones, de los cuales cinco (83,3 %) presentaron tubulopatías y uno (16,7 %) no; mientras que sin coinfecciones hubo veinte (76,9 %) pacientes del grupo con VIH, de los cuales dieciocho (90 %) tenían tubulopatías y dos (10 %) no (Tabla 13).

En los veintiséis pacientes con VIH, se logró establecer que la coinfección hepatitis B / EBV estuvo presente en pacientes con estadio clínico inmunológico C3 presentando además hipostenuria. La neumonitis intersticial / hepatitis B se presentó en el estadio anterior asociándose a la acidosis metabólica, hiper calciuria, hiperuricosuria e hipostenuria.

La toxoplasmosis se asoció a un paciente con estadio B1 encontrándose hiper calciuria e hipostenuria. La TBC se presentó en el estadio B3 junto a la hiper calciuria y la hiperuricosuria. El CMV también en el estadio B3 con igual tubulopatías que la coinfección anterior. Todas las coinfecciones anteriormente citadas presentaron más de un indicador de tubulopatía. En el paciente con CMV latente diagnosticado en estadio C3 no se asoció a ningún indicador de tubulopatía (Tabla 14).

DISCUSIÓN

De los 26 pacientes estudiados portadores del VIH/SIDA, 25 adquirieron la enfermedad de forma vertical y uno solo de ellos, mediante transfusión sanguínea (3,85 %). Este porcentaje es similar al descrito por la CDC, 2002 y CONASIDA, 1997 donde refieren que la transmisión vertical de madre a hijo, constituye la forma más frecuente en niños con infección por VIH, y equivale a más del 90 % de las infecciones por esta vía; describiendo además, que de los casos pediátricos acumulados hasta 1997, el 60,1 % se transmitieron por vía perinatal y el 37,4 % por transfusión sanguínea.

El 80,0 % de los niños estudiados, portadores del VIH, tenían ocho años o menos de edad, siendo la razón probable de este fenómeno, lo referido por Gray (2001), quien describe que los niños pequeños tienen un riesgo más alto de progresión rápida de la enfermedad, y que aproximadamente entre un 20 % y 25 % de niños infectados por el VIH progresan a SIDA o mueren en el primer año de vida.

Álvarez, 1997 describió que los adultos y niños con transmisión horizontal desarrollan síntomas clínicos de SIDA, después de la infección primaria por VIH, a los tres años en promedio, con una variabilidad de 11 años o más, encontrándose que de la paciente portadora del VIH con transmisión horizontal tenía siete años y diez meses de edad para el momento del estudio.

Hubo un discreto predominio por el sexo femenino, este hallazgo no fue significativo desde el punto de vista estadístico, así como tampoco, en la literatura revisada, se encuentra descrita una predisposición por sexo en los casos de VIH/SIDA en lactantes, pre-escolares y escolares.

En los pacientes en estudio se evidenció un mayor número de pacientes con afectación de la relación talla/peso en relación con los pacientes VIH negativos, tal y como lo describe Doran en 1995, el VIH disminuye el crecimiento en los

Tabla 13

Distribución de los pacientes con VIH positivo según presencia de coinfecciones e indicadores de lesión renal

Coinfecciones	Tubulopatías		Total (%)
	SÍ F (%)*	No F (%)*	
Sí	5 (83,3)	1 (16,7)	24 (48,0)
No	18 (90,0)	2 (10,0)	26 (52,0)
Total	23 (88,5)	3 (11,5)	50 (100,0)

* Porcentajes internos con relación a subtotalet horizontales
Fuente: Historias Clínicas

Tabla 14

Distribución de los pacientes VIH positivo según el estadio clínico-inmunológico y la presencia de coinfecciones e indicadores de lesión renal

Coinfección	Estadio clínico-inmunológico	Tubulopatías					
		Acidosis metabólica	Hipercalciuria	Hiperuricosuria	Hiperfosfaturia	Hipocloruria	Hipostenuria
Hepatitis B / EBV	VIH C3	No	No	No	No	No	Sí
Neumonitis intersticial / Hepatitis B	VIH C3	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
Toxoplasmosis	VIH B1	No	Sí	No	No	No	Sí
TBC	VIH B3	No	Sí	Sí	No	No	No
CMV	VIH B3	No	Sí	Sí	No	No	No
CMV-LATENTE	VIH C3	No	No	No	No	No	No

* Porcentajes internos con relación a subtotaes horizontales
Fuente: Historias Clínicas

niños y los dos patrones más comunes son un retraso del crecimiento con disminución proporcional de talla y peso y pérdida relativa de peso en comparación con la talla.

En cuanto a la distribución según estadio clínico e inmunológico, encontramos que todos de los pacientes con infección por el VIH se encontraban clasificados según las pautas de la CDC, 1994 como "caso" y distribuidos según las categorías clínicas e inmunológicas de la misma clasificación.

La mayoría de estos pacientes se encontraban distribuidos en los estadios A1 y C3 (SIDA) con un 26,9 % para cada uno de estos estadios, notando que todos los niños con estadio A1 tenían 8 años o menos de edad; mientras que el 42,8 % de los pacientes del estadio C3 tenían nueve años o más. Lo anteriormente descrito puede explicarse por lo reportado en 1992 por Peter, quien describe que los lactantes infectados durante el período prenatal o perinatal, con frecuencia muestran signos y síntomas durante el primer año de vida, y la mayoría son sintomáticos antes de los dos años; así como, algunos pacientes no manifiestan síntomas hasta después de los once años.

Álvarez en 1997 describe a la nefropatía por VIH (NVIH) no sólo como una disfunción glomerular sino también tubular; asimismo, Barratt en 1999 refiere que la manifestación más común de

la NVIH es el síndrome nefrótico. En el análisis del perfil renal de los pacientes en estudio, predominó la alteración en la función tubular, donde la hiperuricosuria e hipercalciuria se encontró en un 61,5 % de los pacientes VIH/SIDA. Mientras que en el grupo control, los trastornos en el perfil renal que con mayor frecuencia se encontraron fueron la hiperuricosuria y la hipocloruria con un 33,3 % para cada uno de estos.

El valor medio de la relación ácido úrico/creatinina resultó ser mayor en el grupo de estudio con respecto al grupo control, con una diferencia significativa ($P < 0,03$). De igual forma, los pacientes con VIH positivo presentaron un valor medio superior y significativo ($P < 0,002$) en la relación calcio/creatinina, con respecto al grupo control.

El potasio y el cloro excretados en la orina no presentaron en sus valores medios, por grupo investigado, diferencias de orden significativo ($P > 0,05$). Asimismo, en el grupo enfermo con VIH la carga neta urinaria resultó ser negativa con un valor de menos 23,3 contra 48,4 del grupo control, siendo la diferencia significativa ($P < 0,001$). Lo que expresa que estos pacientes tienen una buena capacidad para acidificar la orina y en esta fase de la observación no se apreció un daño tubular para la producción de acidosis metabólica de origen renal.

El hecho que en sólo dos casos se diagnosticó acidosis metabólica de origen extrarrenal en el grupo en estudio y uno en el grupo control, confirma lo anteriormente expresado; además, comprueba lo descrito por Barratt en 1999, quien define como causa de las alteraciones electrolíticas y del metabolismo ácido básico la diarrea, infecciones, desnutrición y medicamentos nefrotóxicos en estos pacientes.

La alteración en la fórmula de carga neta urinaria que pudieran presentar estos pacientes, en este estadio de la enfermedad, en ausencia de hipocloruresis, hace pensar que la acidosis metabólica en estos pacientes es de origen extrarrenal. Moyle en el Hospital Chelsea y Westminster de Londres en el 2001, encontró hiperlactidemia como expresión de acidosis metabólica de origen no renal en pacientes portadores del VIH y lo relacionó con los fármacos utilizados (análogos de la transcriptasa nucleosido reversa) como expresión de toxicidad mitocondrial de los mismos.

Por otra parte, queda establecido una asociación significativa entre la presencia de indicadores de lesión de la función tubular renal, dado por excreciones urinarias alteradas de calcio y ácido úrico en los pacientes con infección por VIH, en relación al grupo control; ya que el valor estadístico Chi cuadrado fue de 10,18 para un grado libertad con un error menor del dos (2) por mil ($P < 0,002$).

Los resultados antes descritos, al compararlos con los reportes de Rao, 1987 y Pardo, 1987, quienes describen una variedad de lesiones renales en pacientes con VIH/SIDA que consisten en cambios glomerulares y tubulares, no describen alteraciones en los indicadores de la función tubular renal, como un indicador precoz de la NAVIH. Dentro de las anomalías renales que estos autores reportan, se encuentran cambios en la morfología glomerular, así como, lesiones no específicas, tales como, necrosis tubular aguda, nefrocalcinosis y nefritis intersticial.

Barratt en 1999 describió una glomeruloesclerosis en estos niños que progresa a insuficiencia renal en lapso de seis meses a un año; sin embargo, refiere que pueden permanecer estables otras anomalías histológicas por períodos prolongados. Por lo que cabe analizar, la probabilidad de una lesión en la función túbulo intersticial previo al daño glomerular.

En cuanto a los indicadores de función glomerular, como la depuración de creatinina según la fórmula de Schwartz, los pacientes portadores del VIH presentaron un valor medio inferior y

significativo ($P < 0,02$) de 135,5 contra 152,8 del grupo control; asimismo, sólo un paciente VIH positivo (3,9 %), estadio A1, de sexo masculino presentó proteinuria moderada en muestra parcial de orina.

Lo referido anteriormente, no coincide con lo descrito por Strauss y col. en 1989, quienes describieron que el 14,8 % de los 568 pacientes pediátricos VIH positivo estudiados se les diagnosticó NAVIH al documentar proteinuria anormal persistente.

De igual forma, los resultados de esta investigación, no coinciden con los estudios de Rao en 1987, donde describe a la NAVIH como una enfermedad renal crónica, que se manifiesta como una proteinuria y/o insuficiencia renal asociada a lesiones de esclerosis focal segmentaria.

En la presente investigación, no se evidenció ningún caso con creatinina sérica aumentada, a diferencia de lo descrito por Grossman en 1995, quien describe un alto porcentaje (cerca del 50 %) de niños con proteinuria importante con creatinina sérica normal o ligeramente aumentada; así como hiperplasia mesangial difusa y global, con componente tubulointersticial focal y discreto.

Por microscopia electrónica, Grossman en 1995, encontró depósitos mesangiales de IgM y C3 en 70 % a 90 % de pacientes con el VIH. También identificó depósitos de C1q; describiendo como característica patológica tubulointersticial un infiltrado intersticial (temprano), infiltrado intersticial escaso (tardío) y dilataciones microquísticas.

En cuanto al número de indicadores de tubulopatía en relación al estadio clínico e inmunológico, no se encontró relación significativa entre ellos. Los promedios de indicadores positivos de lesión tubular fueron mayores en los estadios VIH A1 y C3. Lo descrito es comparable al reporte de Álvarez (1997) cuando describe que la NAVIH puede presentarse en cualquier momento de la infección, teniendo la mayoría de los pacientes con NAVIH, conteos de CD4+ inferiores a 200 cel/mL, lo cual difiere con los resultados del presente estudio.

Victoriano Pardo y col. en 1987 y 1995 describen que existen grupos étnicos con una predisposición especial en desarrollar la NAVIH, los afroamericanos e hispanicos de Norte América VIH positivos. Los primeros, tienen mayores problemas con la enfermedad renal que la población general VIH positiva de Estados Unidos de Norte América (Friedman, 1983 y Humphreys, 1995) con un predominio de 12:1 en sujetos de

raza negra en comparación con los de otras razas (D'Agati, 1998); en otros países, esto no se observa (Nochy, 1993). Se ha propuesto que poblaciones con raíces del sur de Sahara (África) mantienen estas características, mientras que aquellos con raíces del norte del África no las presentan; la distribución de la infección y nefropatía en África parece mantener este patrón (D' Agati, 1997).

A través de la ultrasonografía abdominal, no se diagnosticó litiasis renal en ninguno de los pacientes en estudio. De igual forma, todos los pacientes presentaron una relación córtico-medular renal dentro de límites normales. Sin embargo, Donald (2001) describió la uropatía obstructiva como causa de insuficiencia renal aguda en pacientes con infección por VIH.

Al no evidenciarse litiasis renal, pero sí hipercalciuria, cabe inferir que la litiasis o nefrocalcinosis se presente como un hallazgo tardío de la NVIH, y que precozmente pudiera determinarse mediante un perfil mineral del calcio y ácido úrico urinario.

En cuanto a la talla renal calculada mediante el método ecosonográfico, dos pacientes del estadio A1 presentaron tallas renales bajas sin desnutrición y ninguno de los pacientes VIH positivo presentaron riñones de aspecto agrandados como en los descritos por Cohen en 1998. Asimismo, Grossman en 1995, supone que la NAVIH inicia con proteinuria ligera y función renal normal, asociada a tamaño renal normal e hiperplasia mesangial, y que conforme sobreviene el síndrome nefrótico y se desarrolla insuficiencia renal irreversible, evoluciona a glomeruloesclerosis con riñones agrandados.

La mayoría de los pacientes estudiados recibían para el momento del estudio AZT, ddl y Nelfinavir. Al determinar la relación entre el tiempo y el número de esquemas de tratamiento antirretroviral recibido y el diagnóstico de alteración en los indicadores de la función renal, no se encontró asociación significativa ($P > 0,05$) entre estos parámetros.

La CDC y la HIV/AIDS *Treatment Information Service*, 2003 no describen como efectos tóxicos de los medicamentos antirretrovirales recibidos por los pacientes aquí presentados, una alteración en los indicadores de la función túbulo intersticial renal. Sin embargo, con la didanosina (ddl), Donald (2001) refiere como efecto tóxico la hiperuricemia y Moyle, 2001, hiperlactacidemia (que representa la expresión analítica de un efecto tóxico sobre la gamma polimerasa mitocondrial) con aumento del anión Gap.

La hipercalciuria e hiperuricosuria se presentó

en la mayoría de los pacientes que recibían AZT, ddl y Nelfinavir, lo que hace suponer el efecto tóxico descrito por Moyle, el cual se puede demostrar por incremento de la excreción urinaria de ácido úrico y calcio en estos pacientes.

Los pacientes con menor cuenta de linfocitos CD4+ fueron los más propensos a presentar coinfecciones. La hepatitis B, TBC e infección por CMV pueden concomitantemente cursar con lesión renal. El paciente con TBC presentó el porcentaje más bajo de CD4+ de todo el grupo. Indacochea, 1992, describe una clara tendencia a encontrar coinfecciones relacionadas con estadios inmunológicos avanzados, cuando la cuenta de linfocitos CD4+ disminuye. Por otra parte, Domachowske en 1996 describe que los riñones pueden verse afectados por patógenos oportunistas como el CMV.

Se observaron ocho casos de coinfección asociados con el VIH. Las infecciones oportunistas en niños, por lo general, son infecciones primarias y tienen un curso fulminante, a diferencia de los adultos, en quienes suelen ser reactivación de una infección latente adquirida en la infancia. (Indacochea, 1992).

No se encontró relación significativa ($P > 0,05$) entre las coinfecciones y el diagnóstico de disfunción tubular.

Sólo dos pacientes femeninas con VIH/SIDA recibían para el momento del estudio Ganciclovir como droga nefrotóxica, presentando una sola de ellas, dos indicadores de lesión túbulo-intersticial renal.

CONCLUSIONES

El 96,2 % de los pacientes VIH/SIDA adquirieron la enfermedad de forma vertical y el 80,8 % tenían ocho años de edad o menos.

Hubo un discreto predominio de pacientes femeninos (57,7 %) con respecto al sexo masculino (42,3 %). En ambos sexos se evidenció una expectativa de menor talla y peso para los VIH positivos en relación a los VIH negativos.

El 53,8 % de los pacientes se encontraban distribuidos en los estadios A1 y C3 (SIDA). No hubo significancia estadística en relación con la distribución según sexo y estadio clínico e inmunológico.

La hiperuricosuria e hipercalciuria fueron las alteraciones predominantes en el perfil renal, con un 61,5 % para cada uno.

Tanto la relación ácido úrico/creatinina como calcio/creatinina urinaria en ausencia de enfermedades túbulo intersticiales diagnosticadas por ecografía, resultaron tener un valor

medio mayor en el grupo de estudio con respecto al grupo control, con diferencia significativa.

El potasio y el cloro excretados en la orina no presentaron diferencias de orden significativo entre los grupos estudiados. La carga neta urinaria en los pacientes con VIH resultó ser negativa con un valor de menos 23,3 contra 48,4 del grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,001$).

No se encontró proteinuria, aumento de la creatinina sérica ni alteración al estudio ecosonográfico renal en los pacientes portadores del VIH, lo que demuestra que la nefropatía es un hallazgo tardío de la enfermedad y que la alteración en la función túbulo intersticial antecede al daño glomerular.

No se encontró relación significativa entre el número de indicadores de tubulopatía y el estadio clínico-inmunológico, por lo que la alteración en los indicadores de lesión de la función tubular puede presentarse en cualquier momento de la infección por VIH.

Los pacientes con menor cuenta de linfocitos CD4+ fueron los más propensos a presentar coinfecciones, no encontrándose relación estadísticamente significativa ($P > 0,05$) entre éstas y el diagnóstico de tubulopatía.

Los niños VIH positivo tienen una buena capacidad para acidificar la orina, lo que infiere la ausencia de daño tubular renal como causa de acidosis metabólica.

Los niños VIH positivo tienen un alto riesgo de desarrollar alteraciones en las pruebas de funcionalismo renal tubular. Esto pudiera tener relación con factores genéticos, ambientales, tratamiento antirretroviral y/o a la afección per se del virus a nivel renal.

REFERENCIAS

1. American Academy of pediatrics, Committee on Pediatric AIDS: Human milk, breastfeeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. 1995;96(5 Pt 1):977-979.
2. Álvarez E, Paláu J. Manifestaciones renales y cardiovasculares por el VIH. Infecciones en pediatría. 2ª edición. Santa Fé de Bogotá, D.C. Colombia: McGraw-Hill Interamericana, S.A.; 1997:359-454.
3. Avendaño L, et al. Nefrología Clínica. Editorial Médica Panamericana; 1998;1:50-70.
4. Barratt M, Avner E, Harmon W. Pediatric Nephrology. 4ª edición. En: Wolters K, editor. Baltimore, Maryland. EE.UU: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.343-1107.
5. Bayer. Applications Guide Express plus. 2000.
6. Beisel WR. Nutrition in pediatric HIV infection (Setting the research agenda, Nutrition and immune function). Overview J Nutr. 1996;26(Suppl):2611-2615.
7. Blauvelt A, Chougnet C, Shearer GM, et al. Modulation of

- T cell responses to recall antigens presented by Langerhans cells in HIV-discordant identical twins by anti-interleukin (IL)-10 antibodies and IL-12. J Clin Invest. 1996;97:1550-1555.
8. Cabrera ML, et al. (1992), Patología del sistema nervioso central en niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Bol Med Hosp Infant Mex: México. 1992;49(9):558-565.
 9. Centers for disease control (CDC). Revised classification system to HIV infection in children less than 13 years of age, MMVR, 1994;43(RR-R):1-10.
 10. Centers for disease control and prevention (CDC). Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women. MMWR. 2001;50(RR-19):1-110.
 11. Centers for disease control and prevention (CDC). USPHS Task Force Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States, MMWR. 2002;51(RR-18):1-38.
 12. Chadwich EG, Yogev R. Pediatric AIDS, Pediatric Clin North Am. 1995;42(4):969-993.
 13. Chigurupati R, Rahgavan SS, Studen-Pavlovich DA. Pediatric HIV infection and its oral manifestations: A review. Pediatric Dentis; 1996;18(2):106-113.
 14. Chougnet C, Shearer G, Landay A. The role of antigen-presenting cells in HIV pathogenesis. Current Infectious Disease reports: Gerald L. Mandele; 2002;4(3):268-271.
 15. Chougnet C, Wynn TA, Clerici M, et al. Molecular analysis of decreased interleukin-12 production in persons infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis. 1996;174:46-53.
 16. Church JA. Clinical aspects of HIV infection in children. Pediatric Ann. 1993;22:417-427.
 17. Church JA, Cunningham C, Hughes M, et al: (2002), Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. Pediatric Infect Dis. 2002;21(7):653-659.
 18. Clerici M, Landay AL, Kessler HA, et al. Multiple patterns of alloantigen presenting/stimulating cell dysfunction in patients with AIDS. J Immunol. 1991;146:2207-2213.
 19. Coffey S. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, AETC National Resource Center. 2003.
 20. Cohen AH, Sun NCJ, Shapshak P, et al. Demonstration of human immunodeficiency virus inn renal epithelium in HIV-associated nephropathy. Mod Pathol. 1989;2:125-128.
 21. Cohen P, Sande M, Volberding P, et al. The AIDS knowledge base. 2ª edición. EE.UU: Little Brown and Co.; 1994.
 22. Conasida. Situación del SIDA en México. Datos actualizados hasta el segundo trimestre de 1997. Enf Infec Microbiol; 1997;17(4):128-137.
 23. D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. J Am Soc Nephrol. 1997;8:138-152.
 24. D'Agati V, Appel GB. Renal pathology in human immunodeficiency virus infection. Semin Nephrol. 1998;18:406-421.
 25. Danker WM. Bacterial Infections in HIV-infected children. Semin Pediat Infect Dis. 1995;6(1):3-9.
 26. De La Torre B. Tubulopatías. Puesta al día sobre el diagnóstico. Sociedad Catalana de Pediatría. 2002.
 27. Department of health and human services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in VIH-Infected

- Adults and Adolescents. 1999.
28. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al. AIDS: etiology, diagnosis, treatment, and prevention. 3ª edición. Filadelfia: JB Lippincott Co.; 1992.
 29. Domachowske JB. Pediatric human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(4):448-468.
 30. Donald E, et al. Trastornos renales relacionados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Secretos de la nefrología. 2ª edición. Mc Graw-Hill Interamericana; 2001:103-105.
 31. Doran TI, Jenson HB. Pediatrics Infection Diseases: Principles and Practice. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), Appleton and Lange: Norwalk, Connecticut; 1995;40:577-627.
 32. Friedman EA, Rao TKS. Why does uremia in heroin abusers occur predominantly among blacks?, *JAMA.* 1983;250:2965-2966.
 33. García NV, Santos Rodríguez F. Nefrología Pediátrica, (Exploración basal de la función renal), Aula Médica: Madrid (España); 2000;3-495.
 34. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, et al. Renal disease in patients with AIDS: A clinicopathologic study. *Clin Nephrol.* 1984;21:197-204.
 35. Gray L, Newell ML, Thorne C, et al. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children (the first 10 years of life), *Pediatrics;* 2001;108(1):116-122.
 36. Grossman M, Sande M, Volberding P, et al. The Medical Management of AIDS, *Pediatrics AIDS.* 4ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co. 1995:623-647.
 37. Hay W, Hayward A, Levin M, Sondheimer J. Current Pediatric Diagnosis and Treatment, Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001;15:1021-1137.
 38. HIV/AIDS Treatment information service: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. <http://www.hivatis.org> 2003.
 39. Hoernle EH, Reid TE. Human immunodeficiency virus infection in children. *Am J Health-Syst Pharm;* 1995;52:961-997.
 40. Humphreys MC. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1995;48:311-320.
 41. Hurley. Renal failure, pediatric critical care. WB Saunders; 1997:250-260.
 42. Indacochea F, Scott GB. HIV-1 infection and acquired immunodeficiency syndrome in children. *Curr Prob Pediatric.* 1992;22:166-196.
 43. Ifudu O, Rao TKS, Tan CC, Fleischman H, Chirgwin K, et al. Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Am J Nephrol;* 1995;15:217-221.
 44. Ingulli E, Tejan A, Fikrig S, et al. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr.* 1991;119:710-716.
 45. Izzedine H, Tostivint I, Francois M, Deray G. Is antiretroviral treatment beneficial on HIV nephropathy?. *Clin Nephology;* 2001;55(2):8-9.
 46. Kimmel PL, Ferreira-Centeno A, Frakas-Szallasi T, et al. Viral DNA in micro dissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with Nephrotic syndrome. *Kidney Int;* 1993;43:1347-1352.
 47. Kline MW, Culnane M, Van Dyke RB, et al. A randomized comparative trial of Stavudine (d4T) versus Zidovudine (ZDV, AZT) in children with human immunodeficiency virus infection, (AIDS Clinical Trials Group 240 Team), *Pediatrics.* 1998;101(2):214-220.
 48. Klotman P. Pathogenesis and Treatment of VIH-Associated Nephropathy, *Topics in VIH Medicine;* 2001;9(2).
 49. Liu YJ, Kanzler H, Soumelis V, et al. Dendritic cell lineage, plasticity and cross-regulation. *Nat Immunol.* 2001;2:585-589.
 50. MMWR Morb Mortal: Sistema de clasificación revisado de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana en niños menores de trece años de edad, *Wkly Rep;* 1994;43(RR-12):1.
 51. Moyle G. La acidosis láctica, es un efecto secundario preocupante? Presentación de casos clínicos en el 3º International Workshop on adverse drug reactions and lipodystrophy in HIV: Atenas. Resumen del workshop. 2001.
 52. Nachman S, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: A randomized controlled trial (Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team), *JAMA.* 2000;283(4):492-498.
 53. Nelson B, et al. Pediatric Nephology, Lippincott Williams & Wilkins A. Wolters Kluwer. 4ª edición. Company: Baltimore, Maryland. EE.UU; 1999:343-363, 391-409, 565-572, 1103-1107.
 54. Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson Textbook of Pediatrics. 15ª edición. W.B. Saunders Co.: EE.UU; 1996:916-919.
 55. Nochy D, Glotz D, Dosquet P, et al. Renal lesions associated with human immunodeficiency virus infection (North America vs. European experience). *Adv Nephrol.* 1993;22:269-286.
 56. Nonell. IV Congreso sobre retrovirus y enfermedades oportunistas. ¿Etapa de transición?, Chicago, EE.UU. Resúmenes del Congreso. 1998.
 57. OMS: (1995), Estadísticas VIH global, *AIDS Care;* 1995;57:543-547.
 58. ONUSIDA: Tratamiento actual del SIDA, "El Carabobeño. 2002.
 59. Pardo V, et al. AIDS- related glomerulopathy: Occurrence and specific risk groups. *Kidney Int;* 1987;31:1167-1173.
 60. Pardo V, Meneses R, Ossa L, et al. AIDS-related glomerulopathy: Occurrence in specific risk groups. *Kidney Int;* 1987;31:1173.
 61. Pardo V, Strauss J, Abitbol C, et al. Renal disease in children with HIV infection, renal and urologic aspects of HIV infection. Nueva York: Churchill Living Stone; 1995:135-153.
 62. Pardo V, Wetli CV, Strauss J, et al. Renal complications of drug abuse and human immunodeficiency virus, renal pathology with clinical and functional correlations. Filadelfia: JB Lippincott; 1994:390-418.
 63. Pediatrics European Network for treatment of AIDS (PENTA): A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children (the PENTA-4 trial), *AIDS;* 1998; 12(14):F151-60.
 64. Peter G, Lepow M, Mc Cracken Y, Phillips C. Red book, (Enfermedades infecciosas en Pediatría), Panamericana: Buenos Aires; 1992;22:369-382.
 65. Ponce S, Rangel S, Frausto MGH. SIDA, aspectos clínicos y terapéuticos, México: Mc.Graw Hill Interamericana. Editores, S.A; 2000:359-454.
 66. Rahman M, Austen J, et al. Prednisone ameliorates the progression of HIV- associated nephropathy. *J Am Soc*

- Nephrol. 1995;6:430.
67. Rao T.K.S, et al. Associated focal and segmental glomerular sclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome, NEJM; 1984;310:669-673.
 68. Rao TKS, et al. The types of renal disease in acquired immunodeficiency syndrome, NEJM. 1987;316:1062-1068.
 69. Rodríguez Soriano J. New insights into pathogenesis of the renal tubular acidosis – from functional to molecular studies. Pediatric Nephrol. 2000;14:1121-1136.
 70. Sadowinski S, Cabrera ML, Valencia P, Ramón G, Santos JI. Arteriopatía coronaria asociada a cardiomiopatía en un adolescente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Bol Med Hosp Infant Mex. 1992;49(9):605-609.
 71. Saloum Y, Álvarez N, Rosa L, Pernalet N. Relación proteinuria/ creatinuria como predictor de la alteración del funcionalismo renal en pacientes con virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Congreso Venezolano de Nefrología IX Seminario de Uremia, Diálisis y Trasplante. Universidad de Oriente- Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Venezuela. 2001.
 72. Schütz M, Wendrow A. Quick referent Guide to antiretrovirus, Med Scope. 2002. <http://hiv.medscope.com/updates/quickguide>
 73. Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A. Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. Pediatrics; 1975;58:259-263.
 74. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann, CM Jr., et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics. 1976;58:259-263.
 75. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. J Pediatr. 1985;106:522-526.
 76. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full term infants. J Pediatr. 1984;104:849-854.
 77. Sitges. "Trabajando por un mundo sin VIH". IV Simposium Pacientes Infectados por el VIH: Avances Terapéuticos. Resúmenes del Simposium. 1998.
 78. Sociedad Española de Nefrología. Normas de Actuación Clínica en Nefrología. 1999.
 79. Strauss J, Abitol C, et al. Renal diseases in children with the acquired immunodeficiency syndrome; 1989;321:625-630.
 80. Strauss J, Montane B, Scott G, et al. Urinary and renal histological changes in children with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Pediatr Res. 1984;18:371.
 81. Strauss J, Zilleruelo G, et al. Pediatric AIDS and renal-genital urinary changes, HIV infection in infants and children, C V Mosby: St. Louis; 1992:389-406.
 82. Smith PD, Lane HC, Gill VJ, et al. Intestinal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (etiology and response to therapy). Ann Intern Med. 1988;108:328-333.
 83. Sweny P, Varghese Z. Specialized investigations: Renal tubular function test, Clinical test. Renal disease, Wolfe Medical Publications. 1988:126-145.
 84. Tarantola D. The Status and Trends of Global HIV/AIDS Pandemic, XI International Symposium on AIDS: Vancouver, Canada. 1996.
 85. Van Dyke R, Saenz-Llorens X, et al. (1998), ABC/3TC/ZDV is superior to 3TC/ZDV in HIV-1 infected therapy experienced children, Proceedings of the 12th World AIDS Conference: Geneve, Abstract 1998:12255.
 86. Vanderbilt University Medical Center URL. 1998. <http://www.mc.vanderbilt.edu/peds/pidl/nephro/index.htm>
 87. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J, et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis, 1993;148:1523-1529.
 88. Weisbrot IM, James LS, Prince CE, et al. Acid-base homeostasis of the newborn infant during the first 24 hours of life. J Pediatr; 1958;53:395-403.
 89. Wiznia AA, Lambert G, Pavlakis S. Pediatric HIV infection. Med Clin North Am. 1996;80(6):1309-1336.

Efectividad de efavirenz versus lopinavir/ritonavir asociado a dos análogos nucleósidos como tratamiento de inicio en pacientes VIH positivos

Natalie A Jahnke, Yadira Pérez, José Ramón Santos, Patricia Valenzuela, Mario Comegna, María Elena Marín, Julio Castro, Manuel Cortesía, María Andreína Sánchez, Manuel Guzmán Blanco

RESUMEN

Objetivo: comparar la efectividad virológica e inmunológica, de dos esquemas, uno basado en efavirenz y el otro en lopinavir/ritonavir, ambos combinados con dos análogos nucleósidos, en pacientes con infección avanzada por VIH, sin tratamiento previo. **Materiales/ métodos:** estudio observacional de cohorte. **Falla virológica** definida como carga viral > 50 copias/mL en los intervalos: 3 a 9, 10 a 16 y 22 a 28 meses después del inicio. Se determinó la variación de CD4+. Se realizó análisis univariado de variables asociadas falla virológica. Se aplicaron Chi², *Sum Rank Test* y *Log Rank Test*. **Resultados:** 189 pacientes iniciaron tratamiento entre diciembre 2000 y abril 2004, 114 con efavirenz y 45 con lopinavir/ritonavir, combinados con dos análogos nucleósidos. Los grupos fueron comparables en características basales: edad en años (36,5 en efavirenz vs 36,9 en lopinavir/ritonavir, P= 0,78); CD4+ basal (183,3 en efavirenz vs. 143,7 en lopinavir/ritonavir, P= 0,14); carga viral basal (203,696 cop/mL en efavirenz vs 217,772 cop/mL en lopinavir/ritonavir, P= 0,77). Para la cohorte completa 87 % obtuvo valores de carga viral indetectable a los 6 meses, 58 % al año y 48 % a los 28 meses. El cambio en el valor de CD4+/mes (+10,5 en efavirenz vs + 9,5 en lopinavir/ritonavir, P= 0,77) y el porcentaje de indetectabilidad fueron similares en ambos grupos, tomando en cuenta los pacientes que pudieron seguirse durante el período de observación, cuyo número fue disminuyendo a partir de la muestra inicial. **Conclusiones:** ambos esquemas fueron comparables en su efectividad en esta cohorte de pacientes en términos de variación de CD4+ y porcentaje de indetectabilidad de carga viral.

INTRODUCCIÓN

Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral de alta eficacia para el tratamiento de los pacientes con infección por VIH se han generado pautas terapéuticas que han ido

actualizándose a través del tiempo (1). Es conveniente que en cada centro dedicado a la atención de pacientes VIH (+) se optimice el registro y seguimiento de la respuesta inmunológica y virológica a nivel poblacional, fuera del contexto de los estudios clínicos aleatorizados. Identificar el mejor esquema inicial es fundamental, pues es conocido el hecho de que es más difícil alcanzar una respuesta exitosa después de una primera falla (1).

El presente estudio tiene por objetivo comparar la efectividad definida de acuerdo a los cambios en la subpoblación de linfocitos CD4+ y porcentaje de indetectabilidad de CV en dos grupos de pacientes de nuestro centro, sin tratamiento previo, que iniciaron terapia antirretroviral de alta eficacia con efavirenz o lopinavir/ritonavir acompañados de dos análogos nucleósidos.

MÉTODOS

Este es un estudio observacional de cohorte, el cual se llevó a cabo en la Consulta de Infectología del Hospital Vargas. Se incluyeron pacientes HIV (+) sin tratamiento previo que iniciaron terapia antirretroviral de alta eficacia con lopinavir/ritonavir o efavirenz acompañado de dos análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa, según criterio de su médico tratante. Se revisaron las historias clínicas correspondientes a pacientes que iniciaron tratamiento en el período comprendido desde diciembre de 2000 hasta abril de 2004. Se registraron características basales tales como género, edad, ruta de adquisición de la infección, tratamiento prescrito, condiciones médicas asociadas, y determinaciones de carga viral y linfocitos CD4+ en los siguientes intervalos de tiempo después de iniciado el tratamiento: 3 a 9 meses, 10 a 16 meses y 22 a 28 meses. Se excluyeron del análisis aquellos individuos que

luego de iniciado el tratamiento no retornaron a consulta con determinaciones de carga viral o subpoblación de linfocitos CD4+ durante el período de observación. La falla virológica se definió como la presencia de valores de carga viral > 50 copias/mL (según el método de bDNA) en cualquier momento del seguimiento. Se determinó el porcentaje de pacientes pertenecientes a cada grupo, que permanecían con valores indetectables de carga viral (< 50 copias/mL) en los intervalos mencionados. Además se calculó el cambio en el conteo de linfocitos CD4+ y la ganancia mensual promedio de linfocitos CD4+. Para la comparación de los pacientes en cuanto a sus características basales se utilizaron los métodos de *Sum Rank Test* y χ^2 . Se llevó a cabo un análisis univariado de los factores asociados a falla virológica. La estimación de sobrevida teniendo como evento final falla virológica fue estimado por el método de Kaplan Meier y la estimación del riesgo de mantenerse indetectable fue realizado con análisis proporcional de Cox. El criterio general de significancia fue 0,05. El software estadístico utilizado fue STATA 7.0.

RESULTADOS

Entre diciembre de 2000 y abril de 2004, 189 pacientes sin tratamiento previo iniciaron terapia antirretroviral, 45 con lopinavir/ritonavir (Lop/r) (24 %) y 144 con efavirenz (EFV) (76 %) acompañados de dos análogos nucleósidos: didanosina, (ddl) (5 pacientes, 2,9%); estavudina (d4T), (19 pacientes, 10 %); lamivudina (3TC), (185 pacientes, 98 %); zidovudina (AZT), (168 pacientes, 88 %). La ficha de registro de pacientes utilizada en nuestro centro recoge los antecedentes de infecciones oportunistas o condiciones médicas asociadas a la infección por VIH. Sin embargo, este análisis no permite establecer una relación temporal ni causal entre la presencia de dichas patologías y la falla virológica o inmunológica. Los valores basales promedio de CV y de subpoblación de linfocitos CD4+ fueron de 207,852 copias/mL (DS=225,042) y 172 cel/mm³ (DS=134,8), respectivamente. La edad promedio fue de 36,6 años (DS= 8,5). Se observó un predominio de pacientes del género masculino (n = 169, 89 %). Cincuenta y siete (39 %) pacientes asignados a efavirenz y 22 pacientes (44 %) asignados a lopinavir/ritonavir se excluyeron del análisis por no encontrarse registrados en su historia clínica valores de carga viral o linfocitos CD4+ durante el período de observación. El análisis que sigue se basa en los

110 pacientes que se realizaron determinaciones de CV y/o CD4+ para su seguimiento.

La comparación de los dos grupos en cuanto a sus características basales no arrojó diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

Tabla 1

	Efv (n = 87) (X)	Lop/rit (n = 23) (X)	P
Edad (años)	36,5	36,9	>0,05 (NS)
Hombres %	75	80	>0,05 (NS)
CD4+	183,3 (± 143)	143,7 (± 108,5)	>0,05 (NS)
Carga viral basal	203,696 (± 230,728)	217,772 (± 214,198)	>0,05 (NS)

Los valores mensuales promedio del aumento de linfocitos CD4+ fueron de 10,5 cel/mm³ versus 9,5 cel/mm³ para los grupos de efavirenz y lopinavir/ritonavir respectivamente (P= 0,77). El descenso promedio de la carga viral fue de 18,426 cop/mL versus 14,935 cop/mL para los grupos de efavirenz y lopinavir/ritonavir respectivamente (P= 0,59).

Para el grupo de 110 pacientes incluidos en el análisis, considerando como fallas a aquellos sin CV o CD4+ en los diferentes períodos de tiempo, el porcentaje de indetectabilidad fue del 87 % a los 6 meses (96 pacientes), 76 % a los 9 meses (84 pacientes) y 59 % al año (65 pacientes). (Figura 1).

Al realizar la comparación por grupos, el porcentaje de indetectabilidad en diferentes momentos del seguimiento fue similar. (Tabla 2 y Figura 2). Cabe señalar que para efectuar la comparación, se tomó el número de pacientes en

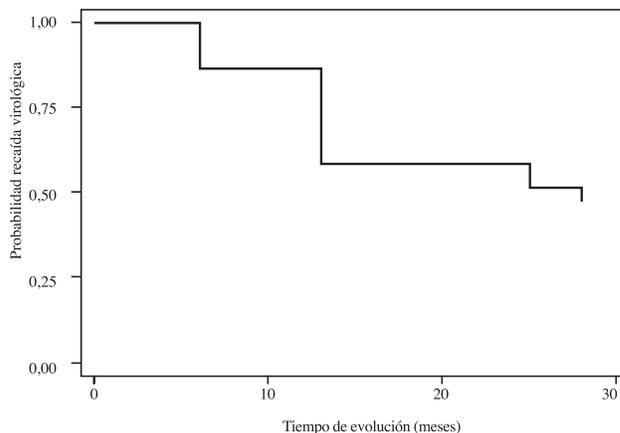


Figura 1. Sobrevida General Kaplan-Meier.

tratamiento y con datos disponibles en los diferentes períodos de tiempo. En la columna que muestra el porcentaje de indetectabilidad, se señala entre paréntesis el número absoluto de pacientes con CV inferior a 50 copias/mL. Aunque se dispone de datos de pacientes tomados a los 16 y 28 meses, no se han presentado por tratarse de grupos apreciablemente menores, cuya comparación podría no ser representativa.

Tabla 2

Tiempo	EFV (n)	Ind (%)	LOP/r (n)	Ind (%)	P
6 meses	77	86 (68)	19	84 (16)	>0,05 (NS)
9 meses	68	87 (59)	16	81 (13)	>0,05 (NS)
13 meses	54	61 (33)	11	45 (5)	>0,05 (NS)

Ind= indetectabilidad.

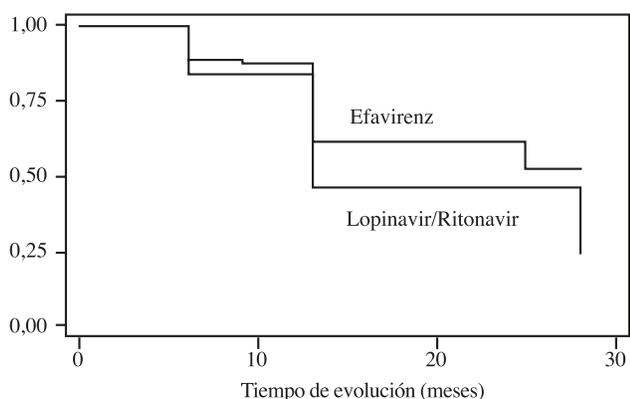


Figura 2. Detectabilidad virológica según grupo de tratamiento Kaplan-Meier.

Al realizar el análisis univariado de factores asociados a falla virológica, incluyendo variables como edad, nucleósidos prescritos como parte del esquema terapéutico, valores basales de CD4+ y carga viral, y condiciones médicas asociadas, sólo fue significativo el valor de carga viral basal, con un HR (riesgo relativo) de 1 (IC del 95 %= 1-1.0003). El uso de efavirenz versus lopinavir/ritonavir no se asoció con falla virológica (valores de CV > de 50 copias/mL).

DISCUSIÓN

En este estudio observacional de cohorte se

Tabla 3

Variable	HR	P
Género	0,47	0,09
Edad	0,97	0,17
Uso de ddl	2,29	0,17
Uso de d4T	1,79	0,19
Uso de 3TC	0,43	0,17
Uso de AZT	0,55	0,19
Uso de EFV	0,66	0,28
Uso de LOP/r	1,51	0,28
CV basal	1,00	0,02
CD4 basal	0,99	0,32

evidenció que la efectividad del efavirenz versus lopinavir/ritonavir en combinación con dos análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa en términos de respuesta inmunológica y virológica, en un grupo de pacientes VIH (+) sin tratamiento antirretroviral previo, procedentes de la Consulta Externa de Infectología del Hospital Vargas de Caracas, fue comparable.

Los esquemas antirretrovirales escogidos para pacientes sin tratamiento previo en nuestro centro, están de acuerdo con las pautas internacionales establecidas (1). Actualmente, el efavirenz es el inhibidor de la transcriptasa reversa no-nucleósido (NNRTI) más utilizado para inicio de tratamiento antirretroviral. Se le ha comparado favorablemente con agentes de su misma clase como la nevirapina, tanto en materia de efectividad como de tolerancia (2). Efavirenz se ha comparado exitosamente con los inhibidores de proteasa (IP). Staszewski y col. reportaron que un 70 % de pacientes sin tratamiento previo asignados a efavirenz con 2 análogos nucleósidos alcanzó cargas virales indetectables aún después de 48 semanas de tratamiento, comparado con un 46 % de pacientes asignados a indinavir (3). En estudios pequeños que comparan efavirenz con esquemas que contienen dos inhibidores de proteasa tales como el estudio FOCUS, donde uno de los grupos fue asignado a saquinavir/ritonavir (4), se obtuvo una mejor respuesta virológica y menor toxicidad con efavirenz.

La combinación lopinavir/ritonavir es por su parte la más favorecida para inicio de tratamiento cuando se selecciona comenzar con inhibidores de proteasa (IP)(3). Walmsley y col. reportaron en un estudio aleatorizado doble ciego, una proporción del 75 % de pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir con carga viral < 400 cop/mL a las 48 semanas versus un 63 % en pacientes que recibieron nelfinavir, concluyendo que la tolerancia y actividad antiviral del primero fueron superiores (5). Hicks y col. (6) reportan los

resultados de un estudio fase II, abierto, aleatorizado, con un largo período de observación de 4 años; de la cohorte original de 100 pacientes vírgenes a tratamiento antirretroviral, 51 individuos fueron asignados a lopinavir/ritonavir en la dosis actualmente aceptada, acompañado de d4T y 3TC. Transcurrido el período de observación, el porcentaje de indetectabilidad en el análisis por intención de tratar (ITT) donde los pacientes sin seguimiento se toman en cuenta como fallas, fue del 70 %. En el análisis de pacientes en tratamiento, un 97 % se mantenía con CV inferiores a las 50 copias por mL. Es difícil comparar estos resultados tan favorables con los nuestros, porque aproximadamente al año de iniciar lopinavir/ritonavir y efectuando un análisis de pacientes en tratamiento y no por ITT, el porcentaje de indetectabilidad fue del 81 %. Es factible en el contexto de un estudio observacional, que al existir de entrada una desproporción entre el número de pacientes que recibió efavirenz o lopinavir/ritonavir se seleccione de entrada una población más propensa a la falla virológica por razones que escapan de este análisis, como concurrencia de oportunistas que obligaran a interrumpir el tratamiento y la asistencia a consulta, efectos adversos o fallas de adherencia. Consideramos riesgoso. Ante los resultados que reportan los estudios clínicos aleatorizados, pareciera desalentadora la proporción de pacientes que permanece con valores de carga viral indetectable en nuestro estudio. Sin embargo, los análisis de pacientes en tratamiento, como es el caso de nuestra comparación entre efavirenz y lopinavir/ritonavir, deben interpretarse con cautela pero pueden extraer información valiosa sobre la efectividad de los esquemas de antirretrovirales. Lucas y col. (7) hallaron resultados similares a los nuestros al concluir que la terapia antirretroviral de alta eficacia es mucho menos exitosa a nivel de la comunidad cuando se la compara con los ensayos clínicos disponibles. En su estudio, de 273 pacientes asignados a inhibidores de proteasa por primera vez, un 37 % mantuvo supresión adecuada de la carga viral a los 14 meses.

En concordancia con nuestros resultados en materia de porcentaje de indetectabilidad, Bartlett y col. publicaron una revisión sistemática de la literatura referente a estudios clínicos presentados entre los años de 1994 y 2000 referentes a terapia combinada con dos análogos nucleósidos y un inhibidor de proteasa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa o un tercer nucleósido (8). El porcentaje de pacientes con

carga viral <50 copias/mL a los 12 meses fue del 46 % con IP y del 51 % con NNRTI. Por el contrario, otros investigadores afirman que en aquellos pacientes que alcanzan una carga viral < 50 cop/mL en las primeras 24 semanas de tratamiento, el riesgo de rebote a los 3 años es de apenas un 25 %, y se le asocia generalmente a interrupción de la terapia más que a una verdadera falla terapéutica (9). En base a nuestros datos, no podemos emitir conclusiones en este sentido, debido a que no se registró para este análisis el grado de adherencia real de los pacientes.

La carga viral basal constituyó la única variable asociada con falla virológica en nuestro estudio. Varios autores coinciden en este aspecto (7,10). El tipo de tratamiento antirretroviral no fue un factor predictor de falla en este análisis. La literatura es controversial en este sentido. Hemos mencionado reportes que equiparan la efectividad de los esquemas que contienen IP y NNRTI. Sin embargo, un grupo de investigadores reporta que los datos clínicos que soportan las recomendaciones actuales son limitados (11). Mathews y col. revisaron las bases de datos de dos centros de referencia, en relación con pacientes sin tratamiento previo que recibieron IP versus NNRTI, concluyendo que a los 6 meses, una proporción significativamente mayor de los pacientes que recibieron efavirenz alcanzó valores indetectables de carga viral. Sin embargo, es importante aclarar que los IP prescritos en esta serie fueron indinavir y nelfinavir, y que el período de observación fue de apenas 24 semanas.

En conclusión, este estudio documenta una efectividad similar para dos esquemas recomendados por las pautas vigentes para el inicio de tratamiento antirretroviral. Nuestros datos no difieren en gran medida de los reportados por otros investigadores en estudios observacionales. Sin embargo, nos encontramos en una situación en la cual aproximadamente la mitad de nuestros pacientes al año de tratamiento debe modificar su esquema inicial, con todas las implicaciones que esto conlleva. Por ende es necesario implementar estrategias que permitan prolongar la vida útil de los antirretrovirales que están a disposición de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection: Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. March 23, 2004. (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
2. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A Randomi-

- zed trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1 infected patients, *AIDS*, 2003;17(7):987-999.
3. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1865-1873).
 4. Montaner JSG, Saag MS, Baryliski C, et al. FOCUS Study: Saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV infected patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002. San Diego.
 5. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002;346:2039-2046.
 6. Hicks C, King MS, Gulick RM, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004;18(5):775-779.
 7. Lucas M, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med*. 1999;131:81-87.
 8. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001;15(11):1369-1377.
 9. Phillips A, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS*. 2001;15(18):2379-2384.
 10. Powderly W, Saag M, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13(14):1873-1880.
 11. Matthews G, Sabin C, Mandalia S, et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: A cohort study. *AIDS*. 2002;16(14):53-61.