



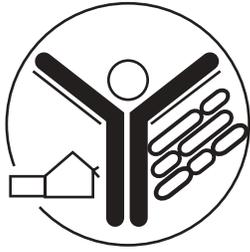
Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566





SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA
JUNTA DIRECTIVA 2006-2008

Presidenta
DRA. MARÍA EUGENIA LANDAETA
Vicepresidenta
DRA. ANA MARÍA CÁCERES
Secretaria General
DRA. MILVIDA CASTRILLO
Secretario de Actas
DR. TEODARDO MARCANO
Tesorera
DRA. OSDALY HERNÁNDEZ
Vocales
DR. FRANCISCO VALERY
DR. ROLANDO ANSELMÍ
DR. RAMIRO TORREALBA

BOLETÍN VENEZOLANO
DE INFECTOLOGÍA
CONSEJO EDITORIAL

Presidenta
DRA. ANA MARÍA CÁCERES
Vicepresidente
DR. FRANCISCO VALERY
Director Ejecutivo
DR. NAPOLEÓN GUEVARA

COMITÉ EDITORIAL

DR. AMANDO MARTÍN,
DRA. MARISELA SILVA,
DRA. HEIDI MAGO,
DRA. ROSA MARÍA KHALIL,
DR. SANTIAGO BACCI
DRA. LISBETH AURENTY

Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566

Bol Venez Infectol Vol. 18 - Nº 1, enero-junio 2007

CONTENIDO

Editorial	
Francisco Valery.....	4
Terapia ambulatoria con cefprozil en niños con neumonía adquirida en la comunidad	
Nelly Petit de Molero, Víctor Román Valladares, Alí Torres Morales, Marianela Ramírez, Luis Araujo Aguzzi, Violeta Castellanos Aguida, William Luis Mota Rea.....	5
El embarazo como única condición subyacente de una criptococosis. A propósito de 2 casos	
C Pérez, Y Hernández, MT Colella, A Roselló, C Olaizola, M Carballo, C Hartung, S Magaldi, S Mata.....	10
Hepatitis b y c en pacientes pediátricos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana	
Maria Graciela López, Luigina Siciliano, Mariely Rangel, Vanessa Tellez, Diana López, Rafael Navas, Susan Ramírez, Francisco Valery, Lisbeth Aurenty, Lourdes Morillo, Juan García.....	14
Frecuencia de rotavirus y adenovirus entre octubre 2005-agosto 2006 en el Instituto Médico La Floresta. Caracas - Venezuela	
María E Guzmán, Ana María Cáceres, Rafael N Guevara, Xiomara Moreno, Carolina Macero.....	21
Determinación de la prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con bacteremia por gramnegativos	
Francisco Valery, Luigina Siciliano, Graciela Maggi, Luis Echezuria.....	27
Lipodistrofia y alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	
López Maria Graciela, Siciliano Luigina, Hernández Eric Morillo Lourdes, Téllez Vanessa, Rangel Mariely, Vera Liliana, Aurenty Lisbeth, García Juan Félix	35

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

BOLETÍN VENEZOLANO DE INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Normas para la publicación de Trabajos en el Boletín

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

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

INTRODUCCIÓN

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

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

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

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

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

TÍTULO

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

AUTORES

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

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

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

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

INTRODUCCIÓN

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

MÉTODOS

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

RESULTADOS

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

DISCUSIÓN

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

CUADROS REFERENCIALES

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

FOTOGRAFÍAS

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

de la misma, por lo que se recomienda que sean enviadas en un tamaño cercano a los 10 cm de ancho. Con relación a la connotación legal que pudiesen tener la publicación de fotografías en el Boletín, los autores deberán enviar la autorización para la publicación del material fotográfico por parte del afectado o de su representante legal; o en todo caso asumir por escrito ante el Comité Editorial, la responsabilidad y consecuencias legales del caso. Las fotografías deberán ser numeradas de acuerdo a la forma como sean mencionadas en el texto y contener el título o comentario que deba ser incluido con la misma, según los autores.

REFERENCIAS

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

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

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

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

EDITORIAL

Francisco Valery

El Boletín de la Sociedad Venezolana de Infectología, hasta la fecha se ha nutrido fundamentalmente de los trabajos libres que son llevados a los Congresos y Jornadas Nacionales de Infectología. La Comisión Científica y el Comité Editorial de la Revista se encargan de escoger los trabajos que consideran más relevantes para ser incluidos dentro de los números del Boletín.

La Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Infectología se ha trazado el objetivo de incentivar a diversos autores a nivel nacional para que envíen sus trabajos científicos para ser publicados en nuestro Boletín. Por tal motivo ha decidido incluir en este número "las Normas para la publicación de trabajos en el Boletín de la Sociedad de Venezolana de Infectología", de manera que sirvan de orientación a todos aquellos interesados en participar en calidad de autores en esta prestigiosa publicación. Dichos trabajos serán revisados y evaluados por el Comité Editorial y una vez aprobados serán publicados en los números ordinarios del Boletín.

Nos hemos trazado también como objetivo la publicación de dos números ordinarios por año y un número extraordinario en el que se continuarán publicando los resúmenes de los trabajos libres enviados a las Jornadas o Congresos Nacionales de Infectología.

Por otra parte, el Boletín será también publicado en archivo digital en la página WEB de nuestra Sociedad, a la cual se podrá acceder a través de la dirección electrónica www.svinfectologia.org y en el cual nuestros usuarios podrán acceder gratuitamente a los diferentes artículos publicados en nuestro Boletín. De esta manera, nuestro Boletín tendrá un mayor alcance y su contenido científico será de mayor utilidad para nuestros agremiados y el conglomerado médico en general.

Quisiéramos invitarlos una vez más a que se animen a realizar sus trabajos de investigación o a escribir sus artículos de revisión y a enviarlos a nuestra Sociedad a través del correo electrónico socvinct@cantv.net para enriquecer nuestro Boletín y ayudarnos a ofrecer a nuestros lectores una gama importante de artículos científicos de interés.

Terapia ambulatoria con cefprozil en niños con neumonía adquirida en la comunidad

Nelly Petit de Molero*, Víctor Román Valladares**, Alí Torres Morales**, Marianela Ramírez**, Luis Araujo Aguzzi**, Violeta Castellanos Aguaida***, William Luis Mota Rea***

Especialidades Médicas "La Curva". Maracaibo, Estado Zulia – Venezuela

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el cefprozil es eficaz y seguro en neumonías adquiridas en la comunidad en edad pediátrica en aquellos casos donde no existan evidencias de complicaciones. **Material y Método:** Se seleccionaron 30 niños de ambos sexos mayores de 6 meses de edad que cumplieron con los criterios de inclusión, con posibilidades de cumplir el tratamiento en forma ambulatoria, suministrándole el cefprozil a dosis de 50 mg/kg/peso/día por vía oral con controles diarios por un lapso de 7 a 10 días, realizándosele evaluación clínica y examen físico detallados, así como pruebas de laboratorio y cultivos. **Resultados:** Predominó el sexo masculino (66,6 %). La mayor incidencia por grupo etario fue entre 6 meses y 5 años de edad, con un promedio de 5 años. La fiebre y la tos estuvieron presentes en 15 de los casos (50 %), el hemograma mostró leucocitosis con neutrofilia y positividad de la VSG y PCR en el 50 % de los casos. El hemocultivo fue positivo para *Streptococcus pneumoniae* (3 = 10 %) y *Moraxella catarralis* (1 = 3,33 %), siendo negativos en un 86,66 %. El hallazgo radiológico reveló infiltrado intersticial difuso bilateral (22 = 73,33 %) y focos de consolidación (8 = 26,66 %). El fármaco mostró seguridad y eficacia en el 93,33 % de los casos y no se evidenció efectos colaterales. **Conclusión:** La terapia con cefprozil en NAC en edad pediátrica demostró eficacia terapéutica sin efectos adversos y con beneficios clínicos y económicos tanto para el paciente como para los padres. Asimismo, la terapia con cefprozil en NAC representa una alternativa eficaz en tratamientos ambulatorios por vía oral y disminuye la masificación en hospitalizaciones innecesarias.

Palabras clave: Neumonía adquirida en la comunidad. Cefprozil. Niños.

SUMMARY

Objective: To demonstrate that cefprozil is effective and sure in pneumonias acquired in the community in pediatric age in those cases where evidences of complications do not exist. **Material and Method:** 30 children of both sexes were selected older than 6 months of age that fulfilled the inclusion approaches, with possibilities of completing the treatment in ambulatory form, giving the cefprozil to dose of 50 mg/kg/weight/day for oral way, with dairy controls for a lapse of 7 to 10 day, making clinical evaluation and detailed physical exam, laboratory tests and cultivations. **Results:** Masculine sex prevailed (66.6 %). The biggest incidence for etary group was between 6 months and 5 years of age, with a 5 year-old average. The fever and the cough were present in 15 of the cases (50 %), the hemogram showed leucocytosis with neutrofilia and positivity of the VSG and PCR in 50 % of the cases. The hemocultivates were positive for *Streptococcus pneumoniae* (3 = 10 %) and *Moraxella catarralis* (1 = 3.33 %), being negative in 86.66 %. The radiological image revealed bilateral diffuse interstitial infiltration (22 = 73.33 %) and consolidation focuses (8 = 26.66 %). Cefprozil showed security and effectiveness in 93.33 % of the cases, and there was no evidence of collateral effects. **Conclusion:** The therapy with cefprozil in NAC in pediatric age demonstrated therapeutic effectiveness without adverse effects and with clinical and economic benefits as much for the patient as for the parents. Likewise, the therapy with cefprozil in NAC represents an effective alternative in ambulatory treatments for oral way and it diminishes the masification of unnecessary hospitalizations.

Key words: Pneumonia acquired in the community. Cefprozil. Children.

Las infecciones del tracto respiratorio representan la mayor causa de enfermedades infecciosas en los países desarrollados y en vías de desarrollo.

Los pacientes desarrollan infección respiratoria cuando un patógeno potencial supera los

* Jefe de Servicio Hospital de Niños de Maracaibo. Pediatra. Puericultor. Dra. en Ciencias Médicas.

** Pediatra Puericultor. Dr. en Ciencias Médicas.

*** Residencia de Posgrado. Hospital de Niños de Maracaibo.

mecanismos de defensa existentes en el huésped, esto puede ocurrir si el patógeno es tan virulento que no puede ser neutralizado por los mecanismos de defensa efectivos; por ejemplo: neumonía adquirida en la comunidad (NAC) debida a organismos tales como virus o legionella, contra los cuales el huésped no posee inmunidad (10).

La neumonía no bacteriana son las infecciones pulmonares más frecuentes en pediatría (6,11).

Las NAC ocurren en 20 de cada 1 000 niños con edades entre 1 y 4 años; 3 de cada 4 neumonías correctamente diagnosticadas son tratadas empíricamente, ya que en solo una se recupera el agente etiológico. En un 80 %-90 % de los casos son virales y sólo entre un 10 %-20 % corresponden a etiología bacteriana (6,11).

La definición del origen de dichas alteraciones apenas recientemente se ha convertido en un campo del epidemiólogo y del virólogo, aunque en los últimos años se han acumulado suficientes datos para permitir un juicio diagnóstico específico y rápido en el laboratorio de microbiología clínica, aunque la mayor parte de las neumonías no bacterianas tienen buen pronóstico; en ocasiones ponen en peligro la vida de estos niños.

El tratamiento dirigido contra el agente causal puede acortar el curso de la enfermedad, impedir complicaciones graves y evitar hospitalizar al paciente, por ende prevenir enfermedad nosocomial, asimismo disminuir la mortalidad pediátrica.

A fines del siglo XIX el desarrollo de una bacteriología sistemática, condujo a la creencia que las neumonías eran infecciones bacterianas específicas con diferencias en su presentación y sobre todo por su localización anatómica. Para el año 1918, la mayor parte de las necropsias de pacientes con neumonía revelaron numerosas bacterias en pulmones, se identificó una amplia variedad de especies diferentes y no exclusivamente *Haemophylus influenzae*, microorganismo que entonces se consideraba la causa de influenza.

En los casos donde no se encontraron bacterias, Goodpasteur y Wantermitz describen lesiones histopatológicas características en el pulmón; por tal razón se concluyó que eran causadas por agentes no bacterianos. En 1933 el aislamiento del virus de la influenza A por Smith y Andreuws Y Laidlaw modificó los conceptos bacteriológicos y anatómicos de la neumonía que prevalecían hasta esa fecha.

Para el decenio de los años 50, el desarrollo de las técnicas en cultivo de tejidos permitió identificar otros virus respiratorios comunes: ade-

novirus, parainfluenza, sincitial respiratorio, enterovirus y rinovirus. El principal agente etiológico de la neumonía atípica primaria fue transferido a animales en la década de 1940, pero no se identificó como *mycoplasma* hasta 1962.

En los decenios de 1960 y 1970 los estudios pediátricos más valiosos sobre infecciones respiratorias no bacterianas fueron amplias longitudinales con las cuales se definieron patrones epidemiológicos y clínicos de enfermedad. Tales estudios establecieron que las infecciones de vías respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños se deben a virus y *Mycoplasma pneumoniae* (6,7).

En la actualidad los investigadores se dirigen al desarrollo de métodos de diagnóstico rápido, quimioterapia y prevención, aunque todavía se relacionan nuevos agentes como *Chlamydia trachomatis* como síndrome neumónico pediátrico característico (7).

Cada vez que el pediatra atiende a un niño con una infección adquirida en la comunidad surge la inquietud de si este paciente requiere o no del uso de un agente antimicrobiano.

La decisión de hospitalizar a pacientes con NAC, depende de la edad, la severidad de la neumonía y de la comorbilidad existente.

Para decidir cuándo se deba tratar un proceso respiratorio inferior en forma ambulatoria, se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- ✓ Mayores de 6 meses de edad.
- ✓ Sin aspecto tóxico.
- ✓ Sin dificultad respiratoria.
- ✓ Sin derrame pleural.
- ✓ Que no presente enfermedades subyacentes y/o inmunosupresión.
- ✓ Que no presente deterioro clínico por otros tratamientos antimicrobianos.
- ✓ Que tenga posibilidad de cumplir tratamiento ambulatorio.

En un número elevado de pacientes el antibiótico es iniciado precozmente debido a: la ausencia de medios diagnósticos rápidos y confiables para diferenciar entre etiología viral y bacteriana, la preocupación de que la enfermedad actual se complique con una infección bacteriana secundaria, la presión de los padres o por la respuesta consciente o inconsciente a la propaganda farmacéutica sobre nuevos y potentes antibióticos mágicos. Aunque en neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) la droga de elección es la amoxicilina, hoy en día existen controversias en cuanto a la dosis, que incluso hay que aumentarla para que alcance el efecto

deseado, por lo que se mencionan alternativas con otros antimicrobianos como: amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, cefuroxime, acetil, ceftriaxone, macrólidos y en especial el cefprozil, motivo de esta investigación (3).

La terapia antimicrobiana de una neumonía posiblemente no viral se basa en el uso de un antibiótico beta-lactámico (usualmente con cefalosporina de segunda generación) como es el caso del cefprozil, o un macrólido para cubrir la mayoría de agentes etiológicos potenciales de acuerdo a la edad del paciente y a situaciones epidemiológicas locales. De requerir la hospitalización del niño afectado, la antibióticoterapia inicial debe ser administrada parenteralmente, tan pronto los hallazgos clínicos y de laboratorio empiezan a mejorar, el tratamiento puede ser cambiado a vía oral con duración de 7 a 10 días, usualmente suficiente para neumonías no complicadas. Desafortunadamente la búsqueda del agente infeccioso responsable de la neumonía en niños es compleja y las pruebas diagnósticas auxiliares (biometría hemática, reactantes de fase aguda, radiografía de tórax) son usualmente poco confiables de la diferenciación entre las diversas etiologías; además los cultivos bacterianos de las secreciones respiratorias se asocian a una gran cantidad de falsos negativos y falsos positivos. Los hemocultivos son positivos en solo el 5 % al 10 % de los casos documentados de la neumonía bacteriana, por lo que es importante mencionar que debe prevalecer el criterio clínico de cada pediatra sobre casos individuales bajo su responsabilidad en instaurar un tratamiento oportuno y adecuado.

Tomando en cuenta la resistencia bacteriana hacia muchos antimicrobianos, el aumento incluso de la dosis en otros para alcanzar el efecto deseado, el alto costo y los innumerables antibióticos existentes en el mercado, en vista de que hasta la presente fecha no existen publicaciones nacionales en donde se utilice el cefprozil en forma ambulatoria por vía oral a dosis de 50 mg/kg/peso/día, motivó el presente trabajo de investigación con esta cefalosporina de segunda generación como una nueva alternativa, con el propósito siguiente:

OBJETIVO

Demostrar que el cefprozil es eficaz y seguro en neumonías adquiridas en la comunidad en edad pediátrica en aquellos casos donde no existan evidencias de complicaciones.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio prospectivo y aleatorio realizado en una clínica privada de la comunidad. Se seleccionaron 30 pacientes de ambos sexos con edades de 6 meses hasta 12 años, en un período comprendido desde julio de 2001 hasta julio de 2002, los cuales cumplieron con los criterios clínicos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con manifestaciones clínicas fiebre, tos, dificultad respiratoria, compromiso o no del estado general del paciente, hallazgos de laboratorio y con criterios radiológicos.

En la evaluación diagnóstica se les realizó historia clínica, pruebas de laboratorio (hematología completa, VSG, PCR, cultivo de secreción y hemocultivo). Se les administró por vía oral cefprozil a dosis de 50 mg/kg/peso/día con supervisión diaria durante 7 días, incluso aportándole los medios económicos para asegurar la asistencia hasta finalizar el tratamiento, con control hematológico, radiológico y reactantes biológicos al tercer día y al final del tratamiento. Para los resultados se utilizó el análisis porcentual y la t de Student a través de tablas y gráficos. Se plantea la respectiva discusión y conclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Edad mayor de 6 meses, ambos sexos, antecedentes epidemiológicos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Hallazgos radiológicos compatibles con focos de consolidación o infiltrado intersticial difuso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Menores de 6 meses.
- ✓ Tratamientos previos recibidos.
- ✓ Patología de base o inmunosuprimidos.

RESULTADOS

Se evaluaron prospectivamente 30 casos de niños que asistieron a consulta en clínica privada de un medio urbano en el período comprendido desde julio de 2001 julio de 2002 que presentaron clínica de NAC.

Nuestro estudio está representado por una población donde el sexo masculino representa el 66,6 % (20 pacientes) en relación con el sexo femenino que representa un 33,4 % (10 pacientes), con edad promedio de 5 años. Se obtuvo que el grupo etario con mayor incidencia

se encuentra entre los 6 meses y 5 años de edad, como se muestra en la Figura 1.

En las manifestaciones clínicas observamos

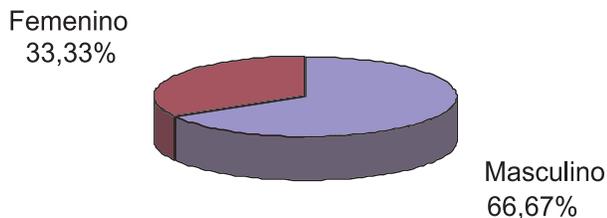


Figura 1. Distribución de la población según sexo. Julio 2001 – julio 2002.

que la fiebre y la tos estuvieron presentes en 15 de los casos (50 %); la fiebre, tos y disnea en 10 casos (33 %) y esta sintomatología más otros síntomas en 5 casos (16,6 %) (Tabla 1).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la

Tabla 1

Distribución de la población según manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	Casos	Porcentajes
Fiebre, tos	15	50,0
Fiebre, tos, disnea	10	33,4
Fiebre, tos, disnea y otros síntomas	5	16,6
Total	30	100,0

cuenta blanca se encontró en 15 casos (50 %) leucocitosis con neutrofilia; en 11 casos (36,6 %) leucocitosis con linfocitosis y sin variaciones 4 casos (13,4 %). En las pruebas de reactantes biológicos; VSG > 20 y PCR positiva en 50 % de los casos, como se aprecia en la Figura 2.

Como se presenta en la Tabla 2, para los hemocultivos se encontró en 3 casos (10 %) positivos para *Streptococcus pneumoniae* y 1 caso (3,43 %) para *Moraxella catarralis* y negativos en un 86,66 %.

El hallazgo radiológico (Tabla 3) reveló infiltrado intersticial difuso bilateral en 22 casos (73,33 %) y en 8 casos (26,66 %) foco de consolidación.

Se administró empíricamente cefprozil a dosis

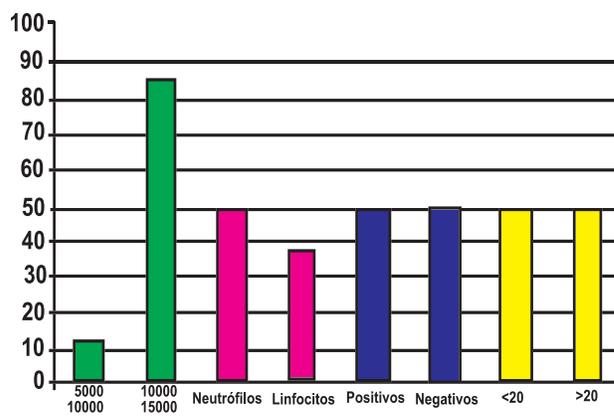


Figura 2. Hallazgos de Laboratorio. Julio 2001 – julio 2002.

Tabla 2

Agente etiológico – hemocultivo

Agente etiológico	Casos	Porcentajes
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	10,00
<i>Moraxella catarralis</i>	1	3,33
Negativos	26	86,66
Total	30	100

Tabla 3

Hallazgos radiológicos

Hallazgos radiológicos	Casos	Porcentajes
Infiltrado intersticial difuso bilateral	22	73,33
Foco de consolidación	8	26,66
Total	30	100,00

de 50 mg/kg/peso por vía oral B.I.D durante 7 días, evaluados diariamente durante el tratamiento realizando las anotaciones en hojas de protocolo observando mejoría clínica en todos los casos que cumplieron esta modalidad de tratamiento.

Se observó curación clínica o mejoría clínica en el 93,33 % (28 casos), lo cual es estadísticamente significativo demostrado por un $P < 0,05$ mediante el empleo de la t de Student; en relación con 2 casos (6,66 %) que corresponden a niños que asistieron a controles sucesivos, uno de los cuales acudió hasta el quinto día, mejorando clínicamente y el otro hubo que hospitalizarlo al tercer día del tratamiento porque se complicó con asma bronquial (Figura 3).

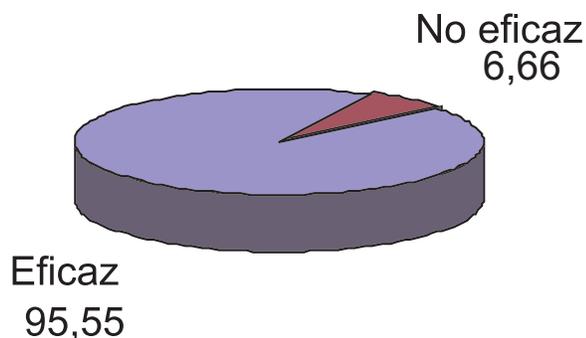


Figura 3. Distribución de la población según eficacia clínica. Julio 2001 – julio 2002.

DISCUSIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las causas de mayor consulta en la edad pediátrica y su tratamiento empírico es de lo más controversial tomando en cuenta que hasta la presente fecha no existen publicaciones nacionales en donde se utiliza esta cefalosporina de segunda generación (cefprozil) en forma ambulatoria por vía oral a dosis de 50 mg/kg/peso.

A diferencia de otros estudios se tomaron más en consideración los criterios clínicos (por no disponer de recursos suficientes), observándose estabilidad clínica a las 48 horas en todos los casos que cumplieron esta modalidad de tratamiento. No se reportó ninguna eventualidad durante el tratamiento ambulatorio. El control de laboratorio por razones ya mencionadas, se realizó al final del tratamiento donde los pacientes estaban asintomáticos, al igual que el control radiológico.

CONCLUSIÓN

La terapia con cefprozil en NAC en edad pediátrica demostró beneficios clínicos y económicos tanto para el paciente como para los padres.

De igual forma, la terapia con cefprozil en NAC representa una alternativa eficaz en tratamientos ambulatorios por vía oral y disminuye la masificación en hospitalizaciones innecesarias.

REFERENCIAS

1. Córdova L, Blanco E, Suárez J, Aduad R, Naranjo L, Picciuto A. Taller sobre las neumonías adquiridas en la comunidad. Recomendaciones terapéuticas en menores de doce años de edad. Venezuela. Bol Vzln Infect. 2000;101:1-43:11.
2. Craven DF, Steger HA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: State of the art and perspectives for the 1990's. Am J Med. 1991;91(Suppl 3B):44-53.
3. Farber M. "Managing Community Acquired Pneumonia". Posgrad Med. 1999;10:1-39.
4. Hammerslag MR. Atypical pneumonias in children. Adv Pediatr Infect Dis. 1995;10:1-39.
5. Hillman B. Interstitial Lung Disease in children. En: Hillman B, editor. Pediatric Respiratory disease. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1993.
6. Mc Cracken GH. Etiology and treatment of pneumonia. Ped Infect Dis J. 2000;19:373-377.
7. Plouffe JF. Importance of atypical pathogens of community acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2000;21(Suppl 2):535-539.
8. Revista Panamericana de Infectología. Enero – Junio 1999;3(1):27-47.
9. Steel R, Thomas M, Kolls J. Current management of community acquired pneumonia in children: An algorithmic Guideline recommendation. Infect Med. 1999;16(1):45-52.
10. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, et al. Severe Community-Acquired Pneumonia: Epidemiology and prognosis factors. Am Rev Respir Dis. 1991;144:312-318.
11. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community – acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J. 1999;18:98-104.

El embarazo como única condición subyacente de una criptococosis. A propósito de 2 casos

C Pérez, Y Hernández, MT Colella, A Roselló, C Olaizola, M Carballo, C Hartung, S Magaldi, S Mata

Sección de Micología Médica. Instituto de Medicina Tropical, UCV.
Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas. Caracas.

RESUMEN

Rara vez el embarazo ha sido asociado con criptococosis. Se presentan 2 pacientes VIH seronegativas, hospitalizadas en el Hospital Universitario de Caracas por presentar criptococosis meníngea, en las cuales la única condición subyacente fue el embarazo. Se hace una revisión de la literatura.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una enfermedad causada por el parasitismo de las levaduras pertenecientes a las especies *Cryptococcus neoformans* (serotipos A, D y AD) y *Cryptococcus gattii* (serotipos B y C) (1-3). Fue reportada por primera vez por Busse en 1894. Para ese entonces esta micosis era una entidad clínica poco frecuente. Además, se observaba principalmente en personas inmunosuprimidas, por lo cual fue considerada una micosis oportunista. Actualmente se presume que el ser humano está ampliamente expuesto a este miceto, debido a que es un hongo cosmopolita (4-20).

Li-Ping y col. en 1997 (21), reportaron que el 42 % de los pacientes con criptococosis meníngea tenían alguna condición o factor predisponente de base que favorecía la instauración de la infección. La alteración cuantitativa o cualitativa de la inmunidad celular, es un elemento que juega un rol importante en la patogenia de esta entidad. Esto explica el incremento de la incidencia de la misma, en personas con SIDA (1,22,23).

También es frecuente en pacientes con neoplasias linfoproliferativas (especialmente linfoma no Hodgkin), leucemias, sarcoidosis y en pacientes que reciben tratamiento prolongado con esteroides como parte de la terapia de enfermedades autoinmunes, como es el caso de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, entre otras. Además, se ha descrito en pacientes con diabetes mellitus, en pacientes sometidos a diálisis y en alcohólicos (24-31).

En el caso particular del embarazo, éste rara vez ha sido asociado con criptococosis (32-35). Durante el embarazo existe una condición natural de inmunosupresión, por alteración de la actividad de las células T, en el mismo se ha descrito: disminución de la respuesta de la hipersensibilidad retardada a la tuberculina, disminución en la respuesta de los linfocitos a los antígenos solubles, depresión de la citotoxicidad mediada por las células natural killer, disminución del número absoluto de células CD4+, y disminución de la respuesta quimiotáctica de los leucocitos (32-35). A pesar de lo antes mencionado, la asociación de embarazo y criptococosis es de frecuencia muy baja a nivel mundial, aún en la era del SIDA (32-35).

El embarazo representa un período muy vulnerable tanto para la madre como para el feto, en el cual hay un aumento del riesgo para adquirir cualquier infección. La inmunosupresión materna que ocurre de manera fisiológica, parece ser un factor importante que determina la aparición de estas infecciones. En el caso de la criptococosis, la relación de esta micosis con el embarazo es considerada por otros autores, poco frecuente en la población seronegativa para el VIH (32-35).

Se presentan 2 pacientes VIH seronegativas, hospitalizadas en el Hospital Universitario de Caracas por presentar criptococosis meníngea, en las cuales la única condición subyacente para dicha micosis oportunista fue el embarazo.

REPORTE DE CASOS

- La primera paciente de 18 años de edad, natural y procedente de Caracas, con 31,5 semanas de gestación, de ocupación estudiante y sin antecedente epidemiológico de importancia. Fue ingresada en el HUC en el año 2000, por presentar cefalea intensa, vómitos en proyectil

y fiebre de nueve meses de evolución. En la tomografía axial computada cerebral se observó una imagen nodular única parietal derecha. Se realizó una biopsia cerebral estereotáxica la cual reportó: lesión constituida por múltiples quistes de consistencia gelatinosa cortico sub-cortical parieto-temporal derecha, en donde se observaron al examen directo, levaduras capsuladas; también se evidenció en un fragmento de meninges la presencia de granulomas por *Cryptococcus spp.* Recibió tratamiento antifúngico con anfotericina B, hasta una dosis acumulada de 2,5 g, con evolución satisfactoria.

- La segunda paciente de 26 años de edad, natural y procedente de Caracas, con 12 semanas de gestación, dedicada a los oficios del hogar, y sin referir datos epidemiológicos relevantes. Fue ingresada en el HUC en el año 2003, por la presencia de cefalea intensa pulsátil, náuseas, vómitos en proyectil, fiebre de 2 meses de evolución; una semana antes de su ingreso presenta astenia y fue llevada al hospital por cursar con alteración del estado de conciencia (somnia). Presentó además, paresia del músculo recto externo izquierdo del ojo, edema de papila, rigidez de nuca, Kerning y Brudski positivo, asociado a disminución de la fuerza muscular en hemicuerpo derecho. En la resonancia magnética nuclear cerebral se observaron infartos lacunares en ganglios basales y subcorticales frontales. El cultivo del líquido cefalorraquídeo reportó el crecimiento de *C. neoformans*. Recibió tratamiento con anfotericina B, con una dosis acumulada de 3,2 g, asociada a fluconazol 400 mg/día, con evolución satisfactoria.

Con respecto a la evolución del embarazo, el mismo fue interrumpido en ambas pacientes, quienes fueron sometidas a un vaciamiento uterino por cursar con anhidramnios.

DISCUSIÓN

El embarazo como único factor condicionante de la criptococosis rara vez se ha reportado a nivel mundial. Pereira y col. (35), en una revisión de la literatura, realizada en un lapso de 57 años, específicamente entre los años 1936-1993, encuentran escasamente 19 casos de criptococosis, en mujeres embarazadas VIH seronegativas. Wesley y col. (32), entre los años 1954 y 1998, recopilan 24 casos publicados en la literatura, en mujeres cuyo único factor condicionante fue el embarazo (excepto en 1

caso, en el cual la embarazada era VIH seropositiva), en este estudio se incluyen algunos de los mencionados por Pereira. Wesley añade 5 pacientes estudiados por él, en un hospital de Carolina del Norte, los cuales también carecían de otros factores de inmunosupresión.

En nuestro país, el primer caso de criptococosis fue descrito por Jaffé, O'Daly y Guerra en 1938, el cual fue referido por Benaim Pinto y Potenza, conjuntamente con otros casos en 1949 [36]. Desde entonces, se ha considerado que existe un sub-registro de esta entidad micótica, por no ser considerada de denuncia obligatoria. En un trabajo realizado por Osorio-Herrera en 1976 (37), recopila los casos de criptococosis del SNC diagnosticados en nuestro país desde 1938, y logra reunir 47 casos. Entre ellos, encuentra solo 1, el cual se trataba de una paciente en estado de gestación avanzado, con alteración del estado de conciencia, quien fallece y en el estudio anatomopatológico se reporta el hallazgo de un "absceso cerebral"; el cultivo de una muestra del mismo, evidenció el crecimiento de *Cryptococcus spp.* A la luz de nuestros conocimientos, este es el único trabajo nacional que reporta esta afectación en mujeres cuyo embarazo fue la única condición subyacente.

Existen además, reportes aislados de mujeres embarazadas con criptococosis, en donde la única manifestación clínica que se evidenció fue a nivel pulmonar. En los casos reportados en este trabajo, las manifestaciones encontradas fueron a nivel del sistema nervioso central (32,35).

La mayoría de los casos de criptococosis con afectación del sistema nervioso central, cursan con una clínica de meningitis. Rara vez, esta se manifiesta con lesiones ocupantes de espacio y más aún, llamó la atención en una de nuestras pacientes, la presencia de múltiples quistes de consistencia gelatinosa en el estudio histopatológico de la biopsia cerebral realizada, la forma quística ha sido reportada principalmente en pacientes con SIDA. En pacientes VIH seronegativos es de esperar una respuesta granulomatosa, tal como se observó en el fragmento de meninge estudiado, proveniente de la misma paciente (33,38-41).

A pesar de la elevada mortalidad materna reportada en la literatura (27 %-42 %), las pacientes evaluadas en este trabajo, presentaron una evolución favorable (32,35).

En la revisión de la literatura, se encontraron reportes de dos casos de criptococosis neonatal, posiblemente adquirida durante el embarazo o parto, sin embargo, no hubo en ninguno de los dos casos examen histológico de la placenta

(42,43). Kida en 1989 (44), en un estudio histopatológico de la placenta de mujeres embarazadas que padecían la enfermedad, reveló vellosidades coriónicas normales, algunos depósitos de fibrina entre las vellosidades y múltiples levaduras capsuladas en el espacio intervilloso, del lado materno de la placenta. Además, en los productos de las gestaciones de las mujeres evaluadas, no se evidenciaron signos de la infección por *C. neoformans*.

Por otro lado, no está claro si hay un aumento en la frecuencia de los abortos o de los trabajos de parto prematuro en las pacientes embarazadas con criptococosis. En las 2 pacientes descritas en nuestro estudio, se interrumpió el embarazo debido a la presencia de signos sugestivos de sufrimiento fetal, entre ellos anhidramnios. Sin embargo, en la revisión efectuada por Wesley y col. (32), reportaron, con respecto al producto de 29 mujeres embarazadas que padecieron de criptococosis: 22 (75,9 %) fueron neonatos sanos para el momento del nacimiento; 4 (13,8 %) murieron; en 2 (6,9 %) no se especificaron los detalles de la evolución; y en 1 (3,4 %) caso hubo un aborto.

La criptococosis debe ser sospechada en embarazadas con alteraciones neurológicas sugestivas de meningitis crónica o meningoencefalitis, aún en ausencia de infección por VIH u otros factores predisponentes. Faltan estudios para evaluar el posible efecto de esta infección y de su tratamiento en la evolución del embarazo y en la viabilidad del producto de la gestación.

REFERENCIAS

- Mitchell T, Perfect J. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(4):515-548.
- Wilson D, Bennett J, Bailey J. Serologic grouping of *Cryptococcus neoformans*. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1968;127:820-823.
- Kwon-Chung KJ. A new species of *Filobasidiella*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. *Mycologia.* 1976;68:942-946.
- Hovette P, Soko TO, Raphenon G, Camara P, Burgel P, Garraud O. Cryptococcal meningitis in AIDS patients: An emerging opportunistic infection in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93:308.
- Torres H, Rivero G, Kontoyiannis D. Endemic mycoses in a cancer hospital. *Medicine.* 2002;81(3):201-212.
- Ríos A. Infecciones micóticas en pacientes con cáncer. Antibióticos e infección. 1994;2(1):13-22.
- Arteaga E, Capó V, Pérez ML. Micosis oportunistas invasivas en el sida. *Rev Iberoam Micol.* 1998;15:33-35.
- Kwon-Chung K, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz M. Cryptococcosis: Clinical and biological aspects. *Med Mycol.* 2000;38(S1):205-213.
- Mitchell T, Perfect J. Cryptococcosis in the era of AIDS-

- 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(4):515-548.
- Lazera M, Pires F, Camilo-Coura L, Nishikawa M, Bezerra C, Trilles L, Wanke B. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J Med Vet Mycol.* 1996;34:127-131.
- Lazera M, Wanke B, Nishikawa M. Isolation of both varieties of *Cryptococcus neoformans* from saprophytic sources in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Vet Mycol.* 1993;31:449-454.
- Carrada T, Campo M, Albarran M, Carrillo J. Estudio epidemiológico del *Cryptococcus neoformans* en México. *Rev Invest Salud Pública.* 1971;31(2):92-104.
- Sorrell T, Ellis D. Ecology of *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol.* 1997;1442-1443.
- Castanón LR, López R. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from pigeon (*Columba livia*) droppings in Mexico City. *Mycoses.* 1994;37:325-327.
- García-Hermoso D, Mathoulin S, Couprie B, Ronin O, Dupont B, Dromer F. DNA typing suggests pigeon droppings as a source of pathogenic *Cryptococcus neoformans* serotype D. *J Clin Microbiol.* 1997;35(10):2683-2685.
- Bennett J, Kwon-Chung K, Howard D. Epidemiology differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol.* 1977;105(6):582-586.
- Swinne D, Deppner M, Maniratunga S, Laroche R, Floch J, Kadende P. AIDS-associated cryptococcosis in Bujumbura, Burundi: An epidemiological study. *J Med Vet Mycol.* 1991;29:25-30.
- Castañeda E. En búsqueda del hábitat de *Cryptococcus neoformans* var *gattii* en Colombia. *Rev Acad Colomb Cienc.* 2001;25(94):105-113.
- Pfeiffer T, Ellis D. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var *gattii* from *Eucalyptus tereticornis*. *J Med Vet Mycol.* 1992;30:407-408.
- Sorrell TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Med Mycol.* 2001;39:155-168.
- Li-Ping Z, Shi YZ, Weng XH. Chronic meningitis: A review of 140 cases. *Clin J Infect Dis.* 1997;15:116-117.
- Seaton R, Naraqi S, Wembri J, Warrell D. Cell-mediated immunity in HIV seronegative patients recovered from *Cryptococcus neoformans* var *gattii* meningitis. *J Med Vet Mycol.* 1997;35:7-11.
- Kappe R, Levitz S, Harrison TS, Ruhnke M, Ampel NM, Just-Nübling G. Recent advances in cryptococcosis, candidiasis and coccidioidomycosis complicating HIV infection. *Med Mycol.* 1998;36(S1):207-215.
- Botha R, Wessels E. Cryptococcal meningitis in an HIV negative patient with systemic Sarcoidosis. *J Clin Pathol.* 1999;52:928-930.
- Dictar M, Manolo E, Alexander B, Jacob N, Verón M. Mycoses in the transplanted patient. *Med Mycol.* 2000;38(S1):251-258.
- Abbott K, Hypolite I, Tveit D, Hshieh P, Cruess D, Agodoa L. Hospitalizations for fungal infections after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron.* 2001;89:426-432.
- Schröter GP, Temple D, Husberg B, Weil R, Starzl T. Cryptococcosis after renal transplantation: Report of ten cases. *Surgery.* 1976;79(3):268-277.
- Tang-Her J, Kaung-Lin L, Cheng-Hsun C, Wan-Chak L, Paul-Lee W. Acute disseminated encephalomyelitis in autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Neurol.* 2001;24(4):303-305.

29. Allende M, Pizzo P, Horowitz M, Pass H, Walsh T. Pulmonary cryptococcosis presenting as metastases in children with sarcomas. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:240-243.
30. Qadir F, Manzoor K, Ahmed E. Disseminated cryptococcosis in a patient with nephrotic syndrome. *Indian J Med Microbiol.* 2006;24(2):141-143.
31. Husain S, Wagener M, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(3):375-381.
32. Wesley E, Peacock J, Haponik E, Wasburn R. Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine.* 1998;77:153-167.
33. Nucci A, Antunes J, De Souza L, Montenegro M, Barbosa R. Pseudocystic form of neurocryptococcosis in pregnancy. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(3-A):678-682.
34. LaGatta M, Jordan C, Khan W, Toomey J. Isolated pulmonary cryptococcosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998;92(4):682-684.
35. Pereira C, Fischman O, Colombo A, Morom A, Pignatari A. Neurocriptococose durante a gravidez. Revisao da literatura. Relato de dois casos. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1993;35(4):367-371.
36. García E. Criptococosis del SNC. *El Médico.* Octubre 1972.
37. Osorio-Herrera RA. Contribución al estudio de la micosis del sistema nervioso central en Venezuela. [Tesis Doctoral]. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 1976.
38. Miszkial KA, Hall-Cragga MA, Miller RF. The spectrum of MRI findings in CNS cryptococcosis in AIDS. *Clin Radiol.* 1996;51:842-850.
39. Awasthi M, Patankar T, Shah P, Castillo M. Cerebral cryptococcosis: Atypical appearances on CT. *Br J Radiol.* 2001;74:83-85.
40. Rozenbaum R, Rios A. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 1994;18:369-380.
41. Kimura M, Kaufman L, Maekura S, Teramura K, Satou T. Pulmonary cryptococcosis due to a capsule-deficient strain confused with metastatic lung cancer. *Mycopathologia.* 1998;140:65-68.
42. Castro G, Cervi MC, Martinez R. Vertical transmission of Cryptococcus neoformans from a mother coinfecting with human immunodeficiency virus. Case report. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2006;39(5):501-503.
43. Sirinavin S, Intusoma U, Tuntirungsee S. Mother-to-child transmission of Cryptococcus neoformans. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:278-279.
44. Kida M, Abramowsky C, Santoscoy C. Cryptococcosis of the placenta in a woman with acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathology.* 1989;20(9):920-921.

Hepatitis B y C en pacientes pediátricos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana

Maria Graciela López^{***}, Luigina Siciliano^{**}, Mariely Rangel^{****}, Vanessa Tellez^{****}, Diana López^{****}, Rafael Navas^{****}, Susan Ramírez^{****}, Francisco Valery^{***}, Lisbeth Aurenty^{***}, Lourdes Morillo^{*****}, Juan García^{*}

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos" Caracas. Venezuela

RESUMEN

Muchos pacientes con infección VIH presentan coinfección con el virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC). Se desconocen datos sobre evolución de la hepatitis B y C en niños con infección VIH vertical y horizontal.

Objetivos: Determinar características de la infección por VHB y VHC en niños con infección VIH. **Métodos:** Estudio clínico, longitudinal y comparativo, incluyendo pacientes pediátricos con infección VIH controlados en el Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos", desde 1984 hasta junio 2006, con seguimiento > de 6 meses, serologías para VHB y VHC, registrándose datos de evolución de infección por VHB, VHC y VIH. Se establecieron dos grupos, Grupo I: Pacientes VIH de transmisión vertical, Grupo II: Pacientes VIH de transmisión horizontal. **Resultados:** Incluidos con serologías VHB, n = 90. Grupo I 75,55 %, Grupo II 24,44 %. Del total de pacientes 18,89 % presentaron coinfección VIH-VHB, Grupo I 13,23 %, Grupo II 36,36 %, sin diferencias significativas.

Del Grupo I 55,56 % presentaron infección aguda por VHB y 44,44 % infección crónica, Grupo II 62,5 % infección aguda y 37,5 % crónica, evolución sin diferencias.

No hubo progresión de la infección VIH en coinfectados de ambos grupos.

Incluidos con serologías VHC, n = 84. Grupo I 77,4 %. Grupo II 22,6 %.

Presentaron coinfección VIH-VHC 7,14 % de todos los pacientes, Grupo I 4,62 %, Grupo II 15,79 % diferencia

no significativa. **Conclusiones:** La hepatitis B es frecuente en niños con infección VIH siendo ambas, infecciones prevenibles. La evolución de la infección por VHB fue similar en niños con infección VIH vertical y horizontal. Un 7,14 % presentó coinfección VIH-VHC.

Palabras clave: Pacientes pediátricos. Infección VIH. Hepatitis B. Hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

En el año 2005, de los 40,3 millones de personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), 17,5 millones eran mujeres y 2,3 millones niños menores de 15 años (1). Un importante número de pacientes infectados por el VIH presentan marcadores serológicos positivos para el virus de la hepatitis B (VHB) (1,2).

En pacientes con infección VIH, la prevalencia de la infección por el VHB es aproximadamente 10 veces más alta que en la población general (2). Afectando según algunos reportes al 10 % de la población infectada por el VIH (3). En un estudio de 43 centros de atención pediátrica, se evidenció que 19 % de los pacientes con infección VIH estaban coinfectados con VHB (4).

El riesgo de presentar infección crónica por VHB en niños sin infección VIH, es inversamente proporcional a la edad de la infección, desarrollando hepatitis B crónica el 90 % de los neonatos y lactantes decreciendo el porcentaje de evolución crónica hasta 6 % de los adolescentes que adquieren la infección. En niños con infección VIH se desconoce la evolución de la hepatitis B (4).

En la actualidad, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ocupa un lugar importante, con reportes que señalan al VHC como causa principal de enfermedad hepática en pacientes adultos con VIH (5). Existen estimaciones de hasta 33 % de coinfección con VHC, afectando particularmente a

* Infectólogo Pediatra Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

** Infectólogo Pediatra Jefe Consulta VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

*** Infectólogo Pediatra Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

**** Residente del Posgrado de Infectología Pediátrica del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

***** Infectólogo egresado del Posgrado de Infectología Pediátrica del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

los individuos con infección VIH infectados por la vía parenteral, tales como hemofílicos y adictos a drogas endovenosas, donde la prevalencia puede llegar a más del 75 % y la transmisión vertical del VHC aumentar al 22 % en mujeres coinfectadas con VHI-VHC (6,7).

La prevalencia de infección por VHC en la edad pediátrica es baja, aproximadamente 0,1 %-0,2 %. En los pacientes infectados por el VIH esta cifra parece aumentar, reportando en algunos estudios valores correspondientes al 1,5 %.

La evolución de la hepatitis B y C ha sido bien definida fundamentalmente en adultos con infección VIH. En niños se desconocen diferentes aspectos, entre ellos los relacionados con las diferencias existentes en pacientes con infección VIH de transmisión vertical y de transmisión horizontal con coinfección por VHB y/o VHC, además de la repercusión de dichas infecciones en la evolución de la infección VIH, por lo que su descripción y reconocimiento son de mayor interés a fin de tomar las medidas preventivas y terapéuticas correspondientes.

MÉTODO

Se realizó estudio clínico, longitudinal y comparativo, donde fueron incluidos pacientes pediátricos con infección VIH controlados en la consulta del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Niños "Dr. J. M. de Los Ríos", desde 1984 hasta junio de 2006.

Se incluyeron en el estudio:

1. Pacientes en control con un mínimo de 6 meses de seguimiento.
2. Pacientes con al menos 2 controles serológicos para VHB, de más de 6 meses de diferencia entre ambos controles.
3. Pacientes con controles serológicos para VHC.

Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, forma de transmisión del VIH, además de las serologías para VHB y VHC.

En los pacientes con serologías positivas para infección por VHB se estudió la evolución de la infección, interpretándose con infección aguda pacientes con: antígeno de superficie AgsHB positivo de menos de 6 meses de persistencia, anticuerpo contra antígeno del núcleo de hepatitis B (Anti-HBc) positivo y anticuerpo contra antígeno de superficie (AcHBs) positivo. Como infección crónica de la enfermedad se catalogaron aquellos pacientes con: AgsHB positivo de más de 6 meses de persistencia, Anti-HBc positivo y AcHBs negativo.

En pacientes con infección crónica por el VHB, se evaluaron valores de transaminasas y carga viral de VHB (para los que la tenían). Además evolución de la infección VIH a través de las siguientes determinaciones:

- a. Carga viral VIH antes y después del diagnóstico de coinfección por VHB, interpretándose como elevación valores $> 0,5 \log_{10}$.
- b. Recuento de linfocitos T CD4 + antes y después del diagnóstico de coinfección por VHB, interpretándose como disminución, descensos > 5 percentiles.

En los pacientes con serología positivas para VHC se determinaron valores de transaminasas y evolución de infección VIH utilizando las mismas determinaciones que las descritas para infección crónica por VHB.

Los pacientes se clasificaron según el modo de transmisión del VIH en dos grupos:

Grupo I: Pacientes con infección VIH vertical.

Grupo II: Pacientes con infección VIH horizontal.

Los resultados se presentaron con la media (C) y la desviación estándar (DE) en casos de variables cuantitativas y con valores absolutos (n) y relativos (porcentajes) en caso de variables cualitativas. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson con un nivel de confianza de 95 %.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 122 historias de pacientes infectados con VIH, de los cuales el 73,77 % (90/122) tenían serologías para el descarte de infección por virus de hepatitis B. De estos 51,11 % (46/90) eran del sexo masculino y 48,89 % (44/90) femenino. El 75,55 % (68/90) de los pacientes habían adquirido la infección VIH por vía vertical (Grupo I) y el 24,44 % (22/90) por vía horizontal (Grupo II).

Se encontró que 18,89 % (17/90) de los pacientes presentaron coinfección VIH-VHB. Se comparó el porcentaje de coinfección VIH-VHB entre los dos grupos, encontrando que el porcentaje en el Grupo I fue de 13,23 % (9/68) y en el Grupo II de 36,36 % (8/22), no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($P = 0,19$) (Tabla 1).

Al evaluar la evolución de la infección por VHB en todos los pacientes infectados, se evidenció que 58,82 % (10/17) presentaron infección aguda y 41,18 % (7/17) desarrollaron infección crónica.

Al estudiar cada grupo por separado se apreció que en el Grupo I el 55,56 % (5/9) presentaron

Tabla 1
Coinfección VIH-VHB según los grupos

	Con VHB		Sin VHB		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grupo I	9	13,23	59	86,76	68	100
Grupo II	8	36,36	14	63,64	22	100
Total	17	18,89	73	81,11	90	100

infección aguda por VHB, mientras que el 44,44 % (4/9) evolucionó hacia la cronicidad; en el Grupo II 62,5 % (5/8) de los pacientes presentaron infección aguda y 37,5 % (3/8) desarrollaron hepatitis B crónica (Tabla 2). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la evolución de la infección por VHB entre ambos grupos ($P = 0,23$).

Tabla 2
Evolución de la infección por VHB según los grupos

	HB aguda		HB crónica		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grupo I	5	55,56	4	44,44	9	100
Grupo II	5	62,50	3	37,50	8	100
Total	10	58,82	7	41,18	17	100

En relación al sexo de los pacientes con coinfección VIH-VHB se encontró que en el Grupo I 12,50 % (1/8) eran del sexo femenino y 87,50 % (7/8) masculino. En el Grupo II el 66,67 % (6/9) eran femenino y 33,33 % (3/9) del sexo masculino; la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($P = 0,18$).

Los pacientes del Grupo I que presentaron evolución aguda de la infección por VHB al momento del diagnóstico tenían 5,4 años en promedio con una desviación estándar (DE) de + 4,83 años y los que presentaron evolución crónica de la infección por VHB fue de 4,25 años (DE \pm 2,98); mientras que en el Grupo II los que presentaron hepatitis B aguda la edad promedio fue 11,4 años (DE \pm 7,23) y los que desarrollaron cronicidad tenían 11,62 años en promedio (DE \pm 7,51 %).

Al considerar solo los pacientes que presentaron evolución crónica de la infección por VHB se encontró que 57,14 % (4/7) pertenecían al Grupo I y 42,86 % (3/7) pertenecían al Grupo II, sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($P = 0,34$) (Tabla 3).

Tabla 3
Evolución a hepatitis B crónica según los grupos

	Hepatitis crónica	
	N	%
Grupo I	4	57,14
Grupo II	3	42,86
Total	7	100

Se evidenció elevación de las transaminasas en los pacientes con hepatitis B crónica en 25 % (1/4) de los pacientes del Grupo I y en un 33,33 % (1/3) del Grupo II (Tabla 5).

De los pacientes que presentaron infección crónica por hepatitis B en el Grupo I, se realizó carga viral para VHB a 1/4 (25 %) de los casos, la cual resultó negativa (las transaminasas de este paciente eran normales). Se realizó carga viral para VHB a todos los pacientes con hepatitis B crónica del Grupo II siendo positiva en 1/3 (33,33 %), correspondiendo este al mismo paciente que presentó alteración de las transaminasas en este grupo.

En cuanto a la evolución de la infección por VIH en los pacientes que desarrollaron hepatitis B crónica se encontró que tanto en el Grupo I como en el Grupo II el conteo de linfocitos CD4+ no disminuyó en los controles sucesivos y la carga viral para VIH no mostró elevaciones en los pacientes de ninguno de los dos grupos.

Tabla 4
Carga viral (CV) VIH en pacientes con infección VHB según los grupos

	Con elevación de CV		Sin elevación de CV	
	N	%	N	%
Grupo I	0	0	9	100
Grupo II	0	0	8	100
Total	0	0	17	100

Tabla 5
Linfocito T CD4+ en pacientes con coinfección VIH-VHB según los grupos

	Con disminución de linfocitos T CD4+		Sin disminución de linfocitos T CD4+	
	N	%	N	%
Grupo I	0	0	9	100
Grupo II	0	0	8	100
Total	0	0	17	100

En relación al estudio de la coinfección VIH-VHC, del total de historias revisadas el 68,9 % (84/122) tenían serología para hepatitis C, y de estos 77,4 % (65/84) la transmisión del VIH fue de forma vertical (Grupo I) y 22,6 % (19/84) horizontal.

Se evidenció coinfección VIH-VHC en 7,14 % (6/84) de todos los pacientes estudiados. En el Grupo I un 4,62 % (3/65) de los pacientes presentó coinfección VIH-VHC y en el Grupo II 15,79 % (3/19), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P=0,16$). De los 6 pacientes con coinfección VIH-VHC el 50 % (3/6) pertenecían al Grupo I y 50 % (3/6) al Grupo II. Es de hacer notar que los 3 pacientes con coinfección VIH-VHC del grupo II, presentaban además infección por el VHB, de los cuales 66,66 % (2/3) presentaron infección aguda por VHB y 33,33 % (1/3) presentó infección crónica.

Tabla 6
Coinfección VIH-VHC según los grupos

	Con VHC		Sin VHC		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grupo I	3	4,62	62	95,38	65	100
Grupo II	3	15,79	16	84,21	19	100
Total	6	7,14	78	92,86	84	100

En relación con los valores de transaminasas séricas en el Grupo I ninguno de los pacientes coinfectados VIH-VHC presentó alteración de las mismas, y en el Grupo II 1/3 (33,33 %) manifestó elevación de dichas enzimas hepáticas.

La edad promedio de infección de los pacientes coinfectados VIH-VHC ubicados en el grupo I correspondió a 7 años con una DE \pm 2,65 años, mientras que la edad promedio de los pacientes del grupo II fue 17,6 años con una DE \pm 7,57 años.

En relación con los valores de transaminasas séricas tanto en el Grupo I como en el Grupo II se observó que 1/3 (33,33 %) de los pacientes coinfectados VIH-VHC presentaron elevación de las transaminasas hepáticas.

En los pacientes con infección por el VHC y VIH del Grupo I se evidenció que 100 % (3/3) presentaron disminución de los valores de linfocitos T CD4+ luego de la coinfección, mientras que en los pacientes del Grupo II se observó este fenómeno en un 66,67 % (2/3) de los casos. En relación con la carga viral VIH 33,33 % (1/3) del Grupo I presentó aumento en el número de copias, encontrando igual resultado en el Grupo II donde 33,33 % (1/3) presentaron elevación de la carga

viral VIH en los controles sucesivos posterior a la coinfección con VHC.

Los pacientes coinfectados con VIH, VHB y VHC representaron el 3,5 % del total de pacientes evaluados (3/84), y todos estos correspondieron al Grupo II.

Todos los pacientes incluidos en el estudio, tanto del Grupo I como del Grupo II recibían tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARAE).

DISCUSIÓN

La infección por los VHB y VHC constituye un serio problema en pacientes con VIH, considerando sus implicaciones en el tratamiento, evolución y complicaciones ya descritas en el adulto.

En pacientes pediátricos con VIH algunos reportes señalan entre 16 % y 19 % de incidencia de coinfección con VHB (4). En el presente estudio se encontró una incidencia de coinfección VIH-VHB similar a lo descrito en la literatura, lo que constituye un alerta en prevención, considerando que la infección por el VHB es una enfermedad prevenible por vacuna.

Aunque no se evidenciaron diferencias significativas en el número de pacientes infectados con VHB entre el grupo con VIH de transmisión vertical y el grupo de transmisión horizontal, se aprecia una mayor tendencia en el grupo de pacientes con infección horizontal, lo que podría tener relación con la exposición a factores de riesgo asociados, tales como, administración de hemoderivados, prácticas sexuales sin la adecuada protección y uso de drogas endovenosas, entre otros.

En adultos con coinfección VIH-VHB la seroconversión del AgsHB y antígeno del núcleo (AgCHB) es menor en comparación a los adultos sin infección VIH, lo que representa mayor riesgo de hepatitis crónica en adultos con coinfección VIH-VHB (4). En los pacientes pediátricos con infección VIH se tienen pocos datos en relación con la evolución de la hepatitis B (5). Del total de pacientes que presentaron infección por VHB la mayoría, 58,82 %, presentaron infección aguda y 41,18 % infección crónica, datos que podrían señalar una diferencia en relación con la evolución de la infección por VHB entre adultos y niños infectados con el VIH. Entre los Grupos I y Grupo II no se observaron mayores diferencias en la evolución de la hepatitis B.

El riesgo para desarrollar infección crónica por el VHB después de una infección aguda en niños sin infección VIH está inversamente

relacionado con la edad de adquisición de la infección por VHB. La infección crónica por VHB se desarrolla en el 90 % de los neonatos y lactantes, 30 % de los niños entre 1 a 5 años y alrededor de 6 % de los niños mayores y adolescentes que adquieren la infección (5). En la presente investigación, al evaluar los pacientes que presentaron infección crónica por VHB, se observó que a pesar de no haber diferencias significativas entre el Grupo I y Grupo II, llama la atención, un mayor porcentaje de pacientes con infección crónica por el VHB en el Grupo I, correspondiendo este grupo a los pacientes de menor edad para el momento del diagnóstico de la hepatitis B. Estos datos ponen en evidencia la importancia a manera general del cumplimiento del esquema de inmunizaciones, que en nuestro país contempla la vacunación contra la hepatitis B desde la etapa neonatal y posterior a la culminación del esquema realizar la determinación de AcHBs considerando que en pacientes con VIH se describe disminución a la respuesta humoral frente a la inmunización contra la hepatitis B (8-10).

Hace varios años algunos reportes sugirieron que la hepatitis B podría ser más leve en los pacientes coinfectados con VIH, basándose en los bajos niveles de aminotransferasas y no en estudios histológicos hepáticos. Estudios más recientes han demostrado el valor de las pruebas histológicas y han reportado valores más elevados de HVB DNA en los pacientes VIH (8,9). En el presente estudio, la mayoría de los pacientes del Grupo I y Grupo II con evolución crónica de la hepatitis B no presentaron elevación de las transaminasas, lo que no permite establecer por sí mismo la actividad de la enfermedad. A pesar de que se realizó la determinación de la carga viral para VHB en algunos pacientes, se debe insistir en la realización de las mismas de manera sistemática, además de los estudios histológicos, a fin de conocer a profundidad la actividad relacionada con la enfermedad por VHB y el estado de inflamación o de fibrosis hepática.

En los pacientes adultos, la infección crónica por el VHB parece tener su progresión natural, modificada por la coinfección VIH, con un significativo incremento de la mortalidad atribuible a la enfermedad hepática comparada con aquellos pacientes que presentan solamente infección por VHB (2), a su vez la infección por VIH en pacientes con infección por VHB conlleva a interrelaciones virológicas complejas. Se ha demostrado que el VHB activa la replicación del VIH produciendo activación crónica y persistente del sistema inmune acelerando la inmunodeficiencia y por ende la progresión de la infección VIH (8-10). En

este estudio, en los pacientes con hepatitis B crónica del Grupo I y II, no se evidenció deterioro inmunológico ni virológico de la infección VIH. Es necesario recalcar, que todos estos pacientes recibían TARAE, lo cual favorecía el control de la infección VIH. Estudios recientemente realizados han demostrado que la respuesta inmunológica a la TARAE no se ve afectada en la infección por VHB (8).

En EE.UU la prevalencia de infección por el VHC en pacientes pediátricos de 1 a 11 años, es baja, reportándose valores de 0,1 % a 0,2 %. Se estima una mayor prevalencia de esta infección en pacientes pediátricos con infección VIH, con un reporte en 535 niños con infección VIH con serologías positivas para VHC de 1,5 % (5). En la presente investigación se encontró que 7,14 % de todos los pacientes presentaron infección por VHC, porcentaje visiblemente mayor que lo reportado previamente. Al evaluar los grupos se evidenció que no hubo diferencias significativas en la coinfección VIH-VHC, sin embargo, de modo porcentual impresiona mayor número de pacientes con infección por VHC en el Grupo II (15,79 % Grupo II versus 4,62 % Grupo I), lo que puede sugerir que en la población estudiada, no se evidencia lo descrito en revisiones recientes, donde se señala que con la implementación de las pruebas de descartar para infección por VHC en los donantes de sangre, el modo primario de adquisición de infección por VHC en la infancia es la vía perinatal (5). Por otro lado al evaluar las edades de los pacientes se evidenció que en el Grupo II presentaron una edad promedio mayor en relación al Grupo I.

En adultos con coinfección VIH-VHC se escribe que casi el 50 % de los pacientes tienen niveles normales de transaminasas al momento de realizar estudios histológicos (11,12). Según algunos autores, la medición de enzimas hepáticas y la determinación de carga viral para VHC son importantes para establecer la evolución de la infección, pero dichas pruebas suministran información limitada acerca de la severidad de la infección por VHC (11,13,14). En esta investigación la mayoría de los pacientes pediátricos coinfectados VIH-VHC de ambos grupos presentaron valores normales de transaminasas. Tales resultados no permiten realizar un análisis de la evolución de la infección por VHC, por lo que es de vital importancia insistir en la realización de estudios histológicos en los pacientes pediátricos coinfección por VIH-VHC.

En general los niños con coinfección por el VIH y VHC parecieran tener un curso clínico más benigno que aquellas personas que adquieren la

infección inicialmente como adultos, apreciándose progresión más lenta de la enfermedad (5). En este caso se evidenció que tanto en el Grupo I como en el Grupo II hubo deterioro del conteo de linfocitos T CD4+ posterior al diagnóstico de infección por VHC, sin embargo, al evaluar la carga viral VIH, en la mayoría de los pacientes de ambos grupos no se evidenció elevación de la misma.

En pacientes adultos se reporta coinfección VIH, VHB y VHC entre 1,7 y 5,4 %, considerando que las tres infecciones comparten los mismos modos de transmisión (15-17). En el presente estudio se reportó coinfección en pacientes pediátricos con coinfección VIH, VHB y VHC en 3,5 %, correspondiendo a lo reportado en la literatura para pacientes adultos, sin embargo, en niños no se encontraron datos en toda la literatura consultada.

La infección por los VHB y VHC en pacientes pediátricos con infección VIH es un problema en ocasiones subestimado, dada la importancia en nuestro medio de otras infecciones de tipo oportunista como la tuberculosis o las micosis profundas, sin embargo, el daño hepático y deterioro clínico que puede presentarse por la infección por VHB y VHC pueden ser de gran magnitud. La identificación del problema es de vital importancia considerando que la información disponible en pacientes pediátricos es escasa y en oportunidades, extrapolada de pacientes adultos. De los datos obtenidos se desprende que la hepatitis B es una infección frecuente en pacientes pediátricos con infección VIH cuya evolución es aguda en la mayoría de los casos. Al ser la hepatitis B una enfermedad inmunoprevenible los esfuerzos deben estar orientados al cumplimiento estricto del esquema de vacunación, además del adecuado control prenatal. Al comparar la evolución de la infección por VHB en los pacientes VIH de transmisión vertical y de transmisión horizontal se evidenció que no hubo diferencias significativas, falta esperar la evolución en el tiempo de estos pacientes a fin de concluir dichas observaciones. La coinfección VIH-VHC en pacientes pediátricos se evidenció en un elevado porcentaje de pacientes, situación, al igual que con hepatitis B, debe alertar a la comunidad científica en el despistaje y tratamiento del problema.

CONCLUSIONES

1. El porcentaje de coinfección VIH-VHB en pacientes pediátricos con infección VIH controlados en la consulta del Servicio de

Enfermedades Infecciosas del Hospital de Niños "Dr. J. M. de Los Ríos", desde 1984 hasta junio de 2006 fue de 18,89 %.

2. No se evidenciaron diferencias en el porcentaje de pacientes infectados con VHB entre el grupo con VIH de transmisión vertical y el grupo de transmisión horizontal.
3. Del total de pacientes VIH positivos que presentaron infección por VHB la mayoría presentaron infección aguda.
4. No se evidenció deterioro inmunológico ni virológico de la infección VIH en los pacientes con hepatitis B crónica.
5. El porcentaje de coinfección VIH-VHC en pacientes pediátricos con infección VIH controlados en la consulta del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Niños "Dr. J. M. de Los Ríos", desde 1984 hasta junio de 2006 fue de 7,14 %.
6. No se evidenciaron diferencias en el porcentaje de pacientes infectados con VHC entre el grupo con VIH de transmisión vertical y el grupo de transmisión horizontal.
7. El porcentaje de coinfección VIH-VHB-VHC en pacientes pediátricos con infección VIH controlados en la consulta del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Niños "Dr. J. M. de Los Ríos", desde 1984 hasta junio de 2006 fue de 3,5 %.

REFERENCIAS

1. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update: December 2005. http://www.unaids.org/epi/2005/doc/report_pdf.asp
2. Richard K, Sterling. Hepatitis B Virus in the setting of HIV Infection: A Clinical Challenge. http://hivadocate.org/hcsp/hcsp_pdf/STERLING_1.pdf
3. Roldao de Almeida R, Duarte A, Correa de Azevedo V, Dutra F. Hepatitis B Virus infection in HIV positive population in Brazil: Results of a survey in the state of Mato Grosso and a comparative analysis with other regions of Brazil. *BMC Infectious Diseases*. 2006;6:34.
4. Recommendations for management of chronic hepatitis B and C in HIV coinfecting patients. http://www.hivandhepatitis.com/hiv_hbv_co_inf.html.
5. Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Van Dyke R, Welfert C. Treating opportunistic infections in children. *Clin Infect Dis*. 2005;40:39-46.
6. Alvarez P. Coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de hepatitis C (VHC). *Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;19:37-40.
7. Mast E, Hwang L, Seto D, Nolte F, Nainan O, Wurtzel, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192:1880-1889.
8. Uzdaviniene V, Rakickiene J, Chaplinkas S, Griskevicius A. Prevalence of viral hepatitis B and C among HIV-infected people in Lithuania. *Int Conf AIDS 2002*;7:12-14: (abstract N° C10978).
9. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Wang JT,

- Hung CC, et al. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1471-1477.
10. Ni YH, Chang MH, Huang LM. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*. 2001;135:796-800.
 11. Sulkowski M, David Thomas. Hepatitis C in the HIV Infected person. *Ann Intern Med*. 2003;138:197-207.
 12. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural History of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349:825-832.
 13. Sterling R. Role of liver biopsy in the evaluation of hepatitis C virus infection in HIV coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Suppl):270-275.
 14. Soriano V, Barreiro P, Nuñez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(5):815-818.
 15. Anderson K, Guest J, Rimland D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV infected patients in the highly active antiretroviral therapy Era: Data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1507-1513.
 16. Hershov R, O'Driscoll P, Handelsman E, Pitt J, Hillyer G, Serchuck L, et al. Hepatitis C virus coinfection and HIV Load, CD4 cell percentage, and clinical progression to AIDS or death among HIV-infected women: Women and infants transmission study. *Clin Infect Dis*. 2005;40:859-867.
 17. Lorens E, Castro A, Ney-Oliveira F, Nascimento L, Silva A, Brites C, et al. Clinical and epidemiological features of patients with chronic hepatitis C Co-infected with HIV. *The Brazilian J Infect Dis*. 2006;10(1):17-21.

Frecuencia de rotavirus y adenovirus entre octubre 2005-agosto 2006 en el Instituto Médico La Floresta. Caracas - Venezuela

María E. Guzmán*, Ana María Cáceres*, Rafael N. Guevara*, Xiomara Moreno**, Carolina Macero**

Instituto Médico La Floresta. *Unidad de Infectología, **Departamento de Bacteriología. Caracas-Venezuela

RESUMEN

La gastroenteritis clásica por rotavirus y adenovirus ocurre principalmente en niños entre 6 y 24 meses, pero es común en todos los grupos etarios, incluyendo adultos. Generalmente, los adultos han sido infectados, como lo demuestra la presencia de anticuerpos séricos, sin embargo, no están protegidos contra nuevos episodios. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de infección por rotavirus y adenovirus en el Instituto Médico La Floresta (IMLF), octubre 2005 - agosto 2006. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de datos obtenidos de la detección de rota/adenovirus en heces por técnica inmunocromatografía del IMLF. **Resultados:** Se procesaron 465 muestras de heces para rotavirus y adenovirus en todos los grupos etarios. De éstas, 162 (34,84 %) muestras fueron positivas para ambos virus y sólo en 52 (32,10 %) fue posible precisar si provenían de adultos o niños. En los niños, la frecuencia fue 80,77 %, más elevada para adenovirus 42,31 %, que para rotavirus 38,46 %. En los adultos, fue 19,23 %; con 13,46 % y 5,77 % para rotavirus y adenovirus respectivamente. La coinfección por ambos virus se encontró en 6 casos (11,54 %). La infección por rotavirus, suele ser más leve en adultos; sin embargo, han sido reportadas muertes; y puede ser severa en inmunocomprometidos como lo reportado en esta casuística con shock hipovolémico en un paciente trasplantado renal e insuficiencia renal aguda y trombocitopenia, cilindruria y proteinuria en un paciente adulto infectado por VIH. La afectación familiar con un niño como caso índice se reporta en dos grupos de familias.

FRECUENCIA DE INFECCIÓN Y COINFECCIÓN POR ROTAVIRUS Y ADENOVIRUS EN ADULTOS Y NIÑOS IMLF. OCTUBRE 2005 - AGOSTO 2006.

Virus	Nº	Pctes %	Coinfección	Nº	(%)
	(N)			Pctes	
				(N)	
Rotavirus adultos	7	13,46	Adultos	3	50,00
Adenovirus adultos	3	5,77	Pediátricos	3	50,00
Rotavirus pediátricos	20	38,46	Total	6	100,00
Adenovirus pediátricos	22	42,31			
Total	52	100,00			

Conclusiones: La infección por rotavirus y adenovirus se debe considerar como diagnóstico diferencial en pacientes adultos con diarrea independientemente de su condición inmunológica. Se reporta la casuística en un grupo pequeño de un centro privado. Se recomienda vigilancia epidemiológica nacional a todo nivel para conocer la frecuencia a mayor escala en todos los grupos etarios y familiares. La determinación de serotipos sería de importancia desde el punto de vista epidemiológico.

Palabras clave: Rotavirus. Adenovirus. Inmunocomprometidos. Gastroenteritis. Diarrea.

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis infecciosa causa alta morbilidad y mortalidad en el mundo. Principalmente, las bacterias están asociadas con esta enfermedad; la etiología viral se reconoce a partir de los años 70's. Con el descubrimiento de los virus Norwalk en 1972 y rotavirus en 1973 fueron identificados como agentes infecciosos no bacterianos de gastroenteritis. Casi inmediatamente, el espectro de gastroenteritis virales en el adulto fue diferenciado de los niños. Entre los niños menores de 2 años, la mitad de todos los casos de diarrea que requieren hospitalización se pueden atribuir a rotavirus; por el contrario, entre adultos la mayoría de los brotes no bacterianos se pueden asociar a las proteínas no estructurales virales "like-Norwalk" (NSP) (1). Más de 3 millones de niños fallecen por diarrea en los países en desarrollo, ocasiona más de 500 000 consultas anuales y 50 000 hospitalizaciones / año en menores de 5 años en Estados Unidos (2,3). En América Latina, las enfermedades diarreicas son responsables aproximadamente del 10 % de muertes en niños. En los adultos el espectro es diferente, son más comunes las gastroenteritis bacterianas (1,4). Según el Boletín Epidemiológico

del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) en Venezuela, correspondiente a la semana N° 30 (23 al 29 julio 2006), se reportan 24,58 % consultas por diarrea, diagnosticándose 35 496 casos, una defunción. El mayor número fue en niños de 1- 4 años (26,4 %), seguido por los menores de 1 (15,7 %) y de 25 a 44 (12,1 %). En Venezuela no hay estadística reportada por rotavirus y adenovirus (5). El rol de estos virus en los adultos ha sido menospreciado, aunque hay varios casos descritos de infección por rotavirus en diversos escenarios: epidemiológicos, enfermedad endémica, brotes epidémicos, diarrea del viajero y transmisión niño-adulto (1,4).

El rotavirus es miembro de la familia Reoviridae, no tiene envoltura y consiste en una cápside externa y un core, poseen un genoma de doble cadena RNA. La cápside comprende a dos glicoproteínas: vp4 y vp7. Las mismas son capaces de producir anticuerpos que determinan el serotipo. El serotipo P (anti-vp4, proteína sensible a proteasa) y el serotipo G (anti-vp7, glucoproteína) (6). Se divide en siete grupos (A-G), y afectan al humano los tres primeros grupos. Los mismos se distinguen por diferencias antigénicas en el core viral y diferencias en la migración de los segmentos del gen de RNA, el grupo A es el predominante (1-6). Los factores de riesgo varían con los grupos etarios, patógenos involucrados y del medio ambiente (2). El bajo factor socio-económico, prematuros o el huésped inmunocomprometido (independientemente si es adulto o niño) puede desarrollar esta enfermedad, en ocasiones con curso fatal. También se ha descrito como nosocomial, en parte debido a su estabilidad en el medio ambiente. Lopman y col. reportan en 171 pacientes hospitalizados, un total de 227 brotes; la incidencia fue 1,33 %/año (95 % intervalo de confianza 1,16-1,51) (1,7). De estos brotes analizaron 122 muestras y se confirmó el agente etiológico en 61 (50 %) por Norovirus; el 0,8 % fue para rotavirus confirmado e igual porcentaje no confirmado, solamente fue positivo en una muestra simple (8).

El período de incubación es de 1 – 3 días; más de 10¹⁰ -10¹¹ partículas virales son expulsadas en las heces. La presentación clínica es variable, desde episodio diarreico leve hasta severo, náuseas, vómitos, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico y muerte. Un tercio de los pacientes pueden referir fiebre. Generalmente se autolimita entre los 3 a 7 días después de los síntomas gastrointestinales. Algunos adultos asintomáticos pueden excretar cargas bajas del virus y no son detectados por las pruebas. La

inmunidad es incompleta y se disminuye la incidencia de enfermedad severa. Actualmente se están ensayando nuevas vacunas contra el virus que no produzcan efectos adversos como la intususcepción en niños.

El adenovirus reviste gran importancia clínica debido a su capacidad de producir infección respiratoria, queratoconjuntivitis epidémica, tonsilofaringitis, gastroenteritis, cistitis y uretritis hemorrágica; afecta a diferentes grupos etarios sin distinción de su condición inmunológica. Además, tiene la capacidad de producir infección latente en varios tipos de células huéspedes y de interactuar con otros virus (9).

Descubiertos en 1953 por Rowe y col. con la designación del nombre adenovirus, posteriormente se identificaron numerosos serotipos. En algunos de estos, no se ha logrado establecer una correlación inequívoca con la inducción de enfermedad en los humanos. Pertenece a la familia Adenovirus, la cual ha sido subdividida en serotipos. Actualmente se reconocen 49 serotipos, agrupados en seis especies (subgéneros) basados en las propiedades de hemaglutinación, criterios biofísicos y bioquímicos: Especie A, B (subdividida en subespecie B1 y B2), C, D, E y F. Más reciente, se describen siete serotipos que pertenecen a la especie D y fueron los primeros aislados en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. Por razones no muy claras, este grupo de pacientes excreta el adenovirus que raramente o nunca se identifica en los inmunocompetentes (10).

En los pacientes trasplantados, el adenovirus puede producir cuatro síndromes clínicos: infección gastrointestinal, colitis hemorrágica y/o hepatitis; infecciones urinarias asociadas a cistitis hemorrágicas y posible falla renal; infecciones pulmonares, resultando en neumonías fatales e infecciones nasofaríngeas asintomáticas (11).

Los adenovirus poseen DNA de doble cadena, lineal, la cubierta externa o cápside contiene 252 subunidades denominadas capsómeros (proteínas estructurales externas). Estas subunidades corresponden a tres tipos morfológicos: hexones, pentones y fibras que presentan diferencias inmunológicas y morfológicas. Los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra el antígeno específico de los hexones. Las proteínas internas centrales (core) desempeñan un papel en el mantenimiento de la integridad del genoma DNA.

La familia Adenovirus se divide en dos géneros: adenovirus de los mamíferos (mastadenovirus) y de las aves (aviadenovirus). Los mastadenovirus de los humanos se subdivide de acuerdo con su

antigenicidad en distintos subgéneros y serotipos designados con la letra "h" (humanos) y un número. El serotipo que provoca la infección y el tipo de enfermedad se correlaciona estrechamente con la edad del paciente. Los tipos 1,2,5 y 6 se aíslan en amígdalas y adenoides en niños; los 3, 4 y 7 se reportan en mayor frecuencia en adultos jóvenes con infección respiratoria aguda; los 8 y 9 son encontrados en infecciones oculares en adultos y los tipos 11 y 12 en infecciones urinarias de niños (9-11).

Durante los años 1950s y 1960s en Estados Unidos, hasta el 10 % de los reclutas militares fueron infectados por adenovirus; el 90 % requirieron hospitalización por neumonías. En 1971, todos los reclutas militares recibían la vacuna virus vivos, cubierta entérica aprobada por la FDA que prevenía la infección por los serotipos 4 y 7, sin embargo, fue descontinuada. Desde 1999, aproximadamente el 10 %-12 % de los reclutas militares han presentado infección por este virus y para el 2001 se reportan dos muertes en este grupo, siendo hombres previamente sanos (12). En otros países como Japón, en el año 1950, tuvo una epidemia por adenovirus 7, resurgiendo en años posteriores (1955, 1997-1998). Para el año 1998, el adenovirus 3 ocupaba el 50 %; el serotipo 7 fue el tercero (11 %). Ocurrieron 40 brotes en 1997 y 27 en 1998, asociados con el verano. Los casos más comunes fueron en los grupos familiares (63 % en 1997 y 67 % en 1998); realizaron aislamiento en las escuelas y dichas familias; además, tuvieron infección nosocomial con defunciones en niños con enfermedades congénitas. Los síntomas predominantes fueron querato-conjuntivitis en los brotes, neumonías y gastroenteritis; además, complicaciones como meningitis y encefalitis (13).

El objetivo de nuestro trabajo es determinar la frecuencia de infección por rotavirus y adenovirus en niños y adultos en el Instituto Médico La Floresta (IMLF), particularmente desde octubre de 2005 hasta agosto 2006.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de los datos obtenidos a partir de la recolección y procesamiento de las muestras de heces e investigación por técnica de inmunocromatografía para rotavirus y adenovirus provenientes de pacientes en los servicios de hospitalización, emergencia y consulta externa del Instituto Médico La Floresta. Los pacientes se dividieron en grupos de adultos, pediátricos. Se excluyeron

aquellos que no tenían identificación de la edad.

Para la determinación rápida de ambos virus en heces se utilizó QuickStripe™ Adeno/Rota, la cual es una prueba inmunocromatográfica rápida para ser usada en la detección cualitativa de antígenos de rotavirus o adenovirus en muestras fecales (14).

El diagnóstico de gastroenteritis por estos virus está basado en la identificación de partículas virales en las heces, estas partículas aparecen en gran número durante la infección, pueden ser observadas por microscopía electrónica o detectadas por métodos inmunológicos, como el método de inmunocromatografía usado en el ensayo adeno/rota.

El principio de la prueba QuickStripe™ Adeno/Rota, es una cinta que contiene dos anticuerpos monoclonales diferentes unidos (anti-rotavirus y anti-adenovirus), que están conjugados a partículas de oro coloidal. Anticuerpos policlonales de conejo están inmovilizados en la cinta en el área de prueba. Si la muestra para el examen contiene antígenos para rotavirus o adenovirus, estos formarán complejos antígeno-anticuerpo con las partículas de oro coloidal. Mientras este complejo migra a lo largo de la cinta reactiva, los anticuerpos inmovilizados capturados, forman una línea rosada/violeta indicando que la prueba es positiva. El conjugado remanente migra hasta el segundo anticuerpo en el área de control de la cinta reactiva, formando una banda rosada/violeta, la cual indica un buen funcionamiento (14).

La especificidad de esta prueba no incluye la posibilidad de un caso de gastroenteritis producido por un agente bacteriano, no se deben usar muestras que contengan preservativos y detergentes. Un resultado negativo no excluye la posibilidad de infección por rotavirus o adenovirus, debido a poca cantidad de antígeno en las muestras o manejo inapropiado de la misma. Comparando esta prueba con otros Kits rápidos de detección disponibles comercialmente, tienen para rotavirus y adenovirus, una coincidencia mayor que 97 % y 90 % respectivamente.

El anti-rotavirus de la prueba empleada, no es reconocido por los siguientes patógenos: Adenovirus I, II; *Entamoeba histolítica*, *Ascaris lumbricoides*, *C. jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella sp.*, *Shigella sonnei*, *C. difficile*, entre otros. Por el contrario, el anti-adenovirus no presenta reacción cruzada con patógenos intestinales. Si se obtiene una muestra que contenga la proteína A del *S. aureus* puede resultar en falso positivo. El análisis de los resultados fue por frecuencia

simple y porcentajes.

RESULTADOS

Entre los meses octubre 2005 a agosto 2006, se procesaron 465 muestras de heces para rotavirus y adenovirus de los pacientes que acudieron por consulta externa, emergencia y hospitalización, tanto de adultos como niños. Predominó el sexo masculino en 56,77 % y el femenino en 43,23 %.

Se detectaron 162 muestras positivas, con una frecuencia de 34,84 % para ambos virus, de las cuales 52 (32,10 %) muestras se reportaron entre adultos y niños. La frecuencia en niños fue 80,77 %, siendo más elevada en el grupo de adenovirus en 42,31 % que en rotavirus 38,46 %. En los adultos, 10 muestras fueron positivas para ambos virus (19,23 %); con 13,46 % y 5,77 % para rotavirus y adenovirus respectivamente. (Tabla 1). Cabe destacar, que un alto porcentaje no fue identificada la muestra según el grupo etario (67,90 %).

Tabla 1

Porcentaje de frecuencia de rotavirus y adenovirus en adultos y niños en el Instituto Médico La Floresta, desde octubre 2005 hasta agosto 2006

Virus	Nº pacientes (N)	Porcentaje
Rotavirus adultos	7	13,46
Adenovirus adultos	3	5,77
Rotavirus pediátricos	20	38,46
Adenovirus pediátricos	22	42,31
Total	52	100,00

De 52 muestras entre adultos y niños se observó infección por ambos virus en el 11,54 % (n = 6) con frecuencia del 50 % en ambos grupos etarios (Tabla 2).

Tabla 2

Frecuencia de coinfección por rotavirus y adenovirus en adultos y niños en el Instituto Médico La Floresta, desde octubre 2005 hasta agosto 2006

Coinfección	Nº pacientes (N)	Porcentaje (%)
Adultos	3	50,00
Pediátricos	3	50,00
Total	6	100,00

La consulta por emergencia fue más frecuente con 50,32 %, seguido de la consulta externa y hospitalización (Tabla 3).

Tabla 3

Porcentaje de evaluación en la emergencia, consulta externa y hospitalización de los pacientes que se investigaron rotavirus y adenovirus en el Instituto Médico La Floresta, desde octubre 2005 hasta agosto 2006

Lugar de consulta/ diagnóstico	Nº pacientes (N)	Porcentaje (%)
Emergencia	234	50,32
Consulta externa	197	42,37
Hospitalización	34	7,31
Total	465	100,00

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Aunque la gastroenteritis clásica por rotavirus ocurre en niños entre las edades de 6 y 24 meses, esta infección es común en todos los grupos etarios, incluyendo adultos. Virtualmente todos los adultos han sido infectados, como lo demuestra la presencia de anticuerpos séricos, pero infecciones previas no protegen contra nuevos episodios con el mismo o diferente serotipo. La infección por rotavirus en adultos se observa en cinco escenarios: casos secundarios a contacto con casos pediátricos; brotes transmitidos por agua caracterizado por mayor ataque en adultos que en niños; diarrea del viajero; brotes epidémicos e infección endémica que puede constituir el 5 %-10 % de los casos esporádicos de diarrea en adultos. La infección asintomática por rotavirus tiende a ser más leve en adultos que en niños; sin embargo, han sido reportadas muertes en el primer grupo; la misma puede llegar a ser severa principalmente en inmunocomprometidos como lo reportado en esta casuística con *shock* hipovolémico en un paciente trasplantado renal e insuficiencia renal aguda con trombocitopenia, cilindruria y proteinuria en un paciente adulto con infección avanzada por VIH.

Se reporta una frecuencia del 34,84 % de infecciones por rotavirus y adenovirus en todas las muestras procesadas de los pacientes que acudieron al Instituto Médico La Floresta; 52 muestras (32,10 %) se identificaron entre adultos y niños. Se observa un subregistro en las edades del paciente ya que este dato no fue reportado en un número elevado de muestras (67,90 %), por lo tanto, es posible que la frecuencia en los adultos sea mayor que lo descrito en esta serie.

La frecuencia de rotavirus y adenovirus se ha venido incrementando en los adultos. Durante el período descrito se observaron dos brotes en grupos familiares por contacto con niños infectados como caso índice. Además, se aisló rotavirus en dos pacientes inmunocomprometidos por infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). De estos, uno presentó insuficiencia renal aguda, hemoconcentración, trombocitopenia, cilindruria y proteinuria con recuperación posterior a la administración de cristaloides. El otro paciente seropositivo para VIH presentó infección concomitante por rotavirus y adenovirus.

Liakopoulou y col. observan como causa de diarrea prolongada por rotavirus en los pacientes trasplantados de médula ósea, con un rango de 4 días a 4 meses y una media de 15 días; 86 % requirió hospitalización y 75 % de los casos presentaron otro patógeno viral durante la infección por rotavirus (13). En nuestra serie, un paciente se encontraba trasplantado renal y la duración de la diarrea fue por 7 días aproximadamente; a su ingreso presentó malas condiciones generales, deterioro del sensorio e hipotensión.

El porcentaje de frecuencia de acuerdo al sexo fue similar, siendo ligeramente mayor en el masculino en 56,77 %. La evaluación por emergencia fue más frecuente 50,32 %, seguida por la consulta externa en 42,37 % y en hospitalización (7,31 %). Esto coincide con lo reportado en la literatura revisada con mayor número de consulta por estas enfermedades virales que pueden producir alta morbilidad y requieren hospitalización.

El porcentaje de coinfección por rotavirus y adenovirus fue 11,54 % tanto en adultos como niños; la frecuencia por grupo etario fue similar (50,00 %); no obstante, hubo un subregistro donde no se identificó la edad del paciente y es posible que la frecuencia por cada virus se modifique.

Compagnoli y col., realizan en Brazil durante los años 1996-2003, una revisión de 3 101 muestras de heces para la vigilancia por rotavirus. Determinaron el 25 % (774) positivo para rotavirus Grupo A; de éstas, 431 (55,7 %) fueron analizadas para los Tipos G y P por reacción de cadena de polimerasa (RCP), encontraron que predominó el serotipo G1 (68,2 %); G9 (17,2 %); G4 (6,3 %); G2 (1,2 %); G3 (0,7 %); infección mixta (1,8 %) y no identificado serotipo en (4,6 %). Además, la infección fue detectada en adultos o ancianos en 7,1 % del total (774) (16). En la serie que describimos, no se realizó la determinación del serotipo circulante en los pacientes que acudieron

a consulta, se identificaron a través de la prueba rápida para detectar ambos virus aprobada por la FDA y MSDS.

La viremia por rotavirus y adenovirus está descrita. Price y col. demuestran la presencia de viremia por adenovirus tipo 3 en un adulto con síndrome parecido a shock tóxico en un paciente inmunocompetente con diarrea profusa, mialgias, vómitos y fiebre, que evoluciona en forma tórpida a shock e insuficiencia respiratoria y fallece; recibió antimicrobianos, y fue detectado por RCP la presencia de adenovirus como única prueba positiva (17). También, Blutt y col. encuentran antigenemia por rotavirus en el suero de niños infectados en 22 de las 33 de las muestras confirmadas y en 9 de los 35 controles (18). Ambos reportes demuestran la capacidad de atravesar la mucosa intestinal de estos virus y podrían contribuir a explicar la patogénesis, así como las manifestaciones clínicas e inmunológicas que se observan. En la serie que describimos no se realizaron las pruebas en suero ya que no disponemos de los kits respectivos, ni se identificaron los grupos o serotipos circulantes.

En Paraguay, entre octubre 2001 hasta marzo 2004 obtuvieron 92 (17,3 %) de 533 muestras de heces en pacientes mayores de 18 años positivos para rotavirus (19). Reportamos en nuestro estudio una frecuencia en adultos por rotavirus de 13,46 % (10 muestras) pero hay un subregistro, ya que no se logró identificar la edad en algunos pacientes. Las estadísticas nacionales de Venezuela aportadas por el MSDS no describen cuál es el porcentaje por diarreas bacterianas y virales; en este último grupo no se especifica la etiología.

En conclusión, la diarrea por rotavirus y adenovirus debe ser considerada en todos los grupos etarios y no menospreciarse en los adultos, ya que puede tener diferentes manifestaciones clínicas y conlleva a confusión con otras causas. Además, se deben considerar como diagnóstico diferencial en el huésped inmunocomprometido (VIH, trasplantados, oncológicos, etc.) porque se debe distinguir de la diarrea producida por otros organismos que requieren terapia específica como citomegalovirus, así no se incrementaría en forma innecesaria el tratamiento; en estos pacientes la morbilidad es elevada.

Se requiere un programa de vigilancia para estos virus con el objetivo de conocer la frecuencia nacional en Venezuela. Es importante señalar, que el aislamiento de los pacientes infectados puede contribuir a disminuir su incidencia y es necesario utilizar pruebas específicas para los grupos y serotipos de manera que se identifiquen los virus circulantes en nuestro medio.

Agradecimiento

A la Srta. María Rodríguez por su contribución en la transcripción de los datos.

REFERENCIAS

1. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:91-99.
2. Sobel J, Gomes TAT, Ramos RTS, Hoekstra M, Rodrigue D, Rassi V, et al. Pathogen-specific risk factors and protective factors for acute diarrheal illness in children aged 12-59 months in São Paulo, Brazil. *CID.* 2004;38:1545-1551.
3. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* August 11, 2006 / 55(RR12);1-13.
4. Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infection in adults. *Rev Infect Dis.* 1987;9:461-469.
5. Boletín Epidemiológico Semanal. MSDS Año 55. Semana Epidemiológica N° 30. Período del 23 al 29 de julio de 2006.
6. Offit PA, Clark HF. Rotavirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica.* 4ª edición. Editorial Panamericana; 1997.p.128:1623-1631.
7. Foodborne Outbreak of Group A Rotavirus Gastroenteritis Among College Students - District of Columbia, March-April 2000. *MMWR* December 22, 2000 / 49(50);1131-1133.
8. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Hill D, Perry C, Halladay T, et al. Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon, England, 2002–2003. *Emerg Infect Dis*, October. 2004;10(10):1827-1834.
9. Baum SG. Adenovirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica.* 4ª edición. Editorial Panamericana; 1997.p.1549-1555.
10. De Jong JC, Wermencbol AG, Verweij-Uijterwaal MW, Slaterus KW, Wertheim- Van Dillen P, Van Doornum GJ, et al. Adenoviruses from Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals, Including Two Strains That Represent New Candidate Serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, Respectively. *J Clin Microbiol.* 1999;37(12):3940-3945.
11. Howard DS, Phillips II GL, Reece DE, Munn RK, Henslee-Dwney J, Pittard M, et al. Adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *CID.* 1999;29:1494-1501.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Two Fatal Cases of Adenovirus-related illness in previously healthy young adults-Illinois, 2000. *MMWR.* 2001;50(26):553-555.
13. Yamadera S, Yamashita K, Akatsuka M, Kato N, Tokunaga M, Inouye S. Adenovirus Type / Outbreaks in Japan in 1998. *Jpn J Infect Dis.* 2000;53(1):22-23.
14. QuickStripe™ Adeno/Rota One-Step Test for determination of adenovirus and rotavirus in human feces. Test kit for 25 determinations (Catalog No. 41207). Savyon. Diagnostics Ltd.3 Habosem St. Ashdod 77610 ISRAEL. http://www.savyondiagnosics.com/_Uploads/157Adeno-Rota.pdf
15. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D, Robinson S, Steward CG, Goulden NJ, et al. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2005;36:691-694.
16. Compagnoli RC, Tavares Teminetsky MDCS, Guadagnucci S, Richtzenhain LJ. Human Rotavirus Serotipo G9, São Paulo, Brazil, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* June. 2006;12(6):963-968.
17. Price NO, Hacker JK, Silvers JH, Crawford-Miksza L, Hendry RM, Flood J, et al. Adenovirus Type 3 Viraemia in an adult with toxic shock-like syndrome. *CID.* 2001 (15 July);33:260-262.
18. Blutt SE, Kirkwood CD, Parreño V, Warfield KL, Ciarlet M, Estes MK, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: A common event? *The Lancet.* 2003;362:1445-1449. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14687-9.
19. Martínez M, Farina N, Rodríguez M, Russomando G, Parra GI. Incidence of rotavirus in adults with diarrhea in Asunción, Paraguay. *Rev Argent Microbiol.* 2005;37(2):99-101.

Determinación de la prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con bacteremia por gramnegativos

Francisco Valery*, Luigina Siciliano**, Graciela Maggi***, Luis Echezuria****

RESUMEN

Introducción: Actualmente, el tratamiento de las infecciones bacterianas se ha hecho sumamente complicado, debido fundamentalmente al fenómeno de la resistencia bacteriana. Las bacterias poseen mecanismos que pueden hacerlas resistentes a los más novedosos antibióticos y muchos de nuestros pacientes no tienen la fortuna de sobrevivir a infecciones severas relacionadas con bacteremia. Existen varios mecanismos distintos de resistencia en bacterias gramnegativas. Quizás el mecanismo más importante de resistencia bacteriana sea la producción de betalactamasas y en la actualidad, un grupo de ellas ocupa un lugar preponderante con relación a este fenómeno: las betalactamasas de espectro extendido. Este estudio pretende demostrar la prevalencia de este mecanismo de resistencia en bacteremias ocasionadas por gramnegativos. **Métodos:** Se evaluaron los hemocultivos procesados en el laboratorio de Microbiología del Hospital "J. M. de Los Ríos" entre enero 2003 y diciembre 2006 que reportaron bacterias gramnegativas probables productoras de betalactamasas de espectro extendido y se reportó la susceptibilidad a los antibióticos. **Resultados:** El gramnegativo aislado con mayor frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* (24,51 %). De los 771 gramnegativos aislados, 268 (34,76 %) eran probables productores de betalactamasas de espectro extendido, siendo *Klebsiella pneumoniae* el más frecuente (50 %) y uno de los mayores productores de betalactamasas de espectro extendido (70,89 %). Los patrones de resistencia fueron variables.

Palabras clave: Bacteremia. Betalactamasas de espectro extendido. Resistencia bacteriana. Gram-negativos. Kirby-Bauer.

SUMMARY

Introduction: The treatment of bacterial infections has been very difficult actually due to bacterial resistance phenomenon. Bacteria have the ability of become resistant to newest antibiotics and many of our patients are not lucky enough to survive to bacteremia related to severe infections. There are many different bacterial resistance mechanisms in Gram negative bacteria. Maybe the production of betalactamases is the most important mechanism of bacterial resistant and a group of them is particularly important nowadays: extended spectrum betalactamases. The proposal of this study is to determine this resistance mechanism prevalence in Gram negative bacteremic infections. **Methods:** Blood cultures which were processed in Hospital "J. M. de Los Ríos" Microbiology Laboratory between January 2003 and December 2006 and reported probable extended spectrum betalactamases Gram negative bacteria were evaluated. Antimicrobial susceptibility was also reported. **Results:** *Klebsiella pneumoniae* was the most common isolated Gram negative (24.51 %). Of the 771 Gram negative bacteria, 268 (34.76 %) were probably extended spectrum betalactamases producers, being *Klebsiella pneumoniae* the most frequent (50 %) and also one of the most important ESBL producer (70.89 %). Resistance patterns were variable.

Key words: Bacteremia. Extended spectrum betalactamases. Bacterial resistance. Gram negatives. Kirby-Bauer.

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos de resistencia bacteriana afectan por igual a bacterias grampositivas o gramnegativas; sin embargo, en estas últimas ha estado

* Adjunto al Servicio de Infectología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos" y Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro.

** Adjunto al Servicio de Infectología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos".

*** Jefa del Laboratorio de Microbiología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos".

**** Pediatra epidemiólogo.

fundamentalmente asociada al fenómeno de producción de betalactamasas (1-6).

Para el año 2001, se calculaba que existían al menos 340 β -lactamasas distintas. Muchas de ellas están relacionadas con infecciones nosocomiales por gérmenes multirresistentes y han sido clasificadas por Bush, Jacoby y Medeiros en 4 grupos, contentivos a su vez de 11 subgrupos distintos, de acuerdo a sus características estructurales y funcionales (1,6-10).

Las β LEE (β -lactamasas de espectro extendido), cuya aparición ha estado ligada fundamentalmente al uso indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación, representan el grupo con mayor cantidad de enzimas descrito hasta la actualidad (1,10).

Han sido identificadas principalmente en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*. También han sido reportados algunos casos relacionados con *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y especies de *Salmonella* (10,11).

Son enzimas resistentes a un amplio grupo de antibióticos que incluyen a penicilinas, monobatámicos (aztreonam), cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, en menor grado cefepima) y cefamicinas. Además expresan co-resistencia a aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas (1,5,7,8,11-25).

El Proyecto SENTRY (Programa de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos) ha demostrado la prevalencia de β LEE en varias regiones. Estos datos además coinciden en gran medida con los de otros investigadores a nivel mundial (20,24,26-36).

En la parte Sur del continente americano, el Profesor José María Casellas y el Dr. Helio Sader, han estudiado detenidamente el tema (37-40).

Otros estudios realizados en Latinoamérica también han revelado la presencia de β LEE en cepas de varias enterobacterias gramnegativas (35,37-45).

En Venezuela, el Grupo Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana (GVRB) ha reportado datos interesantes con relación a la prevalencia de β LEE por diferentes enterobacterias. Para el año 2000, plantean la posibilidad de que la presencia de β LEE sea el fenómeno que explique el incremento de las tasas de resistencia a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación debida a bacilos gramnegativos (46). En el 2002, demuestran la eficacia de la asociación de inhibidores de β -lactamasas a los antibióticos betalactámicos, sobre los gramnegativos probables productores de β LEE (47). Un estudio realizado en el Hospi-

tal Universitario de Caracas (HUC) a finales del año 2003, reportó la presencia de β LEE en bacterias gramnegativas, discriminando las cepas de acuerdo a si procedían o no de la Unidad de Terapia Intensiva (48).

Múltiples esfuerzos se han hecho para controlar el problema de diseminación de las β LEE (48-57).

Los métodos para la detección de β LEE están estandarizados a nivel mundial por *The National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (59).

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de β LEE como mecanismo de resistencia a los antibióticos en pacientes con bacteremia por gérmenes gramnegativos que fueron hospitalizados en el Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos".

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, en el cual se registraron datos relativos a los hemocultivos procesados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos" entre enero 2003 y diciembre 2006.

Una vez identificadas las bacterias gramnegativas probables productoras de betalactamasas de espectro extendido (β LEE), utilizando los medios de cultivo comerciales disponibles en este centro hospitalario, se colocan los discos estandarizados de cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y aztreonam en la periferia de la placa con el medio de cultivo, guardando la distancia necesaria para evitar errores de interpretación y en el centro del mismo se coloca el disco estandarizado de ácido clavulánico.

La aparición de un halo de inhibición que tiende a unir los discos en la periferia con el disco central sugiere la presencia de β LEE en un 99 % de los casos (Fenómeno del corcho o huevo).

RESULTADOS

De los 9 015 hemocultivos revisados en el Laboratorio de Microbiología, 2 056 (22,80 %) resultaron positivos y 6 959 cultivos (77,20 %) fueron negativos.

Se observó que 1 109 (53,93 %) eran gérmenes grampositivos y 771 (37,50 %) eran gérmenes gramnegativos. El resto de los patógenos aislados 176 (8,57 %) correspondía a especies de *Candida*.

De los 771 gérmenes gramnegativos, 268

(34,76 %) eran probables productores de betalactamasas de espectro extendido (Tabla 1).

Los 771 gérmenes gramnegativos se distribuyeron así: *Klebsiella pneumoniae* 189 (24,51 %), *Pseudomonas aeruginosa* 118 (15,30 %), *Escherichia coli* 66 (8,56 %), *Acinetobacter baumannii* 60 (7,68 %), Bacilos gramnegativos no fermentadores de difícil identificación 59 (7,65 %), *Enterobacter cloacae* 50 (6,48 %), *Klebsiella oxytoca* 42 (5,44 %), *Acinetobacter* spp. 30 (3,89 %), *Serratia marcescens* 26 (3,37 %), *Enterobacter aerogenes* 26 (3,37 %), *Enterobacter* spp. 22 (2,85 %), *Stenotrophomona maltophila* 15 (1,94 %), *Salmonella* spp. 13 (1,68 %) y otros gramnegativos 55 (7,18 %) (Tabla 2).

Tabla 1
Prevalencia de bacterias productoras de β LEE en niños con bacteremia

Bacterias	Totales	Porcentajes
Bacterias Gram negativo productoras de β LEE	268	34,76
Bacterias Gram negativo no productoras de β LEE	503	65,24
Total Gram negativo	771	100

Fuente: Archivos del Laboratorio de Microbiología. Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos"

Tabla 2
Tipo de bacterias Gram negativo aisladas en niños con bacteremia

Bacterias Gram negativo	Totales	Porcentajes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	189	24,51
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	118	15,30
<i>Escherichia coli</i>	66	8,56
<i>Acinetobacter baumannii</i>	60	7,78
<i>Enterobacter cloacae</i>	50	6,48
<i>Klebsiella oxytoca</i>	42	5,44
<i>Acinetobacter</i> spp.	30	3,89
<i>Serratia marcescens</i>	26	3,37
<i>Enterobacter aerogenes</i>	26	3,37
<i>Enterobacter</i> spp.	22	2,85
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	15	1,94
<i>Salmonella</i> spp.	13	1,68
Gram negativo no identificados	59	7,65
Otras Bacterias Gram negativo	55	7,18
Totales	771	100

Fuente: Archivos del Laboratorio de Microbiología. Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos".

Al discriminar las 268 bacterias gramnegativas productoras de β LEE se obtuvo: *Klebsiella pneumoniae* 134 (50 %), *Escherichia coli* 34 (12,68 %), *Klebsiella oxytoca* 32 (11,95 %), *Enterobacter cloacae* 28 (10,45 %), *Enterobacter aerogenes* 13 (4,85 %), *Serratia marcescens* 13 (4,85 %), *Enterobacter* spp. 7 (2,61 %), *Pseudomonas aeruginosa* 3 (1,11 %), *Citrobacter* spp. 2 (0,75 %), *Salmonella* spp. 2 (0,75 %) (Tabla 3).

Tabla 3
Prevalencia de bacterias gramnegativas productoras de β LEE en niños con bacteremia

Bacterias gramnegativas β LEE (+)	Totales	Porcentajes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	134	50
<i>Escherichia coli</i>	34	12,68
<i>Klebsiella oxytoca</i>	32	11,95
<i>Enterobacter cloacae</i>	28	10,45
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13	4,85
<i>Serratia marcescens</i>	13	4,85
<i>Enterobacter</i> spp.	7	2,61
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1,11
<i>Citrobacter</i> spp.	2	0,75
<i>Salmonella</i> spp.	2	0,75
Totales	268	100

Fuente: Archivos del Laboratorio de Microbiología. Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos".

En la Figura 1 se muestran las enterobacterias gramnegativas, excluyendo las no fermentadoras, para precisar cuales de ellas producen β LEE con mayor frecuencia. Al hacer tal discriminación el porcentaje de producción de β LEE sería realmente de 48,90 %, y no 34,76 % como se

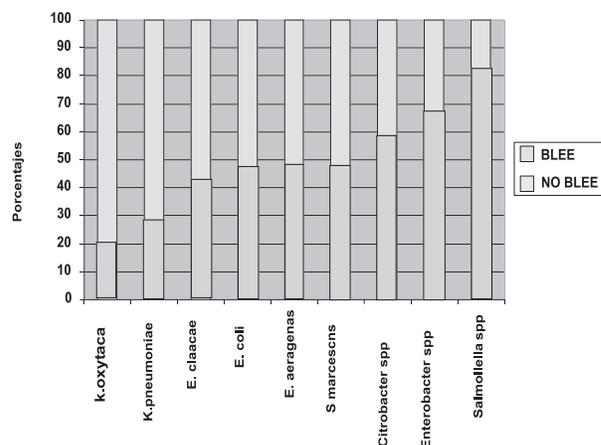


Figura 1. Producción de β LEE por enterobacterias gramnegativas en niños con bacteremia.

reportó inicialmente. En dicho gráfico se observa los siguientes resultados: *Klebsiella oxytoca* 32/42 (76,19 %), *Klebsiella pneumoniae* 134/189 (70,89 %), *Enterobacter cloacae* 28/50 (56 %), *Escherichia coli* 34/66 (51,51 %), *Enterobacter aerogenes* 13/26 (50 %), *Serratia marcescens*

13/26 (50 %), *Citrobacter* spp. 2/5 (40 %), *Enterobacter* spp. 7/22 (31,80 %) y *Salmonella* spp. 2/13 (15,38 %).

Los patrones de resistencia bacteriana fueron variables y se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5
Resistencia bacteriana en gramnegativos productores de β LEE en niños con bacteremia

Bacteria Gram negativo	Netilmicina	Amikacina	Gentamicina	Ciprofloxacina	Meropenem	Imipenem
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100 %	100 %	100 %	47,61 %	10,58 %	4,76 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100 %	85,71 %	42,85 %	23,80 %	7,14 %	0 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	60 %	72 %	62 %	40 %	0 %	0 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	100 %	92,30 %	34,61 %	X	0 %	0 %
<i>Escherichia coli</i>	75,75 %	68,18 %	75,75 %	71,21 %	0 %	4,54 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53,38 %	27,11 %	59,32 %	50,84 %	25,42 %	33,89 %

Fuente: Archivos del Laboratorio de Microbiología. Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos".

DISCUSIÓN

La importancia de la determinación de la prevalencia de bacterias productoras de β LEE radica en el hecho que son capaces de generar resistencia bacteriana a múltiples drogas, limitando las opciones terapéuticas sólo al uso de medicamentos de amplio espectro y alto costo, que no se consiguen con facilidad en la totalidad de los centros clínicos de países en vías de desarrollo y cuyo uso indiscriminado, está a su vez, relacionado con la selección de resistencia bacteriana a otros niveles. Las opciones terapéuticas quedan limitadas en la gran mayoría de los casos a los carbapenems, que son los medicamentos que han mostrado mayor eficacia. Las fluoroquinolonas también pueden ser eficaces, pero al igual que los aminoglucósidos, se ha descrito resistencia cruzada hasta en un 60 % de los casos. Por su parte, cefepima y piperacilina/tazobactam parecen ser útiles sólo en los casos en los cuales el efecto inóculo no afecta la eficacia *in vivo* de estos medicamentos, que *in vitro* pudieran reportarse como opciones terapéuticas válidas (6,11,12,14,18,26,29,33,37-52).

Con respecto a la presencia de betalactamasas de espectro extendido, el estudio demostró que es un fenómeno a tener en consideración cuando se plantea el problema de resistencia bacteriana en estas infecciones, como ha sido señalado a nivel mundial por Wong-Beringer y col. (12), Queenan y col. (26), Arpin y col. (27), Patterson y col. (28) y Pujol y col. (29). En Norteamérica también ha sido descrito este fenómeno de acuerdo a los hallazgos de Winokur y col. (31) y Jones y col. (33). En Latinoamérica son varios los estudios realizados por Sader y col. (40,44-50) y Casellas y col. (36,42,43) que reportan la presencia de β LEE en infecciones ocasionadas por algunos patógenos gramnegativos. En Venezuela, Comegna y col. (51) y Martín y col. (52) también han descrito el fenómeno con anterioridad.

Este estudio determinó que el 34,76 % de las bacterias gramnegativas aisladas producían β LEE, lo cual es un porcentaje inferior al 45 % que reportan los estudios de Hernández y col. (25) y Winokur y col. (31).

Klebsiella pneumoniae representó el 50 % de

los gramnegativos productores de β LEE a diferencia del 16,7 % reportado por Winokur y col. (25), el 25,4 % reportado por Bell y col., al 20 % reportado por estos mismos autores al limitar los datos a los hospitales chinos (37) y al porcentaje reportado por Jones y col. (33) que varió entre el 5,9 % y el 6,8 %. Casellas y col. (42) reportaron que el 56 % de *Klebsiella pneumoniae* producían β LEE, lo cual a pesar de seguir siendo menor que lo obtenido en nuestro estudio (70,89 %), representa una cifra similar. Por otra parte en el HUC (53) se reportaron cifras de 32 % cuando las cepas no provenían de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y del 22,5 % cuando sí lo hacían; lo que representa una cifra mucho menor a lo obtenido en nuestro estudio.

Al considerar las especies de *Enterobacter* en conjunto, nuestro estudio determinó que estos patógenos representaban el 17,91 % de los gramnegativos productores de β LEE, lo cual coincide con el estudio de Jones y col. (33) que reportó valores que oscilaban entre el 12,3 % y el 21,2 %. También coincide con lo reportado en el HUC (53) donde las cifras oscilaron entre el 20 % y el 28,6 %.

Escherichia coli representó el 12,68 % de los gramnegativos productores de β LEE en este estudio. Winokur y col. (25) reportan el porcentaje más bajo, sólo un 2,4 %. Bell y col. (37) reportan porcentajes que varían entre 10,1 % y 35 %, lo cual refleja mejor lo encontrado en nuestro estudio. Los valores de nuestro estudio son similares a los obtenidos al analizar las cepas de *Escherichia coli* provenientes de la UTI (13 %) en el HUC (53). Casellas y col. (42) en Latinoamérica encontraron que el 25 % de las cepas de *Escherichia coli* producían β LEE, lo que representa casi la mitad de lo reportado en nuestro estudio (51,51 %).

Con relación a *Klebsiella oxytoca* que representó el 11,95 % de los gramnegativos productores de β LEE en nuestro estudio, no encontramos reportes de porcentajes específicos en los estudios consultados, pero se menciona como patógeno productor de β LEE en los estudios de Jones y col. (33) y Yuan y col. (34).

Por su parte *Pseudomonas aeruginosa* presente en el 1,11 % de las infecciones producidas por gramnegativos productores de β LEE en este estudio, es mencionada en los estudios de Paramythiotou y col. (14) y Kifer y col. (57).

Salmonella que es un patógeno que comienza a aparecer relacionado con este mecanismo de resistencia y que en nuestro estudio representó sólo el 0,75 %, ha sido mencionada por Gales y

col. (49).

Serratia marcescens con el 4,85 % mostró valores similares a los reportados en el HUC (53) con valores de 6,5 % en cepas no provenientes de UTI. *Citrobacter* spp. con el 0,75 % de los casos, es un patógeno que no ha sido mencionado en las series revisadas, pero que fue detectado en este estudio.

Proteus mirabilis fue un patógeno que no se encontró en nuestro estudio, pero que ha sido reportado en las series de otros autores. Bell y col. (37) lo reportaron en el 1,4 % de los casos. En el HUC lo reportaron en el 2,3 % de los casos (53). Casellas y col. (42) reportaron la producción de β LEE en el 32 % de los casos de *Proteus mirabilis*.

Con relación a los patrones de sensibilidad a los diferentes antibióticos, los resultados de los estudios son muy variables y no hacen más que demostrar que el fenómeno de la resistencia bacteriana es bastante específico en cada país, región, estado, hospital o servicio de hospitalización. Por lo tanto nuestros resultados no necesariamente concuerdan con los obtenidos a nivel mundial, latinoamericano o incluso localmente.

Todos nuestros patógenos fueron resistentes a cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y aztreonam, lo cual era de esperar y obviamente concuerda con los datos de los demás estudios, ya que de acuerdo a las recomendaciones del NCCLS (63) para que un patógeno sea considerado como productor de β LEE, tiene previamente que haber demostrado resistencia a cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefpodoxima y aztreonam por métodos de difusión en disco o por métodos de concentración inhibitoria mínima.

La corresponsabilidad a aminoglucósidos y ciprofloxacina ha sido reportada por todos los autores consultados.

Los porcentajes de resistencia a los carbapenems son variables y siempre sugerirán la existencia de otros mecanismos de resistencia asociados, como la presencia de bombas de eflujo o alteración de los canales de porinas, lo que ha sido reportado por Bush y col. (6), Carmona y col. (7), Gleckman y col. (9) y Jacoby y Munoz-Price (65).

RECOMENDACIONES

Los resultados de este estudio sugieren que es importante considerar la presencia de betalactamasas de espectro extendido como mecanismo de resistencia en pacientes que presenten bacteremias por gramnegativo, sobre

todo en el caso de *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*. Por tal motivo, debe considerarse el uso de carbapenems en el manejo terapéutico de estos pacientes, utilizando con mucha cautela las cefalosporinas de cuarta generación y la piperacilina/tazobactam, ya que independientemente de su patrón de susceptibilidad *in vitro*, pueden no ocasionar una respuesta adecuada al tratamiento *in vivo*. La ciprofloxacina y los aminoglucósidos podrían tener una utilidad limitada, debido al fenómeno de resistencia asociada.

Por último, podría ser muy interesante, determinar la prevalencia de este fenómeno en otros centros hospitalarios y discriminar la influencia de cepas nosocomiales o adquiridas en la comunidad.

REFERENCIAS

- Bush K. New β -lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *CID*. 2001;32:1085-1089.
- Carmona O, Silva H. Mecanismos de resistencia a los antibióticos. *Arch Ven Farmacol Ter*. 1994;13(1):6-18.
- Pichichero M, Casey J, Mayes T, Francis A, Marsocci S, Murphy A, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: Causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(9):917-923.
- Gleckman RA. Drug therapy: Selected issues in antibiotic resistance. *Infect Med* 2004;21(3):114-122.
- Oplustil CP, Nunes R, Mendes C and The RESISTNET Group. Multicenter evaluation of resistance patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp and *Shigella* spp isolated from clinical specimens in Brazil: RESISTNET Surveillance ProGram. *Braz J Infect Dis*. 2001;5(1):8-12.
- Schwaber MJ, Cosgrove SE, Gold HS, Kaye KS, Carmeli Y. Fluoroquinolones protective against Cephalosporin resistance in gram-negative nosocomial pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(1):94-99.
- Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *CID*. 2002;34:135-146.
- Smolyakov R, Borer A, Riesenberk K, Schlaeffer F, Alkan M, Porath A, et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: Risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect*. 2003;54(1):32-38.
- Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, et al. Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in Intensive Care Units: Role of antibiotics with antipseudomonal activity. *CID*. 2004;38:670-677.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1211-1233.
- Jacoby GA, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;25:164-169.
- Paterson DL, Yu VL. Extended spectrum β -lactamases: A call for improved detection and control. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1419-1422.
- Wong-Beringer A. Therapeutic challenges associated with extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. *Pharmacotherapy*. 2001;21(5):583-592.
- Bradford P, Cherubin CE, Idemyor V, et al. Multiply resistant *Klebsiella pneumoniae* from two Chicago Hospitals: identification of the extended spectrum TEM-12 and TEM-10 ceftazidime-hydrolyzing β -lactamases in a single isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:761-766.
- Oliver A, Pérez-Díaz JC, Coque TM, et al. Nucleotide sequence and characterization of a novel cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase (CTX-M-10) isolated in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:616-620.
- Davies J. Origins, acquisitions and dissemination of antibiotic resistance determinants. En: Levy SB, Goode J, Chadwick D, editores. *Antibiotic resistance: Origins, evolution, selection and spread*. New Jersey: John Wiley & Sons Limited; 1997.p.10-23.
- Memel LA, Farr BM, Sherertz R, Raadl, O'Grady N, Harris JS, Craven D. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. *CID*. 2001;32:1249-1272.
- Huskins WC, Goldmann D. Nosocomial Infections. En: Feigin-Cherry, editor. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4ª edición. W.B. Saunders Co.; 1998.p.2545-2584.
- Bermejo J, Lesnaberes P, Arnesi N, Notario R, Borda N, et al. Factores de riesgo asociados con las infecciones debidas a *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftacídima. *Enferm Infecc Clin Microbiol*. 2003;21:72-76.
- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L y Grupo de Estudio Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:77-82.
- Queenan AM, Foleno B, Gownley C, Wira E, Busk K. Effects of Inoculum and β -Lactamase Activity in AmpC- and Extended-Spectrum β -Lactamase (ES β L)-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates Tested by Using NCCLS ES β L Methodology. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):269-275.
- Arpin C, Dubois V, Coulange L, André C, Fischer I, Noury P, et al. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Community and Private Health Care Centers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(11):3506-3514.
- Paterson DL, Hujer KM, Yeiser B, Bonomo MD, Rice LB, Bonomo RA and the International *Klebsiella* Study Group. Extended-Spectrum β -Lactamases in *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Isolates from Seven Countries: Dominance and Widespread Prevalence of SHV- and CTX-M-Type β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(11):3554-3560.
- Pujol M, Peña C. El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(2):69-71.
- Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Baretta E, Di Popolo A, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit Shows the Emergence of Carbapenem Resistance. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):946-953.
- Winokur PL, Cantón R, Casellas JM, Legakis N. Variations

- in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum β -Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *CID*. 2001;32(Suppl 2):94-103.
27. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of Conjugative Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamases in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(2):533-537.
 28. Jones RN, Biedenbach DJ, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum beta-lactams (carbapenems and Cefepim) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp.: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance proGram (USA, 1997-2000). *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21(1):1-7.
 29. Yuan M, Aucken H, Hall LMC, Pitt TL, Livermore DM. Epidemiological typing of *Klebsiellae* with extended-spectrum β -lactamases from European intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41:527-539.
 30. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricard A, Pallarés R, Linares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:53-58.
 31. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):26-32.
 32. Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN, SENTRY APAC Study Group. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: Regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (1998-99). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;42(3):193-198.
 33. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific Region: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram, 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(1):10-7.
 34. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Carlos A, Daza C, Pérez-Prado MC, et al. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum β -Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA-1 Genes. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1067-1074.
 35. Gales AC, Sader HS, Jones RN; SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance proGram (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(3):289-299.
 36. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA*. 1999;281:517-523.
 37. Casellas JM, Goldberg M. Incidence of strains producing extended spectrum beta-lactamases in Argentina. *Infection*. 1989;17(6):434-436.
 38. Casellas JM, Tome G, Bantar C, Bertolini P, Blazquez N, Borda N, et al. Argentinean collaborative multicenter study on the in vitro comparative activity of piperacillin-tazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47(3):527-537.
 39. Sader H. Antimicrobial resistance in Brazil: Comparison of results from two multicenter studies. *Braz J Infect Dis*. 2000;4(2):91-99.
 40. Sader HS, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Gales AC, Winokur PL, et al. Bacterial pathogens isolated from patients with Bloodstream infections in Latin America, 1997: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram. *Braz J Infect Dis*. 1999;3(3):97-110.
 41. Sader HS, Gales A, Pfaller MA, Mendes RE, Zoccoli C, Barth A, et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: Summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance proGram. *Braz J Infect Dis*. 2001;5(4):200-214.
 42. Sader HS, Jones RN, Winokur PL, Pfaller MA, Doern GV, Barret T; The Study Group, Latin America. Antimicrobial susceptibility of bacteria causing urinary tract infections in Latin American hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (1997). *Clin Microbiol Infect*. 1999;5(8):478-487.
 43. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ; SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(3):273-280.
 44. Gales AC, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. *Salmonella* spp. isolates causing bloodstream infections in Latin America: Report of antimicrobial activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(3):313-318.
 45. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(3):301-311.
 46. Comegna M, Guzmán M, Carmona O, Molina M y Grupo Colaborativo del Grupo Venezolano de Resistencia Bacteriana. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Venezuela – Nuevos hallazgos. *BSVM*. 2000;20(1):58-63.
 47. Martín N, Carmona O, Guzmán Blanco M y Grupo Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana (GVRB). *Rev Soc Ven Microbiol*. 2002;22(1):37-43.
 48. Subcomisión de Infecciones Hospital Universitario de Caracas. *Boletín de Resistencia* 2004;16(1):1-4.
 49. Sader HS, Biedenbach DJ, Jones RN. Global patterns of susceptibility for 21 commonly utilized antimicrobial agents tested against 48 440 Enterobacteriaceae in the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (1997-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47(1):361-364.
 50. Paterson DL, Lutfiye M, Casellas JM, Ko W-C, Goossens H, Gottberg AV, et al. Epidemiology of Ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum β -Lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2000;30:473-478.
 51. Paterson DL, Ko W-C, Gottberg AV, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004;39:31-37.
 52. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta analysis. *The Lancet ID*. 2004;4(8):1005-1009.
 53. Kiffer CR, Mendes C, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic comparisons of antimicrobials against nosocomial isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

- Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa from the MYSTIC surveillance proGram: The OPTAMA ProGram, South America 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49(2):109-116.
54. Muller A, Lopez-Lozana JM, Bertrand X, Tlaon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother.* 2003;54(1):173.
55. Dandliker PJ, Pratt SD, Nilius AM, Black-Schaefer C, Ruan X, Towne DL, et al. Novel Antimicrobial Class. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(12):3831-3839.
56. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepima versus Imipenem-Cilastatin for the treatment of nosocomial pneumonia in Intensive Care Unit Patients: A multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agent Chemother.* 2003;47(11):3442-3447.
57. Morales R. Terapia de bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. *Rev Chil Infect.* 2003;20(Supl 1):24-27.
58. Paterson D, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman K, et al. Outcome of Cephalosporin treatment for serious infectious due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol.* 2001;39(6):2206-2212.
59. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M 100-S13. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
60. Jacoby G, Munoz-Price LS. The New β -Lactamases. *N Engl J Med.* 2005;352(4):380-391.

Lipodistrofia y alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

María Graciela López^{***}, Luigina Siciliano^{**}, Erick Hernández^{*****}, Francisco Valery^{***}, Myriam Miranda^{****}, Analisa Esposito^{****}, Lourdes Morillo^{****}, Vanessa Téllez^{*****}, Mariely Rangel^{*****}, Liliana Vera^{*****}, Lisbeth Aurenty^{***}, Juan Félix García^{*}

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos", Caracas - Venezuela

RESUMEN

El tratamiento antirretroviral de alta eficacia para la infección VIH ha logrado disminuir morbilidad y mortalidad, sin embargo, se reportan, mayormente en adultos, efectos indeseables tales como lipodistrofia y alteraciones metabólicas. **Objetivo:** Determinar incidencia de lipodistrofia y alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos con infección VIH en tratamiento antirretroviral. **Método:** Estudio clínico, longitudinal y comparativo incluyendo pacientes pediátricos con infección VIH controlados en el Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos" de Caracas, desde 1984 hasta 2004. Se seleccionaron aquellos adherentes al tratamiento, activos en la consulta y con al menos una evaluación clínica y de laboratorio anual. Se precisó lipodistrofia, perfil lipídico y glicemia en ayunas. **Resultados:** Se incluyeron 103 pacientes, representando 75 % de los activos en tratamiento. El 42,72 % (44/103) presentó alguna alteración bien sea lipodistrofia y/o alteraciones lipídicas. Ningún paciente presentó hiperglicemia. El 9,71 % (10/103) presentó lipodistrofia, de ellos 90 % (9/10) recibió inhibidores de proteasa y 60 % (6/10) presentó alteración de lípidos. ($P > 0,05$). El 38,83 % (40/103) presentó alteraciones lipídicas, de los cuales 38 (95 %) recibían inhibidores de proteasa ($P > 0,05$). Se documentó hipertrigliceridemia en 47,50 % (19/40), hipercolesterolemia en 22,5 % (9/40) y ambas en 30 % (12/40).

El tiempo de tratamiento antirretroviral en pacientes con alteración fue $5,38 \pm 2,35$ años, mientras que en pacientes sin alteración fue $4,29 \pm 2,27$ años, diferencia significativa ($P < 0,05$). **Conclusiones:** El 9,71 % presentó lipodistrofia y 38,83 % alguna alteración lipídica. A mayor tiempo de tratamiento antirretroviral mayor frecuencia de lipodistrofia y/o alteraciones lipídicas, por lo que eventualmente podría plantearse la posibilidad de suspensión programada de tratamiento en niños.

Palabras clave: Lipodistrofia. Alteraciones metabólicas. Pacientes pediátricos. Infección VIH. Tratamiento antirretroviral.

INTRODUCCIÓN

La terapia antirretroviral de alta eficacia ha disminuido significativamente la morbilidad y la mortalidad producida por VIH, al impedir la replicación viral y al mejorar y reconstituir la respuesta inmunológica (1,2). Esta terapia de triple combinación ha demostrado promover la recuperación de los parámetros marcadores de la enfermedad (carga viral y valores de linfocitos T CD4+) y la mejoría en la supervivencia, fenómenos estos observados cuando se realiza la comparación con esquemas de uno o dos medicamentos (1-3). A pesar de estos avances, estudios recientes indican que la terapia antirretroviral (ARV), con inclusión del inhibidor de proteasa (IP), puede producir una alteración perjudicial en el organismo, denominado síndrome de lipodistrofia (2-8).

El síndrome de lipodistrofia se describe como una modificación de la distribución de la grasa corporal, originando alteraciones físicas importantes, además de anormalidades metabólicas, tales como hiperlipidemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia) y resistencia a la insulina (2-6,9,10). Dichas alteraciones tienden a presentarse

* Infectólogo Pediatra Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

** Infectólogo Pediatra Jefe Consulta VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

*** Infectólogo Pediatra Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

**** Infectólogo Pediatra Egresado del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

***** Residente del Posgrado de Infectología Pediátrica del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

***** Nutrólogo Pediatra. Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos".

después de un período mínimo de 6 meses de iniciado el tratamiento y con más frecuencia con la utilización de esquemas que incluyan IP con estavudina (4,11-13). No obstante, también se ha podido observar la presencia de alteración del perfil de lípidos sin lipodistrofia, y viceversa (12, 13).

En la actualidad existen pocos estudios reportados en la literatura científica mundial en relación con las alteraciones metabólicas y lipodistrofia en pacientes pediátricos con infección VIH tratados con IP, no existiendo ningún trabajo nacional publicado hasta este momento. Se han postulado algunas hipótesis en correspondencia a las posibles causas de estos desarreglos, sin embargo, los mecanismos por los cuales el IP produce estas alteraciones físicas y/o metabólicas se mantienen desconocidos (5,9,10,12-14).

Para muchos pacientes, la lipodistrofia y las alteraciones metabólicas han tenido un impacto negativo sustancial sobre la calidad de vida y ha incrementado la preocupación con respecto a los posibles riesgos cardiovasculares y otros compromisos del estado de salud que pudieran conferirles a largo plazo, produciendo en algunas oportunidades aversión a la terapia ARV y abandono de la misma (7-19).

MÉTODO

Se realizó un estudio clínico, longitudinal y comparativo, donde fueron incluidos pacientes pediátricos con infección VIH controlados en la consulta del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Niños "Dr. J. M. de Los Ríos" de Caracas, desde enero 1984 hasta diciembre de 2004.

Se incluyeron en el estudio:

1. Pacientes activos en la consulta con tratamiento ARV.
2. Pacientes con 6 meses o más de inicio de tratamiento ARV.
3. Pacientes adherentes al tratamiento ARV.
4. Pacientes con al menos una evaluación clínica y un perfil lipídico de laboratorio al año.

Se evaluaron los valores en ayunas de triglicéridos, colesterol y glicemia realizados durante el control de los pacientes. Los valores de triglicéridos y colesterol se ubicaron en los respectivos percentiles según el estudio Proyecto Venezuela de FUNDACREDESA de 1993, considerándose elevados valores por encima del percentil 95 para edad y sexo. Para evaluar los valores de glicemia se consideraron los rangos establecidos por el laboratorio de referencia. Se

realizó evaluación clínica en cada paciente determinándose la presencia de alteraciones en la distribución grasa, tanto atrofia (lipoatrofia) como hipertrofia (lipohipertrofia) en las diferentes áreas corporales, evaluación realizada por el mismo observador de mayor experiencia.

Además de datos de laboratorio y clínicos, se registraron de cada paciente: sexo, edad al momento de la alteración (sí la presentó) o edad actual (de no presentar alteración), modo de adquisición de la infección VIH, tiempo con tratamiento antirretroviral, esquema antirretroviral recibido.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos:

Grupo 1: Pacientes con alguna alteración bien sea lipodistrofia, alteración de lípidos y/o glicemia.

Grupo 2: Pacientes sin ninguna alteración.

Los resultados se presentaron con la media y desviación estándar para las variables cuantitativas y con valores absolutos y porcentuales en caso de variables cualitativas. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de Chi cuadrado de Pearson y la prueba de distribución "t" de Student con nivel de confianza de 95 % para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 103 pacientes, que representan el 75 % de los pacientes activos con tratamiento ARV, de los cuales, 44 (42,72 %) presentaron alguna alteración bien sea del perfil de lípidos y/o lipodistrofia, mientras que 59 pacientes (57,28 %) no presentaron ninguna alteración. Ningún paciente presentó elevación de glicemia. Ver Figura 1.

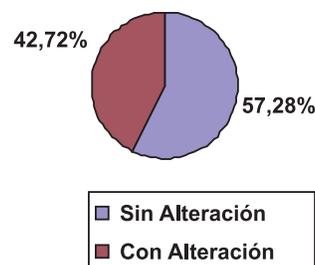


Figura 1. Distribución de pacientes con y sin alteraciones metabólicas.

La edad promedio de los pacientes, al momento de la alteración fue $6,87 \pm 3,7$ años, mientras que la edad de los pacientes que no presentaron alteración fue en promedio $7,92 \pm 3,64$ años.

En el grupo que presentó alguna alteración, en relación con la distribución por sexo, 25/44 pacientes (56,81 %) eran del sexo femenino y 19/44 (43,18 %) del sexo masculino. En el grupo que no presentó alteración 30/59 pacientes (50,85 %) eran del sexo femenino y 29/59 (49,15 %) del masculino.

En relación al mecanismo de transmisión de la infección VIH, en el grupo con alguna alteración del perfil de lípidos y/o lipodistrofia 37/44 pacientes (84,09 %) fueron de transmisión vertical, 5/44 (11,36 %) horizontal y 2/44 pacientes (4,55 %) de mecanismo de transmisión desconocido. En el grupo de pacientes sin alteración 46/59 (77,97 %) presentaron transmisión vertical, 10/59 pacientes (16,95 %) horizontal y 3/59 (5,08 %) desconocida.

El tiempo total de tratamiento con antirretrovirales en el grupo de paciente que presentó alteración fue $5,38 \pm 2,35$ años mientras que en el grupo sin ninguna alteración fue $4,29 \pm 2,27$ años, evidenciándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($P < 0,05$). Ver Figura 2

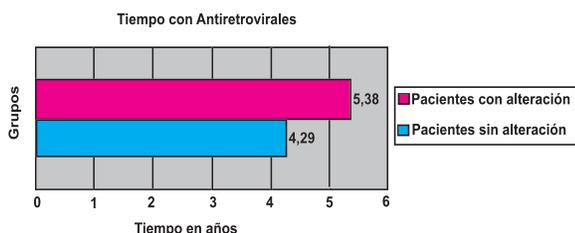


Figura 2. Tiempo con antirretrovirales.

Del total de pacientes evaluados 10/103 (9,71 %) presentaron lipodistrofia, 3/10 (30 %) presentaron lipoatrofia, 1/10 (10 %) presentó lipohipertrofia y 6/10 pacientes (60 %) presentaron tanto lipoatrofia con lipohipertrofia de algún segmento corporal (Tabla 1 y Tabla 2). De los 10 pacientes con lipodistrofia, las regiones corporales comprometidas fueron: lipoatrofia de región facial 8 (80 %), 7 (70 %) en miembros superiores, 7 (70 %) en miembros inferiores y 4 (40 %) en región glútea. Adicionalmente 7/10 pacientes (70 %) presentaron acumulación grasa o lipohipertrofia en región abdominal, 1/10 (10 %) en tórax anterior y 1/10 (10 %) en región dorsal superior.

Tabla 1
Distribución de paciente con lipodistrofia

Lipodistrofia	Nº pacientes	Porcentaje
Con lipodistrofia	10	9,71
Sin lipodistrofia	93	90,29
Total	103	100

Tabla 2
Presencia de lipoatrofia e lipohipertrofia en pacientes con lipodistrofia

Lipodistrofia	Nº pacientes	Porcentaje
Lipoatrofia	3	30
Lipohipertrofia	1	10
Lipoatrofia e Lipohipertrofia	6	60
Total	10	100

La edad promedio de los pacientes que presentaron lipodistrofia fue $9,30 \pm 2,37$ años.

De los 10 pacientes en los que se evidenció lipodistrofia 6 (60 %) eran del sexo femenino y 4 (40 %) del masculino.

De los pacientes con lipodistrofia 9 (90 %) adquirieron la infección VIH por transmisión vertical y 1 (10 %) horizontal.

Al comparar la presencia de lipodistrofia con el tratamiento ARV recibido, se evidenció que 90 % (9/10) pacientes con lipodistrofia recibieron esquemas de antirretrovirales con IP. De los pacientes que no presentaron lipodistrofia, 87,10 % (81/93) recibieron esquemas de terapia antirretrovirales con IP. Diferencia no estadísticamente significativa ($P > 0,05$). Tabla 3.

Tabla 3
Presencia o no de lipodistrofia y esquema de tratamiento antirretroviral

Esquema antirretroviral	Con lipodistrofia		Sin lipodistrofia		Total	
	N	%	N	%	N	%
Con IP	9	90	81	87,10	90	87,38
Sin IP	1	10	12	12,90	13	12,62
Total	10	100	93	100	103	100

$P > 0,05$. (No significativo).

El 60 % (6/10) de los pacientes con lipodistrofia presentaron alteración de lípidos. Tres pacientes (50 %) hipertrigliceridemia y 3/6 (50 %) hipercolesterolemia. Al comparar la presencia de alteración del perfil de lípidos en paciente con lipodistrofia y sin lipodistrofia no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$). Tabla 4.

Tabla 4

Presencia de lipodistrofia y alteración del perfil de lípidos

Alteración de lípidos	Con lipodistrofia		Sin lipodistrofia		Total	
	N	%	N	%	N	%
Con alteración	6	60	34	36,56	40	38,83
Sin alteración	4	40	59	63,44	63	61,17
Total	10	100	93	100	103	100

$P > 0,05$. (no significativo).

Del total de pacientes evaluados, 38,83 % (40/103) presentaron alteraciones del perfil de lípidos. De estos 40 pacientes con alteración del perfil de lípidos de los cuales 38 (95 %) recibían terapia ARV con IP. La relación entre los pacientes con alteración del perfil de lípidos y terapia ARV con IP no mostró diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$). Tabla 4 y 5.

Tabla 5

Alteración del perfil de lípidos y esquema antirretroviral

Esquema antirretroviral	Con alteración lipídica		Sin alteración lipídica		Total	
	N	%	N	%	N	%
Con IP	38	95	52	82,54	90	87,38
Sin IP	2	5	11	17,46	13	12,62
Total	40	100	63	100	103	100

$P > 0,05$. No significativa.

Como se muestra en la Tabla 6, de los pacientes que presentaron alteración del perfil de lípidos, 47,50 % (19/40) presentaron hipertrigliceridemia, 22,5 % (9/40) hipercolesterolemia y 30 % (12/40) presentaron elevación de triglicéridos y colesterol. Entre otras alteraciones que acompañan al perfil de lípidos, se evidenció elevación de LDL, presente en el 37,5 % (15/40) pacientes.

Tabla 6

Pacientes con alteración del perfil de lípidos

Alteración de lípidos	Nº de pacientes	Porcentaje
Triglicéridos	19	47,50
Colesterol	9	22,50
Triglicéridos y colesterol	12	30,00
Total	40	100

El esquema de ARV más utilizado al momento de la alteración bien sea alteración del perfil de lípidos y/o lipodistrofia fue estavudina, didanosina y nelfinavir 14/44 (31,82 %) y el IP más utilizado fue nelfinavir 24/44 (54,54 %).

De los pacientes que presentaron lipodistrofia y recibían IP 9/10 (90 %), 6/9 (66,66 %) recibieron nelfinavir y 3/9 (33,33 %) lopinavir/ritonavir. Todos los pacientes con lipodistrofia recibían estavudina como parte de su esquema de tratamiento para el momento del diagnóstico.

DISCUSIÓN

Con el advenimiento de las nuevas terapias farmacológicas como la terapia ARV de alta eficacia, el cuidado y manejo de los niños con infección VIH ha cambiado dramáticamente. Si bien se ha reducido significativamente la morbilidad y mortalidad producto de la progresión de la enfermedad, se considera que un tratamiento ARV de por vida conlleva a la mayor posibilidad de aparición de efectos adversos relacionados, entre ellos alteraciones metabólicas (1-10).

Las alteraciones metabólicas en pacientes adultos con infección VIH en tratamiento ARV de alta eficacia han sido descritas con mayor amplitud, en adultos que en niños. En el grupo estudiado, 42,72 % de 103 pacientes pediátricos con infección VIH presentaron alguna alteración metabólica bien sea alteración de lípidos como lipodistrofia.

Por otro lado, ningún paciente presentó hiperglicemia, al igual que lo reportado en un estudio pediátrico de 39 pacientes (9), alteración que si fue reportada en pacientes adultos tratados con antirretrovirales en un 3 % a 17 % (13). Sin embargo, la ausencia de hiperglicemia no descarta la presencia de resistencia a la insulina, la cual puede ser asintomática, por lo que debería realizarse test de tolerancia glucosada para descartar esta entidad. En adultos esta alteración puede conllevar a aterosclerosis temprana, mientras que en niños la asociación entre

resistencia a la insulina por ARV y aterosclerosis esta poco definida (2,13).

Al comparar el tiempo total con ARV en los pacientes con alguna alteración metabólica (alteración de lípidos y/o lipodistrofia) y sin alteración se evidencia que el tiempo con ARV en los pacientes con alguna alteración fue mayor, mostrando diferencia estadísticamente significativa, al igual que lo reportado por diferentes series en adultos, donde el tiempo con ARV, en particular IP, es considerado uno de los factores involucrados en la ocurrencia de estas alteraciones (2-10). Por otra parte, en tres reportes de pacientes pediátricos no se encontró diferencia en la duración la terapia ARV entre los pacientes con lipodistrofia y dislipidemia y los pacientes sin alteraciones, diferencia explicada según Amaya y col. por lo pequeña de la muestra por ellos estudiada (3).

La presencia de lipodistrofia en niños con infección VIH ha sido reportada recientemente (3,9,10,13). En nuestro estudio 9,71 % de los pacientes en tratamiento con ARV presentaron lipodistrofia, reportándose en diferentes estudios cifras entre 1 y 33 %. guideline04 En orden de frecuencia los cambios morfológicos en pacientes con lipodistrofia han sido descritos como pérdida periférica de tejido adiposo (lipoatrofia), aumento del tejido adiposo central (lipohipertrofia) o ambas figuras (9). Mientras que en el presente estudio la presencia tanto de lipoatrofia como lipohipertrofia fue lo más frecuentemente encontrado (60 % de los pacientes con lipodistrofia).

La lipodistrofia se presentó en mayor promedio en pacientes escolares y adolescentes, al igual que lo reportado en diferentes estudios (3,13). Dicha distribución podría explicarse por el tiempo con tratamiento de estos pacientes, aunado a que el 90 % de ellos adquirieron la infección por VIH de manera vertical.

La elevación del colesterol y triglicéridos, ha sido observado en niños con cambios en la distribución del tejido adiposo en algunas series pequeñas en población pediátrica (9,13). En el presente estudio, al igual que lo descrito en dichas series, el 60 % de los pacientes con lipodistrofia mostraron alteración de lípidos, sin embargo, este hallazgo no mostró correlación significativa.

La lipodistrofia ha sido asociada con el uso de IP y de análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (2-10,13,15). El 90 % de los niños con lipodistrofia recibieron esquemas de tratamiento con IP y todos los pacientes con lipodistrofia recibían, además, esquemas combinados que incluían estavudina, análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa

asociado a lipodistrofia. Sin embargo, no se encontró relación significativa entre la administración específica de IP y la presencia de lipodistrofia, probablemente en relación al tamaño de la muestra.

Las alteraciones del metabolismo de lípidos han sido comúnmente reportadas en adultos con infección por VIH, bien sea como parte de la lipodistrofia o como una entidad aislada. En pacientes pediátricos los estudios no son muy extensos, describiéndose un 31 % de alteraciones lipídicas (9). Del total de pacientes evaluados, 38,83 % presentaron alteraciones del perfil de lípidos y de ellos 95 % recibían terapia ARV de alta eficacia con IP, los cuales parecieran estar implicados en la patogenia de estas alteraciones (2-10,13,15). Sin embargo, no se evidenció relación significativa entre las alteraciones del perfil de lípidos y el tratamiento con IP. A pesar que la muestra evaluada es una de las más numerosas en estudios pediátricos, probablemente se necesiten series más extensas y a largo plazo, como las evaluadas en adultos, para obtener resultados concluyentes.

A diferencia del adulto, las consecuencias a largo plazo de la lipodistrofia en niños son desconocidas, al igual que no hay estudios que documenten incremento del riesgo a muerte prematura en pacientes pediátricos con elevación del colesterol (13,16-19). Sin embargo, la alteración del perfil lipídico en pacientes pediátricos con infección VIH, si se relaciona con el aumento del riesgo a presentar prematuramente, enfermedad cardiovascular y además, la lipodistrofia representa un estigma importante para el paciente con infección VIH, más aún en etapas del desarrollo tan sensibles como lo son la pubertad y adolescencia, lo que podría generar rechazo al tratamiento ARV. Son estas las razones que deben mantener vigilantes a los médicos que cuidan de los pacientes pediátricos con infección VIH en el control y tratamiento de dichas alteraciones, y podrían sugerir la idea de realizar suspensiones programadas de tratamiento en aquellos pacientes cuyas condiciones lo permitan.

REFERENCIAS

1. Enanoria W, Saha S, Colord J. Treatment outcomes alter highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(7).
2. Martínez E, Gatell J. Síndrome de lipodistrofia En Personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana Tipo 1. Servicio de Infecciones. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Hospital Clínic de Barcelona – España. 2001.

3. Amaya R, Kozinetz C, Momeans A, Schwarzwald H, Kline M. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:405-410.
4. Nielsen K. Management of Dyslipidemias in HIV-Infected Children on HAART. *Medscape HIV/AIDS* [serie online] 2004 [Fecha de acceso 05 de octubre de 2004]; 10(2): [3 láminas]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/489201>.
5. Petit J, Duong M, Duvillard L, Florentin E, Portier H, Lizard G, et al. LDL-Receptor Expression en HIV-infected patients: Relations to antiretroviral therapy, hormonal status, and presence of lipodystrophy. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(5):354-359.
6. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):4845-4856.
7. Stein J, Wu Y, Kawabata H, Iloeje U. Increased use of lipid-lowering therapy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am J Cardiol* [serie online] 2003 [Fecha de acceso 05 de Octubre de 2004]; 92(3): [9 láminas]. Disponible en: <http://home.mdconsult.com/das/article/body/42794065-jorg=journal&source=MI&sp=1...>
8. Kotler D. Lipodystrophy and metabolic abnormalities: Some movement but no solutions. *J Parent Enteral Nutr*. 2000;24:53-55.
9. Ethan L, McComsey G. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;22(1):77-85.
10. Wedekind C, Pugatch D. Lipodistrofia syndrome in children infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2001;21(7):861-866.
11. Stenzel M, Carpenter Ch. The management of clinical complications of antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin Nor Am*. 2000;14(4).
12. Dubé M, Stein J, Aberg J, Fichtenbaum C, Gerber J, Tashima K, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-Infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease society of America and the adult AIDS Clinical Trials Group. *CID*. 2003;37:613-627.
13. Working Group on Antiretroviral therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV Infection. Supplement III: Pediatric Adverse Drug Events. <http://AIDSinfo.nih.gov>. (30 noviembre 2004).
14. Currier J. Metabolic Complications of Antiretroviral Therapy and HIV Infection. *HIV/AIDS Annual Update* 2001.
15. Schambelan M, Benson C, Carr A, Currier J, Dubé M, Gerber J, et al. Management of metabolic complications Associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an international AIDS Society-USA Panel. *JAIDS* 2002;31(3):258-275.
16. Kannel W, Giordano M. Long-Term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of dyslipidemia. *The American College of Cardiology* [serie online] 2004 [Fecha de acceso 05 de octubre de 2004]; 94(7): [11 láminas]. Disponible en: [http://home.mdconsult.com/das/article/body/42794065-jorg=journal&source=MI&sp=1....](http://home.mdconsult.com/das/article/body/42794065-jorg=journal&source=MI&sp=1...)
17. Fantoni M, Del Borgo C, Autore C, Barbaro G. Metabolic disorders and cardiovascular risk in HIV-infected patients treated with antiretroviral agents. *Ital Heart J*. 2002;3(5):294-299.
18. De Gaetano K, Rabagliati R, Iacoviello L, Cuda R. HIV Infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: Current perspectives. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(4).
19. Garg A, Misra A. Lipodystrophies: Rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metabolism J*. 2004;33(2).